



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs prédictifs de rémission précoce versus tardive du diabète après
chirurgie bariatrique chez 471 patients au CHRU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2018 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Emeline Ranson

JURY

Président :

Madame le Professeur Vantighem

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pattou

Madame le Docteur Verkindt

Madame le Docteur Baudoux

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Fontaine

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

%EWL:	Pourcentage de perte d'excès de poids ou d'IMC
ABOS :	Atlas biologique de l'obésité sévère
ADA :	American diabetes association
ADO :	Anti-diabétique oral ou injectable non insulinique
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AG :	Anneau gastrique
AGB :	Anneau gastrique ajustable
ALAT :	Alanine amino-transférase
ASAT :	Aspartame amino-transférase
ATCD :	Antécédent
AUC :	Aire sous la courbe
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BH :	Bilan hépatique
BPD/DS :	Dérivation bilio-pancréatique
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
DIO :	Index de disposition orale
DPPIV :	Di-peptidyl-peptidase IV
ET :	Ecart type
GAJ :	Glycémie à jeun
Gamma GT :	Gamma glutamyl-transférase
GBP :	Gastric bypass
GLP1 :	Glucagon like peptide 1
Hba1c :	Hémoglobine glyquée
HDL :	High density lipoprotein
HOMA :	Homeostasis model assessment
HPO :	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HR :	Hazard ratio
IGI :	Index insulino-génique
IMC :	Indice de masse corporelle

IMS :	Individualized metabolic surgery
IQ :	Intervalle interquartile
LDL :	Low density lipoprotein
M0 :	Bilan pré-opératoire
M12 :	Bilan à 12 mois post-opératoire
M3 :	Bilan à 3 mois post-opératoire
Méd :	Médiane
Moy :	Moyenne
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OR :	Odds ratio
ROC :	Receiver operating characteristic
RR :	Risque relatif
RYGB :	Gastric bypass roux-en-Y
SAS :	Syndrome d'apnées du sommeil
Se :	Sensibilité
SG :	Sleeve gastrectomie
SOS :	Swedish obese subjects
Sp :	Spécificité
T30 :	A 30 minutes de l'HPO
T120 :	A 120 minutes de l'HPO
TAD :	Tension artérielle diastolique
TAS :	Tension artérielle systolique
TH :	Tour de hanche
TT :	Tour de taille
VPN :	Valeur prédictive négative
VPP :	Valeur prédictive positive

Table des matières

Introduction	1
Matériel et méthode	17
1. Type étude	17
2. Critères d'inclusion et non inclusion	17
3. Population	18
4. Recueil de données.....	20
5. Constitution des groupes de patients	24
6. Analyses statistiques.....	24
Résultats	26
1. Description de la population	26
a. Au bilan pré-opératoire M0.....	26
b. Au bilan à 3 mois post-opératoire M3.....	34
c. Au bilan à 12 mois post-opératoire M12.....	41
2. Description analytique des groupes 1, 2 et 3	52
3. Description analytique des groupes 1 et 2	56
4. Description analytique des groupes 1 et 2+3	61
5. Description analytique des groupes 2 et 3	65
Discussion.....	69
Conclusion	89
Bibliographie	90
Liste des figures	101
Liste des tableaux	103
Annexes	105
Annexe 1 : Scores prédictifs de rémission du diabète après chirurgie bariatrique	105
Annexe 2 : Calcul des index d'insulino-sécrétion, insulino-sensibilité, index intégré (70)	108

Annexe 3 : Calcul du score de prédiction de rémission à M3, M12 et absence de rémission à M12.....	109
Annexe 4 : Courbes de ROC des seuils établis en analyse univariée des patients en rémission à 3 mois et des patients en rémission à 12 mois.....	110
Annexe 5 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et en rémission à M12 (groupe 2) en analyse univariée après ajustement sur le type de chirurgie	114
Annexe 6 : Calcul du score de prédiction de rémission à M3 et M12	115
Annexe 7 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et non en rémission à M3 (groupe 2+3) en analyse univariée après ajustement sur le type de chirurgie	116
Annexe 8 : Courbes de ROC des seuils établis en analyse univariée des patients en rémission à 3 mois et des patients sans rémission à 3 mois	117
Annexe 9 : Calcul du score de prédiction de rémission à M3 et non rémission à M3.....	122
Annexe 10 : Comparaison des patients en rémission à M12 (groupe 2) et non en rémission à M12 (groupe 3) en analyse univariée après ajustement sur le type de chirurgie	123
Annexe 11 : Evolution de l'IMC des groupes 2 et 3 au cours des différents bilans	124
Annexe 12 : Evolution de l'hémoglobine glyquée des groupes 2 et 3 au cours des différents bilans.....	125
Annexe 13 : Courbes de ROC des seuils établis en analyse univariée des patients en rémission à 12 mois et des patients sans rémission à 12 mois	126
Annexe 14 : Calcul du score de prédiction de rémission à M12 et non rémission à M12.....	130

Introduction

La chirurgie bariatrique (chirurgie de l'obésité) est en plein essor ces dernières années. En France, le recours à la chirurgie bariatrique a été multiplié par 2.5 entre 2005 et 2011 (la sleeve gastrectomie - SG - et le gastric bypass - GBP - étant les procédures les plus fréquentes en 2011) (1), et par 2.7 entre 2008 et 2014, soit 45 474 patients opérés en 2014, 60.6% d'une SG, 30% d'un GBP, 9.2% d'un anneau gastrique (AG). Dans le monde en 2013, la France se positionne en 3^{ème} position, après les Etats-Unis et le Canada (2) (pour un total de 468 609 procédures dans le monde, dont 154 276 aux Etats Unis et Canada, 125 185 en Europe (3)). Sur le plan régional, le taux de recours à la chirurgie bariatrique est le plus élevé dans les régions sud de la France (9.1 procédures pour 10 000 personnes en Provence Alpes Côte d'Azur), en Bourgogne (12.5 pour 10 000), en île de France (7.7 pour 10 000) et dans le Nord Pas de Calais (9 pour 10 000) (2).

Cette chirurgie permet de prendre en charge l'une des maladies chroniques du 21^{ème} siècle qu'est l'obésité. Il s'agit d'un excès de masse grasse, définie en clinique par l'indice de masse corporelle (IMC = rapport du poids en kilogramme sur la taille en mètre au carré)(4). L'organisation mondiale de la santé (OMS) la divise en 3 classes : classe I ($30 < \text{IMC} < 34.99 \text{ kg/m}^2$), classe II ($35 < \text{IMC} < 39.99 \text{ kg/m}^2$) et classe III ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). En 2014, l'OMS rapporte 1.9 milliard d'adultes en surpoids ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$) dans le monde, dont 600 millions en obésité (5). En France, en 2012, 32.3% de la population est en surpoids et 15% est en obésité, la prévalence la plus importante étant de 21.8% dans le Nord Pas de Calais (6). En 2015, 49% des adultes français sont en surpoids ou obèses, et la prévalence de l'obésité représente 17.2%. Cette prévalence augmente avec l'âge (mais reste stable dès 40 ans chez les femmes), avec

notamment 68.1% des hommes âgés de 55 à 74 ans en surpoids ou obèses et 49.8% des femmes. Cette évolution est stable depuis 2006 (5).

L'obésité a des conséquences sur la santé, d'où l'importance de sa prise en charge. En effet, même si Flegal rapporte, dans son travail sur la mortalité en 2000 aux Etats-Unis, que l'obésité et l'IMC inférieur à 18.5 kg/m² sont associés à un risque de décès accru en comparaison à la catégorie d'IMC normal (18.5-25) mais que le surpoids n'est pas associé à un excès de mortalité (7), la plupart des autres études rapportent une augmentation du risque de mortalité dès l'IMC > 25 kg/m². Notamment, une étude d'un peu plus d'un demi-million d'américains âgés de 50 à 71 ans de 1995 à 2005 a mis en évidence une augmentation du risque de décès dans les catégories les plus hautes d'IMC, avec une association entre le risque de décès et le surpoids et l'obésité chez les patients sains n'ayant jamais fumé (le risque de décès passant de 20 à 40% chez le patient en surpoids et augmentant de 2 à 3 fois chez le patient obèse)(8). L'analyse de 19 études prospectives en 2010 par Berrington de Gonzales a permis, sur une moyenne de suivi de 10 ans, de constater une augmentation du risque de décès (toutes causes confondues) chez des patients n'ayant jamais fumé, dès l'instant où le patient est en surpoids, avec une association d'autant plus importante que l'IMC est élevé (Hazard Ratio HR à 1.13 pour les patientes en surpoids par rapport à un IMC compris entre 22.5 et 24.9, HR à 1.44 pour les obésités de grade 1, HR à 1.88 pour les obésités de grade 2, HR à 2.51 pour les obésités de grade 3)(9). Cette relation entre surpoids/obésité et mortalité est en partie liée à l'association au risque de cancer. Il a été effectivement rapporté dans plusieurs études qu'il existe un lien entre l'IMC et la survenue de cancer. En 2012, 3.6% des nouveaux cancers au niveau mondial chez l'adulte et 13% des cancers liés à l'obésité étaient attribuables à un IMC élevé. Chez la femme, les cancers de l'utérus, du

sein (en période post-ménopausique) et du colon représentaient 73% des cancers liés à un IMC élevé, alors que chez l'homme les cancers du rein et du colon représentaient 66% de ces cancers (10). L'étude d'une cohorte de 5.24 millions d'adultes au Royaume-Uni en 2006 (11) a permis d'établir une association entre l'augmentation de l'IMC et la survenue de cancer, tout comme la méta-analyse de Renehan en 2008 (12). Ainsi, une augmentation d'IMC de 5 kg/m² est associée à un risque de cancer de l'utérus avec un HR de 1.62 (11), de cancer de la vésicule biliaire (HR 1.13 (11), risque relatif (RR) chez la femme 1.59 (12)), de cancer du rein (HR 1.25 (11), RR chez l'homme 1.24, chez la femme 1.34 (12)), de cancer du colon (RR chez l'homme 1.24 (12)). Ainsi, 41 % des cancers de l'utérus et plus de 10% des cancers de la vésicule biliaire, du rein, du foie et du colon sont liés à un excès de poids(11). Outre les cancers, c'est également par la survenue d'une pathologie cardio-vasculaire que l'excès de poids est lié à une augmentation de la mortalité. L'étude Framingham, ayant suivi des patients âgés de 35 à 75 ans pendant 44 ans, a mis en évidence une association entre la survenue d'une hypertension artérielle et la présence d'un surpoids (RR 1.46 pour l'homme, 1.75 pour la femme), entre la survenue d'une pathologie cardio-vasculaire (angor, infarctus du myocarde, coronaropathie, accident vasculaire cérébral) et le surpoids (RR 1.21 pour l'homme, 1.20 pour la femme) et l'obésité (RR 1.46 pour l'homme, 1.64 pour la femme) (13). Une méta-analyse réalisée sur 95 cohortes, soit 1.2 million de personnes, rapporte les mêmes résultats en ce qui concerne la coronaropathie, avec une indication sur l'absence de différence significative entre les sexes) (14).

L'excès de poids prédispose également au trouble de la tolérance glucidique (15). Le sondage ECODIA, réalisé en 1999 en France sur plus de 4000 diabétiques de type 2, rapportait en effet 42% d'obésité (16). En 2012, une

enquête nationale retrouvait 3 fois plus de patients diabétiques traités ou sous règles diététiques en cas de surpoids et 7 fois plus en cas d'obésité (6), tandis que 90% des patients diabétiques de type 2 (représentant 85 à 95% des 2.5 millions de diabétiques de l'étude) au Royaume-Uni sont obèses ou en surpoids (15). Une étude Européenne précise que la prise de poids au début de la vie d'adulte (25-40 ans) est associée à un plus haut risque de diabète (1.5 fois pour les hommes, 4.3 fois pour les femmes) que ceux ayant un poids stable ou une prise de poids plus tardive (17). En 2010, le nombre de patients diabétiques dans le monde est estimé à 6.2% (18), et en 2013, ils sont 382 millions, soit 8.3% de la population mondiale (7.5% de la population française, 10.9 % aux Etats Unis), avec une prévision de 592 millions en 2035 (soit 10.1% de la population mondiale, 8.2% en France, 11.6% aux Etats-Unis)(19). En 2015, en France, on estime les patients diabétiques traités pharmacologiquement à 5% de la population (soit une augmentation de 2.1% par an entre 2010 et 2015), avec une prévalence plus importante chez l'homme (6.1%) que chez les femmes (4.2%), et une prévalence en augmentation avec l'âge, tout comme l'IMC, se manifestant par un pic de diabète entre 80 et 84 ans chez les femmes et entre 70 et 79 ans chez les hommes (Figure 1) (20).

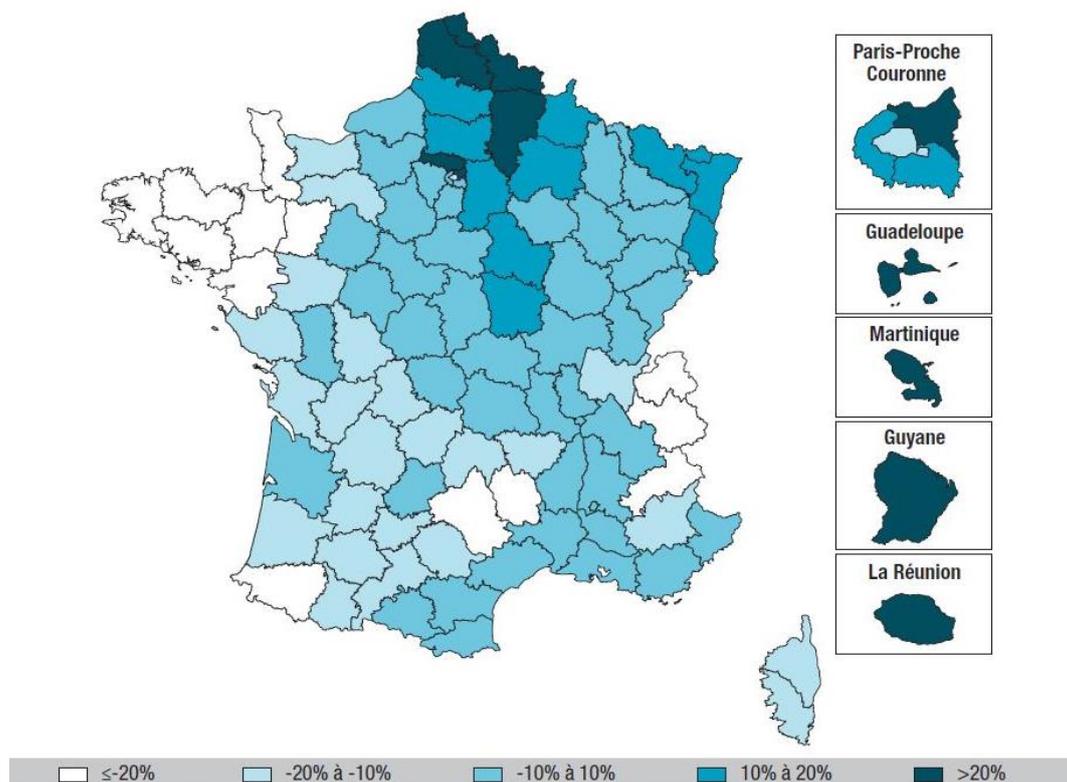


Figure 1 : Répartition de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2015 (20)

Le diabète de type 2, tout comme l'obésité, est une maladie chronique ayant des conséquences sur la santé, et notamment sur le cœur, d'où l'importance du dépistage des complications macro et micro-angiopathiques. Il est défini par l'ADA par la présence d'une hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 6.5% ou une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/L (7 mmol/L), ou une glycémie 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g de glucose) supérieure ou égale à 2 g/L (11.1 mmol/L) ou une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée associée à des signes typiques d'hyperglycémie (21). L'analyse de 24 cohortes sur 161 214 personnes, dont 4873 diabétiques, par Woodward a permis de montrer l'association entre le diabète et la survenue d'une maladie cardio-vasculaire fatale (HR 1.97), la survenue d'une coronaropathie et d'un AVC fatal (HR

similaire)(22). Une méta-analyse de 64 cohortes (858 507 patients) conforte cette association, avec un RR de coronaropathie chez un patient diabétique de 2.82 chez la femme par rapport à un non diabétique, et 2.16 chez l'homme (23). Aussi, de même que l'obésité, le diabète est associé à un risque accru de cancer. En effet, Vigneri, en 2009, rapporte un lien entre diabète et cancer, avec un RR de l'ordre de 2 pour le cancer hépatique, pancréatique et de l'endomètre, et un RR de 1.2 à 1.5 pour le cancer colo-rectal, du sein et de la vessie (à noter néanmoins que le cancer de la prostate survient moins souvent chez le patient diabétique que chez le non diabétique)(24),(25). Par ailleurs, le taux de mortalité est augmenté chez les diabétiques, comme l'a montré cette étude de la mortalité chez les indiens d'Asie et les fidjiens. Lors de ce suivi sur 11 ans, le taux de mortalité était augmenté chez les diabétiques, avec un RR de 1.7 chez les hommes et 2 chez les femmes fidjiens, 4.2 chez les hommes et 3.2 chez les femmes indiens, par rapport aux personnes non diabétiques ; ce taux étant en partie lié à la survenue de pathologie cardio-vasculaire (62%, 66%, 54% et 58% chez les hommes et femmes, fidjiens et indiens respectivement)(26).

En raison de l'impact de l'obésité (et du diabète) sur la santé, il est nécessaire d'organiser une prise en charge adaptée, pluridisciplinaire et au long cours (4). En première intention, il s'agit de proposer une prise en charge médicale pluridisciplinaire. Néanmoins, plusieurs études ont montré l'efficacité supérieure de la chirurgie bariatrique sur la perte de poids par rapport à la prise en charge médicale, notamment l'étude SOS où la variation de poids moyenne était de 2% dans le groupe contrôle, contre 20 à 32% selon la technique chirurgicale (27). Les indications actuelles de la chirurgie bariatrique sont la présence d'une obésité de classe III ou de classe II avec des comorbidités pouvant être améliorées par la perte de poids (trouble métabolique, trouble

respiratoire restrictif, syndrome d'apnées du sommeil - SAS...), persistant malgré un traitement médical bien conduit pendant une période de 6 mois à 1 an (4). La chirurgie bariatrique a beaucoup évolué depuis sa création en 1952 en Suède par Henriksson (il s'agissait à l'époque de résection intestinale). De nos jours, elle se base sur 3 principes : la restriction alimentaire, la malabsorption alimentaire et la modification des signaux gérant la satiété. Les principales techniques sont l'AG, la SG, le GBP. La première technique consiste en la confection d'un compartiment gastrique d'environ 15 mL par l'intermédiaire d'un anneau de silicone (rempli de sérum physiologique ou produit de contraste) pouvant être gonflé ou dégonflé via un cathéter accessible par voie percutanée, sous contrôle radiographique ; il s'agit d'une méthode restrictive via le ralentissement du bol alimentaire, entraînant une satiété plus précoce. La SG est également une méthode restrictive, par la confection d'un manchon gastrique (calibrée par un tube de diamètre variable) avec gastrectomie partielle. Enfin, le GBP Roux-en-Y représente une méthode restrictive et malabsorptive, d'une part via la confection d'une poche gastrique proximale de 30 mL (le reste de l'estomac restant en place, borgne), d'autre part via l'anastomose gastro-jéjunale avec anse montée en « Y », correspondant à l'anse alimentaire, dont la longueur est dépendante du poids, mais restant inférieure à 2 mètres. (Figure 2) (28) (Il existe d'autres techniques chirurgicales, notamment la dérivation bilio-pancréatique, mais ces 3 techniques sont les plus fréquemment utilisées dans le monde, même si la tendance s'est modifiée entre le début des années 2000 et ces dernières années en ce qui concerne le choix de chirurgie). En effet, en 2008, en France, l'AG représentait 55.1% des recours à la chirurgie bariatrique et la SG représentait 16.9%, alors qu'en 2014, on note une augmentation du recours à la SG à 60.6% tandis qu'on assiste au déclin de l'AG qui ne représente plus que

9.2% (2). A l'échelle mondiale, nous retrouvons globalement les mêmes chiffres, avec néanmoins une majorité de GBP en 2013 (45%), suivi de près par la SG (37%), et enfin l'AG (10%) (Figure 3) (les chiffres au niveau européen sont similaires : 38%, 37% et 15% respectivement (Figure 4)(3)). A noter que dans le Nord Pas de Calais en 2014, la proportion d'AG était plus importante qu'au niveau national (10.8 à 32.3% versus 9.2%).

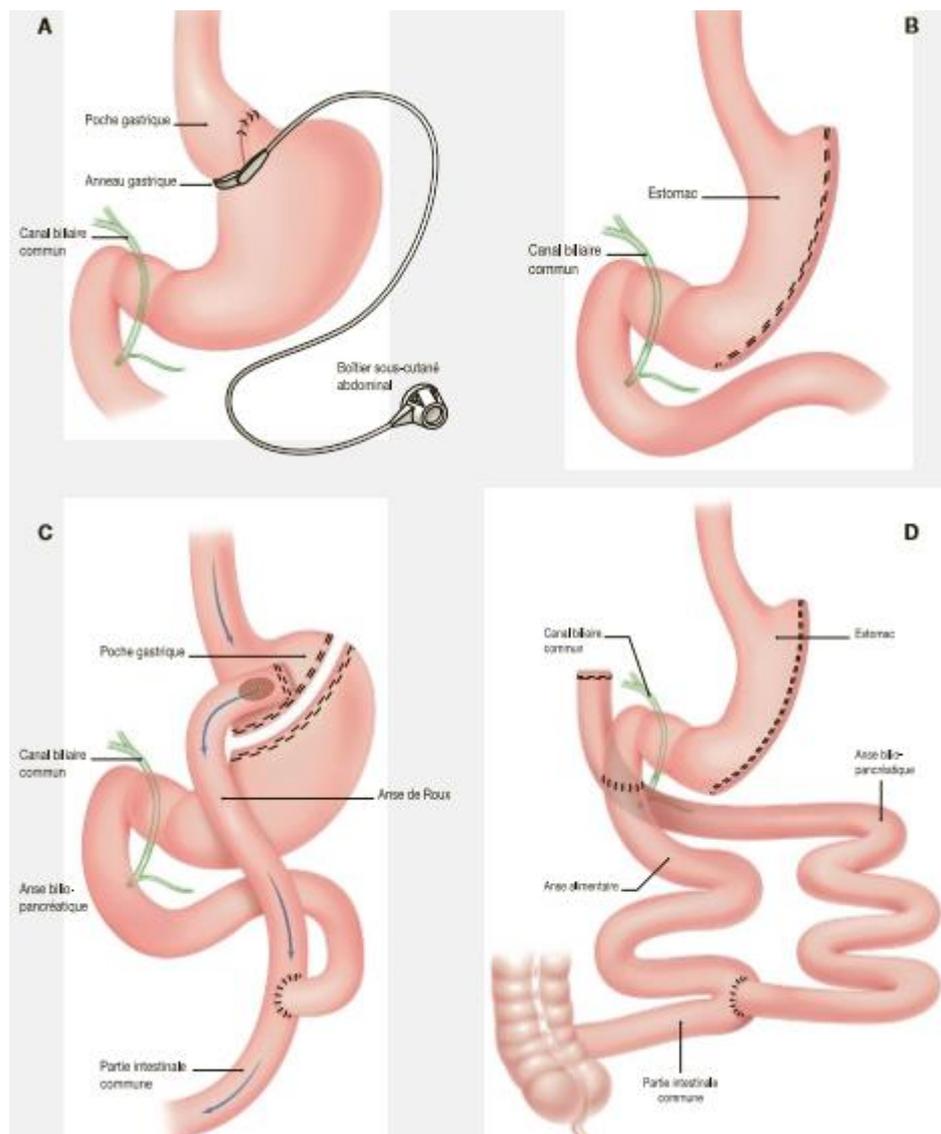


Figure 2 : Schématisation des principales techniques de chirurgie bariatrique. A : anneau gastrique ajustable ; B : sleeve gastrectomie ; C : gastric bypass roux-en-Y ; D : dérivation bilio-pancréatique (28)

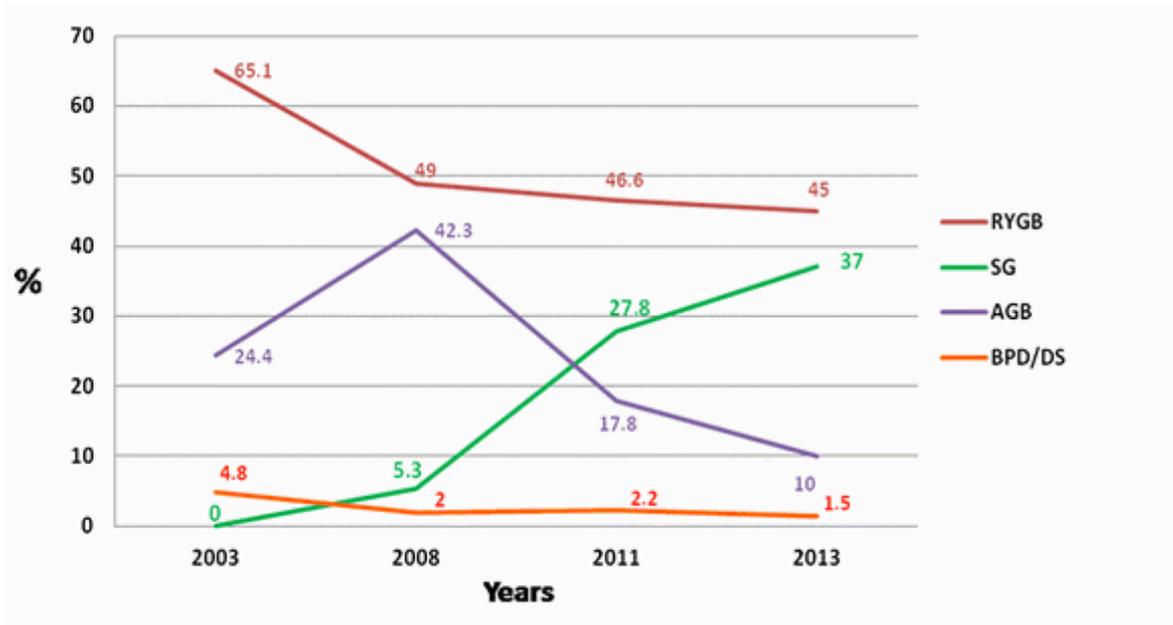


Figure 3: Evolution du pourcentage de recours aux différentes techniques de chirurgie bariatrique dans le monde entre 2003 et 2013. RYGB : gastrique bypass roux-en-Y. SG : sleeve gastrectomie ; AGB : anneau gastrique ajustable ; BPD/DS : dérivation bilio-pancréatique/duodenal switch (3)

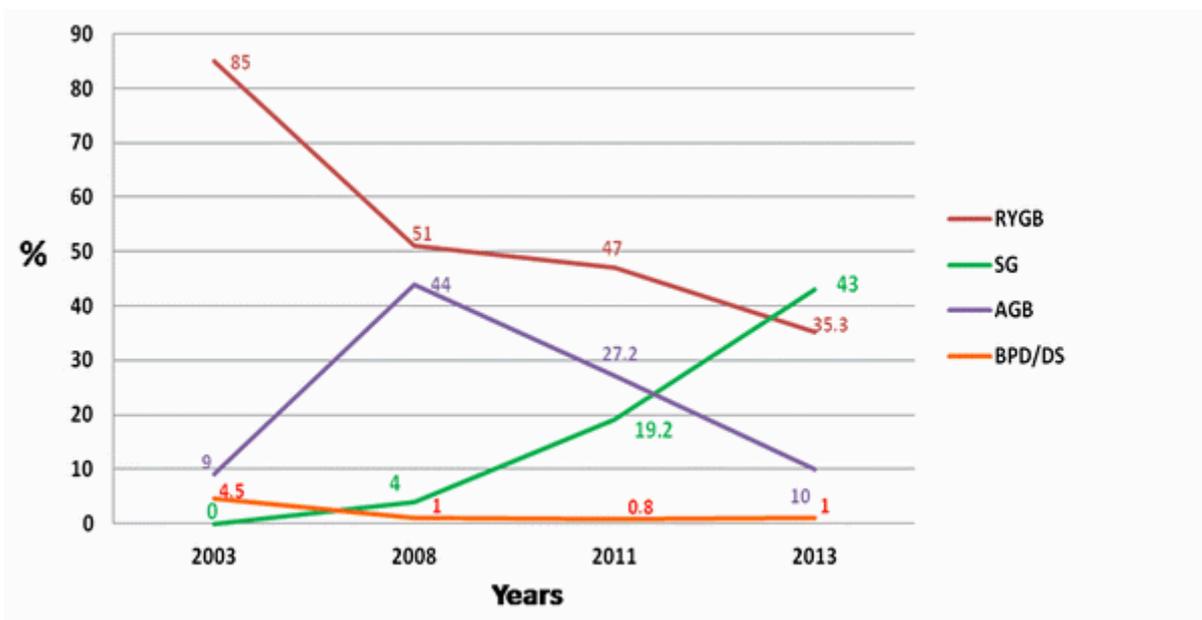


Figure 4 : Evolution du pourcentage de recours aux différentes techniques de chirurgie bariatrique en Europe entre 2003 et 2013. RYGB : gastric bypass roux-en-Y ; SG : sleeve gastrectomie ; AGB : anneau gastrique ajustable. BPD/DS : dérivation bilio-pancréatique (3)

Le choix de type de chirurgie est en fonction des comorbidités du patient, de l'objectif de perte de poids, et du souhait du patient. Il s'agit tout d'abord de vérifier l'absence de contre-indication à la chirurgie bariatrique, notamment la présence de pathologie mettant en jeu le pronostic vital à court terme, de contre-indication à l'anesthésie générale, de troubles sévères du comportement alimentaire, de troubles psychotiques non stabilisés et syndromes dépressifs sévères, de dépendance à l'alcool ou aux drogues, d'une incapacité à participer à un suivi médical prolongé et l'absence de prise en charge médicale antérieure (29). Il s'agit ensuite d'évaluer le rapport bénéfice/risque entre le type de chirurgie et la perte de poids envisagée. En effet, les complications per et post-opératoires sont rares mais elles existent. Dans la méta-analyse de Chang, comportant les études entre 2003 et 2012, le taux de mortalité péri-opératoire était de 0.08% et le taux de complications était de 17%, ce taux étant plus élevé pour le GBP (21%), et plus faible pour l'AG (13%) (30). La perte de poids engendrée par la chirurgie bariatrique dépend de la technique. Dans la méta-analyse de Chang (30), (Figure 5), l'AG représente la technique apportant la perte d'IMC la plus faible, tandis que le GBP entraîne la perte d'IMC la plus élevée à 1 an, puis il se positionne au 2^{ème} rang dès la 2^{ème} année post-opératoire après la SG. L'étude SOS compare quant à elle, entre autres, l'AG et le GBP, avec une supériorité de ce dernier en termes de pourcentage de perte de poids (32% à 1 à 2 ans versus 20%, 25% à 10 ans versus 14%, 27% à 15 ans versus 13%) (27) (Figure 6). La SG apporte une perte d'excès de poids plus importante que l'AG (36.30% versus 30.10% à 6 mois, 43.80% versus 34.60% à 1 an) (31), et la méta-analyse de Padwal rapporte une efficacité supérieure, dès la 1^{ère} année post-opératoire, en termes de variation d'IMC, de la SG sur le GBP (-10.1 versus - 9 kg/m²) (32),

tout comme l'étude de Karamanakos en 2008 (69.7% de perte d'excès de poids versus 60.5 %) (33), alors que Vidal, la même année, ne trouvait pas de différence significative sur la perte d'excès d'IMC entre ces 2 techniques (34). Il en résulte que la perte de poids est moindre pour l'AG que pour les 2 autres techniques qui elles-mêmes sont comparables.

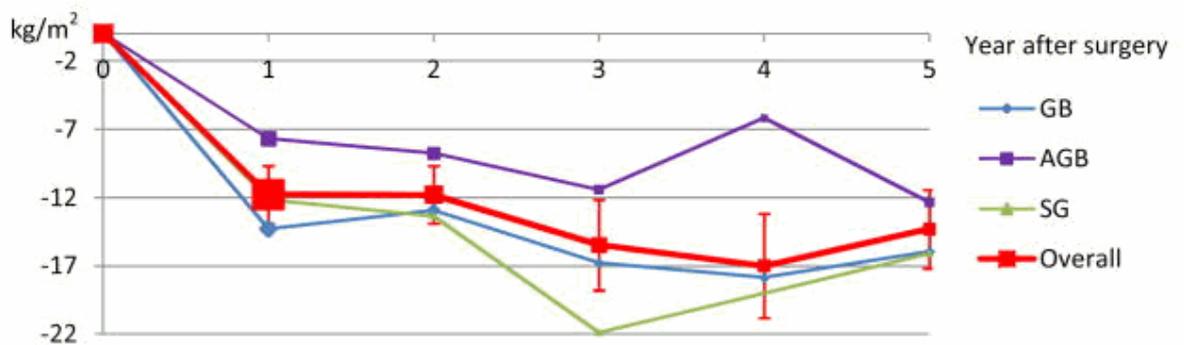


Figure 5 : Evolution de la perte d'IMC en fonction de la technique de chirurgie bariatrique. GB: gastric bypass ; AGB : anneau gastrique ajustable ; SG : sleeve gastrectomy (30)

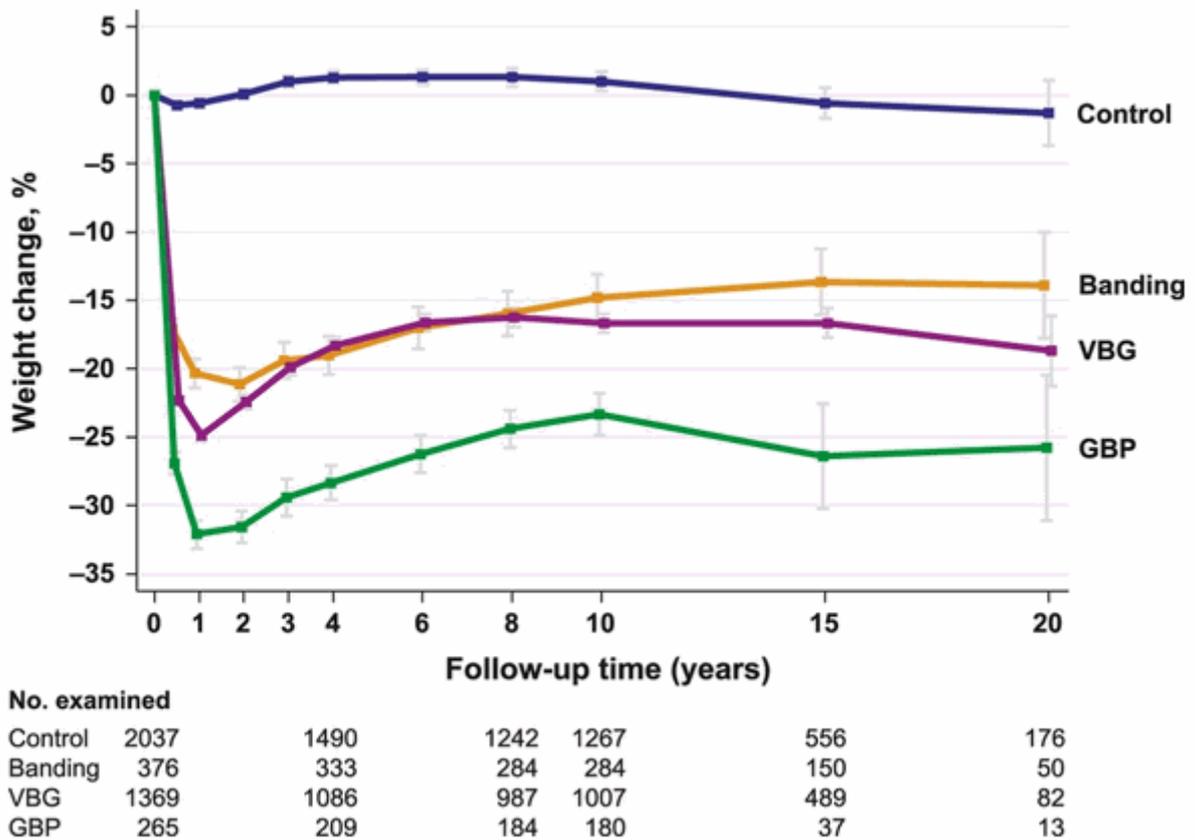


Figure 6 : Evolution du pourcentage de perte de poids en fonction de la technique de chirurgie bariatrique. Banding : anneau gastrique ; VBG : gastroplastie verticale calibrée ; GBP: gastric bypass (35)

Ainsi, la perte de poids engendrée par la chirurgie bariatrique permet une amélioration des comorbidités associées à l'obésité et de la survie. En effet, le taux de mortalité à moyen ou long terme est diminué chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique, de l'ordre de 40% : taux de mortalité à 5 ans à 6.4% chez les patients opérés (74% d'un GBP, 15% d'une SG, 10% d'un AG) contre 10.4% chez le groupe non opéré dans le travail de Arterburn, 13.8% à 10 ans versus 23.9% (36), soit un HR de 0.60 dans le travail d'Adams effectué sur uniquement des GBP (37). Nous constatons néanmoins un odds ratio (OR) plus faible dans l'étude SOS de Sjöström, de l'ordre de 0.76, probablement lié à la proportion plus importante de gastroplastie verticale calibrée (68%, 19 % d'AG,

13% de GBP)(27). Adams précise d'avantage l'origine de l'amélioration du taux de mortalité : il s'agit surtout d'une diminution du taux de mortalité liée au diabète (diminution de 92%), liée au cancer (diminution de 60%) et liée à une maladie coronarienne (diminution de 56%)(37). En effet, la chirurgie bariatrique permet une amélioration des comorbidités liées à l'excès de poids. Ainsi, l'incidence du cancer diminue significativement chez la femme, avec un HR de 0.58, dans l'étude SOS, tout comme l'incidence de l'infarctus du myocarde (HR 0.71 chez les hommes et femmes) et l'incidence des AVC (HR 0.66 chez les hommes et femmes)(35). La dyslipidémie est quant à elle améliorée dans 70% des cas, l'hypertension artérielle est résolue ou améliorée dans 76.5% des cas et le SAS est amélioré ou résolu dans 83.6% des cas dans la méta-analyse de Buchwald (38). Il existe une nette efficacité sur le diabète, avec un taux de rémission supérieur à 70% (72 % à 2 ans dans l'étude SOS (35), 76.8% dans la méta-analyse de Buchwald (38), 78.1% dans une seconde méta-analyse de Buchwald (39)).

De nombreuses études ont étudié la rémission du diabète et ont essayé de la prédire par des scores. Le taux de rémission dépend des études, variant en fonction de la définition de la rémission du diabète, du délai post-opératoire, du type de chirurgie évalué, de la population étudiée. Il est systématiquement supérieur au taux de rémission dans le cadre d'un traitement médical (de l'ordre de 30.4% à 15 ans versus 6.5% pour le traitement médical dans l'étude SOS publiée en 2014 (40). Malgré des chiffres variables, le taux de rémission est souvent le plus élevé dans le GBP (de 42% à 3 ans (41) à 91% (42)), suivi de la SG (de 37% à 3 ans (41) à 52.9% (43)) et enfin de l'AG (de 17% (44) à 73% (45)).

La majorité des études réalisées évaluaient la rémission du diabète à 1 an ou plus, quelques rares études évaluaient la rémission précoce (46). Le terme « rémission » pouvait concerner la rémission complète seule ou la rémission complète et partielle, dont les définitions variaient d'une étude à l'autre. La plupart de ces études recherchaient des facteurs prédictifs de rémission. Les facteurs prédictifs les plus fréquents étaient l'hémoglobine glyquée (46–53), l'ancienneté du diabète (46,47,49,51,52,54–58), la présence d'une insulinothérapie en pré-opératoire (46–49,54,57–59), le dosage du peptide C en pré-opératoire (47,49,53–55,57,59,60) et l'âge (46,49,50,53,57,61). Ensuite, il était question de l'IMC (48,49,51,55–57), la glycémie à jeun (48,49,51,58,59), le nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques (ADO) (46,51,58). Plus rarement, les études évoquaient le pourcentage de perte de poids ou d'excès de poids (ne pouvant être objectivement un facteur prédictif car ne pouvant être prédit en pré-opératoire)(53,61), le tour de taille (62), les complications micro ou macro-vasculaires du diabète (57), l'index insulino-génique (IGI), l'aire sous la courbe du peptide C, le rapport des aires sous la courbe du peptide C sur la glycémie (50), l'antécédent d'hypertension artérielle (48). D'autres études ont mis en place un score prédictif de rémission du diabète après chirurgie bariatrique. Il en existe 4 principaux : le ABCD Diabete Surgery Score (63) établi par Lee en 2013 sur 63 patients diabétiques ayant bénéficié d'un GBP, avec validation du score sur une cohorte de 176 patients (Annexe 1) (100% des patients ayant un score à 10 et 33% des patients ayant un score à 0 étaient en rémission à 1 an), - celui-ci ayant été modifié par Lee sur une cohorte de 85 patients diabétiques ayant eu une SG : ABCD score modifié (Annexe 1), (100% des patients ayant un score > 8 étaient en rémission, aucun patient n'ayant un score < 4 n'étaient en rémission) (43); le DiaRem score (Annexe 1) a été établi par Still en 2014, sur

une cohorte rétrospective de 690 patients ayant bénéficié d'un GBP, en considérant la rémission partielle et complète, son efficacité de prédiction se manifestant par une aire sous la courbe de ROC à 0.797 (88% des patients ayant un score entre 0 et 2 et 64% des patients ayant un score entre 3 et 7 étaient en rémission partielle ou complète, alors que 2 % des patients ayant un score entre 18 et 22 étaient en rémission partielle ou complète) (64); celui-ci a été modifié par Aron-Wisnewsky, en 2017, en advanced-DiaRem score (Annexe 1), se basant sur une cohorte rétrospective de 213 patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'un GBP, avec une aire sous la courbe de ROC meilleure que la précédente, à 0.911 (corrigeant ainsi les 8% mal classés par le DiaRem score sur cette cohorte)(65); le DiaBetter score (Annexe 1) a, quant à lui, été établi par Pucci en 2018 sur une cohorte rétrospective de 210 patients ayant bénéficié d'un GBP ou SG et sur une cohorte de validation de 173 patients, son aire sous la courbe de ROC étant de 0.867 (66); enfin, Aminian a établi en 2017 l'Individualized Metabolic Surgery IMS Score sur une cohorte de 659 patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'un GBP ou SG, puis validé sur une cohorte de 241 patients : ainsi, un score ≤ 25 était en faveur d'une amélioration du diabète (hémoglobine glyquée $< 6.5\%$) et un score > 95 n'était pas en faveur d'une rémission du diabète (67).

Nous n'avons pas retrouvé d'études comparant les patients ayant obtenu une rémission précoce du diabète après chirurgie bariatrique et ceux ayant obtenu une rémission plus tardive. Par ailleurs, la plupart des études établissant un score de rémission du diabète après chirurgie bariatrique s'intéressait surtout au GBP (parfois également à la SG).

L'objectif de ce travail est donc de trouver des facteurs prédictifs de rémission précoce (à 3 mois) ou tardive (à 12 mois) du diabète de type 2 après

une chirurgie bariatrique (GBP, SG et AG) et d'établir un score de prédiction de rémission précoce, tardive et de non rémission.

Matériel et méthode

1. Type étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, réalisée chez des patients diabétiques opérés d'une chirurgie bariatrique de type AG, SG, GBP entre le 13 juin 2006 et le 18 octobre 2017 au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (CHRU de Lille). Ces patients faisaient partie de la biobanque ABOS (Atlas Biologique de l'Obésité Sévère) qui a reçu l'autorisation du comité de protection des personnes et l'AFSSAPS. Dans le cadre de cette biobanque, un consentement éclairé avait été recueilli.

2. Critères d'inclusion et non inclusion

Les critères d'inclusion dans la biobanque ABOS sont les suivants :

- Age entre 18 et 65 ans
- Indication d'une intervention abdominale nécessitant une laparotomie ou une coelioscopie pour chirurgie de l'obésité, cholécystectomie ou chirurgie pariétale.
- Présence d'un des phénotypes suivants :
 - $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ et diabète défini par une glycémie $\geq 7 \text{ mmol/L}$ à jeun et/ou $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 120 minutes après ingestion de glucose (lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale HPO)
 - $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ et intolérance au glucose définie par une glycémie $> 6 \text{ mmol/L}$ et $< 7 \text{ mmol/L}$ à jeun, et/ou $> 7.8 \text{ mmol/L}$ et $< 11.1 \text{ mmol/L}$ 120 minutes après ingestion de glucose lors de l'HPO

- IMC ≥ 35 kg/m² et normo tolérance au glucose définie par une glycémie ≤ 6 mmol/L à jeun et/ou ≤ 7.8 mmol/L 120 minutes après ingestion de glucose lors de l'HPO
- IMC < 27 kg/m² et normo tolérance au glucose définie par une glycémie ≤ 6 mmol/L à jeun et/ou ≤ 7.8 mmol/L 120 minutes après ingestion de glucose lors de l'HPO
- $27 \leq$ IMC ≤ 35 kg/m² et normo tolérance au glucose définie par une glycémie ≤ 6 mmol/L à jeun et/ou ≤ 7.8 mmol/L 120 minutes après ingestion de glucose lors de l'HPO

La présence d'au moins un des critères de non inclusion suivants ne permettait pas d'inclure le patient dans la biobanque ABOS :

- Impossibilité de recevoir une information éclairée
- Refus de signer le consentement éclairé
- Pathologie associée jugée par le chirurgien comme susceptible d'augmenter le risque d'évènement indésirable lié au prélèvement d'échantillons de tissus
- Patient qui n'est pas affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
- Participation simultanée à une autre étude sans bénéfice individuel direct.

3. Population

Sur cette période de recueil, il y avait 1481 patients inclus. Après avoir exclu les patients ayant eu plus d'une chirurgie bariatrique et les patients ayant eu une chirurgie autre que l'AG, la SG ou GBP, il restait 1341 patients. Parmi eux, nous avons inclus les 518 patients qui étaient diabétiques (antécédents de

diabète, traitement anti-diabétique en cours, ou découverte de diabète au cours du bilan pré-opératoire selon les critères de l'ADA précédemment énoncés) (21). 47 patients ont été retirés de l'étude en raison de l'absence de suivi complet au CHRU de Lille (Figure 7).

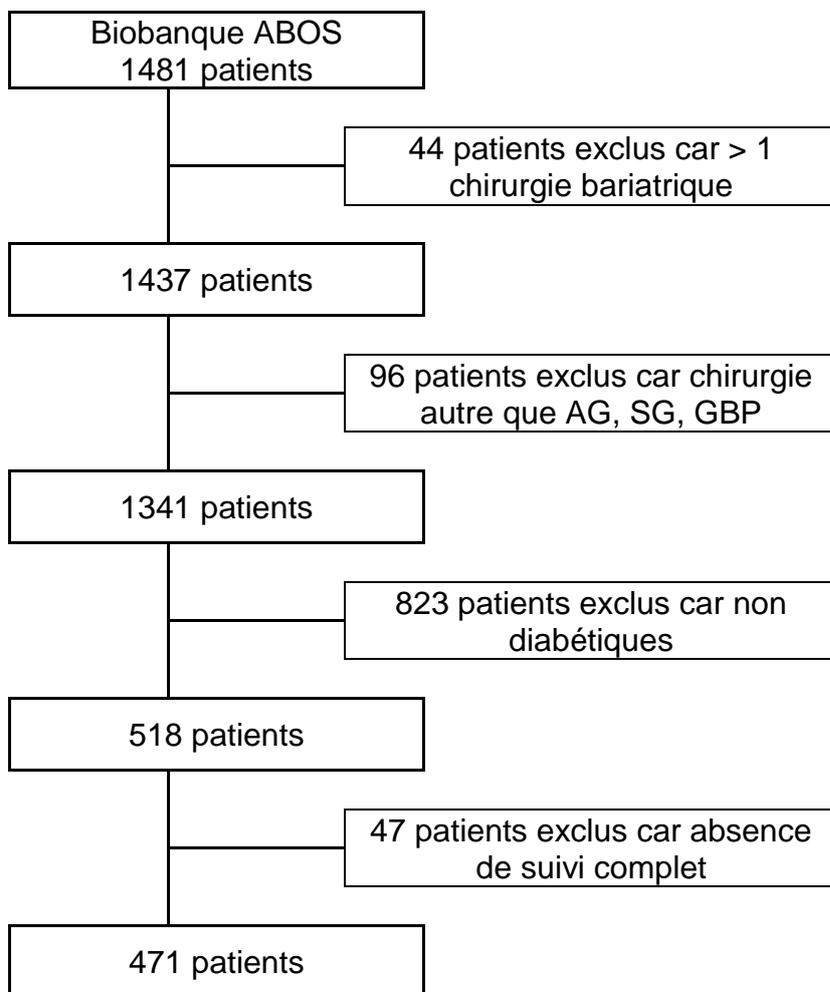


Figure 7 : Diagramme de flux

4. Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé dans la biobanque ABOS, et dans le logiciel du CHRU de Lille Sillage, et se référait à la période pré-opératoire (M0), 3 mois post-opératoire (M3) et 12 mois post-opératoire (M12).

Des données générales ont d'abord été recueillies, concernant le sexe, l'existence d'un tabagisme actif, d'un antécédent médical cardiaque (infarctus du myocarde, arythmie, valvulopathie, péricardite) ou d'accident vasculaire (cérébral, thrombo-embolique), puis concernant l'intervention (le type de chirurgie bariatrique, la date de l'intervention et l'âge au moment de l'intervention).

Aux bilans à M0, M3 et M12, des données ont été recueillies sur le diabète et l'obésité. (Tableau 1)

Tableau 1 : Données recueillies concernant le diabète et l'obésité

Données cliniques	Période de recueil	Données biologiques	Période de recueil
Diabète			
Antécédent familial de diabète au 1 ^{er} degré	M0	HbA1c	M0, M3, M12
Antécédent personnel de diabète	M0	Glycémie à jeun, à 30 minutes et 120 minutes (HPO)	M0, M3, M12
Age à la découverte du diabète	M0	Insulinémie à jeun, à 30 minutes et 120 minutes (HPO)	M0, M3, M12
Ancienneté du diabète	M0	Peptide C à jeun, à 30 minutes et 120 minutes (HPO)	M0, M3, M12
Présence d'un diabète	M0		
Nombre d'ADO	M0, M3, M12	HOMA2 B	M0, M3, M12
Présence d'un traitement insulino-sensibilisateur	M0, M3, M12	HOMA2 S	M0, M3, M12
		HOMA2 IR	M0, M3, M12
Présence d'un traitement insulino-sécréteur	M0, M3, M12	Index insulino-génique	M0, M3, M12
Traitement par insuline	M0, M3, M12	Matsuda	M0, M3, M12
Rémission complète du diabète	M3, M12	Index de disposition orale	M0, M3, M12
		Fonction rénale	M0, M3, M12
Obésité			
IMC maximal	M0	Bilan lipidique	M0, M3, M12
IMC	M0, M3, M12		
Pourcentage perte d'excès d'IMC/poids	M3, M12		
Poids	M0, M3, M12		
Pourcentage de masse grasse	M0, M3, M12		
Tour de taille	M0, M3, M12	Bilan hépatique	M0, M3, M12
Tour de hanche	M0, M3, M12		
Tension artérielle	M0, M3, M12		
Présence d'un SAS	M0, M3, M12		

ADO : antidiabétiques oraux ou injectables non insuliniques ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; HPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; HOMA : homeostasis model assessment ; IMC : indice de masse corporelle ; SAS : syndrome d'apnées du sommeil

L'antécédent familial de diabète au 1^{er} degré est défini par la présence d'un diabète chez au moins l'un des parents ou l'un des frères et sœurs.

L'antécédent personnel de diabète est défini par la présence d'un traitement du diabète ou d'un antécédent de diagnostic de diabète, la présence du diabète à M0 étant définie selon les critères de l'ADA (68). Son ancienneté était calculée par la différence entre l'âge au moment de l'intervention et l'âge au moment du diagnostic.

Les traitements insulino-sensibilisateurs sont représentés par la Metformine, les glitazones. Les traitements insulino-sécréteurs sont représentés par les sulfamides hypoglycémiants, les glinides, les incrétino-mimétiques (analogues du Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP1), inhibiteur de la Di-Peptidyl-Peptidase IV (DPPIV)). L'inhibiteur de l'alpha-glucosidase et le Benfluorex n'étaient classés dans aucune de ces catégories.

La rémission du diabète concerne la rémission complète du diabète (la rémission partielle sous forme d'intolérance aux hydrates de carbone, ou amélioration du diabète sans rémission étant intégrées dans le groupe non rémission) et est définie par :

- Une hémoglobine glyquée « normale » < 6 % (69)
- Une glycémie à jeun « normale » < 6 mmol/L
- L'absence de traitement anti-diabétique.

La rémission précoce est définie comme étant une rémission complète à 3 mois et la rémission tardive comme étant une rémission complète à 12 mois sans rémission à 3 mois.

L'IMC est obtenu par le rapport du poids en kilogrammes sur la taille en mètre carré.

Le pourcentage de perte d'excès de poids (ou d'IMC) est le rapport de la différence du poids (ou IMC) entre la période concernée et M0, sur la différence du poids (ou IMC) entre M0 et entre le poids (ou IMC) « idéal » (poids correspondant à un IMC de 25 kg/m²).

Les valeurs de glycémies, d'insulinémie et de peptide C ont été recueillies au cours d'une HPO (prise de 75 g de glucose) au temps 0, à 30 minutes et 120 minutes, et ont permis de calculer des aires sous la courbe de glycémie et de peptide C (AUC glycémie, AUC peptide C, rapport AUC peptide C/glycémie) à l'aide de la formule des trapèzes.

A l'aide des valeurs de glycémie et insulinémie à jeun, nous avons pu calculer l'indice HOMA-B (« Homeostatis Model Assessment ») évaluant la fonction bêta cellulaire pancréatique, l'indice HOMA-S évaluant l'insulino-sensibilité et l'indice HOMA-IR évaluant l'insulino-résistance, par l'intermédiaire d'un calculateur. Par ailleurs, les paramètres post-stimulatifs ont permis de calculer l'index insulino-génique (IGI) qui évalue l'insulino-sécrétion, le matsuda évaluant l'insulino-sensibilité, l'index de disposition orale (DIO) évaluant l'insulino-sécrétion et l'insulino-sensibilité (70). (Annexe 2)

Le bilan hépatique était considéré comme pathologique dès l'instant où l'un des paramètres biologiques était anormal (bilirubine totale, aspartame amino-transférase -ASAT, alanine amino-transférase - ALAT, gamma glutamyl-transférase - gamma GT).

La fonction rénale était classée en 4 catégories : normale (débit de filtration glomérulaire DFG selon MDRD \geq 60 mL/min), insuffisance rénale modérée ($30 \leq$ DFG MDRD $<$ 60 mL/min), insuffisance rénale sévère ($15 \leq$ DFG MDRD $<$ 30mL/min) et insuffisance rénale terminale (DFG MDRD $<$ 15 mL/min).

5. Constitution des groupes de patients

L'ensemble des patients ont été classés, au cours de l'analyse, en 3 groupes, afin d'évaluer les facteurs prédictifs de rémission :

- Groupe 1 : patients présentant une rémission complète du diabète à 3 mois
- Groupe 2 : patients présentant une rémission complète du diabète à 12 mois sans rémission à 3 mois
- Groupe 3 : patients ne présentant pas de rémission complète du diabète (ni à 3 mois, ni à 12 mois)

6. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Le lien entre les groupes de patients (classifiés selon la présence et/ou l'absence de rémission à M0, M3 ou M12) et les variables quantitatives et qualitatives (les plus pertinentes) a été estimé par l'intermédiaire de régressions logistiques univariées puis multivariées, en ajustant sur la méthode d'intervention. En cas de significativité d'un paramètre quantitatif, une recherche de seuil maximisant l'indice de Youden a été lancée. Les paramètres qui ressortaient significativement en analyse univariée ont été intégrés dans un modèle logistique multivarié avec une sélection de variable de type BACKWARD.

L'étude de l'évolution de l'IMC et de l'HbA1C entre les groupes a été réalisée par l'intermédiaire de tests non paramétriques de Wilcoxon sur les deltas M3-M0, M12-M3 et M12-M0.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

Résultats

1. Description de la population

a. Au bilan pré-opératoire M0

471 patients diabétiques ont été inclus dans notre travail, d'âge moyen 47.9 ± 9.6 ans, les femmes représentant 63.9% des patients.

75.6% des patients ont bénéficié d'un GBP, 14.4% d'un AG et 10% d'une SG.

Près de 1 patient sur 5 présentait un antécédent cardiologique et 6% des patients étaient porteurs d'une insuffisance rénale (pour plus de 80% d'entre eux il s'agissait d'une insuffisance rénale modérée).

L'IMC maximal était en moyenne de 51.1 ± 8.6 kg/m² (médiane à 49.5 kg/m², intervalle interquartile IQ [45.1 ; 55.5]), alors que l'IMC à M0 était plus bas : 47.9 ± 8 kg/m² (médiane à 46.6 kg/m², IQ [42.3 ; 52.3]). Il s'agissait donc surtout d'obésité de classe 3, quel que soit le type de chirurgie bariatrique (Figure 8). Le tour de taille était en moyenne de 136.7 ± 16.2 cm et le tour de hanche de 141.8 ± 16.9 cm. (Tableau 2). Le LDL était élevé, en moyenne à 2.8 ± 0.9 mmol/L, ainsi que les triglycérides (2.1 ± 1.1 mmol/L). Le bilan hépatique était anormal chez plus de la moitié des patients. (Tableau 3)

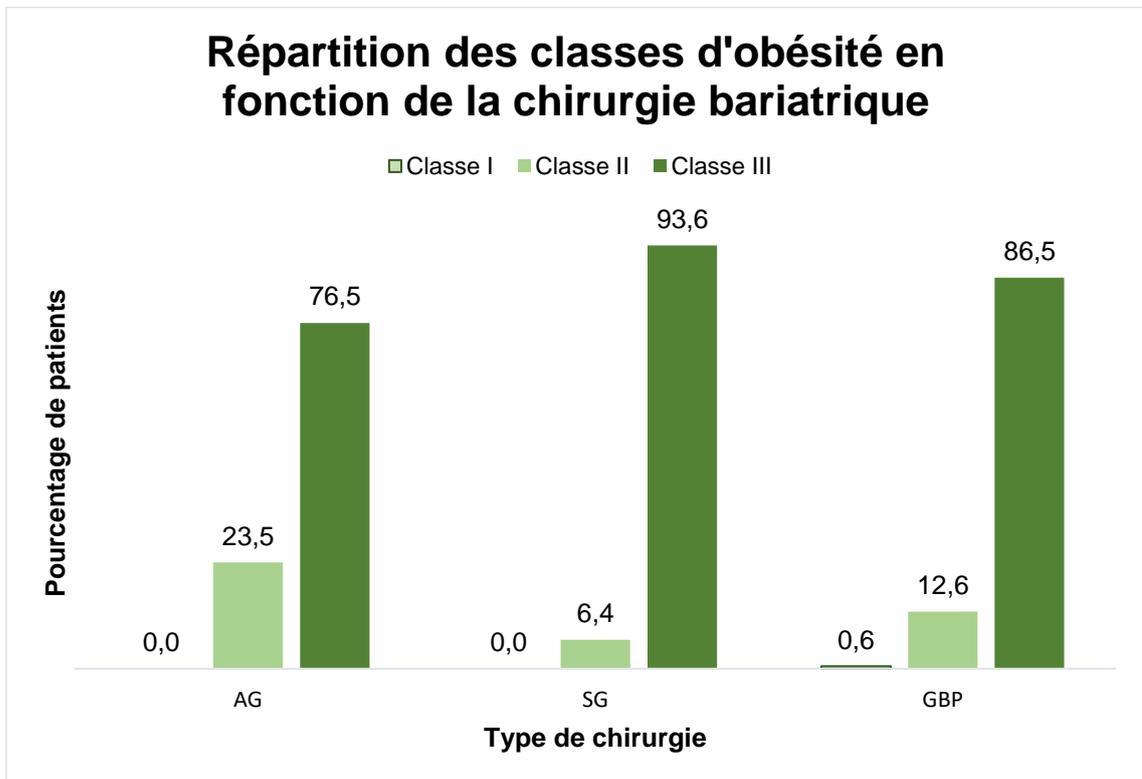


Figure 8 : Répartition des classes d'obésité en fonction de la chirurgie bariatrique

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques au bilan à M0

	Populatio n totale (N=471) N (%) Moy ± ET	Type de chirurgie bariatrique		
		AG (N=68) N (%) Moy ± ET	SG (N=47) N (%) Moy ± ET	GBP (N=356) N (%) Moy ± ET
<i>Données démographiques</i>				
Sexe féminin	301 (63.9)	42 (61.8)	22 (46.8)	237 (66.6)
Age (années)	47.9 ± 9.6	50.1 ± 9.9	50 ± 9.2	47.1 ± 9.4
<i>Antécédents (ATCD)</i>				
ATCD familial diabète 1^{er} degré	290 (70.6)	41 (68.3)	24 (64.9)	225 (71.7)
ATCD personnel diabète	462 (98.1)	68 (100)	45 (95.7)	349 (98)
ATCD personnel accident vasculaire	52 (11.1)	8 (11.9)	8 (17)	36 (10.2)
ATCD personnel cardiaque	84 (18)	14 (21.2)	12 (25.5)	58 (16.4)
Tabagisme actif	34 (7.2)	12 (17.6)	4 (8.5)	18 (5.1)
SAS	281 (66.7)	44 (73.3)	36 (80)	201 (63.6)
<i>Diabète</i>				
Ancienneté du diabète (années)	6.4 ± 7.8	5.9 ± 9	5.3 ± 7.1	6.5 ± 7.6
Nombre ADO	1.28 ± 1	1.1 ± 0.9	1.2 ± 0.8	1.3 ± 1
Traitement insulino-sensibilisateur	324 (68.8)	40 (58.8)	32 (68.1)	252 (70.8)
Traitement insulino-sécréteur	191 (40.6)	23 (33.8)	18 (38.3)	150 (42.1)
Traitement insulinique	120 (25.5)	13 (19.1)	7 (14.9)	100 (28.1)
<i>Obésité</i>				
IMC maximal (kg/m²)	51.1 ± 8.6	49 ± 7.3	52.9 ± 11.9	51.3 ± 8.3
IMC M0 (kg/m²)	47.9 ± 8	45.9 ± 6.5	49.8 ± 11	48 ± 7.7
Poids (kg)	134.9 ±26.1	128.2 ±21.6	142.8 ±32.3	135.2 ±25.7
Tour de taille (cm)	136.7 ±16.2	133 ±15.6	143.3 ±20	136.5 ±15.6
Tour de hanche (cm)	141.8 ±16.9	138.9 ±13.3	147.2 ±21.7	141.7 ±16.7
TAS (mmHg)	138.8 ±18.4	136.1 ±18.3	140.1 ±17.4	139.2 ±18.5
TAD (mmHg)	77.3 ± 13.9	73.5 ± 12.8	75.6 ± 13.8	78.2 ± 14.1

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; ATCD : antécédent ; SAS : syndrome d'apnées du sommeil ; ADO : Anti diabétiques oraux et injectables non insuliniques ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; TAS : tension artérielle systolique ; TAD : tension artérielle diastolique

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques au bilan à M0

	Population totale (N=471) Moy ± ET, Méd [IQ], N (%)	Type de chirurgie bariatrique		
		AG (N=68) Moy ± ET, Méd [IQ], N (%)	SG (N=47) Moy ± ET, Méd [IQ], N (%)	GBP (N=356) Moy ± ET, Méd [IQ], N (%)
<i>Diabète</i>				
HbA1c (%)	7.5 ± 1.6	7.1 ± 1.4	7.2 ± 1.5	7.6 ± 1.6
GAJ (mmol/L)	8.5 ± 3	7.6 ± 2.8	8.2 ± 2.8	8.8 ± 3.1
Glycémie T30 (mmol/L)	14 ± 4.1	12.1 ± 2.9	12.9 ± 3.5	14.4 ± 4.2
Glycémie T120 (mmol/L)	13.6 ± 5.2	12.5 ± 4.9	13.1 ± 4.9	13.9 ± 5.2
Insulinémie à jeun (mUI/L)	18.6 [11.8;32]	14.9 [10.7;27.9]	20.8 [12.5;37.1]	19.3 [11.9;33.1]
Insulinémie T30 (mUI/L)	53.9 [32.6;86.8]	56.5 [36.7;98.5]	60.6 [36.6;94.2]	50 [31.4;83.4]
Insulinémie T120 (mUI/L)	56.9 [31.2;110.7]	50.8 [31;110.8]	75.9 [34.8;119.1]	54.4 [31.2;108.6]
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.4 ± 1.9	4.3 ± 1.7	5 ± 2.2	4.4 ± 1.9
Peptide C T30 (ng/mL)	7.1 ± 3.8	8.6 ± 6.5	7.8 ± 3.2	6.8 ± 3.2
Peptide C T120 (ng/mL)	10.1 ± 4.6	11.3 ± 4.9	10.9 ± 4.2	9.8 ± 4.5
<i>Obésité</i>				
Cholestérol total (mmol/L)	4.8 ± 1	5 ± 0.9	4.8 ± 1.1	4.8 ± 1.01
LDL (mmol/L)	2.8 ± 0.9	3.1 ± 0.9	2.8 ± 1	2.8 ± 0.9
HDL (mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
Triglycérides (mmol/L)	2.1 ± 1.1	1.9 ± 0.9	2.2 ± 1.5	2.2 ± 2
Bilan hépatique anormal	270 (57.3)	37 (54.4)	31 (66)	202 (56.7)

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; GAJ : glycémie à jeun ; T30 : à 30 minutes de l'HPO ; T120 : à 120 minutes de l'HPO ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein.

La grande majorité des patients présentait un antécédent familial de diabète au 1^{er} degré (70.6%), et un antécédent personnel de diabète (1.9% des patients se sont vus découvrir un diabète au cours du bilan pré-opératoire).

L'ancienneté moyenne du diabète était de 6.4 ± 7.8 ans (médiane de 3 ans, IQ [1 ; 10]).

77.5 % des patients étaient traités par au moins un ADO (en moyenne : 1.3 ± 1 ADO, médiane à 1) (Figure 9) : 68.8 % avaient au moins un traitement insulino-sensibilisateur et 40.6 % un traitement insulino-sécréteur. 1 patient sur 4 avait un traitement par insuline (Tableau 2). Parmi les patients sous insuline, 85% des patients avaient au moins un ADO (Figure 10). Les patients ayant un seul ADO avaient préférentiellement un insulino-sensibilisateur, ceux ayant plusieurs ADO avaient le plus souvent à la fois un insulino-sensibilisateur et un insulino-sécréteur, les patients sous insuline ayant plus souvent un insulino-sécréteur (Figure 11).

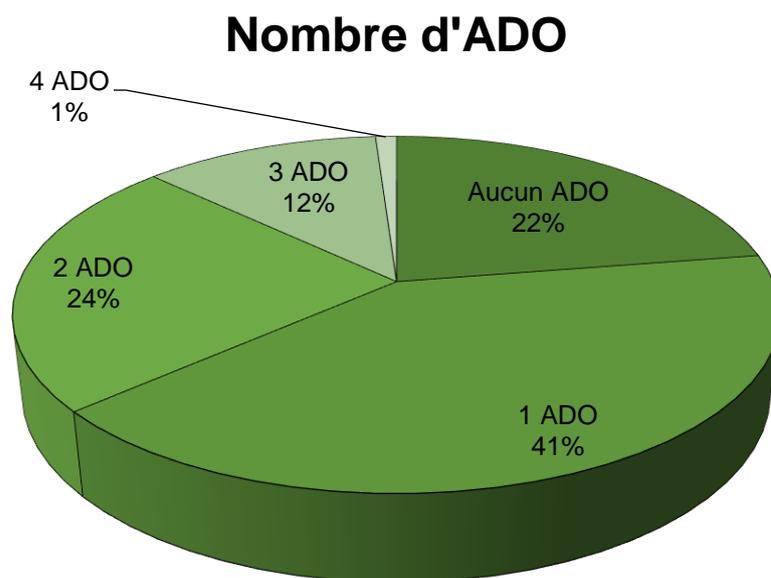
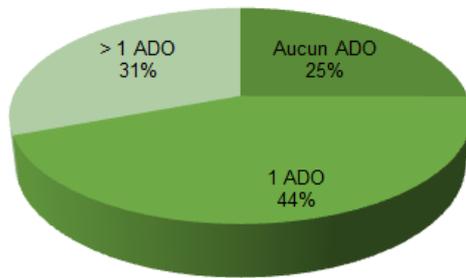


Figure 9 : Représentation du nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques

Nombre d'ADO en fonction du traitement par insuline

Patients sans insuline



Patients sous insuline

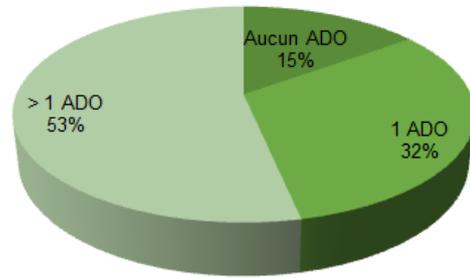
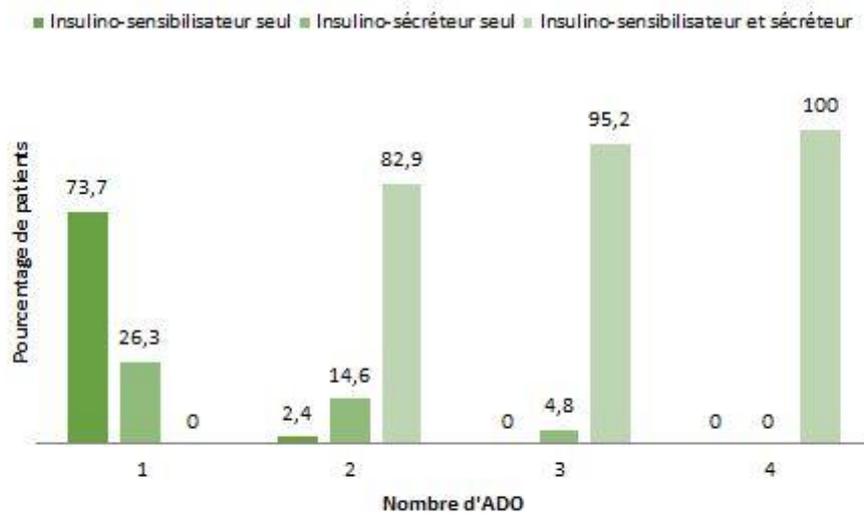


Figure 10 : Nombre d'anti-diabétique oral ou injectable non insulinique en fonction du traitement par insuline

Classe d'ADO

Patients sous insuline



Patients sans insuline

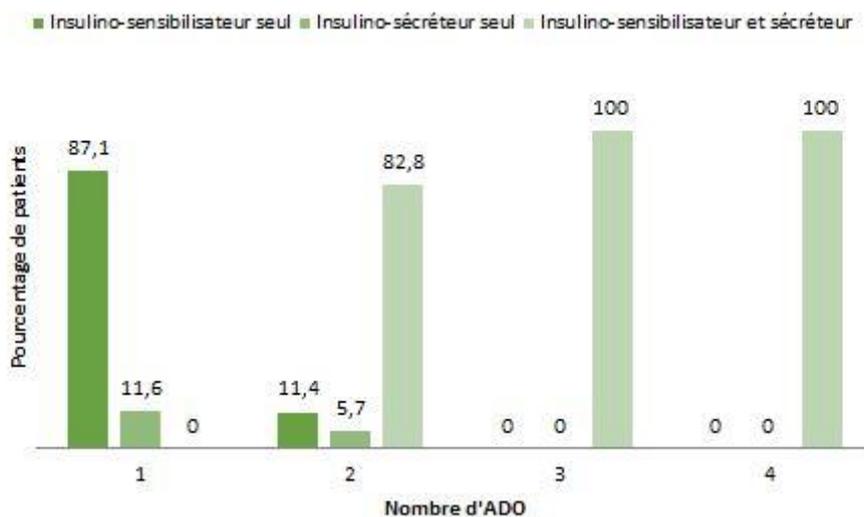


Figure 11 : Répartition des classes d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients sous insuline et sans insuline

Le diabète n'était pas équilibré pour près de 50% des patients (HbA1c médiane à 7 %, IQ [6.4 ; 8.3], glycémie à jeun en moyenne à 8.5 ± 3.1 mmol/L) (Tableau 3).

L'indice d'insulino-sécrétion HOMA B était élevé (90.3 %, IQ [54.8 ; 136.5]), alors que l'IGI était plutôt bas (0.3 μ U/mL/mg/dL, IQ [0.1 ; 0.6]). L'indice d'insulino-résistance HOMA IR était élevé (3.1, IQ [2 ; 5.1], et les indices d'insulino-sensibilité étaient plus faibles (HOMA S 32.9 %, IQ [19.9 ; 50.2], Matsuda 1.7, IQ [1.2 ; 6.4]) (Tableau 4). Il faut néanmoins préciser qu'il existait de nombreuses données ininterprétables en ce qui concerne l'IGI (36%) et le DIO (36%).

Tableau 4 : Evaluation de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance au bilan à M0

	Population totale	Type de chirurgie bariatrique		
	(N=471) Méd [IQ]	AG (N=68) Méd [IQ]	SG (N=47) Méd [IQ]	GBP (N=356) Méd [IQ]
<i>Insulino-sécrétion</i>				
HOMA B (%)	90.3 [54.8;136.5]	84.2 [63;118.8]	110.9 [59.9;150.4]	87.5 [53.5;135.1]
IGI (μU/mL/mg/dL)	0.3 [0.1;0.6]	0.5 [0.3;0.9]	0.4 [0.2;0.7]	0.3 [0.1;0.5]
<i>Insulino-sensibilité/Insulino-résistance</i>				
HOMA S (%)	32.9 [19.9;50.2]	41.7 [24.3;59.6]	32 [18.2;42.2]	31.7 [19.7;49.6]
HOMA IR	3.1 [2;5.1]	2.4 [1.7;4.1]	3.1 [2.4;5.5]	3.2 [2;5.1]
Matsuda	1.7 [1;2.6]	1.8 [1.2;3.7]	1.5 [1;2.2]	1.6 [1;2.6]
<i>Index intégré</i>				
DIO	0.02 [0.01;0.03]	0.03 [0.02;0.05]	0.02 [0.01;0.03]	0.01 [0;0.03]

Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; HOMA : Homeostatis Model Assessment ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale.

b. Au bilan à 3 mois post-opératoire M3

A M3, 119 patients (25.3%) présentaient une rémission complète du diabète (Figure 16). Il s'agissait pour 80% des cas de patients ayant bénéficié d'un GBP (Figure 12).

Type de chirurgie chez les patients du groupe 1

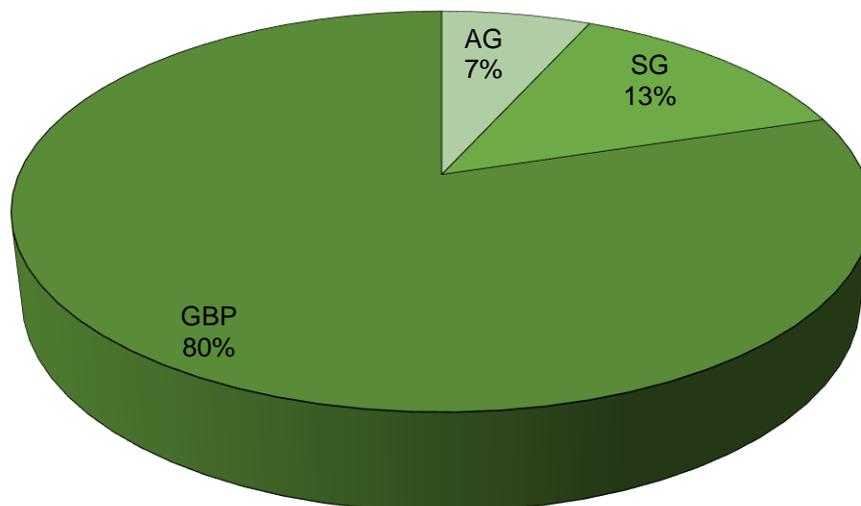


Figure 12 : Répartition des types de chirurgie chez les patients en rémission à M3

Le sexe féminin était toujours majoritaire (65.5%), l'âge moyen était de 44 ans (\pm 9.7).

Les antécédents cardiaques et vasculaires étaient peu fréquents (respectivement 8.4 et 6.7%). Seuls 2.5% des patients présentaient une insuffisance rénale à M0 (stade modéré).

L'IMC maximal était en moyenne de 50.3 ± 8.3 kg/m² (médiane à 49 kg/m², IQ [44 ; 54.4]) (Tableau 5), alors que l'IMC à M0 était plus bas : 47.9 ± 8.3 kg/m² (médiane à 46.3 kg/m², IQ [42.3 ; 50.5]) (Tableau 6). Il s'agissait en très grande majorité d'obésité de classe 3 (Figure 13). La perte de poids moyenne était de 21.7 kg (± 7.7), soit une perte d'excès de poids de 35.8% (± 12). Le tour de taille était en moyenne de 134.5 cm (± 18.3) et le tour de hanche de 142 cm (± 17.7) à M0, plus faible à M3 (118.1 et 126.1 cm respectivement) Le bilan hépatique était anormal chez la moitié des patients à M0, puis chez moins de 1 patient sur 5 à M3 (Tableau 6). Le LDL était élevé en pré-opératoire, en moyenne à 3 mmol/L (± 0.8). (Tableau 7).

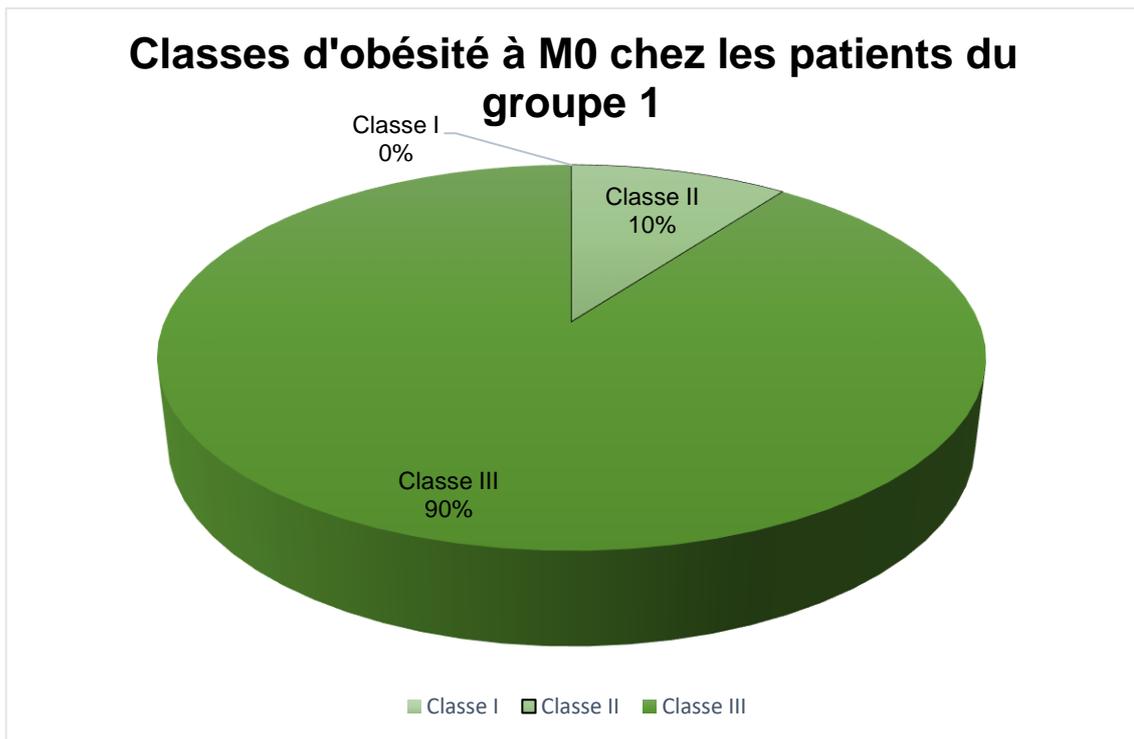


Figure 13 : Répartition des classes d'obésité à M0 chez les patients en rémission à M3

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques au bilan à M0 des patients en rémission à M3

M0	Groupe 1 (N= 119) N (%) Moy ± ET
<i>Données démographiques</i>	
Sexe féminin	78 (65.5)
Age (années)	44 ±9.7
<i>Antécédents (ATCD)</i>	
ATCD familial diabète 1^{er} degré	68 (57.1)
ATCD personnel diabète	114 (95.8)
ATCD personnel accident vasculaire	8 (6.7)
ATCD personnel cardiaque	10 (8.4)
Tabagisme actif	9 (7.6)
<i>Diabète</i>	
Ancienneté du diabète (années)	2.3 ± 4.3
Nombre ADO	0.6 ± 0.7
Traitement insulino-sensibilisateur	52 (43.7)
Traitement insulino-sécréteur	19 (16)
Traitement insulinique	1 (0.8)
<i>Obésité</i>	
IMC maximal (kg/m²)	50.3 ± 8.6

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; ATCD : antécédent ; ADO : Anti diabétiques oraux et injectables non insuliniques ; IMC : Indice de Masse Corporelle

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et biologiques au bilan à M0 et M3 des patients en rémission à M3

	Groupe 1 (N= 119)	
	M0	M3
<i>Diabète</i>		
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	5.4 ± 0.3
GAJ (mmol/L)	6.9 ± 1.2	5.1 ± 0.5
Insulinémie à jeun (mUI/L)	17.5 [13;28.1]	9.5 [6.5;12.8]
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.9 ± 1.7	3.3 ± 1.1
<i>Obésité</i>		
IMC (kg/m²)	47.9 ± 8.3	40.2 ± 7.3
Δ IMC M0-M3 (kg/m²)	X	-7.7 ± 2.5
Poids (kg)	135.6 ± 28	113.8 ± 24.2
Δ poids M0-M3 (kg)	X	-21.7 ± 7.7
%EWL	X	35.8 ± 12
Tour de taille (cm)	134.5 ± 18.3	118.1 ± 14.3
Tour de hanche (cm)	142 ± 17.7	126.1 ± 14.8
Tension artérielle systolique (mmHg)	136.9 ± 15.5	131 ± 16.8
Tension artérielle diastolique (mmHg)	77.7 ± 13.4	74.3 ± 13.5
Bilan hépatique anormal	62 (52.1)	22 (18.5)
SAS	59 (49.6)	1 (0.8)

Moy : moyenne ; ET : écart type ; Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; Hba1c : hémoglobine glyquée ; GAJ : glycémie à jeun ; IMC : indice de masse corporelle ; Δ : différence ; % EWL : pourcentage de perte d'excès de poids/IMC ; SAS : syndrome d'apnées du sommeil

Tableau 7 : Caractéristiques biologiques au bilan à M0 des patients en rémission à M3

M0	Groupe 1 (N= 119) Moy ± ET Méd [IQ]
<i>Diabète</i>	
Glycémie T30 (mmol/L)	11.8 ± 2.5
Glycémie T120 (mmol/L)	10.9 ± 3.3
Insulinémie T30 (mUI/L)	65.2 [40.6;97.9]
Insulinémie T120 (mUI/L)	87.6 [48.2;123.3]
Peptide C T30 (ng/mL)	8.5 ± 3
Peptide C T120 (ng/mL)	12.3 ± 3.6
<i>Obésité</i>	
Cholestérol total (mmol/L)	4.9 ± 0.9
LDL (mmol/L)	3 ± 0.8
HDL (mmol/L)	1.1 ± 0.2
Triglycérides (mmol/L)	1.9 ± 1.4

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; T30 : à 30 minutes de l'HPO ; T120 : à 120 minutes de l'HPO ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein

Un peu plus de la moitié des patients rapportait un antécédent familial de diabète au 1^{er} degré (57.1%), et 95.8% du groupe 1 avaient un antécédent personnel de diabète, connu en moyenne depuis 2.3 ans (\pm 4.3). (Tableau 5). La moitié des patients était traitée par au moins un ADO au bilan pré-opératoire (Figure 14), et 1 seul patient était sous insuline, sans ADO associé (Tableau 5). Pour les patients traités par un seul ADO, la classe d'ADO la plus utilisée est celle des insulino-sécréteurs (81.3%) (Figure 15).

Nombre d'ADO chez les patients du groupe 1

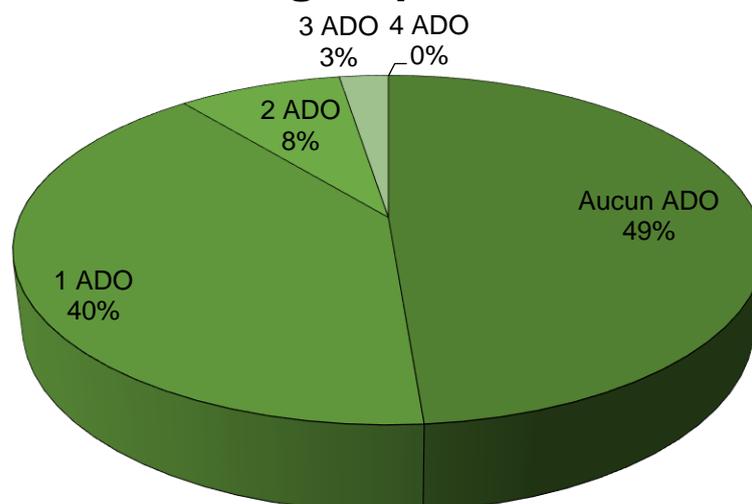


Figure 14 : Représentation du nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M3

Classe d'ADO chez les patients du groupe 1

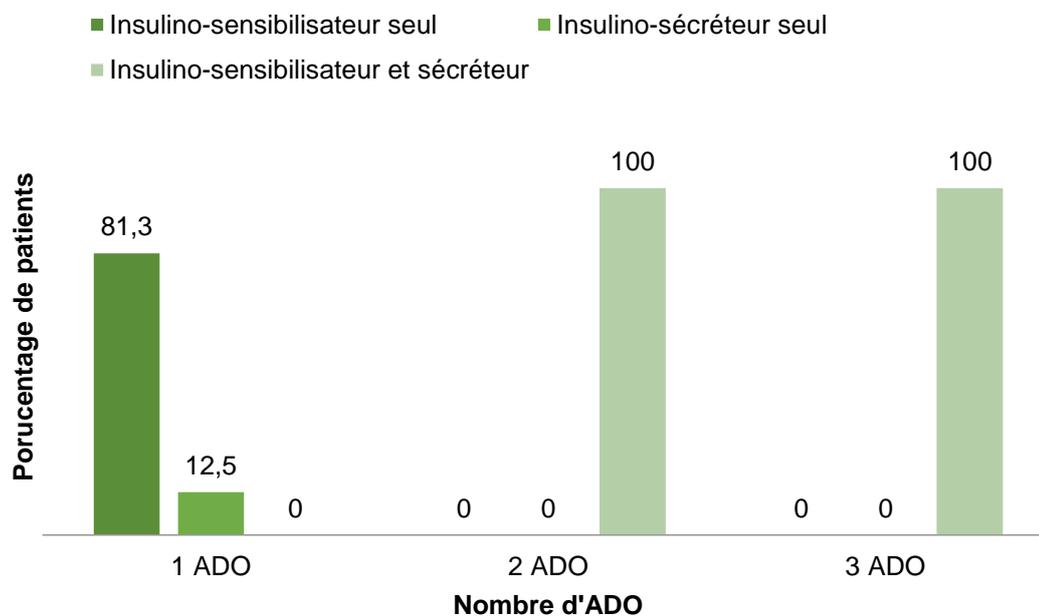


Figure 15 : Répartition des classes d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M3

Le diabète était en moyenne équilibré au bilan pré-opératoire (6.5 %), mais la glycémie à jeun n'était pas dans les objectifs (6.9 mmol/L \pm 1.2). Les critères de rémission sont obtenus avec une HbA1c moyenne à 5.4 % et une glycémie à jeun moyenne à 5.1 mmol/L à M3 (Tableau 6).

Sur le plan de l'insulino-sécrétion au bilan pré-opératoire, l'HOMA-B est élevé (110.2 %, IQ [83.7 ; 141.9]), mais l'IGI est dans la limite de la normale (0.5 μ U/mL/mg/dL, IQ [0.3 ; 0.8]). Sur le plan de l'insulino-sensibilité, l'HOMA-S est faible (36.9 %, IQ [23 ; 47.5]), et le Matsuda de valeur intermédiaire (1.5, IQ [1.1 ; 2.6]), l'indice d'insulino-résistance HOMA-IR étant anormal (2.7, IQ [2.1 ; 4.3]). (Tableau 8)

Tableau 8 : Evaluation de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance à M0 des patients en rémission à M3

M0	Groupe 1 (N= 119) Méd [IQ]
<i>Insulino-sécrétion</i>	
HOMA B (%)	110.2 [83.7;141.9]
IGI (μU/mL/mg/dL)	0.5 [0.3;0.8]
<i>Insulino-sensibilité/Insulino-résistance</i>	
HOMA S (%)	36.9 [23;47.5]
HOMA IR	2.7 [2.1;4.3]
Matsuda	1.5 [1.1;2.6]
<i>Index intégré</i>	
DIO	0.03 [0.01;0.04]

Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; HOMA : Homeostatis Model Assessment ; IGI : index insulino-générique ; DIO : index de disposition orale.

c. Au bilan à 12 mois post-opératoire M12

A M12, parmi les patients qui n'étaient pas en rémission à M3, on notait 25.8% de patients qui étaient en rémission complète à M12 correspondant au groupe 2 (soit 19.3% par rapport à M0). (Figure 16)

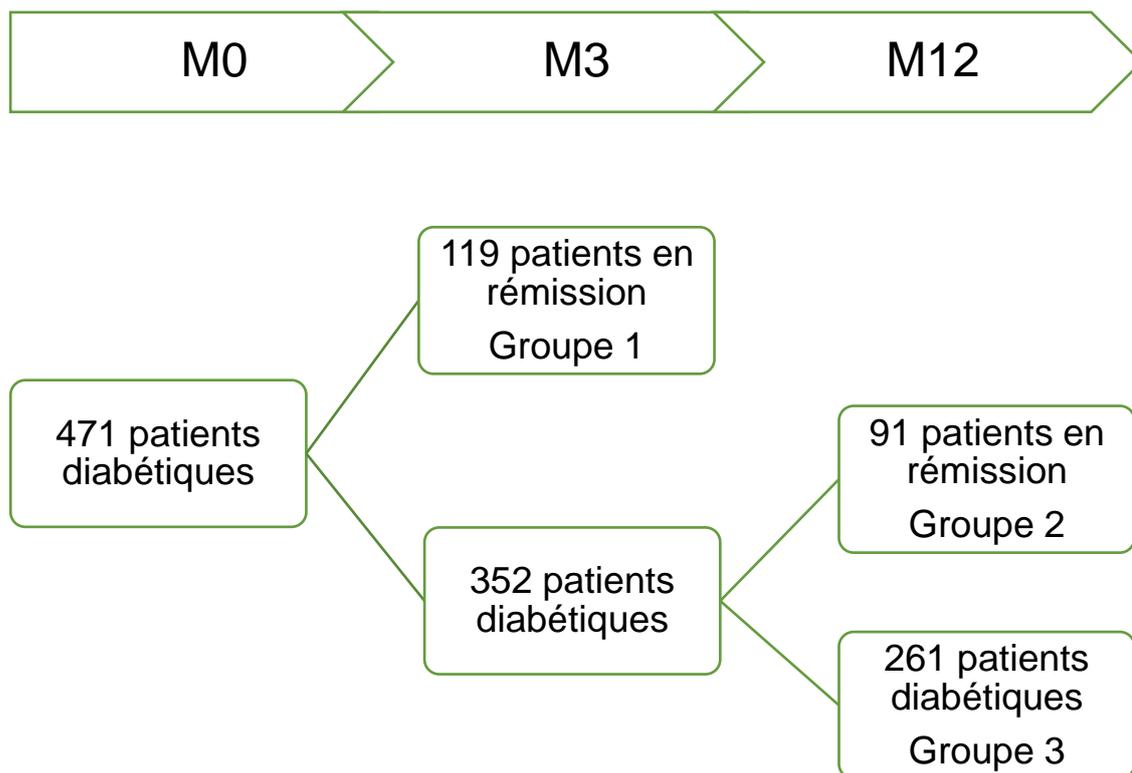


Figure 16 : Représentation des différents groupes de patients selon leur statut diabétique au cours du suivi

Dans les groupes 2 et 3, la chirurgie la plus fréquente est le gastrique bypass (86% et 70% respectivement) (Figure 17).

Type de chirurgie

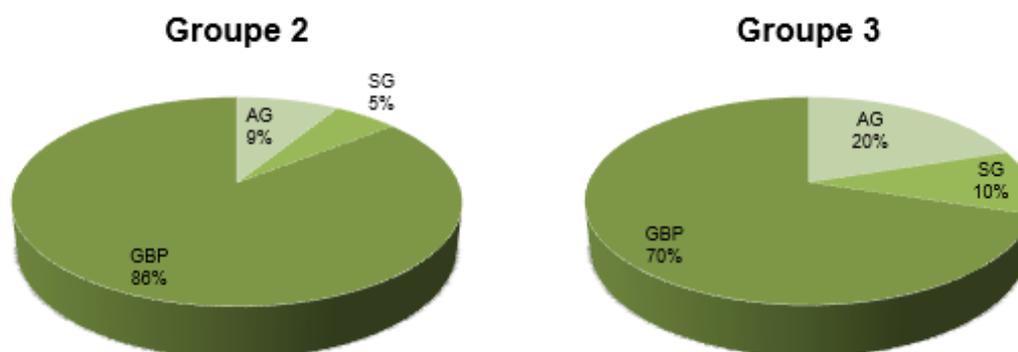


Figure 17 : Répartition des types de chirurgie chez les patients en rémission à M12 et les patients non en rémission à M12

Il persistait une majorité de femme dans les groupes 2 et 3 (64.8% et 32.8 % respectivement), et l'âge moyen était de 46.1 ans (\pm 8.8) dans le groupe 2 et 50.2 ans (\pm 9.1) dans le groupe 3.

Les patients du groupe 2 avaient moins d'antécédents cardiaques et vasculaires que le groupe 3 (16.5% et 7.7% versus 22.6% et 14.2% respectivement) (Tableau 9). Il existait 4.4% d'insuffisants rénaux dans le groupe 2 (surtout des stades modérés et un stade sévère), et 3.1% dans le groupe 3 (stades modéré et terminal).

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques au bilan à M0 des patients en rémission à M12 et des patients non en rémission à M12

M0	Groupe 2 (N= 91) N (%) Moy ± ET	Groupe 3 (N= 261) N (%) Moy ± ET
<i>Données démographiques</i>		
Sexe féminin	59 (64.8)	164 (62.8)
Age (années)	46.1 ± 8.8	50.2 ± 9.1
<i>Antécédents (ATCD)</i>		
ATCD familial diabète 1^{er} degré	51 (56)	171 (65.5)
ATCD personnel diabète	88 (96.7)	260 (99.6)
ATCD personnel accident vasculaire	7 (7.7)	37 (14.2)
ATCD personnel cardiaque	15 (16.5)	59 (22.6)
Tabagisme actif	5 (5.5)	20 (7.7)
<i>Diabète</i>		
Ancienneté du diabète (années)	4.6 ± 6.5	8.9 ± 8.5
Nombre ADO	1.2 ± 0.9	1.6 ± 1
Traitement insulino-sensibilisateur	60 (65.9)	212 (81.2)
Traitement insulino-sécréteur	35 (38.5)	137 (52.5)
Traitement insulinique	10 (11)	109 (41.8)
<i>Obésité</i>		
IMC maximal (kg/m²)	51.9 ± 9	51.2 ± 8.5

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; ATCD : antécédent ; ADO : Anti diabétiques Oraux et injectables non insuliniques ; IMC : Indice de Masse Corporelle

Dans le groupe 2, l'IMC maximal était en moyenne de 51.9 ± 9 kg/m² (médiane à 49.9 kg/m², IQ [45.4 ; 56.2]) (Tableau 9), et l'IMC à M0 était plus bas (49 ± 8.7 kg/m²) (Tableau 10). Les paramètres étaient similaires pour le groupe 3. L'obésité de classe III était la plus représentée (Figure 18). La perte de poids à M12 était estimée à - 40.4 kg ± 16.3 dans le groupe 2 et à - 30.1 kg ± 15.2 dans le groupe 3, soit un pourcentage de perte d'excès de poids de 63.4 % ± 21.7 et 49.6 % ± 23.8 respectivement. Le tour de taille diminuait de M0 à M12

dans les 2 groupes (137.4 cm puis 107.1 cm, et 137.4 cm puis 116.4 cm respectivement) ; il en allait de même pour le tour de hanche. Le bilan hépatique était anormal pour près de deux patients sur 3 dans le groupe 2 et plus d'un patient sur 2 dans le groupe 3 au bilan à M0, mais seulement environ un patient sur 4 au bilan à M12 (Tableau 10).

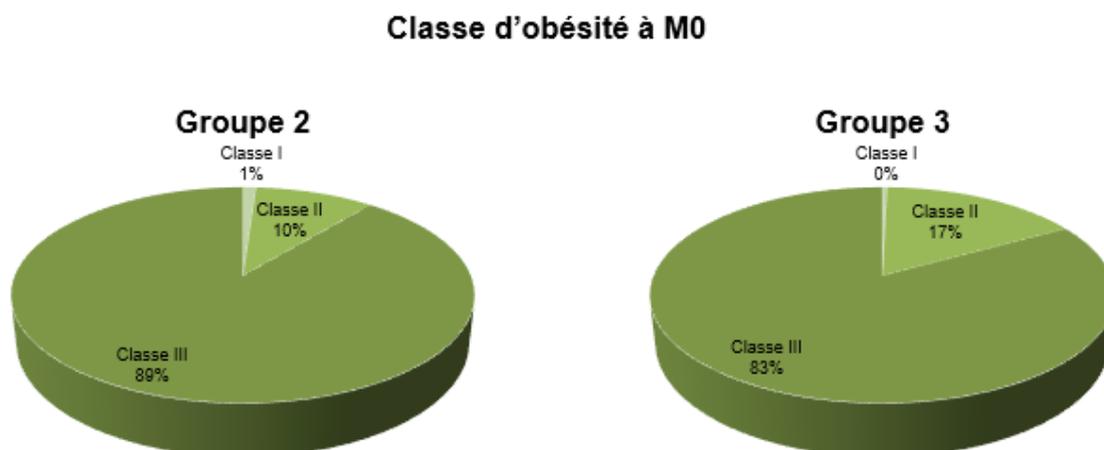


Figure 18 : Répartition des classes d'obésité à M0 chez les patients en rémission à M12 et les patients non en rémission à M12

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et biologiques au bilan à M0, M3 et M12 des patients en rémission à M12 et non en rémission à M12

	Groupe 2 (N= 91)			Groupe 3 (N= 261)		
	M0	Moy ± ET Méd [IQ] N (%) M3	M12	M0	Moy ± ET Méd [IQ] N (%) M3	M12
<i>Diabète</i>						
HbA1c (%)	7.2 ± 1.3	5.8 ± 0.5	5.4 ± 0.3	8.1 ± 1.7	6.6 ± 1	6.5 ± 1
GAJ (mmol/L)	8.1 ± 2.5	5.8 ± 0.8	5.1 ± 0.4	9.5 ± 3.4	6.9 ± 2.2	6.5 ± 2
Insulinémie à jeun (mUI/L)	18.4 [12.1;26.5]	10.6 [7.5;15.7]	6.3 [4.4;9.5]	19.3 [11.2;36.1]	12.7 [7.4;21.7]	8.5 [5.6;14.3]
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.8 ± 1.9	3.9 ± 2.3	2.4 ± 0.9	4.1 ± 1.9	3.1 ± 1.6	2.9 ± 2.1
<i>Obésité</i>						
IMC (kg/m²)	49 ± 8.7	40.9 ± 7.5	34.6 ± 7.2	47.5 ± 7.6	41.1 ± 6.9	36.8 ± 7.3
Δ IMC M0-M3 (kg/m²)	X	-8 ± 2.8	X	X	-6.4 ± 2.9	X
Δ IMC M0-M12 (kg/m²)	X	X	-14.4 ±5.3	X	X	-10.7 ±5.4
Poids (kg)	136.3 ±27.7	113.7 ±22.7	95.9 ±20.6	134.1 ±24.7	116.1 ±22.2	104 ±22.8
Δ poids M0-M3 (kg)	X	-22.6 ±8.6	X	X	-18 ±8.2	X
Δ poids M0-M12 (kg)	X	X	-40.4 ±16.3	X	X	-30.1 ±15.2
%EWL	X	35.6 ±12.1	63.4 ±21.7	X	29.7 ±13.4	49.6 ±23.8
TT (cm)	137.4 ±16.1	118.3 ±12.8	107.1 ±19.4	137.4 ±15.3	124.3 ±15.2	116.4 ±17.3
TH (cm)	143.4 ±17	126.5 ±14.6	118.3 ±17.6	141.1 ±16.4	128.4 ±16.1	120 ±15.7
TAS (mmHg)	141.2 ±19.2	130.5 ±20.6	130.8 ±17	138.8 ±19.2	132.7 ±20.1	132.5 ±18.7
TAD (mmHg)	78.8 ±15.1	72.9 ±16.5	73.9 ±12.8	76.5 ±13.8	72.7 ±14.3	74.5 ±12.5
BH anormal	57 (62.6)	27 (29.7)	23 (25.3)	151 (57.8)	76 (29.1)	62 (23.7)
SAS	60 (65.9)	45 (49.4)	41 (45)	162 (62.1)	113 (43.3)	92 (35.2)

Moy : moyenne ; ET : écart type ; Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; GAJ : glycémie à jeun ; IMC : indice de masse corporelle ; Δ : différence ; % EWL : pourcentage de perte d'excès de poids/IMC ; TT : tour de taille ; TH : tour de hanche ; TAS : Tension artérielle systolique ; TAD : tension artérielle diastolique ; BH : bilan hépatique ; SAS : syndrome d'apnées du sommeil

Un peu plus d'un patient sur 2 dans le groupe 2 et 2 patients sur 3 dans le groupe 3 rapportaient un antécédent familial de diabète au premier degré. 3.3% se sont

vus découvrir un diabète au cours du bilan pré-opératoire, une grande majorité avait un diabète connu depuis 4.6 ans en moyenne dans le groupe 2 (diabète connu pour 99.6% des patients du groupe 3, évoluant depuis 8.9 ans en moyenne) (Tableau 9). 77% des patients du groupe 2 étaient traités par au moins un ADO à M0 (en moyenne : 1.2 ± 0.9), dans le groupe 3 ils étaient 90% (en moyenne 1.6 ± 1). (Tableau 9, Figure 19). Pour les patients traités par un seul ADO dans les groupes 2 et 3, il s'agissait surtout d'un insulino-sensibilisateur (respectivement 85.7 et 85.5%), au-delà de 1 ADO, il s'agissait en majorité d'une association d'au moins un insulino-sensibilisateur et un insulino-sécréteur (Figure 20). Seulement 11% des patients étaient traités par insuline dans le groupe 2 (Tableau 9) et 80% d'entre eux avaient au moins un ADO (1 patient sur 2 ayant plus de 1 ADO) (Figure 21), le plus souvent il s'agissait d'un insulino-sécréteur (alors que les patients non insulino-traités avaient le plus souvent un insulino-sensibilisateur). Dans le groupe 3, 41.8 % des patients étaient sous insuline (Tableau 9), parmi lesquels 86% étaient traités par au moins un ADO (54% par plus d'un ADO) (Figure 21). En ce qui concerne l'évolution des traitements anti-diabétiques au cours du suivi, celle-ci tendait vers une diminution du nombre d'ADO (le pourcentage de patients ayant plus de 1 ADO diminuant progressivement tandis que le pourcentage de patients ayant aucun ADO ou 1 seul augmentant progressivement) et une diminution du recours à l'insuline dans les 2 groupes (Figure 22 et Figure 23).

L'hémoglobine glyquée n'était pas dans les objectifs au bilan pré-opératoire dans les 2 groupes (7.2% et 8.1% respectivement), tout comme la glycémie à jeun (8.1 et 9.5 mmol/L respectivement), mais les paramètres se sont améliorés au cours du suivi (5.4 et 6.5 % à M12, 5.1 et 6.5 mmol/L à M12) (Tableau 10). Les glycémies post-stimulatives pré-opératoires étaient un peu

plus élevées et le peptide C post-stimulatif plus faible dans le groupe 3 (Tableau 11).

Au bilan pré-opératoire, l'HOMA B était dans les limites de la normale dans les 2 groupes (85.1 %, IQ [57.9 ; 12.2], 74.8%, IQ [45.7 ; 135.6] respectivement), alors que l'IGI était bas (0.3 μ U/mL/mg/dL, IQ [0.1 ; 0.5] et 0.2 μ U/mL /mg/dL, IQ [0.1 ;0.4] respectivement). L'HOMA S était faible (33.7% et 31.5% respectivement) (Tableau 12).

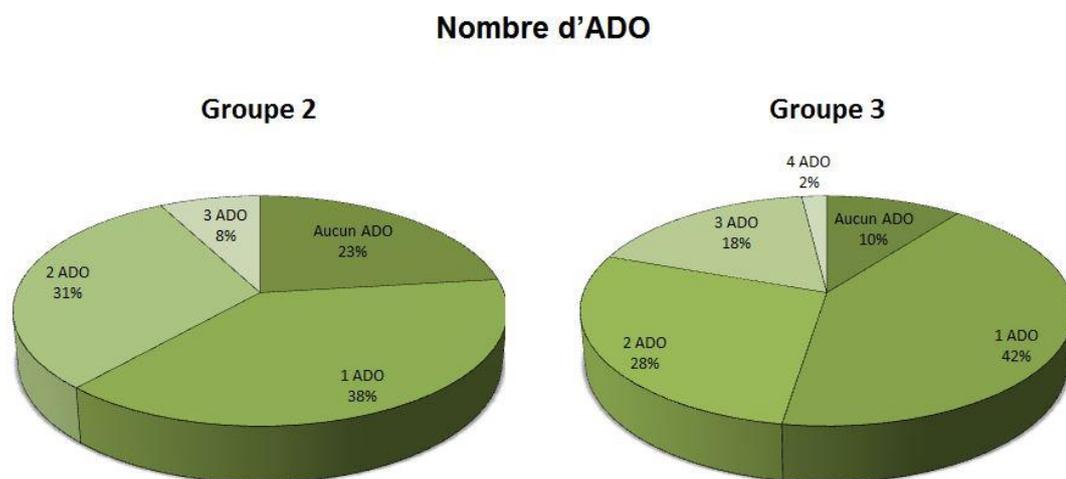


Figure 19 : Représentation du nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M12 et non en rémission à M12

Classe d'ADO

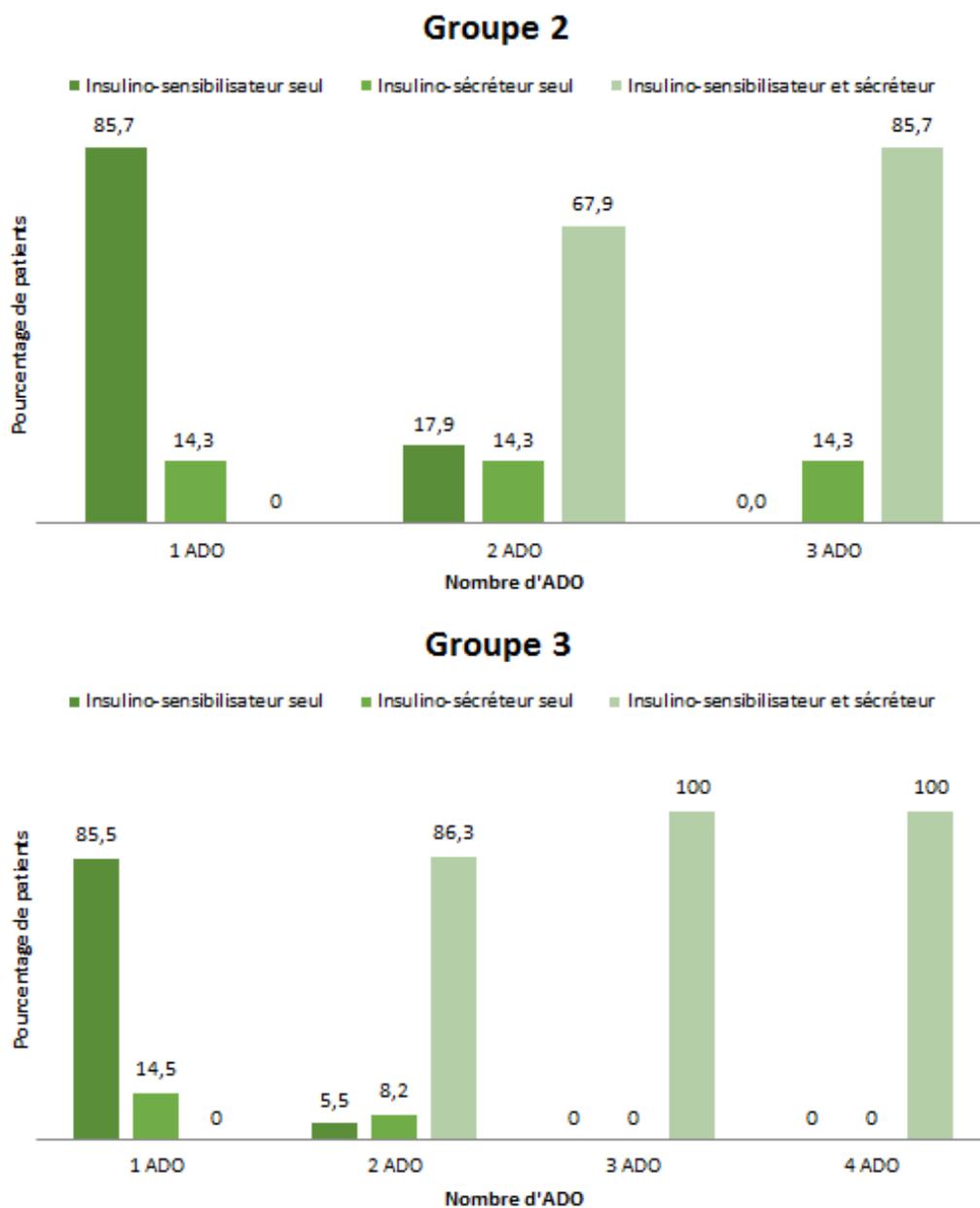
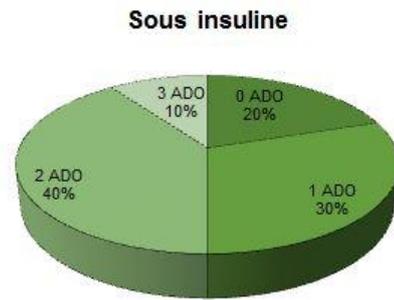
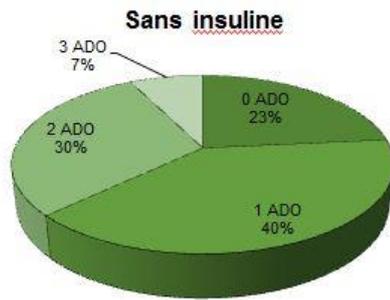


Figure 20 : Répartition des classes d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M12 et non en rémission à M12

Nombre d'ADO en fonction du traitement par insuline

Groupe 2



Groupe 3

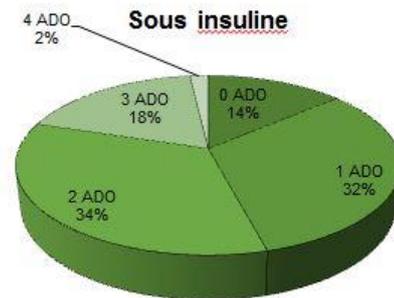
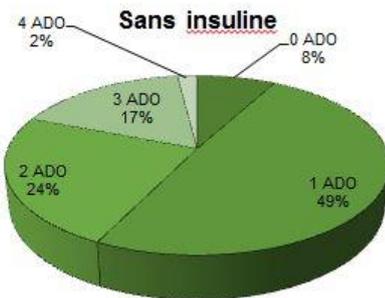
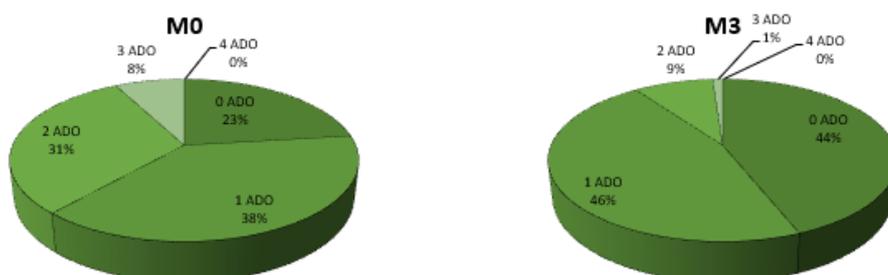


Figure 21 : Nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 en fonction du traitement par insuline chez les patients en rémission à M12 et non en rémission à M12

Evolution du traitement anti-diabétique des patients du groupe 2

Nombre d'ADO



Insulinothérapie

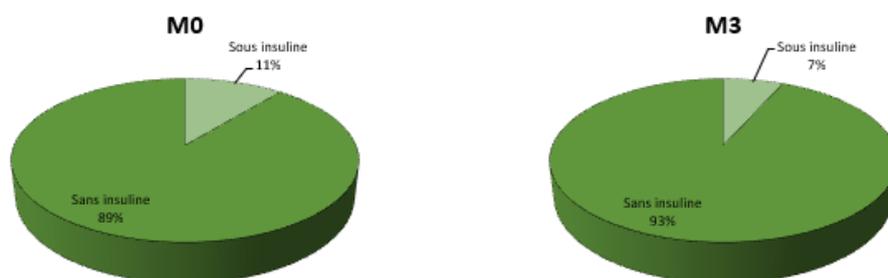
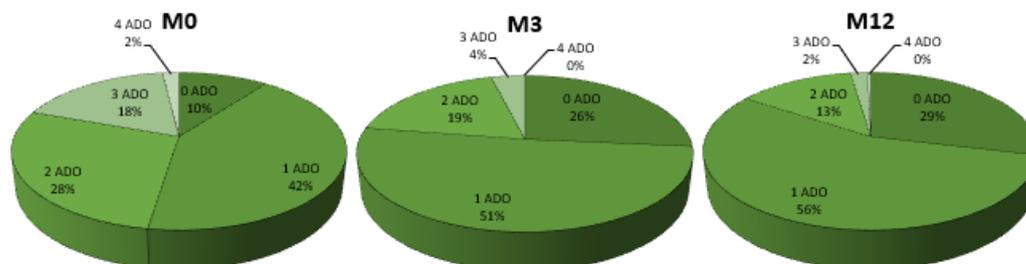


Figure 22 : Evolution du traitement anti-diabétique chez les patients en rémission à M12

Evolution du traitement anti-diabétique des patients du groupe 3

Nombre d'ADO



Insulinothérapie

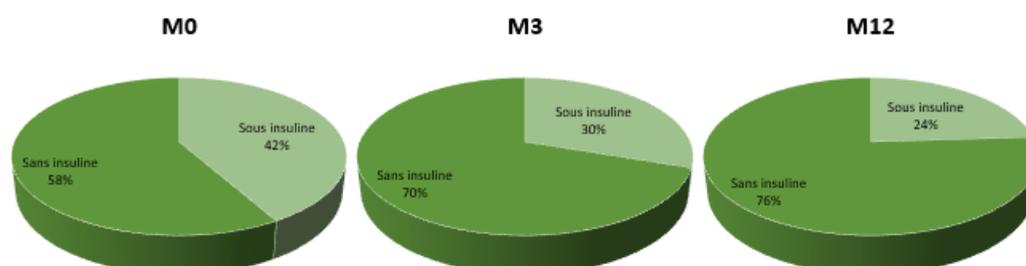


Figure 23 : Evolution du traitement anti-diabétique chez les patients non en rémission à M12

Tableau 11 : Caractéristiques biologiques au bilan à M0 des patients en rémission à M12 et non en rémission à M12

M0	Groupe 2 (N= 91) Moy ± ET Méd [IQ]	Groupe 3 (N= 261) Moy ± ET Méd [IQ]
<i>Diabète</i>		
Glycémie T30 (mmol/L)	13.5 ± 3.3	15.3 ± 4.4
Glycémie T120 (mmol/L)	12.5 ± 4.6	15.3 ± 5.4
Insulinémie T30 (mUI/L)	51.4 [31.4 ; 73]	46.4 [28.2 ; 85.6]
Insulinémie T120 (mUI/L)	60.5 [38.5 ; 86.5]	45 [26.1 ; 89.1]
Peptide C T30 (ng/mL)	7.3 ± 3	6.3 ± 4.2
Peptide C T120 (ng/mL)	10.6 ± 4.2	8.7 ± 4.6
<i>Obésité</i>		
Cholestérol total (mmol/L)	5 ± 1	4.7 ± 1
LDL (mmol/L)	3 ± 0.8	2.7 ± 0.9
HDL (mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3
Triglycérides (mmol/L)	2.1 ± 1.2	2.2 ± 2.1

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; T30 : à 30 minutes de l'HPO ; T120 : à 120 minutes de l'HPO ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein.

Tableau 12 : Evaluation de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance à M0 des patients en rémission à M12 et non en rémission à M12

M0	Groupe 2 (N= 91) Méd [IQ]	Groupe 3 (N= 261) Méd [IQ]
<i>Insulino-sécrétion</i>		
HOMA B (%)	85.1 [57.9;128.2]	74.8 [45.7;135.6]
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.3 [0.1;0.5]	0.2 [0.1;0.4]
<i>Insulino-sensibilité/Insulino-résistance</i>		
HOMA S (%)	33.7 [23.9;51.2]	31.5 [17.6;50.2]
HOMA IR	3 [1.9;4.2]	3.2 [2;5.7]
Matsuda	1.8 [1.1;2.6]	1.6 [1;2.8]
<i>Index intégré</i>		
DIO	0.02 [0.01;0.03]	0.01 [0;0.02]

Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; HOMA : Homeostatis Model Assessment ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale.

2. Description analytique des groupes 1, 2 et 3

Notre objectif primaire était de comparer les patients ayant eu une rémission à M3, ceux ayant eu une rémission à M12 (sans rémission à M3) et ceux n'ayant pas eu de rémission, afin de déterminer des facteurs prédictifs de rémission du diabète au bilan pré-opératoire.

En analyse univariée, il existait une différence significative entre les 3 groupes en ce qui concernait l'âge le jour de l'intervention ($p < 0.001$), mais le tabagisme actif ne différait pas entre ces 3 groupes ($p = 0.77$)

En ce qui concerne le paramètre d'obésité, il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes en ce qui concernait l'IMC pré-opératoire ($p = 0.37$). Mais, le pourcentage de perte d'excès de poids à M12 (non évaluable en pré-opératoire) différait significativement entre les 3 groupes ($63.5\% \pm 23.3$, $63.4\% \pm 21.7$, $49.64\% \pm 23.8$ respectivement, $p < 0.001$), mais cette différence significative concernait surtout la comparaison entre le groupe 1 et 3, et le groupe 2 et 3 (lorsqu'on comparait les groupes 1 et 2, la différence n'était pas significative, $p = 1$).

Sur le plan du diabète, l'ancienneté du diabète était significativement différente entre les 3 groupes ($p < 0.001$). Le nombre d'ADO (qu'il soit insulino-sensibilisateur ou insulino-sécréteur) était différent entre les 3 groupes de manière significative ($p < 0.001$) tout comme la présence d'une insulinothérapie ($p < 0.001$). Il existait également une différence significative en ce qui concernait l'équilibre glycémique ($p < 0.001$). Les paramètres d'insulino-sécrétion étaient différents significativement entre les 3 groupes (peptide C et IGI avec $p < 0.001$),

mais l'index d'insulino-sensibilité Matsuda ne différait pas de façon significative entre les 3 groupes. (Tableau 13)

Tableau 13 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1), en rémission à M12 (groupe 2) et non en rémission (groupe 3) en analyse univariée

	Groupe 1 (N= 119) Moy ± ET Méd [IQ] N (%)	Groupe 2 (N= 91) Moy ± ET Méd [IQ] N (%)	Groupe 3 (N= 261) Moy ± ET Méd [IQ] N (%)	p
<i>Donnée démographique et antécédent</i>				
Age (années)	44 ± 9.7 45 [38 ;51]	46.1 ± 8.8 47 [40 ;53]	50.2 ± 9.1 51 [45 ;57]	p < 0.001*
Tabagisme actif	9 (7.6)	5 (5.5)	20 (7.7)	p = 0.77
<i>Obésité</i>				
IMC à M0 (kg/m²)	47.9 ± 8.3 46.3 [42.3;50.5]	49 ± 8.7 47.7 [42.8 ;54]	47.5 ± 7.6 46.7 [42 ;51.8]	p = 0.37
<i>Diabète</i>				
Ancienneté du diabète (années)	2.3 ± 4.3 1 [0 ;2]	4.6 ± 6.5 2 [0 ;6]	8.9 ± 8.5 6 [2 ;14]	p < 0.001*
Nombre d'ADO	0.6 ± 0.7 1 [0 ;1]	1.2 ± 0.9 1 [1 ;2]	1.6 ± 1 1 [1 ;2]	p < 0.001*
Insulino-sensibilisateur	52 (43.7)	60 (65.9)	212 (81.2)	p < 0.001*
Insulino-sécréteur	19 (16)	35 (38.5)	137 (52.5)	p < 0.001*
Insulinothérapie	1 (0.8)	10 (11)	109 (41.8)	p < 0.001*
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8 6.5 [6 ;6.9]	7.2 ± 1.3 6.9 [6.3 ;7.7]	8.1 ± 1.7 7.7 [6.7 ;9.2]	p < 0.001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.9 ± 1.7 4.6 [3.7 ;5.9]	4.8 ± 1.9 4.5 [3.7 ;5.7]	4.1 ± 1.9 3.8 [2.8 ;5.3]	p < 0.001*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.5 [0.3 ;0.8]	0.3 [0.1 ;0.6]	0.2 [0.1 ;0.4]	p < 0.001*
DIO	0.03 [0.01;0.04]	0.02 [0.01;0.03]	0.01 [0.01;0.02]	p < 0.001*
Matsuda	1.5 [1.1 ;2.6]	1.8 [1.1 ;2.6]	1.7 [1 ;2.8]	p = 0.48

* : p < 0.05 significatif

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; IMC : indice de masse corporelle ; ADO : anti-diabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; IGI ; Index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale

En analyse multivariée, seuls 5 paramètres au bilan pré-opératoire restaient significatifs dans la différenciation des 3 groupes : traitement par insuline ($p < 0.0001$), l'hémoglobine glyquée ($p < 0.0001$), l'âge le jour de l'intervention ($p = 0.003$), traitement par un insulino-sensibilisateur ($p = 0.0079$) et le nombre d'ADO ($p = 0.0372$). Ainsi, un patient sous insuline avait 41.7 fois moins de risque ([5.3 ; 333]) d'avoir une rémission à 3 mois qu'à 12 mois ou que de ne pas avoir de rémission à 12 mois. Pour un 1 % d'hémoglobine glyquée en plus, un patient avait 2.2 fois moins de risque d'avoir une rémission à 3 mois qu'à 12 mois ou que de ne pas avoir de rémission à 12 mois et 1.3 fois moins de risque d'avoir une rémission à 12 mois qu'à 3 mois ou que de ne pas avoir de rémission à 12 mois. (Tableau 14)

Tableau 14 : Comparaison des 3 groupes en analyse multivariée

	Groupe 1 ¹		Groupe 2 ²	
	OR	IC 95%	OR	IC 95 %
Age	0.951	[0.922 ; 0.981]*	0.962	[0.934 ; 0.991]*
Nombre ADO	0.551	[0.335 ; 0.905]*	1.052	[0.735 ; 1.505]
Traitement insulino-sensibilisateur	0.318	[0.143 ; 0.707]*	0.393	[0.186 ; 0.830]*
Insulinothérapie	0.024	[0.003 ; 0.188]*	0.201	[0.09 ; 0.45]*
HbA1c	0.457	[0.331 ; 0.630]*	0.771	[0.629 ; 0.945]*

¹ : population de référence : groupe 2 et 3

² : population de référence : groupe 1 et 3

* : significatif

OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : anti-diabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée

Ainsi, un score a pu être établi à partir de ces 5 paramètres pouvant être recueillis au bilan pré-opératoire. Le détail du calcul des probabilités est détaillé

en annexe 3. Ce score prédictif permet de bien classer 66.4% des patients. Plus précisément, ce score permet d'identifier 88.1% des patients qui n'auront pas de rémission de leur diabète à 12 mois (les 11.9% autres patients sont classés à tort dans le groupe rémission à 3 mois) et 67.2% des patients qui auront une rémission à 3 mois (les 31.9% et 0.84% autres patients étant classés à tort dans le groupe absence de rémission à 12 mois et rémission à 12 mois respectivement). Par contre, le score ne permet pas de classer correctement les patients qui auront une rémission à 12 mois, avec un taux de bien classé à seulement 3.3% ; les autres patients sont classés à tort dans le groupe absence de rémission à 12 mois (58.2%) et dans le groupe rémission à 3 mois (38.5%). (Tableau 15)

Tableau 15 : Tableau de confusion du score de prédiction établi sur les 3 groupes

	Score de prédiction			Total
	Patient avec rémission à M3	Patient avec rémission à M12	Patient sans rémission à M12	
Groupe 1, n (%)	80 (67.2)	1 (0.84)	38 (31.9)	119
Groupe 2, n (%)	35 (38.5)	3 (3.3)	53 (58.2)	91
Groupe 3, n (%)	31 (11.9)	0 (0)	230 (88.1)	261
Total	146	4	321	471

3. Description analytique des groupes 1 et 2

Parmi nos objectifs secondaires, nous souhaitons différencier les patients présentant une rémission précoce à 3 mois de ceux présentant une rémission tardive à 12 mois et de rechercher des facteurs prédictifs de rémission précoce et tardive.

En analyse univariée, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge le jour de l'intervention (p à 0.114), alors qu'il était significatif lors de la comparaison des 3 groupes.

L'IMC au bilan pré-opératoire ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes (p à 0.349).

Les 2 groupes différaient significativement sur des paramètres concernant leur diabète. L'ancienneté du diabète, d'une part, était significativement plus élevée dans le groupe 2 : ainsi, pour un an de plus d'ancienneté du diabète, le patient avait 1.09 fois plus de risque d'avoir une rémission à 12 mois plutôt qu'à 3 mois (p à 0.005). (Tableau 16). Un seuil de 2 ans a été identifié afin de différencier les 2 groupes, dont la sensibilité et la spécificité ne sont pas très élevées (0.573 et 0.638 respectivement soit une aire sous la courbe de 0.633). (Tableau 17)

Tableau 16 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et en rémission à M12 (groupe 2) en analyse univariée

	Groupe 1 (N=119) Moy ± ET N (%)	Groupe 2 (N=91) Moy ± ET N (%)	OR ¹	IC 95%	p
Données démographiques					
Age (années)	44 ±9.7	46.1 ±8.8	1.02	[0.99;1.06]	p = 0.114
Antécédents					
Tabagisme actif	9 (7.6)	5 (5.5)	0.7	[0.23;2.19]	p = 0.543
Obésité					
IMC à M0 (kg/m²)	47.9 ±8.3	49 ±8.7	1.02	[0.98;1.05]	p = 0.349
Diabète					
Ancienneté du diabète (années)	2.3 ± 4.3	4.6 ± 6.5	1.09	[1.03;1.15]	p = 0.005*
Nombre d'ADO	0.6 ± 0.7	1.2 ± 0.9	2.35	[1.64;3.38]	p < .0001*
Insulino-sensibilisateur	52 (43.7)	60 (65.9)	2.49	[1.42;4.39]	p = 0.001*
Insulino-sécréteur	19 (16)	35(38.5)	3.29	[1.72;6.28]	p = 0.0003*
Insulinothérapie	1 (0.8)	10 (11)	14.57	[1.82;116]	p = 0.011*
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	7.2 ± 1.3	1.89	[1.38;2.59]	p < 0.0001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.9 ± 1.7	4.8 ± 1.9	0.98	[0.83;1.15]	p = 0.768
AUC peptide C	1136.3 ±326.4	972.4 ±373.3	0.24	[0.08;0.69]	p = 0.008*
AUC peptide C/glycémie	0.91 ±0.33	0.71 ±0.38	0.17	[0.05;0.5]	p = 0.001*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.56	[0.28;1.13]	p = 0.106
DIO	0.04 ±0.05	0.02 ±0.03	0.28	[0.07;1.17]	p = 0.082
Matsuda	2.1 ± 1.9	2.2 ± 1.6	1.02	[0.88;1.2]	p = 0.754
HOMA2 B	121.7 ±60.7	101.7 ±62.1	0.56	[0.34;0.93]	p = 0.025*
HOMA2 IR	3.4 ± 2	3.6 ± 2.8	1.05	[0.93;1.17]	p = 0.449

¹ : population de référence : groupe 2 ;

* : p < 0.05 significatif

Moy : moyenne ; ET : écart type ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; IMC : indice de masse corporelle ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; AUC peptide C : aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO ; AUC peptide C/glycémie : rapport des aires sous la courbe du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale ; HOMA : Homeostasis model assessment

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique du diabète en pré-opératoire, le traitement était plus important (nombre ADO élevé, insulinothérapie) dans le groupe 2 : pour un ADO de plus, le patient avait 2.35 fois plus de risque d'avoir une rémission à 12 mois plutôt qu'à 3 mois ($p < 0.0001$), et le fait d'avoir un traitement insulino-sensibilisateur ou insulino-sécréteur apportait au patient respectivement 2.49 et 3.29 fois plus de risque d'avoir une rémission à 12 mois plutôt qu'à 3 mois ($p \leq 0.001$ et $p \leq 0.0003$). La présence d'une insulinothérapie entraînait un risque 14.57 fois plus important d'avoir une rémission à 12 mois plutôt qu'à 3 mois ($p \leq 0.011$).

L'équilibre glycémique était meilleur dans le groupe 1, ainsi, pour 1% de plus d'hémoglobine glyquée, le patient avait 1.89 fois plus de risque d'avoir une rémission tardive à 12 mois plutôt qu'une rémission précoce à 3 mois ($p < 0.0001$). (Tableau 16) Le seuil déterminé (ayant la meilleure courbe de ROC) est de 6.9% (aire sous la courbe de ROC à 0.657). (Tableau 17) (Annexe 4)

En ce qui concerne les paramètres d'insulino-sécrétion, le peptide C à jeun ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes, mais l'AUC du peptide C lors de l'HPO différait de manière significative entre les 2 groupes : pour 1000 unités de plus, le patient avait 4.2 fois moins de risque d'avoir une rémission à 12 mois ($p \leq 0.008$) (Tableau 16). Un seuil de 1023 a été établi pour différencier les 2 groupes, avec une aire sous la courbe de ROC à 0.638. (Tableau 17). Les résultats étaient similaires pour le rapport des AUC du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO : pour une unité de plus, le patient avait 5.9 fois plus de risque d'être en rémission à 3 mois plutôt qu'à 12 mois ($p \leq 0.001$) (Tableau 15); le seuil retenu étant de 0.6947 (aire sous la courbe de ROC à 0.673) (Tableau 17).

Parmi les indices d'insulino-sécrétion, insulino-sensibilité et insulino-résistance, seul l'indice HOMA2 B était significatif (p à 0.025) : ainsi, pour 100 unités de plus, le patient avait 1.8 fois plus de risque (1/0.56) d'avoir une rémission à 3 mois plutôt qu'à 12 mois, (Tableau 16) le seuil retenu étant de 76.7 (aire sous la courbe de ROC à 0.616) (Tableau 17).

Ces résultats restaient significatifs après ajustement sur le type de chirurgie bariatrique. (Annexe 5)

Tableau 17 : Détermination de seuil pour les paramètres numériques significatifs en analyse univariée

	Seuil	Se	Sp	AUC	IC 95%
Ancienneté du diabète (années)	2	0.573	0.638	0.633	[0.558 ; 0.709]
Nombre d'ADO	2	0.385	0.891	0.684	[0.616 ; 0.753]
HbA1c (%)	6.9	0.533	0.739	0.657	[0.581 ; 0.732]
AUC peptide C	1023	0.614	0.644	0.638	[0.543 ; 0.733]
AUC peptide C/glycémie	0.6947	0.579	0.805	0.673	[0.576 ; 0.769]
HOMA2 B	76.7	0.443	0.81	0.616	[0.536 ; 0.696]

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; AUC : aire sous la courbe de ROC, IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : anti-diabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; AUC peptide C : aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO ; AUC peptide C/glycémie : rapport des aires sous la courbe du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO ; HOMA : homeostasis model assessment

L'ensemble des paramètres significatifs en analyse univariée a été étudié en analyse multivariée. Seuls 2 paramètres restaient significatifs en analyse multivariée : l'hémoglobine glyquée pré-opératoire (p à 0.0032) et le nombre d'ADO en pré-opératoire (0.0004). Ainsi, pour un ADO de plus, un patient avait

2.332 plus de risque d'avoir une rémission tardive à 12 mois qu'une rémission précoce à 3 mois ([1.459 ; 3.726]). (Tableau 18)

Tableau 18 : Comparaison des groupes 1 et 2 en analyse multivariée

	OR	IC 95%
Nombre ADO	2.332	[1.459 ; 3.726]*
HbA1c	1.834	[1.225 ; 2.747]*

* : significatif

OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : anti-diabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée

Un score de prédiction a ainsi pu être établi, permettant de prédire correctement la rémission (à 3 mois ou 12 mois) pour 67.5% des patients de notre étude, soit une aire sous la courbe (AUC) de ROC de 0.680. A noter que ce score permet de très bien prédire la rémission à 3 mois (85.7%) mais peu la rémission à 12 mois (moins de 50%) (Annexe 6).

4. Description analytique des groupes 1 et 2+3

Un autre de nos objectifs secondaires était de différencier les patients ayant eu une rémission précoce à 3 mois (groupe 1) de ceux n'ayant pas eu de rémission à 3 mois (groupe 2 et 3), et de rechercher des facteurs de rémission précoce.

En analyse univariée, l'âge au moment de l'intervention différait de manière significative entre les patients ayant eu une rémission à 3 mois et ceux n'ayant pas de rémission à 3 mois, avec néanmoins un OR proche de 1 : pour un an de plus un patient avait 1.05 fois moins de chance d'être en rémission à 3 mois que de ne pas être en rémission ($p < 0.0001$).

Pour un an de plus d'ancienneté de diabète, un patient avait 1.2 fois moins de chance d'être en rémission à 3 mois que de ne pas être en rémission à 3 mois ($p < 0.0001$).

En ce qui concerne le traitement anti-diabétique, celui-ci était plus important chez les patients n'ayant pas eu de rémission à 3 mois que ceux ayant eu une rémission à 3 mois. Pour un ADO de plus, un patient avait 3.2 fois moins de chance d'être en rémission à 3 mois [2.4 ; 4.3] que de ne pas l'être, et un patient sous insuline avait 50 fois moins de chance d'être en rémission à 3 mois [10 ; 500] que de ne pas l'être.

Un diabète mal équilibré avec une insulino-résistance (HOMA IR) plus importante entraînait moins de chance d'être en rémission à 3 mois que de ne pas l'être (respectivement 2.6 [2.4 ; 3.3] et 1.1 [1.02 ; 1.2] fois moins de chance).

L'insulino-sécrétion était davantage conservée chez les patients en rémission à 3 mois. Ainsi, pour 1 ng/mL de peptide C en plus, un patient avait 1.19 fois plus de chance d'être en rémission à 3 mois que de ne pas l'être ($p = 0.004$) et pour 1000 unités de plus d'AUC du peptide C, un patient avait 4.78 fois plus de chance d'être en rémission à 3 mois que de ne pas l'être ([2.49 ; 9.2]). (Tableau 19)

Ces résultats restaient significatifs après ajustement sur le type de chirurgie bariatrique (Annexe 7).

Tableau 19 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et non en rémission à M3 (groupe 2+3) en analyse univariée

	Groupe 1 (N=119) Moy ± ET N (%)	Groupe 2+3 (N=352) Moy ± ET N (%)	OR ¹	IC 95%	p
Données démographiques					
Age (années)	44 ± 9.7	49.2 ± 9.2	0.95	[0.92;0.97]	p < 0.0001*
Diabète					
Ancienneté du diabète (années)	2.3 ± 4.3	7.8 ± 8.2	0.84	[0.79;0.89]	p < 0.0001*
Nombre d'ADO	0.6 ± 0.7	1.5 ± 1	0.31	[0.23;0.42]	p < 0.0001*
Insulinothérapie	1 (0.8)	119 (33.8)	0.02	[0.002;0.1]	p < 0.0001*
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	7.9 ± 1.7	0.39	[0.3;0.5]	p < 0.0001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.9 ± 1.7	4.3 ± 1.9	1.19	[1.06;1.33]	p =0.004*
AUC peptide C	1136.3 ±326.4	866.8 ±434.9	4.78	[2.49;9.2]	p < 0.0001*
AUC peptide C/glycémie	0.91 ±0.33	0.59 ±0.41	7.51	[3.68;15.32]	p < 0.0001*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.6 ± 0.5	0.5 ± 1	1.26	[0.92;1.71]	p =0.1492
DIO	0.04 ±0.05	0 ±0.2	1.01	[0.86;1.17]	p =0.9444
Matsuda	2.1 ± 1.9	2.3 ± 2.2	0.96	[0.87;1.07]	p =0.489
HOMA2 B	121.7 ±60.7	107.1 ±96.2	1.19	[0.95;1.49]	p =0.1293
HOMA2 IR	3.4 ± 2	4.9 ± 5.7	0.91	[0.84;0.98]	p =0.0089*

¹ : population de référence : groupe 1

* : p < 0.05 significatif

Moy : moyenne ; ET : écart type ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; AUC peptide C : aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO ; AUC peptide C/glycémie : rapport des aires sous la courbe du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale ; HOMA : Homeostasis model assessment

Pour l'ensemble de ces paramètres numériques significatifs en analyse univariée, un seuil de prédiction a été établi, ils sont représentés dans le Tableau 20 (courbes de ROC en annexe 8). Ces paramètres ont ensuite été étudiés en analyse multivariée. Seuls 2 paramètres restaient significatifs : l'hémoglobine glyquée (p à 0.0203) et le rapport de l'AUC du peptide C sur la glycémie lors de

l'HPO (p à 0.01). Ainsi, pour 1% d'hémoglobine glyquée en plus et un rapport de l'AUC du peptide C sur la glycémie ≤ 0.6962 , un patient avait respectivement 1.619 fois et 2.953 fois plus de risque de ne pas être en rémission à 3 mois que d'être en rémission à 3 mois.

Tableau 20 : Détermination de seuil pour les paramètres numériques significatifs en analyse univariée

	Seuil	Se	Sp	AUC	IC 95%
Age (années)	46	0.588	0.651	0.651	[0.595 ;0.707]
Ancienneté du diabète (années)	2	0.776	0.644	0.751	[0.703 ;0.799]
Nombre d'ADO	0	0.487	0.864	0.748	[0.701 ;0.794]
HbA1c (%)	6.8	0.739	0.67	0.761	[0.716 ;0.806]
Peptide C à jeun (ng/mL)	3.55	0.846	0.396	0.607	[0.548 ;0.666]
AUC peptide C	865.5	0.816	0.565	0.714	[0.656 ;0.772]
AUC peptide C/glycémie	0.6962	0.805	0.682	0.762	[0.708 ;0.815]
HOMA2 IR	3.16	0.621	0.497	0.541	[0.484 ;0.597]

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; AUC : aire sous la courbe de ROC, IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : anti-diabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; AUC peptide C : aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO ; AUC peptide C/glycémie : rapport des aires sous la courbe du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO ; HOMA : homeostasis model assessment

A l'aide de cette analyse, nous avons pu établir un score de prédiction de la rémission à 3 mois, permettant de classer correctement 68.4% des patients, soit un AUC à 0.692. 82.8% des patients en rémission à 3 mois peuvent être prédits par ce modèle et 62.6% des patients sans rémission à 3 mois (Annexe 9).

5. Description analytique des groupes 2 et 3

Enfin, notre dernier objectif secondaire était de différencier les patients ayant eu une rémission tardive à 12 mois (groupe 2) de ceux n'ayant pas eu de rémission à 12 mois (groupe 3), et de rechercher des facteurs de rémission tardive.

En analyse univariée, il existait une différence significative entre les 2 groupes en ce qui concernait l'âge au moment de l'intervention : pour un an de plus un patient avait 1.05 fois moins de chance d'être en rémission à 12 mois que de ne pas l'être (p à 0.0003).

Pour un an de plus d'ancienneté de diabète, un patient avait 1.1 fois moins de chance d'être en rémission à 12 mois que de ne pas l'être ($p < 0.0001$).

En ce qui concerne le traitement anti-diabétique, celui-ci était plus important chez les patients n'ayant pas eu de rémission à 12 mois que ceux ayant eu une rémission à 12 mois, surtout en ce qui concernait l'insulinothérapie : un patient sous insuline avait en effet 5.9 fois moins de chance d'être en rémission à 12 mois [2.86 ; 12.5] que de ne pas l'être.

Un diabète mal équilibré apportait moins de chance d'être en rémission à 12 mois que de ne pas l'être : pour 1% en plus d'hémoglobine glyquée, un patient avait 1.5 fois moins de chance ([1.2 ; 1.8]) d'être en rémission à 12 mois que de ne pas être en rémission à 12 mois.

L'insulino-sécrétion était davantage conservée chez les patients en rémission à 12 mois. Ainsi, pour 1 ng/mL de peptide C en plus, un patient avait

1.23 fois plus de chance d'être en rémission à 12 mois que de ne pas être en rémission à 12 mois ($p = 0.003$) (Tableau 21).

Ces résultats restaient significatifs après ajustement sur le type de chirurgie (Annexe 10).

Par ailleurs, l'évolution de l'IMC était significativement différente entre les 2 groupes, avec une diminution de l'IMC plus importante dans le groupe 2. (Annexe 11) L'évolution de l'hémoglobine glyquée, quant à elle, n'était pas significativement différente entre ces 2 groupes entre M0 et M3, mais était significativement différente entre M3 et M12 (Annexe 12).

Tableau 21 : Comparaison des patients en rémission à M12 (groupe 2) et non en rémission à M12 (groupe 3) en analyse univariée

	Groupe 2 (N=91) Moy ± ET N (%)	Groupe 3 (N=261) Moy ± ET N (%)	OR ¹	IC 95%	p
Données démographiques					
Age (années)	46.1 ± 8.8	50.2 ± 9.1	0.95	[0.93;0.98]	p = 0.0003*
Diabète					
Ancienneté du diabète (années)	4.6 ± 4.5	8.9 ± 8.5	0.92	[0.88;0.96]	p < 0.0001*
Nombre d'ADO	1.2 ± 0.9	1.6 ± 1	0.66	[0.51;0.86]	p =0.002*
Insulinothérapie	10 (11)	109 (41.8)	0.17	[0.08;0.35]	p < 0.0001*
HbA1c (%)	7.2 ± 1.3	8.1 ± 1.7	0.66	[0.54;0.79]	p < 0.0001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.8 ± 1.9	4.1 ± 1.9	1.23	[1.07;1.4]	p =0.003*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.5 ± 0.6	0.5 ± 1.1	1.14	[0.88;1.47]	p =0.31
DIO	0.02 ± 0.03	0.04 ± 0.2	0.92	[0.68;1.25]	p =0.62
Matsuda	2.2 ± 1.6	2.3 ± 2.4	0.98	[0.87;1.09]	p =0.68
HOMA2 B	101.7 ±62.1	109.1 ±106	0.92	[0.70;1.20]	p =0.54
HOMA2 IR	3.6 ± 2.8	5.4 ± 6.4	0.92	[0.86;0.99]	p =0.02*

¹ : population de référence : groupe 2

* : p < 0.05 significatif

Moy : moyenne ; ET : écart type ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale ; HOMA : Homeostasis model assessment

Pour l'ensemble des paramètres numériques significatifs en analyse univariée, des seuils de prédictions ont été établis et sont représentés dans la Tableau 22 (les courbes de ROC sont présentées en annexe 13).

Tableau 22 : Détermination de seuil pour les paramètres numériques significatifs en analyse univariée

	Seuil	Se	Sp	AUC	IC 95%
Age (années)	48	0.624	0.628	0.661	[0.612 ;0.709]
Ancienneté du diabète (années)	2	0.693	0.726	0.744	[0.699 ;0.79]
Nombre d'ADO	0	0.376	0.897	0.694	[0.649 ;0.738]
HbA1c (%)	7	0.703	0.663	0.739	[0.695 ;0.784]
Peptide C à jeun (ng/mL)	3.49	0.834	0.462	0.636	[0.582 ;0.69]
HOMA2 IR	4.72	0.809	0.347	0.552	[0.499 ;0.605]

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; AUC : aire sous la courbe de ROC, IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : anti-diabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; HOMA : homeostasis model assessment

Une analyse en multivariée a été réalisée en complément. Seuls 3 paramètres restaient significatifs lors de cette analyse : l'ancienneté du diabète (p à 0.0002), l'hémoglobine glyquée (p à 0.0034) et le peptide C à jeun (p à 0.0082). Ainsi, un patient ayant une ancienneté du diabète ≤ 2 ans avait 2.97 fois plus de chance d'être en rémission à 12 mois que de ne pas être en rémission à 12 mois ([1.67 ; 5.28]). Pour 1% d'hémoglobine glyquée en plus, un patient avait 1.4 fois moins de chance d'être en rémission à 12 mois ([1.1 ; 1.7]) et un patient ayant un peptide C à jeun au bilan pré-opératoire ≤ 3.49 ng/mL avait 2.5 fois moins de chance d'être en rémission à 12 mois ([1.3 ; 5]).

Un score de prédiction de la rémission à 12 mois a pu être mis en place, permettant de bien classer 72% des patients, soit une AUC à 0.723. Ce score permet de très bien classer les patients sans rémission à 12 mois (86.4%) mais très peu les patients en rémission à 12 mois (37%) (Annexe 11).

Discussion

L'objectif principal de ce travail était de déterminer des facteurs prédictifs de rémission précoce, rémission tardive ou de non rémission du diabète après une chirurgie bariatrique de type pose d'anneau gastrique ajustable, sleeve gastrectomie ou gastric bypass, et d'établir des scores de prédiction de rémission afin de pouvoir prendre en charge les patients en post-opératoire de façon optimale.

Nous avons donc comparé les patients ayant eu une rémission de leur diabète à 3 mois post-opératoire, avec ceux ayant eu une rémission à 12 mois post-opératoire (sans rémission à 3 mois) et ceux n'ayant pas eu de rémission (ni à 3 mois ni à 12 mois). Nous avons ensuite comparé les groupes de patients 2 à 2 : les patients en rémission à M3 et ceux en rémission à M12 pour différencier les patients en rémission précoce de ceux en rémission tardive, les patients en rémission à M3 et ceux sans rémission à M3 pour rechercher les facteurs de rémission précoce, et enfin les patients en rémission à M12 et ceux sans rémission pour rechercher des facteurs de rémission tardive. En analyse univariée, nous avons trouvé 4 paramètres caractéristiques du diabète qui étaient prédictifs dans les 4 comparaisons ; il s'agissait de l'ancienneté du diabète, le nombre d'ADO, l'insulinothérapie et l'HbA1c pré-opératoire (l'HbA1c étant un facteur prédictif de rémission précoce en analyse multivariée, l'ancienneté du diabète étant davantage un facteur de rémission tardive en analyse multivariée). Le peptide C à jeun était significatif en analyse univariée dans toutes les comparaisons sauf dans la comparaison des patients en rémission précoce et tardive, tout comme l'âge au moment du diagnostic : ces paramètres sont donc

probablement prédictifs de la non rémission. Certains paramètres d'insulino-sécrétion étaient significatifs dans certaines comparaisons (l'AUC du peptide C était significative dans la comparaison des 2 temps de rémission, et en tant que facteur de rémission précoce, tout comme le rapport des AUC du peptide C sur la glycémie, alors que l'IGI était significatif uniquement dans la comparaison des 3 groupes de patients). Le tabagisme actif, l'IMC, le Matsuda, le DIO étaient non significatifs dans chacune des comparaisons où ils ont été analysés.

L'ensemble de ces analyses nous a permis d'établir des scores de prédiction de rémission du diabète. Ainsi, nous avons établi un score- basé sur l'âge au bilan pré-opératoire, le nombre d'ADO, la présence d'un traitement insulino-sensibilisateur, l'insulinothérapie et l'HbA1c- permettant de classer les patients soit en rémission précoce à 3 mois, soit en rémission tardive à 12 mois, soit en non rémission. Celui-ci permet de bien classer deux tiers des patients (surtout les patients en non rémission pour 88.1% d'entre eux et les patients en rémission à 3 mois pour 67.2% d'entre eux, mais très peu les patients en rémission à 12 mois). Le score établi lors de la comparaison des patients en rémission (3 mois et 12 mois), basé sur le nombre d'ADO et l'HbA1c, fourni la même efficacité de classement global, avec une très bonne efficacité sur la prédiction de la rémission à 3 mois (85.7%), mais très peu sur la rémission à 12 mois (43.3%). Cette difficulté de classer correctement les patients en rémission tardive se vérifie avec le score de prédiction de rémission tardive basé sur l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et le peptide C à jeun où, certes il existe 72% de bien classés, mais il s'agit de classer correctement 86.4% des non rémission et seulement 37% des rémissions tardives. Le score de prédiction de rémission précoce permet quant à lui, à l'aide de l'HbA1c et du rapport des AUC du peptide

C sur la glycémie, de bien classer 68.4% des patients (82.8% des patients en rémission précoce et 62.6% des patients non en rémission à 3 mois).

Dans notre étude, nous avons un taux de rémission précoce de 25.3%, avec un taux plus élevé chez les patients ayant bénéficié d'une SG (34%), et d'un GBP (26.7%) (11.8% pour les AG). Le taux de rémission tardive (sans rémission à 3 mois) était de 19.3% et le taux de rémission à 12 mois tous patients confondus était de 41.8%, avec un taux plus élevé chez les patients ayant bénéficié d'un GBP (21.9% et 46.3% respectivement) et d'une SG (10.6% et 41.4% respectivement), (11.8% et 19.1% respectivement pour l'AG).

Dans le travail rétrospectif de Robert en 2013 (51), le taux de rémission précoce à 3 mois était plus élevé, à 35 %, alors que les critères de rémission étaient semblables (sauf la glycémie à jeun dont le seuil était un peu plus bas que le nôtre, à 1g/L). Cependant, son étude a été réalisée dans une population de plus faible effectif (46 patients), avec certes une proportion plus importante de SG (19.6%) mais également une proportion plus importante d'AG (23.9%) chez qui le taux de rémission (précoce ou tardive) est plus faible. Par ailleurs, la population est plus jeune (45.3 ans VS 47.9 ans) avec un diabète (dont l'équilibre est néanmoins comparable à celui de notre population : HbA1c à 7.49 VS 7.5%, glycémie à jeun à 1.29 g/L VS 1.5 g/L) de diagnostic plus récent (3 ans VS 6.4 ans), ceci pouvant expliquer un taux de rémission précoce plus élevé.

Par ailleurs, en 2012, Jurowich (46) a réalisé une étude à la recherche des facteurs de non réponse du diabète à 3 mois post-opératoire d'une chirurgie bariatrique, chez 82 patients diabétiques ayant bénéficié d'un GBP (53.6%), d'une SG (28.9%) ou d'un AG (17.5%). Il rapportait 79.3% d'amélioration du

diabète à 3 mois, mais sans préciser néanmoins le taux de rémission complète, l'amélioration étant définie comme l'absence de critères de non réponse à la chirurgie bariatrique (dose d'insuline ou posologie du traitement anti-diabétique supérieure ou égale à $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ de la dose pré-opératoire respectivement, diminution de l'hémoglobine glyquée inférieure à 0.5 % tout en étant supérieure à 6.5%).

En ce qui concerne la rémission tardive (≥ 1 an), il existe de nombreuses études, avec des taux de rémission variables, de 40% à 90 %. L'étude de Hamza (61) a été réalisée en 2011 sur 74 patients diabétiques ayant bénéficié, pour 64.9% et 35.1% d'entre eux, d'un GBP et AG respectivement, dont l'âge moyen était semblable à celui de notre population, tout comme la proportion de patients sous insuline (27% VS 25.5%). Nous n'avons pas d'information concernant l'ancienneté du diabète ni l'équilibre, mais le taux de rémission à 1 an était similaire au nôtre (41%), tout comme dans l'étude rétrospective de Souteiro en 2017 (50), réalisée sur 363 diabétiques ayant bénéficié soit d'un GBP (55.9%), soit d'un AG (26.2%), soit d'une SG (17.9%). Même si la population était plus âgée que la nôtre (51.2 ans versus 47.9 ans), le diabète était mieux équilibré (6.63% versus 7.5%) et moins compliqué (11.1% d'insulinothérapie versus 25.5%) pouvant expliquer les concordances dans les taux de rémission à 1 an. Ce taux était au maximum dans l'étude de Aarts (47), réalisée chez 56 patients diabétiques dont l'âge, le degré d'obésité et l'équilibre du diabète étaient similaires (47 ans, 48.1 kg/m² respectivement, HbA1c à 7.4% et glycémie à jeun à 8.8 mmol/L). Néanmoins, ce travail a été réalisé chez uniquement des patients ayant été opérés d'un GBP, alors que dans notre travail il y avait une proportion, certes faible, d'AG et SG.

Toutefois, le travail d'Abbatini en 2010 (71), tout comme les méta-analyses de Buchwald en 2009 (39) et Panunzi en 2015 (62), réalisés sur des patients ayant été opérés des mêmes techniques que celles de notre travail (avec, en plus, la BDP dans les méta-analyses), décrivaient des taux de rémission nettement plus élevés que les nôtres : 60.8% pour l'AG, 80.9% pour la SG et 81.2% pour le GBP dans le travail d'Abbatini, 56.7%, 79.7% et 80.3% respectivement dans le travail de Buchwald et 62%, 60% et 77% dans le travail de Panunzi. La méta-analyse de Buchwald (39), réalisée sur 651 études publiées sur 16 ans, a inclus 135246 patients, en moyenne plus jeunes (40.2 ans versus 47.9 ans), d'IMC moyen identique (bien qu'il ne soit pas significativement différent chez les patients en rémission dans notre étude) mais avec néanmoins un peu plus d'un patient sur dix ayant déjà eu une chirurgie bariatrique dans leurs antécédents, pouvant alors induire une plus grande perte de poids et augmenter le taux de rémission du diabète. Associé au nombre important de patients inclus dans cette méta-analyse, ceci peut expliquer, en partie, cette différence de taux de rémission. La population dans l'étude d'Abbatini en 2010 (71), certes près de 8 fois moins nombreuse que la nôtre, était comparable à la nôtre en termes d'équilibre glycémique (glycémie à jeun à 8.9 mmol/L et HbA1c à 7.3% versus 8.5 mmol/L et 7.5% respectivement), et de degré d'obésité (IMC à 47.3 kg/m² versus 47.9 kg/m²). Pourtant, malgré une proportion de GBP 3 fois plus faible (26.7% versus 75.6%) au profit de l'AG (40% versus 14.4%) et de la SG (33.3% versus 10%), les taux de rémission constatés sont nettement supérieurs aux nôtres. Nous pouvons attribuer cette différence à la définition de la rémission du diabète utilisée. Dans notre étude, nous avons évalué la rémission complète en utilisant le taux d'HbA1c de l'ADA de 6% (69), et le seuil de glycémie à jeun de l'intolérance aux hydrates de carbone, mais en conservant la précédente

définition de l'intolérance aux hydrates de carbone, à savoir une glycémie à jeun > 6 mmol/L (72), afin d'être moins strict. Abbatini considérait les intolérants aux hydrates de carbone comme étant des diabétiques en rémission, alors que dans notre travail, ces patients étaient considérés comme non en rémission, de ce fait, le nombre de patients en rémission dans notre travail est sous-estimé. Nous avons rapporté dans le Tableau 23 les taux de rémission retrouvés dans les principales études, selon le type de chirurgie (quand c'était possible) et selon la définition de la rémission du diabète. Le plus souvent, sauf de rares exceptions, le taux de rémission complète du diabète était plus faible (généralement < 60%) en cas de définition plus « stricte » (HbA1c < 6%), et plus élevée (généralement > 60%) en cas de définition plus « large » (HbA1c > 6%).

Tableau 23: Taux de rémission dans la littérature selon la définition de la rémission (39–41,43–45,47,48,50–55,57–61,64–67,71,73–84)

Auteur	Nombre de patients	Type de chirurgie	Critères de rémission		Taux de rémission
			Hba1c ¹	GAJ ²	
Souteiro	363	95 AG 65 SG 203 GBP	< 5.7	< 5.6	40%
Stallard	121	SG GBP	< 5.9	< 6	59.7%
Aron-Wisnewsky	213	GBP	< 6 < 6.5 ⁴	< 5.6 < 7 ⁴	58%
Arterburn	4434	GBP	< 6 < 6.5 ⁴	< 5.5 < 7 ⁴	68.2%
Buchwald	135246	AG SG GBP DBP	< 6	< 5.5	78.1% en global 56.7% AG 79.7% SG 80.3% GBP 95.1% DBP
Chong	36	GBP	< 6 < 6.5 ⁴	X	29% taiwanais 14% américains 69.5% en global
Dixon	154	88 mini by pass 66 GBP	< 6	X	85.5% mini by pass 48.5% GBP
Hayes	130	GBP Fobi pouch GBP	< 6 < 7 ³	< 6 < 7 ³	84% ³
Lee	80 (IMC < 30) 432 (IMC > 30)	GBP Mini by pass SG	< 6 < 6.5 ⁴	X	25% si IMC < 30 49.5% si IMC 30-35 79% si IMC > 35
Lee WJ	245	GBP	< 6	X	53.1%
Mehaffey	57	GBP	< 6 < 6.5 ⁴	< 5.5 < 7 ⁴	65% à 2 ans
Park	134	GBP	< 6 < 6.5 ⁴	X	46.1%
Pournaras	34	12 AG 12 GBP	< 6	< 7 < 11.1 ⁶	17% AG 72% GBP
Pucci	210	103 SG 107 GBP	< 6 < 6.5 ⁴	X	68.6% à 2 ans
Ramos-Levi	141	17 SG 52 GBP 72 DBP	< 6	< 5.5	52.5%
Ramos-Levi	22	5 SG 4 GBP 13 DBP	< 6	< 5.5	54.5%
Raul J. Rosenthal	162	SG	< 6	< 5.5	58%
Robert	46	11 AG 9 SG 26 GBP	< 6	< 5.5	35% à 3 mois 62.8% à 1 an
Schauer	191	GBP	< 6	< 6	83%
Schauer	97	49 SG 48 GBP	< 6	X	37% SG 42% GBP
Still	690	GBP	< 6 < 6.5 ⁴	< 5.5 < 7 ⁴	63% ⁵

Wei-Jei Lee	85	SG	< 6 < 6.5 ⁴	X	52.9%
Wei-Jei Lee	157	SG	< 6 < 6.5 ⁴	X	52.9%
Dixon	30	AG	< 6.2	< 7	73%
Aarts	56	GBP	< 6.5	< 7	90%
Abbatini	60	24 AG 20 SG 16 GBP	< 6.5	< 7	60.8% AG 80.9% SG 81.2% GBP
Aminian	659	SG GBP	< 6.5	X	28% SG 49% GBP A 7 ans 72.3% en global
Chen	310	SG GBP	< 6.5	< 7	66.1% SG 73.6% GBP
Cotillard	84	GBP	< 6.5	< 7	60%
Hall	110	GBP	< 6.5	X	68.4%
Hamza	74	26 AG 48 GBP	< 6.5	< 5.8	41%
Mingrone	60	GBP DBP	< 6.5	< 5.5	75% GBP 95% DBP
Mingrone	38	19 GBP 19 DBP	< 6.5	< 5.6	75% GBP 95% DBP
Nannipieri	32	GBP	< 6.5	< 7 < 11.1 ⁶	28.1% à 1.5 mois 50% à 1 an
Ugale	75	SG avec interposition iléale	< 6.5	X	44%
Ikramuddin	60	GBP	< 7	X	75%
Sjöström	343	X	X	< 6	72.3% à 2 ans

¹ : en % ; ² : en mmol/L ; ³ : diabète « résolu » ; ⁴ : rémission partielle ; ⁵ : rémission complète et partielle ; ⁶ : à 2 heures lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale
AG : anneau gastrique ; SG : sleeve gastrectomie ; GBP : gastric by pass ; DBP : dérivation bilio-pancréatique

Dans notre étude, nous avons constaté que plus le patient était jeune, plus il avait de chance d'obtenir une rémission de son diabète, notamment précoce (46 ans pour la rémission précoce, 48 ans pour la non rémission). Déjà en 1995, Pories (42) avait rapporté le caractère prédictif du jeune âge pour la rémission du diabète, lors de son travail prospectif, jusqu'à 14 ans de suivi, sur 298 patients diabétiques ayant bénéficié d'un GBP (avec notamment un âge moyen de 48 ans chez les patients avec persistance du diabète). Ceci a été conforté à de nombreuses reprises dans les publications des années suivantes, notamment par Hamza (61) en 2011, lors de son étude sur 487 patients dont 74 diabétiques

(seuil à 45 ans), ou récemment par Souteiro (50) en 2017 dans son étude rétrospective sur 363 patients diabétiques ayant eu un AG, une SG ou un GBP (avec néanmoins un âge plus élevé chez les patients en rémission, à 47.3 ans et 53.8 ans pour les patients non en rémission). En effet, un patient jeune bénéficiant d'une chirurgie bariatrique dans un contexte de diabète a vraisemblablement un diabète de type 2 de diagnostic récemment, et donc, normalement, plus aisé à équilibrer qu'un patient âgé dont le diagnostic de diabète peut être plus ancien. Ainsi, il en va de même pour l'ancienneté du diabète, qui était significativement moins ancien chez les patients en rémission précoce que chez ceux en rémission tardive ou en non rémission (seuil de 2 ans). Schauer (78) l'a d'ailleurs exposé dans son étude prospective de 2003 sur 191 patients ayant eu un GBP (avec un taux de rémission de 95% pour une ancienneté du diabète < 5 ans), mais également Sjöström (40) dans la grande étude prospective SOS en 2014 sur 686 patients, avec un peu plus de 90% de rémission à 2 ans pour les patients ayant un diabète découvert l'année précédente et 70% pour ceux avec un diabète connu depuis 1 à 3 ans.

Par ailleurs, nous avons montré une différence significative en ce qui concerne le traitement anti-diabétique. Tout d'abord, la quantité d'ADO était significativement moins importante chez les patients en rémission précoce que ceux en rémission tardive ou en non rémission, avec un seuil posé à 2 pour comparer les 2 temps de rémission et à 0 pour comparer ceux en rémission (précoce ou tardive) et ceux sans rémission. Lors de l'étude rétrospective de sa cohorte de 374 patients dont 121 diabétiques de type 2 en 2017, Stallard (58) a recherché des facteurs prédictifs de rémission du diabète (en usant de la même définition de rémission complète que celle de notre étude) après GBP ou SG.

Dans ce travail, la présence d'au moins 1 ADO était en faveur d'une non rémission. Jurowich (46) le confirme dans son étude en 2012, réalisée sur 82 diabétiques, en évaluant la réponse (amélioration du diabète) et la non réponse à la chirurgie bariatrique.

Nous avons cherché à savoir si le type d'ADO permettait de différencier les patients en rémission précoce, tardive ou non rémission. Il s'avère que, dans notre population, la présence d'un traitement insulino-sensibilisateur ou insulino-sécréteur était significativement différente entre les 3 groupes, mais seul le traitement insulino-sensibilisateur restait significatif en multivarié. A notre connaissance, très peu d'études ont étudié la rémission en fonction du type ou la classe d'ADO. Aarts (47) a publié en 2013 son étude sur 56 patients diabétiques de type 2, où il a constaté une rémission plus importante chez les patients ayant des doses journalières plus faibles de Metformine. Par ailleurs, dans le score Diarem (64), il est considéré qu'avoir un traitement insulino-sensibilisateur autre que la Metformine et/ou un sulfamide était prédictif d'une non rémission. Mais, en dehors de ce score, Still (64) a montré dans son travail rétrospectif de 2014 que la présence d'un traitement incrétino-mimétique était prédictif d'une rémission précoce (dans les 2 mois post-opératoire) chez les patients sous insuline. Le score advanced-Diarem établi par Aron-Wisnewsky (65) en 2017 sur 213 patients ayant bénéficié d'un GBP considère que la présence d'un traitement hypoglycémiant (et donc insulino-sécréteur) est prédictif de non rémission. Ces résultats concordent avec les nôtres.

Dans notre travail, que ce soit dans le cadre de notre objectif primaire ou de nos objectifs secondaires, la présence d'une insulinothérapie en pré-opératoire est un facteur prédictif de non rémission du diabète, témoin en effet d'un diabète plus compliqué à équilibrer. De nombreuses études corroborent nos

résultats, notamment celle de Hayes (48), prospective, en 2011, sur 130 patients ayant bénéficié pour la grande majorité d'un GBP Fobi pouch, où 50% des patients qui avaient une insulinothérapie en pré-opératoire (correspondant à 25% de la population totale) restaient diabétiques après la chirurgie bariatrique. Ramos-Levi (54) le confirme également en 2014 dans son étude rétrospective et monocentrique sur un effectif similaire, de 141 patients, où il précise que l'absence d'insulinothérapie pré-opératoire apporte 4.67 fois plus de chance d'être en rémission (dans notre travail, la présence d'une insulinothérapie apportait 5 fois plus de risque de ne pas être en rémission à 12 mois et 41.7 fois plus de risque de ne pas être en rémission à 3 mois). Wang (49) a, quant à lui, réalisé une méta-analyse comportant 1753 patients, dont 1350 patients pour lesquels l'association entre l'insulinothérapie et la rémission du diabète a pu être analysée: ainsi une insulinothérapie pré-opératoire apporte 6.7 fois plus de risque d'être en non rémission. Aarts (47) a apporté plus de détails dans son étude de 2013 sur 126 patients dont 56 diabétiques, où il montrait que les patients en rémission avaient significativement des doses quotidiennes d'insuline plus basse (5 unités versus 59 unités). Dans notre travail, nous n'avions pas précisé la posologie des anti-diabétiques, insuliniques ou non, ceci aurait pu éventuellement permettre une meilleure efficacité de prédiction, notamment en analyse multivariée dans nos objectifs secondaires.

Par la suite, nous avons montré que l'équilibre glycémique était également un facteur de prédiction de la rémission, avec un seuil d'HbA1c allant de 6.8 à 7 % selon les groupes comparés, et pour un pour cent d'HbA1c en plus, un patient avait 2.2 fois moins de chance d'être en rémission précoce. Park (53) et Souteiro (50) rapportent des résultats similaires dans leurs études rétrospectives, l'une sur

134 patients, l'autre sur 363 patients, où ils rapportent qu'1% d'HbA1c en plus entraîne 1.9 fois et 1.6 fois moins de risque d'être en rémission, respectivement. Dans le travail de Hall en 2010 (52), le seuil d'HbA1c établi sur sa population de 110 patients était plus élevé de l'ordre de 8% (77.3% des patients ayant une HbA1c < 8% ont une rémission de leur diabète). Mais il faut noter qu'il s'agissait uniquement de patients ayant bénéficié d'un GBP, qui permet davantage une rémission du diabète que l'AG que nous avons inclus dans notre étude, pouvant expliquer le seuil plus bas dans notre étude que celle de Hall.

Enfin, notre étude a montré la significativité de certains paramètres d'insulino-sécrétion et d'insulino-sensibilité. Tout d'abord, comme de nombreuses autres études, le peptide C à jeun pré-opératoire, marqueur de la réserve insulinaire, était significativement plus élevé chez les patients en rémission, avec un seuil entre 3.49 et 3.55 ng/mL selon les groupes comparés. Ramos-Levi (60) rapporte un seuil équivalent dans son étude rétrospective en 2013 sur 22 patients diabétiques, de l'ordre de 3.75 ng/mL permettant une aire sous la courbe de ROC de 0.808, plus élevée que la nôtre (0.607 à 0.636). La même année, Dixon rapporte (55), dans son étude longitudinale sur 154 patients, un seuil de peptide C à jeun de 2.9 ng/mL, obtenant une aire sous la courbe de 0.75. Ces deux études apportent un seuil plus efficace que le nôtre, bien que leur effectif soit plus faible que le nôtre, probablement lié en partie à la période de recueil, plus courte, permettant une inclusion d'une population plus homogène que dans notre travail. Aarts (47), en 2013, évoque le seuil de 1 nmol/L (3 ng/mL) pour la prédiction de la rémission, en précisant que 100% des patients de son étude ayant un peptide C < 1 nmol/l notaient une persistance de leur diabète.

Outre le « classique » peptide C à jeun, nous avons testé d'autres marqueurs de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance, notamment l'aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO (significatif dans les objectifs secondaires, mais non testé dans l'objectif primaire en raison de sa colinéarité avec le peptide C à jeun), le HOMA-IR (significatif dans 2 des objectifs secondaires, mais avec une AUC médiocre, proche de 0.5), le HOMA-B (significatif dans l'un des objectifs secondaires, avec un AUC correct à 0.62). Nous avons par ailleurs testé des index utilisés le plus souvent en recherche : l'IGI, le Matsuda et le DIO. Seuls l'IGI et le DIO étaient significatifs dans notre objectif primaire. A notre connaissance, Souteiro est l'un des rares à avoir (50) testé, entre autres, ces variables pour la prédiction de la rémission du diabète. Il a établi qu'un haut index IGI et une AUC du peptide C élevée étaient des facteurs prédictifs de la rémission du diabète. Mee Kyoung Kim, en 2012 (85), avait évalué l'HOMA IR et le Matsuda, dans son travail portant sur 32 patients. Il avait constaté que l'HOMA IR était significativement plus bas et le Matsuda significativement plus élevé dans le groupe de patients en rémission. Il est vrai, en effet, que le fait d'avoir une insulino-sécrétion conservée avec une faible insulino-résistance permet d'obtenir plus rapidement une rémission du diabète. Scheen avait rapporté en 2010 l'intérêt d'évaluer l'IGI, le Matsuda et le DIO, plus utiles que les index HOMA établis sur des valeurs « statiques » de glycémie et insulinémie, alors que les premiers sont établis lors d'un test dynamique. Il notait l'importance toute particulière du DIO, permettant d'évaluer à la fois l'insulino-sécrétion et l'insulino-résistance (70).

Dans le cadre de notre objectif primaire, nous avons établi un score de prédiction de la rémission précoce, tardive et non rémission, à partir des variables

significatives en analyse univariée (évoquées précédemment) restant significatives en analyse multivariée (âge, nombre d'ADO, la présence d'un traitement insulino-sensibilisateur, insulinothérapie, l'HbA1c). Plusieurs scores de prédiction ont été publiés dans la littérature ces dernières années. Les premiers scores publiés en 2013 et 2014 comportaient tous l'IMC pré-opératoire et l'ancienneté du diabète, au contraire de notre score. Robert a effectivement établi un score en 2013, en se basant sur une population de 46 patients ayant bénéficié des techniques chirurgicales incluses dans notre étude, sur des données rétrospectives (51). Son score inclut l'IMC pré-opératoire, l'ancienneté du diabète, l'insulinothérapie, l'HbA1c et la glycémie à jeun pré-opératoires (1 point si $\leq 50 \text{ kg/m}^2$, ≤ 4 ans, absence d'insulinothérapie, $\leq 7.1\%$, $\leq 1.14 \text{ g/L}$ respectivement), en cas de valeur ≥ 3 l'efficacité de prédiction de la rémission est évaluée par une excellente AUC à 0.95 (sensibilité Se à 0.93, spécificité Sp à 0.94, valeur prédictive positive VPP à 0.97 et valeur prédictive négative VPN à 0.86). Le Diabete Remission Score établi par Ugale en 2014 (57) (sur 75 patients) utilisait aussi l'IMC, l'ancienneté du diabète, l'insulinothérapie, mais également l'âge, la présence de complications micro-angiopathiques, complications macro-angiopathiques et le peptide C (1 point si $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, < 10 ans, absence d'insulinothérapie, 30 à 60 ans, absence de complications micro-angiopathiques, absence de complications macro-angiopathiques, $\geq 4 \text{ ng/mL}$ respectivement, sinon : 2 points). Selon le type d'interposition iléale associée à la SG, le seuil du score DRS est mis à 10 ou 12 afin de déterminer les non rémissions. En 2013, un autre score a également été établi, par Lee (63), mais celui-ci a été déterminé chez 63 patients diabétiques et, contrairement aux deux précédents, validé sur une cohorte de 176 patients ayant bénéficié d'un GBP. Cet ABCD score se base, outre sur l'IMC pré-opératoire et l'ancienneté du diabète, sur l'âge et le peptide

C (Annexe 1), et 100% de patients ayant un score ≥ 8 étaient en rémission, 33% de patients ayant un score ≤ 1 étaient en rémission. Ce même score a été modifié par Lee en 2015 (43) (Annexe 1), pour des patients ayant bénéficié d'une SG, en se basant sur une population de 85 patients, cette fois sans cohorte de validation. La prédiction y est alors plus efficace avec 100% des patients ayant un score < 4 en non rémission et 100% des patients ayant un score > 8 en rémission. Ces scores sont plus efficaces que le nôtre, où la sensibilité de prédiction de la rémission (précoce ou tardive) est médiocre à 0.47, avec une spécificité et une VPN correctes à 0.77 et 0.72 respectivement. Cette faible sensibilité peut être liée au fait que nous avons comparé 3 groupes. En effet, que ce soit lors de notre objectif primaire, ou dans les objectifs secondaires, les scores ne permettaient pas de prédire correctement la rémission à 12 mois. Au contraire, lorsqu'il était question de prédire la rémission à 3 mois, la sensibilité était nettement meilleure, entre 0.83 et 0.86 (lors de la comparaison à la non rémission à 3 mois et à la rémission à 12 mois respectivement), ce qui est utile car en pratique clinique, il est intéressant de pouvoir prédire la rémission précoce afin de pouvoir organiser un suivi endocrinologique adapté, notamment par un rendez-vous de consultation plus précoce afin d'adapter le traitement anti-diabétique et éviter, ainsi, la survenue d'hypoglycémies et ses potentielles complications

Les publications plus récentes décrivaient des scores contenant les mêmes variables que celles de notre score, si ce n'est, parfois, l'ajout de l'ancienneté du diabète. En 2014, Still établi le DiaRem score sur 690 patients ayant bénéficié d'un GBP, en se basant sur l'âge, le traitement anti-diabétique, l'HbA1c pré-opératoires (Annexe 1) (64). Ainsi, 88% des patients ayant un score ≤ 2 sont en rémission et 98% des patients ayant un score ≥ 18 sont en non rémission, aboutissant alors à une AUC de 0.797. Ce score a été modifié 3 ans

plus tard par Aron-Wisnewsky (65), à partir d'une population de 213 patients ayant eu un GBP, en ajoutant l'ancienneté du diabète, en modifiant les seuils de l'âge et de l'HbA1c pré-opératoires et en explicitant le traitement anti-diabétique (Annexe 1), permettant ainsi une amélioration de l'efficacité de prédiction (AUC à 0.911). La même année, Aminian a créé l'IMS score à partir de 659 patients ayant bénéficié d'un GBP (78%) ou d'une SG (22%) et l'a validé sur une cohorte de 241 patients (49% de GBP et 51% de SG) (67). Ce score se présente sous forme de nomogramme et utilise l'âge, le nombre d'ADO, la présence d'une insulinothérapie et l'HbA1c pré-opératoires. Selon ce score, 91% des patients de la cohorte de validation ayant un score ≤ 25 étaient en rémission et 8% des patients de la cohorte de validation ayant bénéficié d'un GBP et 3% d'une SG ayant un score > 95 étaient en rémission. Enfin, en 2018, Pucci (66) a créé le DiaBetter score à partir de 210 patients diabétiques (107 GBP et 103 SG) et validé sur une cohorte de 173 patients, en utilisant l'ancienneté du diabète, le traitement anti-diabétique et l'HbA1c pré- opératoires (Annexe 1). 88 à 98% des patients ayant un score ≤ 3 étaient en rémission et 81% des patients ayant un score ≥ 8 étaient en non rémission, soit une AUC à 0.865.

Notre travail avait pour but d'établir un score pour prédire la non rémission à 3 mois, à 12 mois et la non rémission à 12 mois, mais au final, ce score (ayant cette particularité de fournir directement une probabilité d'être en rémission ou non, à partir d'une formule utilisant les valeurs des variables quantitatives et la valeur 1 en cas de présence des variables qualitatives (Annexe 3)) a une puissance concentrée sur la non rémission à 1 an, avec une prédiction de près de 90 % des non rémission à 1 an. De ce fait, notre score est davantage un score de persistance du diabète à 1 an qu'un score de rémission. Cette prédiction a un

intérêt primordial dans la prise en charge de ces patients, nécessitant un suivi au long terme, ceci pouvant être discuté en amont de la chirurgie avec le patient.

Les limites de notre étude sont tout d'abord le recueil rétrospectif, source de données manquantes, notamment pour les paramètres peu étudiés dans la littérature que nous avons cherché à analyser (IGI et DIO, en raison d'environ 35% de données manquantes pour la glycémie, l'insulinémie à 30 minutes, le peptide C à 30 et 120 minutes lors de l'HPO). Le recueil rétrospectif nous a également limité dans l'analyse de l'HPO pour les patients sous insuline ; en effet, nous n'avons pas toujours l'information sur l'arrêt de l'insuline pour l'HPO (un patient néanmoins avait des valeurs très élevées d'insulinémie, de l'ordre de 25 000 mUI/L, pour lequel les valeurs d'insulinémie et peptide C ont alors été considérées comme ininterprétables et non prises en compte).

Ensuite, notre travail est monocentrique, au CHRU de Lille, pouvant entraîner un biais de sélection. En effet, outre le parcours classique des patients souhaitant bénéficier d'une chirurgie bariatrique, le CHRU de Lille est le centre de référence et, de ce fait, reçoit les patients compliqués, de par leurs comorbidités notamment, ou leurs antécédents de chirurgie bariatrique, compliquée ou non. Pour limiter ce biais, nous avons exclu les patients ayant un antécédent de chirurgie bariatrique. Néanmoins, nous n'avons pas d'accès à la notion de recours provenant d'un autre établissement.

En ce qui concerne les variables étudiées, elles n'ont pas toutes été analysées, notamment l'AUC du peptide C ou le rapport des AUC du peptide C et de la glycémie (en raison notamment de leur relation linéaire avec le peptide C) et les index HOMA, au profit de variables peu étudiées (IGI, DIO, Matsuda).

Après avoir constaté leur significativité dans certains objectifs secondaires, il aurait effectivement fallu les analyser dans l'objectif primaire.

Nous avons choisi de comparer et d'instaurer un score sur 3 groupes de patients, complexifiant le travail, mais ce afin de pouvoir répondre aux interrogations du patient sur sa rémission du diabète, du délai, et afin de l'aider au mieux dans sa prise en charge du diabète en instaurant une consultation dans un laps de temps qui pourrait être adapté en fonction du délai de la rémission prédit.

Par ailleurs, nous avons décidé de nous intéresser à la rémission complète, avec une définition stricte se manifestant par des taux de rémission faible (bien que nous ayons utilisé un seuil de glycémie à jeun moins bas que celui de l'ADA), afin de pouvoir adapter le traitement anti-diabétique dans les meilleurs délais. Cependant, la rémission partielle nécessite également une adaptation du traitement. Néanmoins, les perspectives actuelles sont de développer la chirurgie métabolique pour la prise en charge du diabète, avec a minima l'amélioration du diabète, mais dans l'idéal sa rémission.

En effet, en 2016, l'ADA a développé un algorithme pour la prise en charge du diabète en fonction de l'IMC, dans lequel apparait la chirurgie métabolique dès un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Figure 24)(86). L'ADA s'est basée sur de nombreuses études réalisées sur des patients diabétiques dont l'IMC était inférieur à 35 kg/m^2 . Déjà en 2006, Cohen (87) publiait une étude sur 37 patients obèses, mais avec un IMC moyen de 32.5 kg/m^2 , diabétiques. Ces patients ont obtenu une moyenne de pourcentage d'excès de poids de 81% et une rémission de leurs comorbidités, dont le diabète, chez 97.2% d'entre eux. Puis, en 2008, il s'agit de Lee et de son étude de 201 patients ayant un diabète ou une intolérance aux hydrates de

carbone ayant bénéficié d'un mini-GBP. 21.9% d'entre eux avaient un IMC < 25 kg/m², 56.7% un IMC entre 35 et 45 kg/m² et 21.4% un IMC > 45 kg/m². La normalisation de la glycémie avait ainsi été obtenue chez 89.5% des patients ayant un IMC < 35 kg/m² et 98.5% des patients ayant un IMC > 35 kg/m², tandis que la correction du diabète a été obtenue chez respectivement 76.5 et 92.4% des patients (88).

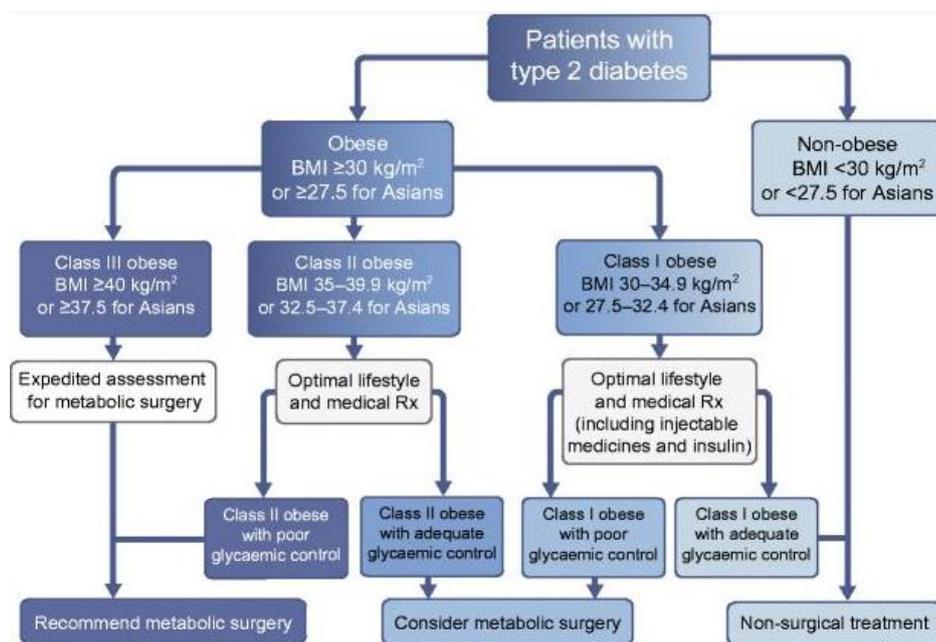


Figure 24: Algorithme de prise en charge du diabète de type 2 en fonction de l'IMC (86)

De ce fait, il serait intéressant, pour renforcer cet algorithme, de pouvoir prédire la rémission du diabète, comme le fait notre score. Cependant, notre score a été établi sur une population de patients obèses, présentant certes un diabète, mais ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique pour le traitement de leur obésité. Il conviendrait donc d'évaluer notre score de rémission sur une population de diabétiques, présentant une obésité, mais nécessitant une

chirurgie bariatrique pour prise en charge de leur diabète difficilement équilibré par les thérapeutiques médicamenteuses. Cette population de validation pourrait être celle opérée de l'étude DIABSURG, dont les patients sont âgés de 18 à 65 ans, avec un IMC compris entre 30 et 50 kg/m², présentant un diabète mal équilibré malgré un suivi médical bien conduit (HbA1c compris entre 7.5 et 14%), traité par au moins un anti-diabétique injectable (insuline ou analogue du GLP1).

Conclusion

Nous avons établi, au final, un score de persistance du diabète à 1 an après chirurgie bariatrique de type GBP, SG ou AG, se basant sur des données faciles à obtenir.

Cette prédiction permet d'anticiper et d'améliorer la prise en charge post-opératoire de ce diabète, notamment en informant le patient de la possible évolution et en programmant une consultation d'endocrinologie plus tôt chez les patients pour qui il est prédit une rémission précoce (permettant ainsi d'adapter au mieux les thérapeutiques en évitant la survenue d'hypoglycémies) et en organisant un suivi adapté pour les patients pour qui il est prédit une persistance du diabète à 1 an.

Une des perspectives est d'appliquer ce score à une population de diabétiques nécessitant une chirurgie bariatrique pour aider à la prise en charge de leur diabète. Ainsi, une prédiction efficace de la rémission du diabète permettrait d'adapter l'algorithme de sa prise en charge, notamment en ce qui concerne la proposition de chirurgie métabolique.

Bibliographie

1. Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V, Szwarcensztein K, Azoulay D. Bariatric surgery trends in France: 2005-2011. *Surg Obes Relat Dis.* avr 2014;10(2):328-34.
2. Hazart J, Lahaye C, Farigon N, Vidal P, Slim K, Boirie Y. Évolution du recours à la chirurgie bariatrique en France entre 2008 et 2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(5):84-92.
3. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* oct 2015;25(10):1822-32.
4. HAS. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Internet]. 2009 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte_-_argumentaire.pdf
5. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(13):234-41.
6. ObEpi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. Inserm/KantarHealth/Roche. 2012. Disponible sur: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
7. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 20 avr 2005;293(15):1861-7.
8. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 24 août 2006;355(8):763-78.
9. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *New England Journal of Medicine.* 2 déc 2010;363(23):2211-9.

10. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):36-46.
11. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 30 août 2014;384(9945):755-65.
12. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 16 févr 2008;371(9612):569-78.
13. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 9 sept 2002;162(16):1867-72.
14. Mongraw-Chaffin ML, Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2015;3(6):437-49.
15. Whitmore C. Type 2 diabetes and obesity in adults. *Br J Nurs.* 22 août 2010;19(14):880, 882-6.
16. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J, et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab.* nov 2000;26(5):363-9.
17. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr.* août 2006;84(2):427-33.
18. Riobó Serván P. Obesity and diabetes. *Nutr Hosp.* sept 2013;28 Suppl 5:138-43.

19. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* févr 2014;103(2):137-49.
20. Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques [Internet]. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2017 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017_27-28_3.html
21. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 janv 2011;34(Supplement 1):S62-9.
22. Woodward M, Zhang X, Barzi F, Pan W, Ueshima H, Rodgers A, et al. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* févr 2003;26(2):360-6.
23. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia.* août 2014;57(8):1542-51.
24. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer.* déc 2009;16(4):1103-23.
25. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin.* août 2010;60(4):207-21.
26. Collins VR, Dowse GK, Ram P, Cabelawa S, Zimmet PZ. Non-insulin-dependent diabetes and 11-year mortality in Asian Indian and Melanesian Fijians. *Diabet Med.* févr 1996;13(2):125-32.
27. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 23 août 2007;357(8):741-52.

28. Caiazzo R, Arnalsteen L, Pattou F. Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 oct 2008;2.
29. Laville M, Romon M, Chavrier G, Guy-Grand B, Krempf M, Chevallier JM, et al. Recommendations regarding obesity surgery. *Obes Surg*. déc 2005;15(10):1476-80.
30. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. mars 2014;149(3):275-87.
31. Lehmann A, Bobowicz M, Lech P, Orłowski M, Siczewski W, Pawlak M, et al. Comparison of percentage excess weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. sept 2014;9(3):351-6.
32. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D, Karmali S, Manns B, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. août 2011;12(8):602-21.
33. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*. mars 2008;247(3):401-7.
34. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg*. sept 2008;18(9):1077-82.
35. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. mars 2013;273(3):219-34.
36. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 6 janv 2015;313(1):62-70.

37. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 23 août 2007;357(8):753-61.
38. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 13 oct 2004;292(14):1724-37.
39. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. mars 2009;122(3):248-256.e5.
40. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 11 juin 2014;311(22):2297-304.
41. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 26 avr 2012;366(17):1567-76.
42. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. sept 1995;222(3):339-52.
43. Lee W-J, Almulaifi A, Tsou JJ, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Laparoscopic sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: predicting the success by ABCD score. *Surg Obes Relat Dis*. oct 2015;11(5):991-6.
44. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg*. déc 2010;252(6):966-71.
45. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 23 janv 2008;299(3):316-23.

46. Jurowich C, Thalheimer A, Hartmann D, Bender G, Seyfried F, Germer CT, et al. Improvement of type 2 diabetes mellitus (T2DM) after bariatric surgery-who fails in the early postoperative course? *Obes Surg.* oct 2012;22(10):1521-6.
47. Aarts EO, Janssen J, Janssen IMC, Berends FJ, Telting D, de Boer H. Preoperative fasting plasma C-peptide level may help to predict diabetes outcome after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* juill 2013;23(7):867-73.
48. Hayes MT, Hunt LA, Foo J, Tychinskaya Y, Stubbs RS. A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* juill 2011;21(7):910-6.
49. Wang G-F, Yan Y-X, Xu N, Yin D, Hui Y, Zhang J-P, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* févr 2015;25(2):199-208.
50. Souteiro P, Belo S, Neves JS, Magalhães D, Silva RB, Oliveira SC, et al. Preoperative Beta Cell Function Is Predictive of Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* févr 2017;27(2):288-94.
51. Robert M, Ferrand-Gaillard C, Disse E, Espalieu P, Simon C, Laville M, et al. Predictive factors of type 2 diabetes remission 1 year after bariatric surgery: impact of surgical techniques. *Obes Surg.* juin 2013;23(6):770-5.
52. Hall TC, Pellen MGC, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* sept 2010;20(9):1245-50.
53. Park JY, Kim YJ. Prediction of Diabetes Remission in Morbidly Obese Patients After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* avr 2016;26(4):749-56.
54. Ramos-Levi AM, Matia P, Cabrerizo L, Barabash A, Sanchez-Pernaute A, Calle-Pascual AL, et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes.* sept 2014;6(5):472-7.

55. Dixon JB, Chuang L-M, Chong K, Chen S-C, Lambert GW, Straznicky NE, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. janv 2013;36(1):20-6.
56. Dixon JB, Hur K-Y, Lee W-J, Kim M-J, Chong K, Chen S-C, et al. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI < 30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabet Med*. avr 2013;30(4):e127-134.
57. Ugale S, Gupta N, Modi KD, Kota SK, Satwalekar V, Naik V, et al. Prediction of remission after metabolic surgery using a novel scoring system in type 2 diabetes – a retrospective cohort study. *J Diabetes Metab Disord*. 22 août 2014;13.
58. Stallard R, Sahai V, Drover JW, Chun S, Keresztes C. Defining and Using Preoperative Predictors of Diabetic Remission Following Bariatric Surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1 mars 2017;148607117697934.
59. Chong K, Ikramuddin S, Lee W-J, Billington CJ, Bantle JP, Wang Q, et al. National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m²). *Obes Surg*. 2017;27(5):1189-95.
60. Ramos-Leví AM, Matía P, Cabrerizo L, Barabash A, Torrejón MJ, Sánchez-Pernaute A, et al. C-peptide levels predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *Nutr Hosp*. oct 2013;28(5):1599-603.
61. Hamza N, Abbas MH, Darwish A, Shafeek Z, New J, Ammori BJ. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surg Obes Relat Dis*. déc 2011;7(6):691-6.
62. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg*. mars 2015;261(3):459-67.

63. Lee W-J, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SKH, Chen S-C, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis.* juin 2013;9(3):379-84.
64. Still CD, Wood GC, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2014;2(1):38-45.
65. Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Liu Y, Comaneshter DS, Vinker S, Pecht T, et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* oct 2017;60(10):1892-902.
66. Pucci A, Tymoszuk U, Cheung WH, Makaronidis JM, Scholes S, Tharakan G, et al. Type 2 diabetes remission 2 years post Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: the role of the weight loss and comparison of DiaRem and DiaBetter scores. *Diabet Med.* mars 2018;35(3):360-7.
67. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, Nowacki AS, Jimenez A, Corcelles R, et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg.* 2017;266(4):650-7.
68. Mellitus* TEC on the D and C of D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 juill 1997;20(7):1183-97.
69. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How Do We Define Cure of Diabetes? *Diabetes Care.* nov 2009;32(11):2133-5.
70. Scheen AJ, Luyckx FH. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) revisitée: 2e partie: Indices d'insulinosécrétion, d'insulinosensibilité et de disposition orale. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2010;4(6):684–690.
71. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass,

- and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* mai 2010;24(5):1005-10.
72. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia.* mai 2006;49(5):822-7.
 73. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* janv 2013;23(1):93-102.
 74. Lee W-J, Almulaifi A, Chong K, Chen S-C, Tsou JJ, Ser K-H, et al. The Effect and Predictive Score of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Type 2 Diabetes Mellitus Patients with BMI < 30 kg/m(2). *Obes Surg.* oct 2015;25(10):1772-8.
 75. Lee W-J, Chong K, Chen S-C, Zachariah J, Ser K-H, Lee Y-C, et al. Preoperative Prediction of Type 2 Diabetes Remission After Gastric Bypass Surgery: a Comparison of DiaRem Scores and ABCD Scores. *Obes Surg.* 2016;26(10):2418-24.
 76. Mehaffey JH, Mullen MG, Mehaffey RL, Turrentine FE, Malin SK, Kirby JL, et al. Type 2 diabetes remission following gastric bypass: does diarem stand the test of time? *Surg Endosc.* 2017;31(2):538-42.
 77. Rosenthal RJ, Vecchio RR, Ferre A, Szomstein S, Menzo EL. DiaRem Score as a Predictive Tool for Remission of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy for Metabolic Syndrome: A Single Institution Experience. *Journal of the American College of Surgeons.* 1 oct 2017;225(4):e1-2.
 78. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of Laparoscopic Roux-En Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* oct 2003;238(4):467-85.
 79. Chen J-C, Hsu N-Y, Lee W-J, Chen S-C, Ser K-H, Lee Y-C. Prediction of type 2 diabetes remission after metabolic surgery: a comparison of the

- individualized metabolic surgery score and the ABCD score. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(5):640-5.
80. Cotillard A, Poitou C, Duchâteau-Nguyen G, Aron-Wisniewsky J, Bouillot J-L, Schindler T, et al. Type 2 Diabetes Remission After Gastric Bypass: What Is the Best Prediction Tool for Clinicians? *Obes Surg.* juill 2015;25(7):1128-32.
 81. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 26 avr 2012;366(17):1577-85.
 82. Mingrone G, Panunzi S, Gaetano AD, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 5 sept 2015;386(9997):964-73.
 83. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2011;96(9):E1372-1379.
 84. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 5 juin 2013;309(21):2240-9.
 85. Kim MK, Lee HC, Lee SH, Kwon H-S, Baek K-H, Kim EK, et al. The difference of glucostatic parameters according to the remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 1 juill 2012;28(5):439-46.
 86. Association AD. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 janv 2017;40(Supplement 1):S57-63.

87. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m²: a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis.* juin 2006;2(3):401-4, discussion 404.
88. Lee W-J, Wang W, Lee Y-C, Huang M-T, Ser K-H, Chen J-C. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg.* mai 2008;12(5):945-52.

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2015 (20).....	5
Figure 2 : Schématisation des principales techniques de chirurgie bariatrique. A : anneau gastrique ajustable ; B : sleeve gastrectomie ; C : gastric bypass roux-en-Y ; D : dérivation bilio-pancréatique (28).....	8
Figure 3: Evolution du pourcentage de recours aux différentes techniques de chirurgie bariatrique dans le monde entre 2003 et 2013. RYGB : gastrique bypass roux-en-Y. SG : sleeve gastrectomie ; AGB : anneau gastrique ajustable ; BPD/DS : dérivation bilio-pancréatique/duodenal switch (3).....	9
Figure 4 : Evolution du pourcentage de recours aux différentes techniques de chirurgie bariatrique en Europe entre 2003 et 2013. RYGB : gastric bypass roux-en-Y ; SG : sleeve gastrectomie ; AGB : anneau gastrique ajustable. BPD/DS : dérivation bilio-pancréatique (3).....	9
Figure 5 : Evolution de la perte d'IMC en fonction de la technique de chirurgie bariatrique. GB: gastric bypass ; AGB : anneau gastrique ajustable ; SG : sleeve gastrectomy (30).....	11
Figure 6 : Evolution du pourcentage de perte de poids en fonction de la technique de chirurgie bariatrique. Banding : anneau gastrique ; VBG : gastroplastie verticale calibrée ; GBP: gastric bypass (35).....	12
Figure 7 : Diagramme de flux.....	19
Figure 8 : Répartition des classes d'obésité en fonction de la chirurgie bariatrique.....	27
Figure 9 : Représentation du nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques.....	30
Figure 10 : Nombre d'anti-diabétique oral ou injectable non insulinique en fonction du traitement par insuline.....	31
Figure 11 : Répartition des classes d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients sous insuline et sans insuline.....	32
Figure 12 : Répartition des types de chirurgie chez les patients en rémission à M3.....	34
Figure 13 : Répartition des classes d'obésité à M0 chez les patients en rémission à M3.....	35

Figure 14 : Représentation du nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M3.....	39
Figure 15 : Répartition des classes d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M3.....	39
Figure 16 : Représentation des différents groupes de patients selon leur statut diabétique au cours du suivi.....	41
Figure 17 : Répartition des types de chirurgie chez les patients en rémission à M12 et les patients non en rémission à M12.....	42
Figure 18 : Répartition des classes d'obésité à M0 chez les patients en rémission à M12 et les patients non en rémission à M12.....	44
Figure 19 : Représentation du nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M12 et non en rémission à M12.....	47
Figure 20 : Répartition des classes d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 chez les patients en rémission à M12 et non en rémission à M12.....	48
Figure 21 : Nombre d'anti-diabétiques oraux ou injectables non insuliniques à M0 en fonction du traitement par insuline chez les patients en rémission à M12 et non en rémission à M12.....	49
Figure 22 : Evolution du traitement anti-diabétique chez les patients en rémission à M12.....	50
Figure 23 : Evolution du traitement anti-diabétique chez les patients non en rémission à M12.....	50
Figure 24: Algorithme de prise en charge du diabète de type 2 en fonction de l'IMC (86).....	87

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données recueillies concernant le diabète et l'obésité.....	21
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques au bilan à M0	28
Tableau 3 : Caractéristiques biologiques au bilan à M0.....	29
Tableau 4 : Evaluation de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance au bilan à M0	33
Tableau 5 : Caractéristiques cliniques au bilan à M0 des patients en rémission à M3	36
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et biologiques au bilan à M0 et M3 des patients en rémission à M3	37
Tableau 7 : Caractéristiques biologiques au bilan à M0 des patients en rémission à M3	38
Tableau 8 : Evaluation de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance à M0 des patients en rémission à M3	40
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques au bilan à M0 des patients en rémission à M12 et des patients non en rémission à M12.....	43
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et biologiques au bilan à M0, M3 et M12 des patients en rémission à M12 et non en rémission à M12	45
Tableau 11 : Caractéristiques biologiques au bilan à M0 des patients en rémission à M12 et non en rémission à M12.....	51
Tableau 12 : Evaluation de l'insulino-sécrétion et insulino-résistance à M0 des patients en rémission à M12 et non en rémission à M12	51
Tableau 13 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1), en rémission à M12 (groupe 2) et non en rémission (groupe 3) en analyse univariée	53
Tableau 14 : Comparaison des 3 groupes en analyse multivariée	54
Tableau 15 : Tableau de confusion du score de prédiction établi sur les 3 groupes	55
Tableau 16 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et en rémission à M12 (groupe 2) en analyse univariée.....	57
Tableau 17 : Détermination de seuil pour les paramètres numériques significatifs en analyse univariée	59
Tableau 18 : Comparaison des groupes 1 et 2 en analyse multivariée	60

Tableau 19 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et non en rémission à M3 (groupe 2+3) en analyse univariée	63
Tableau 20 : Détermination de seuil pour les paramètres numériques significatifs en analyse univariée	64
Tableau 21 : Comparaison des patients en rémission à M12 (groupe 2) et non en rémission à M12 (groupe 3) en analyse univariée.....	67
Tableau 22 : Détermination de seuil pour les paramètres numériques significatifs en analyse univariée	68
Tableau 23: Taux de rémission dans la littérature selon la définition de la rémission (39–41,43–45,47,48,50–55,57–61,64–67,71,73–84).....	75

Annexes

Annexe 1 : Scores prédictifs de rémission du diabète après chirurgie bariatrique

- ABCD Diabete Surgery Score selon Lee (63)

	ABCD			
	0	1	2	3
Age (< 40 ans VS ≥40 ans)	≥ 40	< 40	X	X
IMC (kg/m ²)	< 30	30-39	40-49	> 50
Ancienneté du diabète (années)	> 10	5-10	2-4.9	< 2
Peptide C (ng/mL)	0.9-1.9	2-3.9	4-6	> 6

IMC : indice de masse corporelle

- ABCD score modifié (43)

	ABCD score modifié			
	0	1	2	3
Age (< 40 ans VS ≥40 ans)	≥ 40	< 40	X	X
IMC (kg/m ²)	< 27	27-34.9	35-41.9	≥ 42
Ancienneté du diabète (années)	> 8	4-8	1-3	< 1
Peptide C (ng/mL)	< 2	2-2.9	3-4.9	≥ 5

IMC : indice de masse corporelle

- DiaRem Score (64)

	DiaRem Score			
	0	1	2	3
Age (années)	< 40	40-49	50-59	≥ 60
	0	2	4	6
Hba1c (%)	< 6.5	6.5-6.9	7-8.9	≥ 9
	0	2	10	X
Traitement anti-diabétique	MTF	Autre ADO	Insuline	X

HbA1c : hémoglobine glyquée ; MTF : Metformine ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique

- Advanced DiaRem Score AdDiaRem (65)

	AdDiaRem Score			
	0	3	5	X
Age (années)	15-41	42-52	53-69	X
	0	3	5	X
Ancienneté diabète (années)	0-6.9	7-13.9	≥ 14	X
	0	3	X	X
Insuline	Non	Oui	X	X
	0	1	X	X
Autre hypoglycémiant	Non	Oui	X	X
	0	1	2	3
Nombre d'hypoglycémiant	0	1	2	> 2
	0	2	4	X
Hba1c (%)	4.5-6.9	7-7.4	7.5-18.4	X

HbA1c : hémoglobine glyquée

- DiaBetter score (66)

	DiaBetter Score			
	0	1	2	3
Ancienneté du diabète (années)	< 2	2.1-5	5.1-10	> 10
HbA1c (%)	< 6.6	6.6-7.2	7.3-8.4	> 8.4
Anti diabétique	Aucun	MTF	Autre ADO	Insuline

HbA1c : hémoglobine glyquée ; MTF : Metformine ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique

Annexe 2 : Calcul des index d'insulino-sécrétion, insulino-sensibilité, index intégré (70)

- Index insulino-génique (IGI) :
 - $(\text{insulinémie T0} - \text{T30}) / (\text{glycémie T0} - \text{T30})$
 - Insulinémie en $\mu\text{UI/mL}$; glycémie en mg/dL
 - Norme : 0.6 à 1.4 $\mu\text{UI/mL} / \text{mg/dL}$
- Matsuda :
 - $10\,000 / \text{racine carrée} (\text{glycémie T0} \times \text{insulinémie T0} \times \text{glycémie T120} \times \text{insulinémie T120})$
 - Insulinémie en mUI/L ; glycémie en mg/dL
 - Norme : 2-14
- Index de disposition orale (DIO) :
 - Index insulino-génique $\times (1/\text{insulinémie T0})$
 - Insulinémie en $\mu\text{UI/mL}$
 - Norme : 0.2-1

Annexe 3 : Calcul du score de prédiction de rémission à M3, M12 et absence de rémission à M12

- Probabilité de rémission à M3 = $Wm3 / (1+Wm3+Wm12)$
- Probabilité de rémission à M12 = $Wm12 / (1+Wm3+Wm12)$
- Probabilité d'absence de rémission à M12 = 1- « Probabilité de rémission à M3 » - « Probabilité de rémission à M12 »

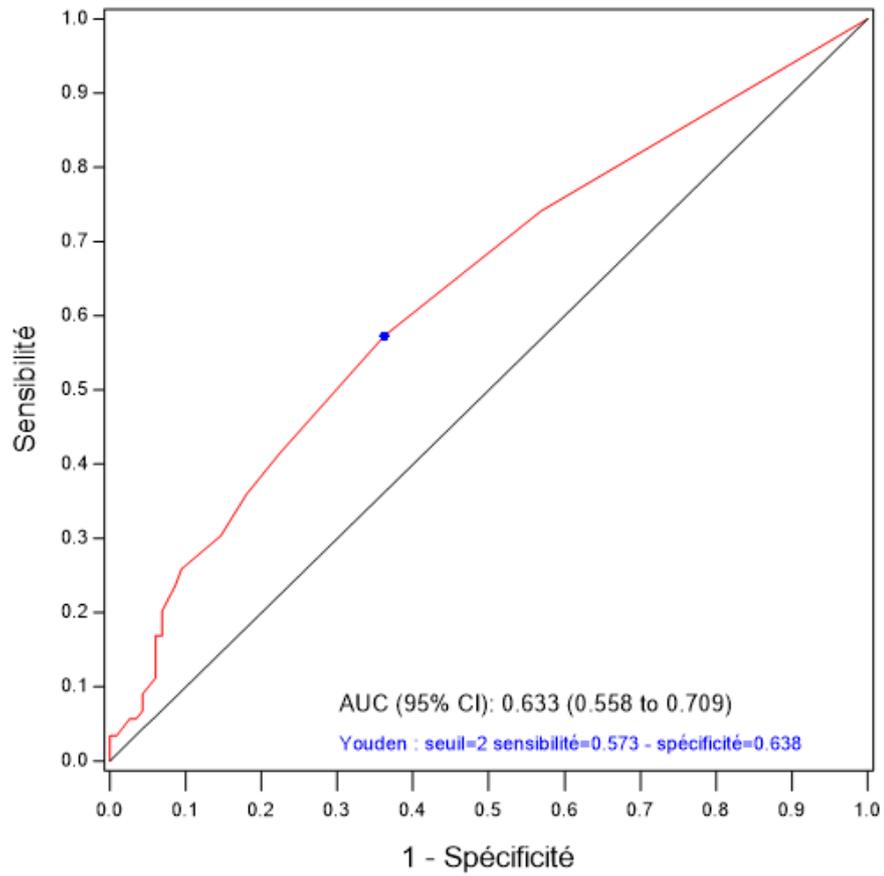
$Wm3 = \text{exponentielle}(8.878-3.73a-1.1462b-0.0501c-0.7837d-0.5961e)$

$Wm12 = \text{exponentielle}(3.7652-1.6053a-0.9340b-0.0387c-0.2597d+0.0504e)$

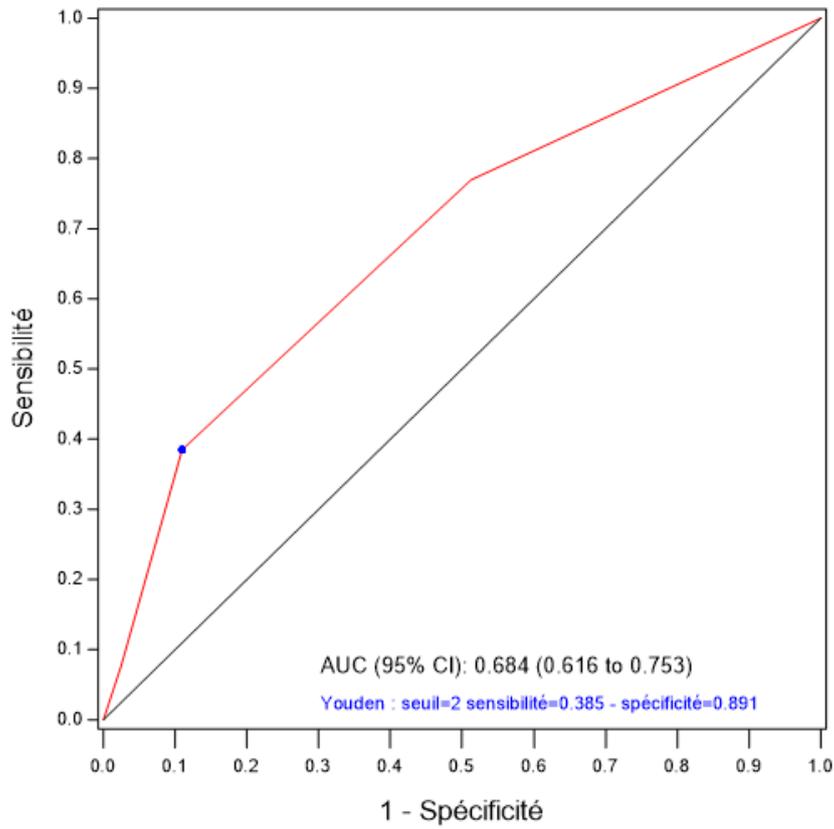
- a = 0 si absence de traitement par insuline au bilan pré-opératoire, 1 si traitement par insuline au bilan pré-opératoire
- b = 0 si absence de traitement insulino-sensibilisateur au bilan pré-opératoire, 1 si traitement par insulino-sensibilisateur au bilan pré-opératoire
- c = âge le jour de l'intervention en années
- d = hémoglobine glyquée au bilan pré-opératoire en pourcentage
- e = nombre d'ADO au bilan pré-opératoire

Annexe 4 : Courbes de ROC des seuils établis en analyse univariée des patients en rémission à 3 mois et des patients en rémission à 12 mois

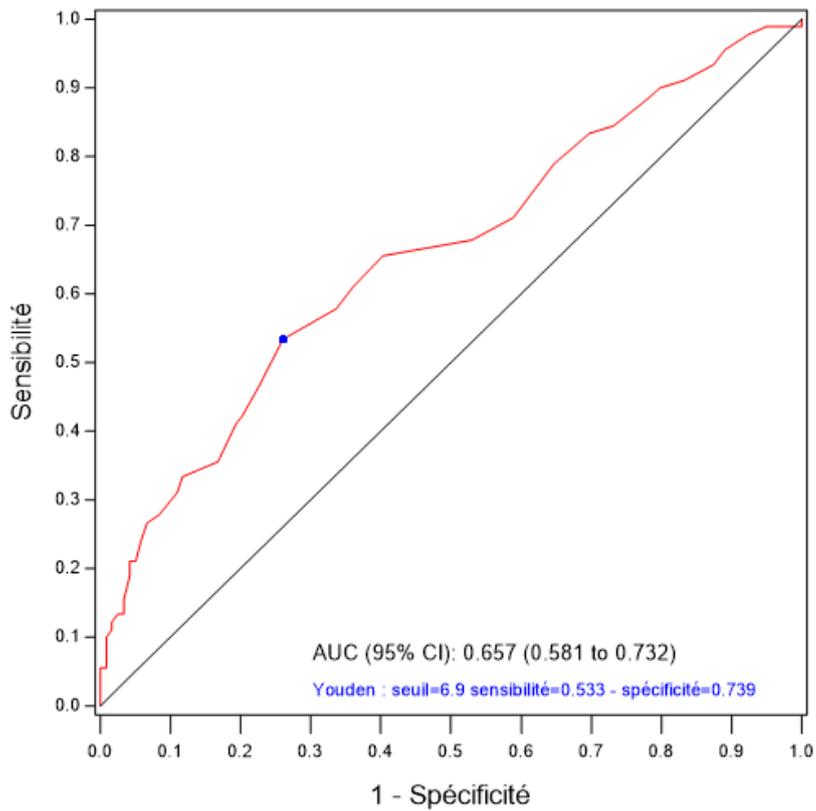
ROC : Seuil de l'ancienneté du diabète



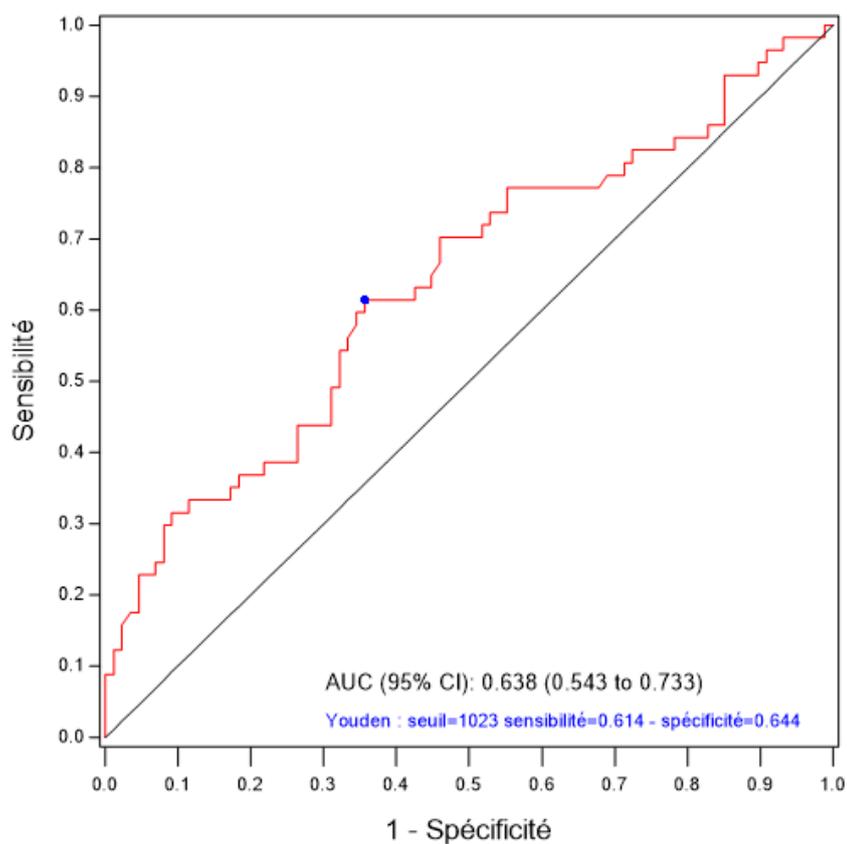
ROC : Seuil de traitements ADO à M0



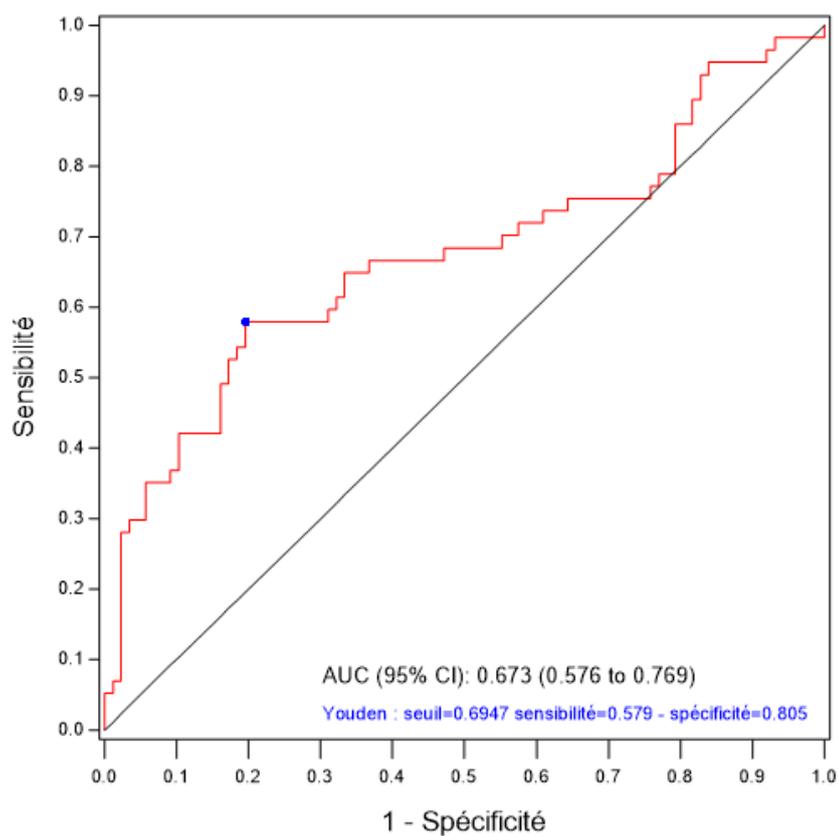
ROC : Seuil de l'HbA1c à M0



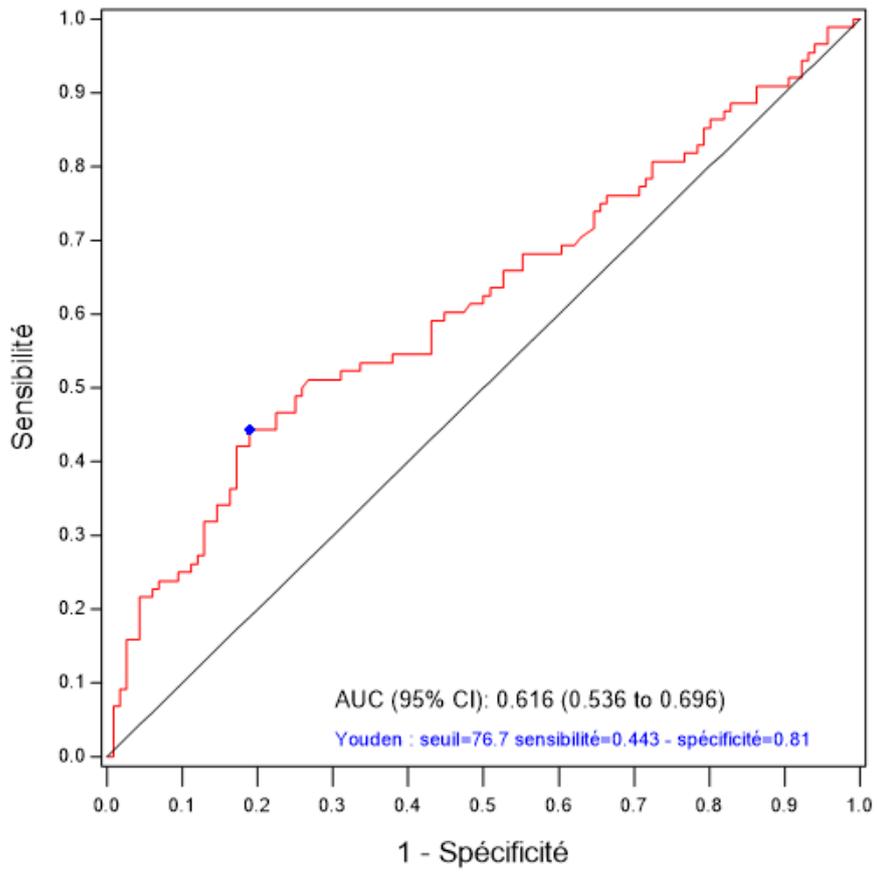
ROC : Seuil de AUC Cpept à M0



ROC : Seuil de AUC Cpept/gly à M0



ROC : Seuil de HOMA2 B à M0



Annexe 5 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et en rémission à M12 (groupe 2) en analyse univariée après ajustement sur le type de chirurgie

	Groupe 1 (N=119) Moy ± ET N (%)	Groupe 2 (N=91) Moy ± ET N (%)	OR ¹	IC 95%	P
Données démographiques					
Age (années)	44 ±9.7	46.1 ±8.8	1.03	[1 ;1.06]	p = 0.08
Antécédents					
Tabagisme actif	9 (7.6)	5 (5.5)	0.75	[0.23;2.4]	p = 0.626
Obésité					
IMC à M0 (kg/m²)	47.9 ±8.3	49 ±8.7	1.02	[0.98;1.05]	p = 0.279
Diabète					
Ancienneté du diabète (années)	2.3 ± 4.3	4.6 ± 6.5	1.09	[1.03;1.16]	p = 0.005*
Nombre d'ADO	0.6 ± 0.7	1.2 ± 0.9	2.44	[1.69;3.54]	p < .0001*
Insulino-sensibilisateur	52 (43.7)	60 (65.9)	2.66	[1.48;4.77]	p = 0.001*
Insulino-sécréteur	19 (16)	35(38.5)	3.37	[1.75;6.5]	p = 0.0003*
Insulinothérapie	1 (0.8)	10 (11)	13.42	[1.68;107]	p = 0.014*
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	7.2 ± 1.3	1.9	[1.38;2.62]	p < 0.0001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.9 ± 1.7	4.8 ± 1.9	1	[0.85;1.2]	p = 0.905
AUC peptide C	1136.3 ±326.4	972.4 ±373.3	0.24	[0.08;0.72]	p = 0.01*
AUC peptide C/glycémie	0.91 ±0.33	0.71 ±0.38	0.16	[0.05;0.5]	p = 0.002*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.57	[0.28;1.17]	p = 0.125
DIO	0.04 ±0.05	0.02 ±0.03	0.26	[0.06;1.18]	p = 0.082
Matsuda	2.1 ± 1.9	2.2 ± 1.6	1.01	[0.87;1.2]	p = 0.859
HOMA2 B	121.7 ±60.7	101.7 ±62.1	0.58	[0.35;0.96]	p = 0.036*
HOMA2 IR	3.4 ± 2	3.6 ± 2.8	1.06	[0.94;1.19]	p = 0.372

¹ : population de référence : groupe 2 ;

* : p < 0.05 significatif

Moy : moyenne ; ET : écart type ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; IMC : indice de masse corporelle ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; AUC peptide C : aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO ; AUC peptide C/glycémie : rapport des aires sous la courbe du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale ; HOMA : Homeostasis model assessment

Annexe 6 : Calcul du score de prédiction de rémission à M3 et M12

- Probabilité de rémission à M3 = 1 - « probabilité de rémission à M12 »
- Probabilité de rémission à M12 = $X_m / (1+X_m)$

$X_m = \text{exponentielle}(-5.3373+0.6067a+0.8465b)$

- a = hémoglobine glyquée en %
- b = nombre d'ADO

Tableau de confusion du score de prédiction de rémission à M3 et M12

	Score de prédiction			Total
	Patient avec rémission à M3	Patient avec rémission à M12	Non classés	
Groupe 1, n (%)	102 (85.7)	17 (14.3)	0 (0)	119
Groupe 2, n (%)	49 (54.4)	39 (43.3)	2 (2.2)	90*
Total	151	56	2	209

* : un patient non analysé en raison de données manquantes

Annexe 7 : Comparaison des patients en rémission à M3 (groupe 1) et non en rémission à M3 (groupe 2+3) en analyse univariée après ajustement sur le type de chirurgie

	Groupe 1 (N=119) Moy ± ET N (%)	Groupe 2+3 (N=352) Moy ± ET N (%)	OR ¹	IC 95%	P
Données démographiques					
Age (années)	44 ± 9.7	49.2 ± 9.2	0.94	[0.92;0.97]	p < 0.0001*
Diabète					
Ancienneté du diabète (années)	2.3 ± 4.3	7.8 ± 8.2	0.83	[0.78;0.88]	p < 0.0001*
Nombre d'ADO	0.6 ± 0.7	1.5 ± 1	0.28	[0.21;0.39]	p < 0.0001*
Insulinothérapie	1 (0.8)	119 (33.8)	0.02	[0.002;0.11]	p < 0.0001*
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	7.9 ± 1.7	0.36	[0.28;0.48]	p < 0.0001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.9 ± 1.7	4.3 ± 1.9	1.17	[1.04;1.32]	p = 0.007*
AUC peptide C	1136.3 ±326.4	866.8 ±434.9	5.32	[2.72;10.41]	p < 0.0001*
AUC peptide C/glycémie	0.91 ±0.33	0.59 ±0.41	9.33	[4.41;19.74]	p < 0.0001*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.6 ± 0.5	0.5 ± 1	1.33	[0.97;1.82]	p = 0.0741
DIO	0.04 ±0.05	0 ±0.2	1	[0.86;1.17]	p = 0.9520
Matsuda	2.1 ± 1.9	2.3 ± 2.2	0.98	[0.88;1.09]	p = 0.6681
HOMA2 B	121.7 ±60.7	107.1 ±96.2	1.18	[0.94;1.48]	p = 0.1509
HOMA2 IR	3.4 ± 2	4.9 ± 5.7	0.89	[0.83;0.97]	p = 0.0047*

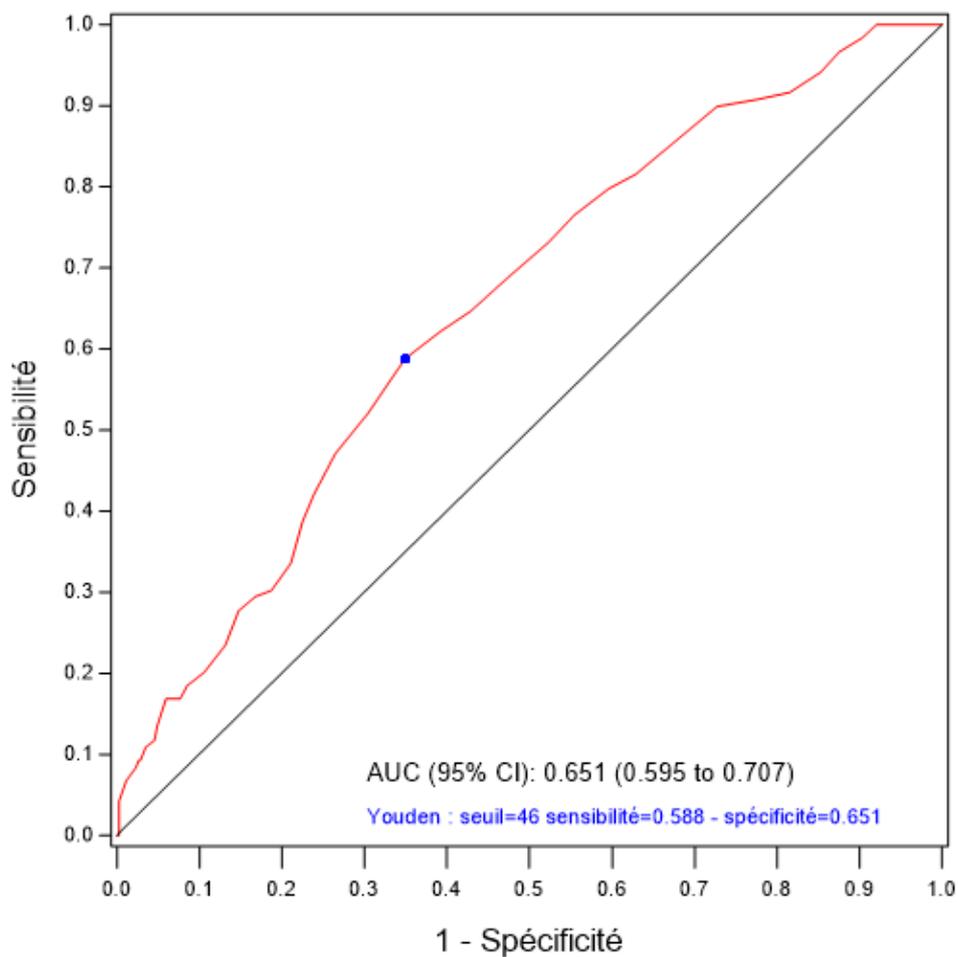
¹ : population de référence : groupe 1

* : p < 0.05 significatif

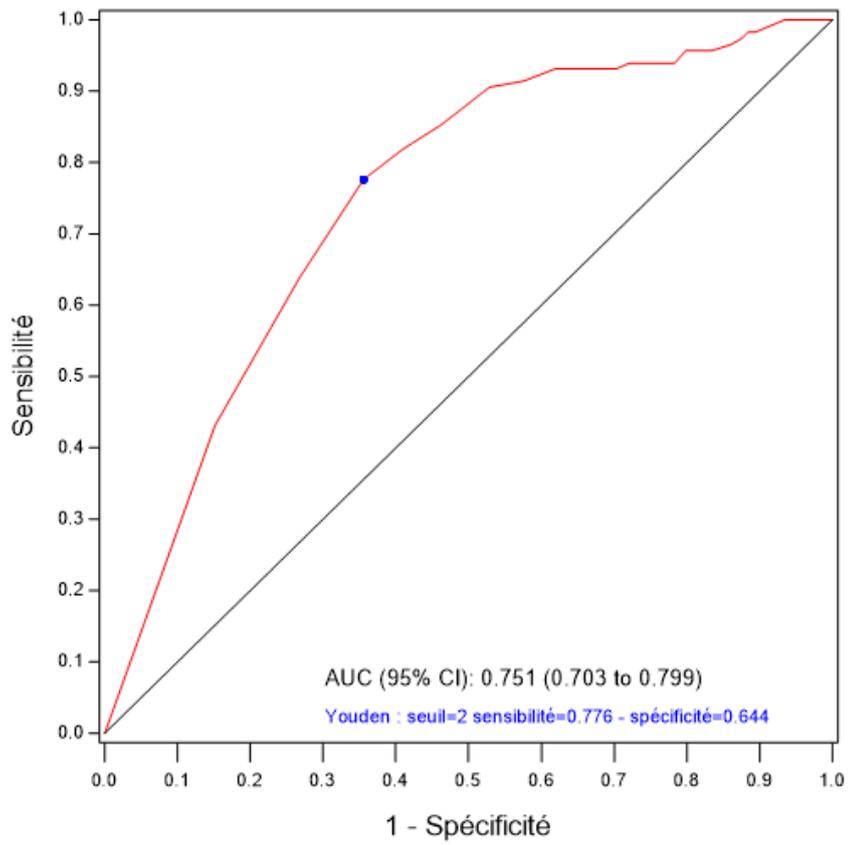
Moy : moyenne ; ET : écart type ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; AUC peptide C : aire sous la courbe du peptide C lors de l'HPO ; AUC peptide C/glycémie : rapport des aires sous la courbe du peptide C et de la glycémie lors de l'HPO ; IGI : index insulino-générique ; DIO : index de disposition orale ; HOMA : Homeostasis model assessment

Annexe 8 : Courbes de ROC des seuils établis en analyse univariée des patients en rémission à 3 mois et des patients sans rémission à 3 mois

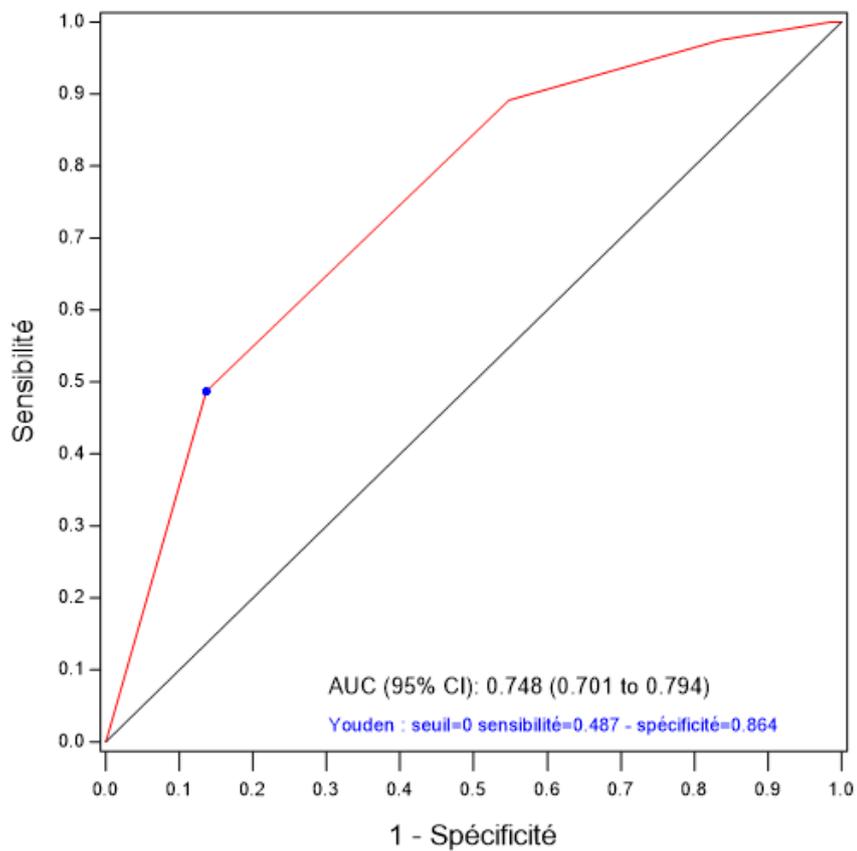
ROC : Seuil de l'âge lors du jour de l'intervention



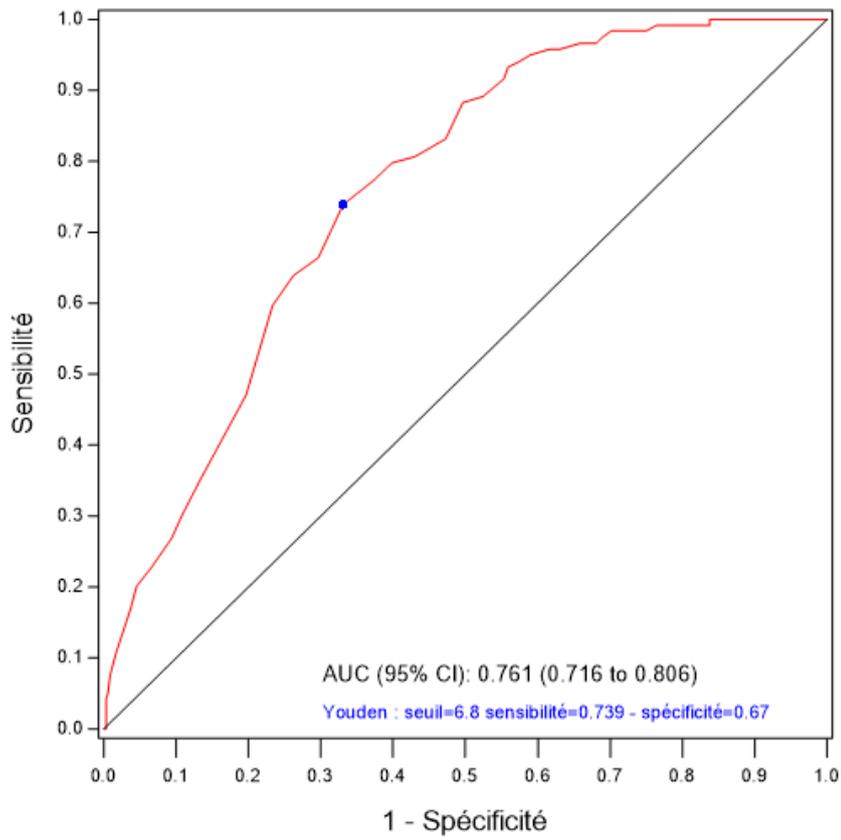
ROC : Seuil de l'ancienneté du diabète



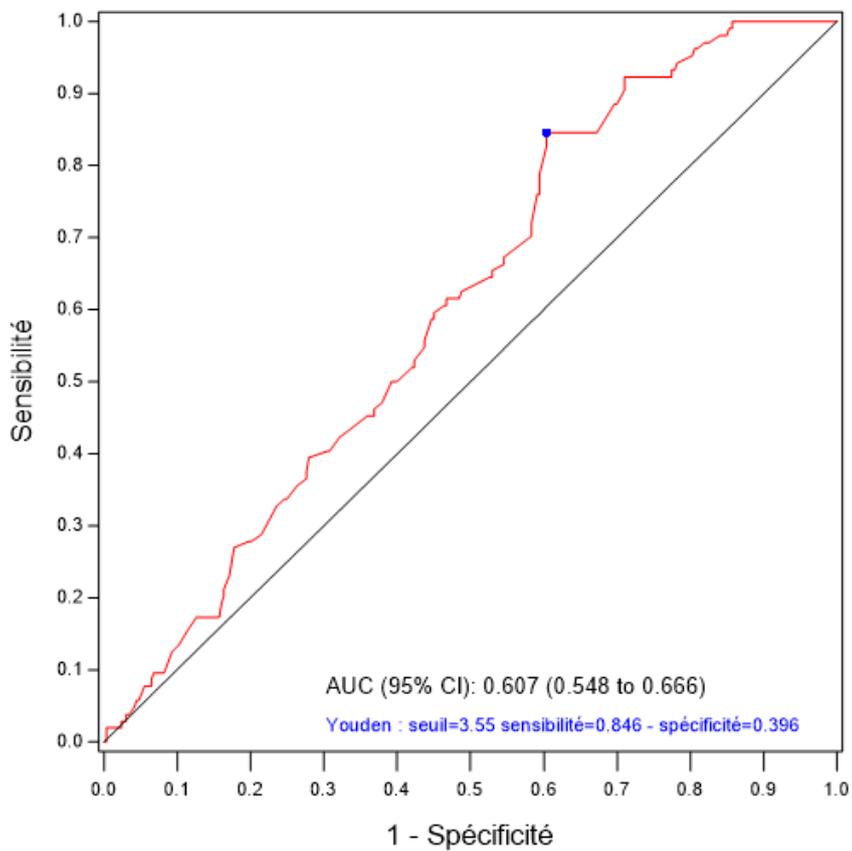
ROC : Seuil de traitements ADO à M0



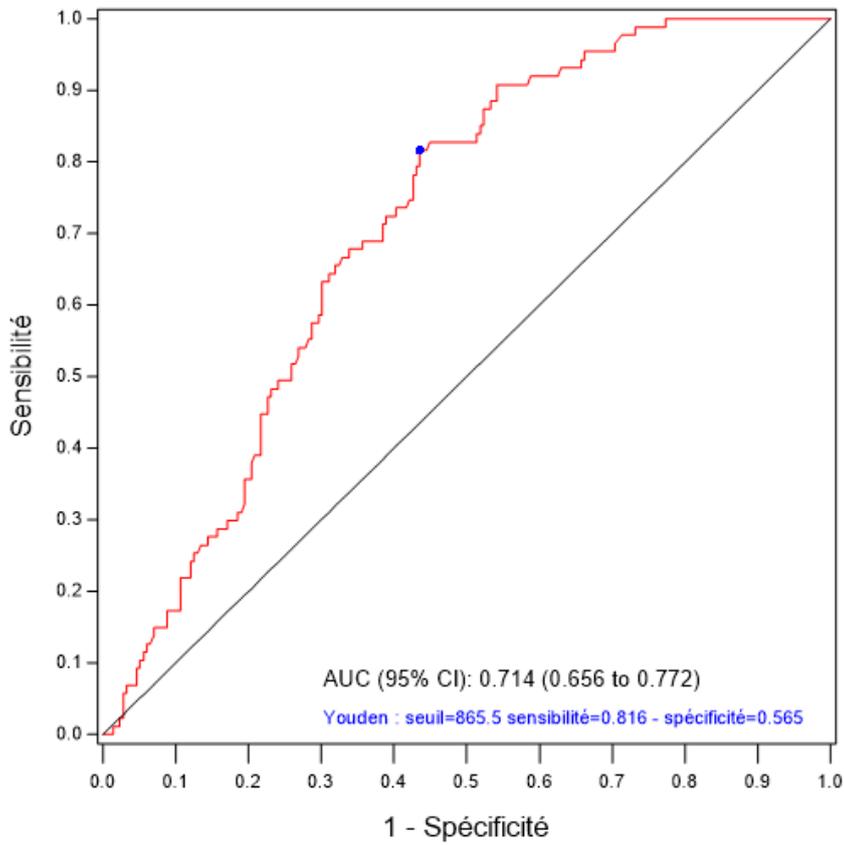
ROC : Seuil de HbA1c à M0



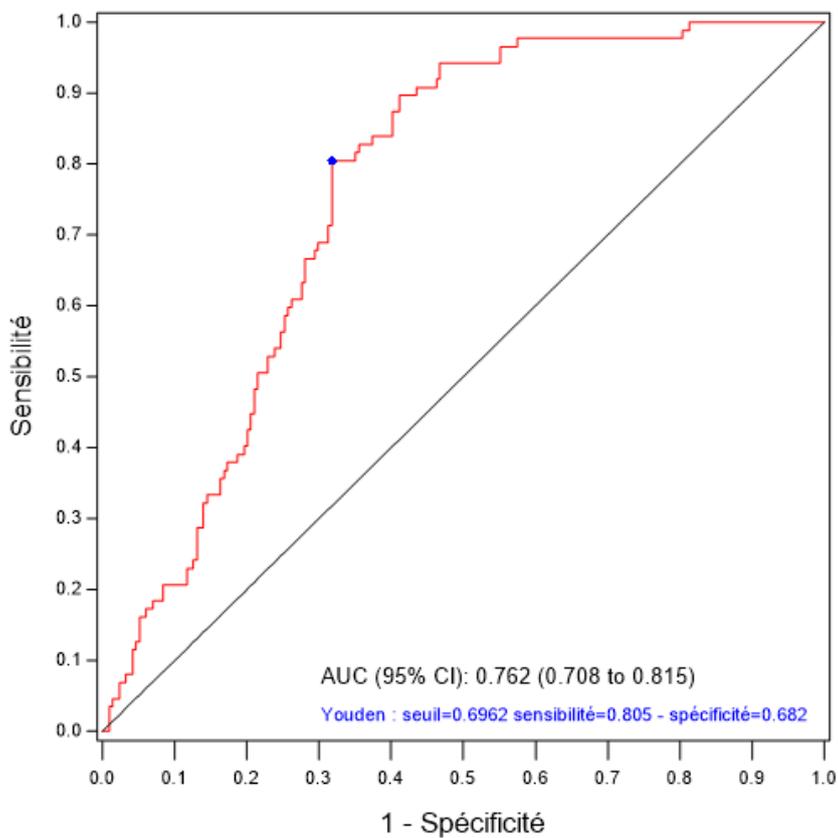
ROC : Seuil de Cpeptide à jeun à M0



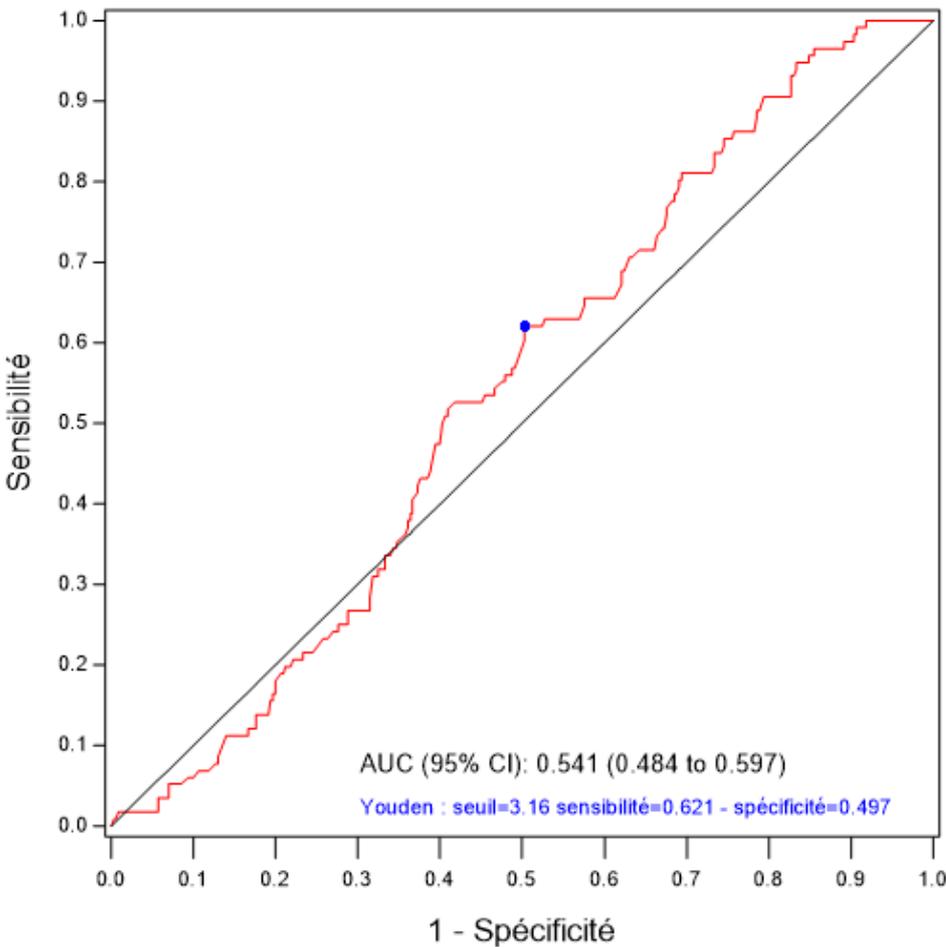
ROC : Seuil de AUC Cpept à M0



ROC : Seuil de AUC Cpept/gly à M0



ROC : Seuil de HOMA2 IR à M0



Annexe 9 : Calcul du score de prédiction de rémission à M3 et non rémission à M3

- Probabilité de rémission à M3 = 1 - « probabilité de non rémission à M3 »
- Probabilité de non rémission à M3 = $Y_m / (1+Y_m)$

$Y_m = \text{exponentielle}(-4.1037+0.4819a+1.0827b)$

- a = hémoglobine glyquée en %
- b = 0 si le rapport de l'aire sous du peptide C sur la glycémie est > 0.6962,
1 si ≤ 0.6962

Tableau de confusion du score de prédiction de rémission à M3 et non rémission à M3

	Score de prédiction			Total
	Patient avec rémission à M3	Patient sans rémission à M3	Non classés	
Groupe 1, n (%)	72 (82.8)	15 (17.2)	0 (0)	87*
Groupe 2+3, n (%)	75 (35)	134 (62.6)	5 (2.3)	214**
Total	147	149	5	301

* : 32 patients non analysés en raison de données manquantes (principalement AUC peptide C/glycémie)

** : 138 patients non analysés en raison de données manquantes (principalement AUC peptide C/glycémie)

Annexe 10 : Comparaison des patients en rémission à M12 (groupe 2) et non en rémission à M12 (groupe 3) en analyse univariée après ajustement sur le type de chirurgie

	Groupe 2 (N=91) Moy ± ET N (%)	Groupe 3 (N=261) Moy ± ET N (%)	OR ¹	IC 95%	p
Données démographiques					
Age (années)	46.1 ± 8.8	50.2 ± 9.1	0.95	[0.93;0.98]	p = 0.0006*
Diabète					
Ancienneté du diabète (années)	4.6 ± 4.5	8.9 ± 8.5	0.91	[0.87;0.95]	p < 0.0001*
Nombre d'ADO	1.2 ± 0.9	1.6 ± 1	0.61	[0.46;0.80]	p =0.0004*
Insulinothérapie	10 (11)	109 (41.8)	0.14	[0.07;0.29]	p < 0.0001*
HbA1c (%)	7.2 ± 1.3	8.1 ± 1.7	0.6	[0.49;0.74]	p < 0.0001*
Peptide C à jeun (ng/mL)	4.8 ± 1.9	4.1 ± 1.9	1.24	[1.08 ;1.41]	p =0.002*
IGI (µU/mL/mg/dL)	0.5 ± 0.6	0.5 ± 1.1	1.19	[0.91;1.56]	p =0.21
DIO	0.02 ±0.03	0.04 ±0.2	0.94	[0.73;1.22]	p =0.65
Matsuda	2.2 ± 1.6	2.3 ± 2.4	0.99	[0.89;1.12]	p =0.94
HOMA2 B	101.7 ±62.1	109.1 ±106	0.93	[0.71;1.22]	p =0.60
HOMA2 IR	3.6 ± 2.8	5.4 ± 6.4	0.91	[0.85;0.98]	p =0.012*

¹ : population de référence : groupe 2

* : p < 0.05 significatif

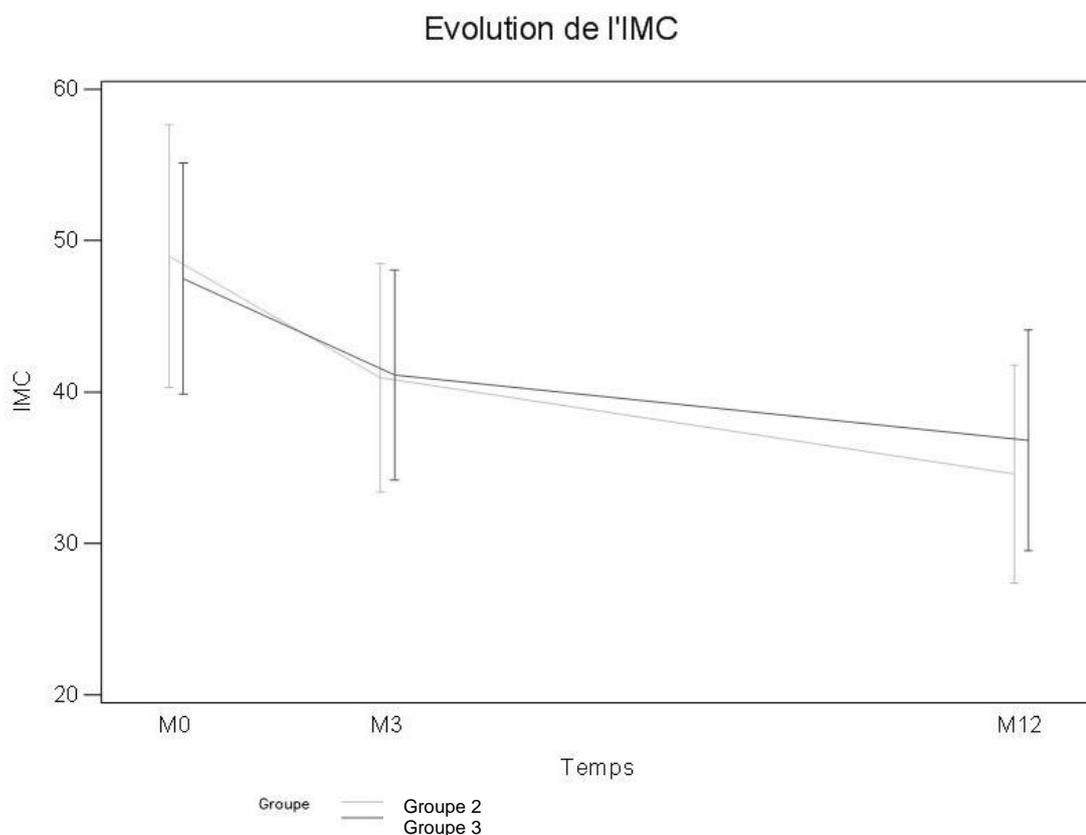
Moy : moyenne ; ET : écart type ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; ADO : antidiabétique oral ou injectable non insulinique ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; IGI : index insulino-génique ; DIO : index de disposition orale ; HOMA : Homeostasis model assessment

Annexe 11 : Evolution de l'IMC des groupes 2 et 3 au cours des différents bilans

	Groupe 2 (N=91) Moy ± ET	Groupe 3 (N=261) Moy ± ET	p
Différence IMC M0-M3	-8.02 ± 2.78	-6.37 ± 2.88	< 0.001*
Différence IMC M3-M12	-6.34 ± 3.46	-4.34 ± 3.53	< 0.001*
Différence IMC M0-M12	-14.4 ± 5.31	-10.7 ± 5.4	< 0.001*

* : p < 0.05 significatif

Moy : moyenne ; ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; M0 : bilan pré-opératoire ; M3 : bilan à 3 mois post-opératoire ; M12 : bilan à 12 mois post-opératoire

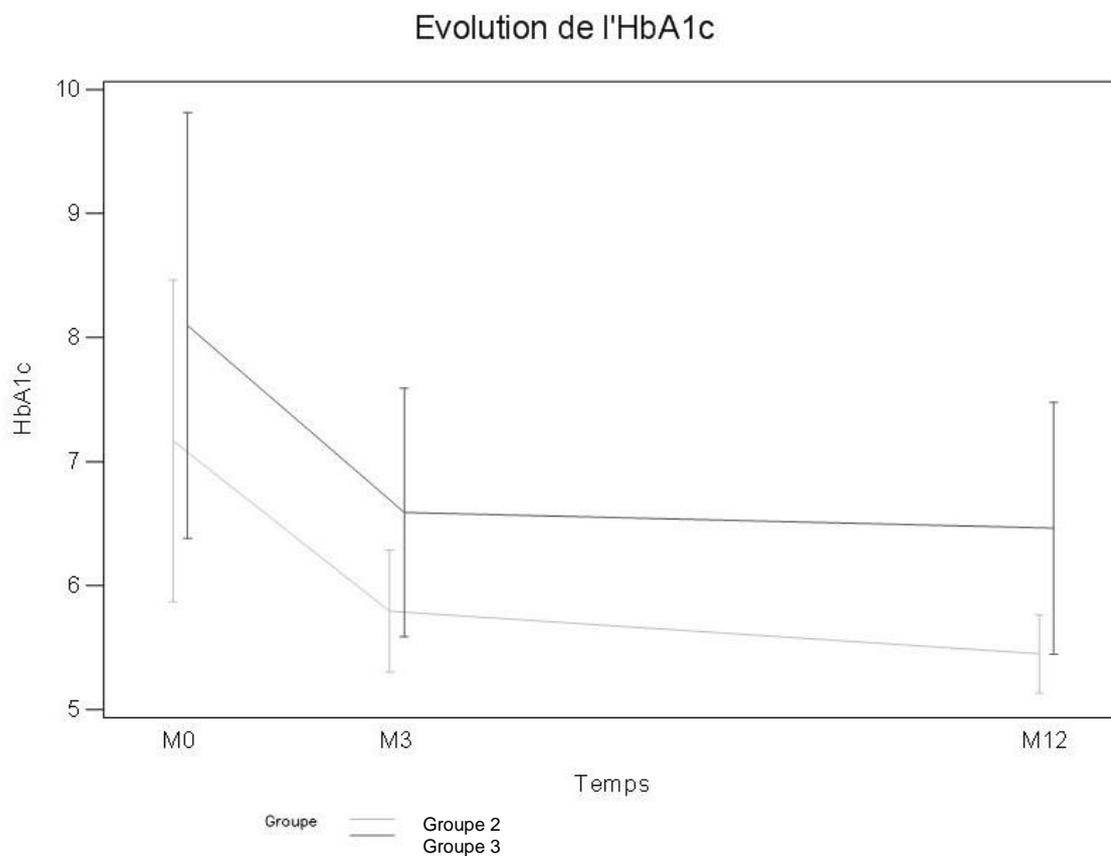


Annexe 12 : Evolution de l'hémoglobine glyquée des groupes 2 et 3 au cours des différents bilans

	Groupe 2 (N=91) Méd [IQ]	Groupe 3 (N=261) Méd [IQ]	p
Différence HbA1c M0-M3	-1.2 [-1.9 ; -0.4]	-1.1 [-2.4 ; -0.5]	0.61
Différence HbA1c M3-M12	-0.3 [-0.6 ; -0.1]	-0.2 [-0.6 ; 0.2]	0.012*
Différence HbA1c M0-M12	-1.4 [-2.35 ; -0.8]	-1.3 [-2.5 ; -0.5]	0.36

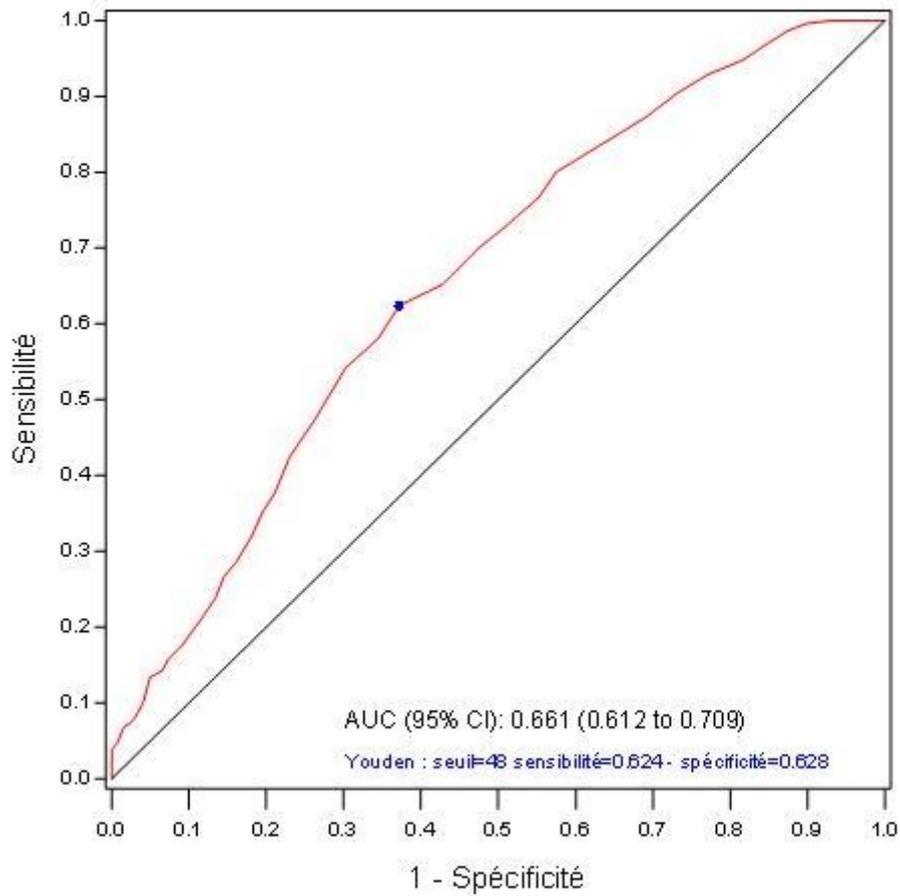
* : p< 0.05 significatif

Méd : médiane ; [IQ] : intervalle interquartile ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; M0 : bilan pré-opératoire ; M3 : bilan à 3 mois post-opératoire ; M12 : bilan à 12 mois post-opératoire

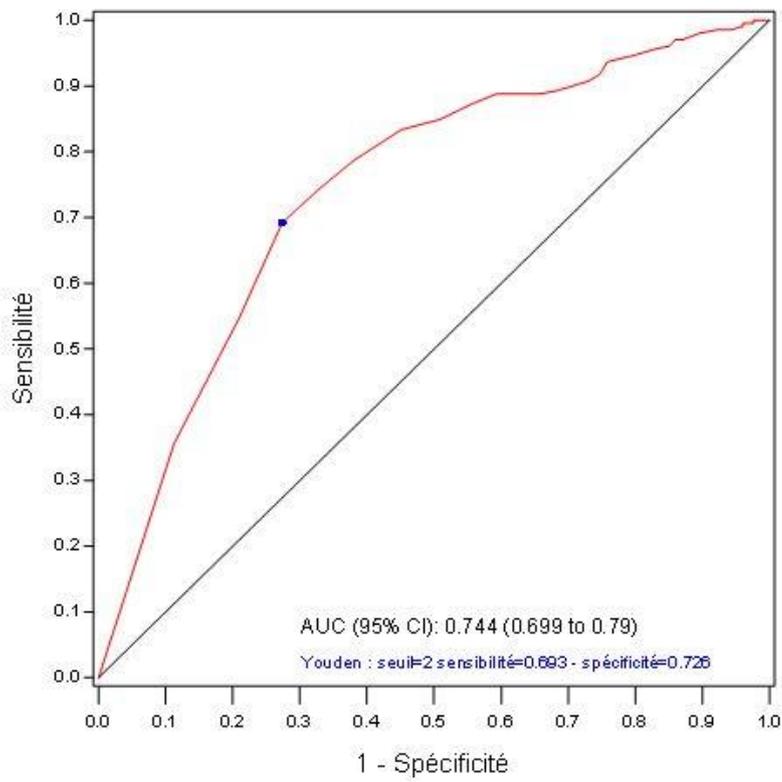


Annexe 13: Courbes de ROC des seuils établis en analyse univariée des patients en rémission à 12 mois et des patients sans rémission à 12 mois

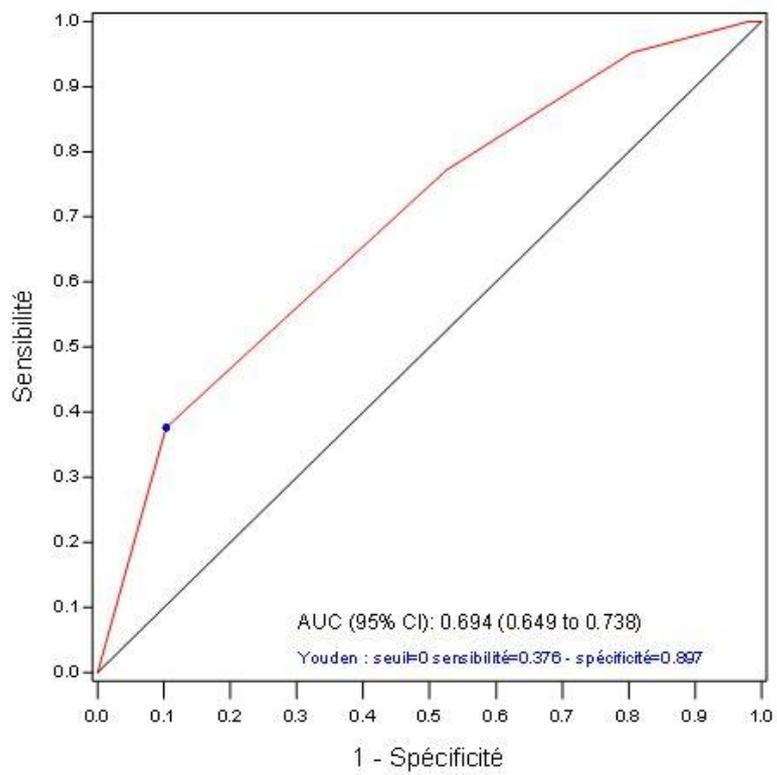
ROC : Seuil de l'âge lors du jour de l'intervention



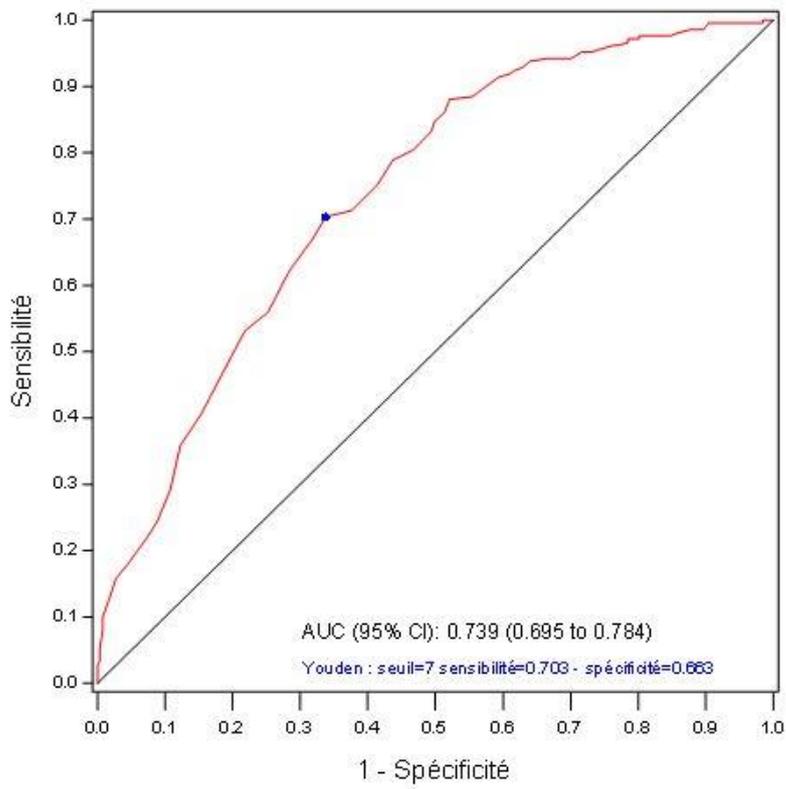
ROC : Seuil de l'ancienneté du diabète



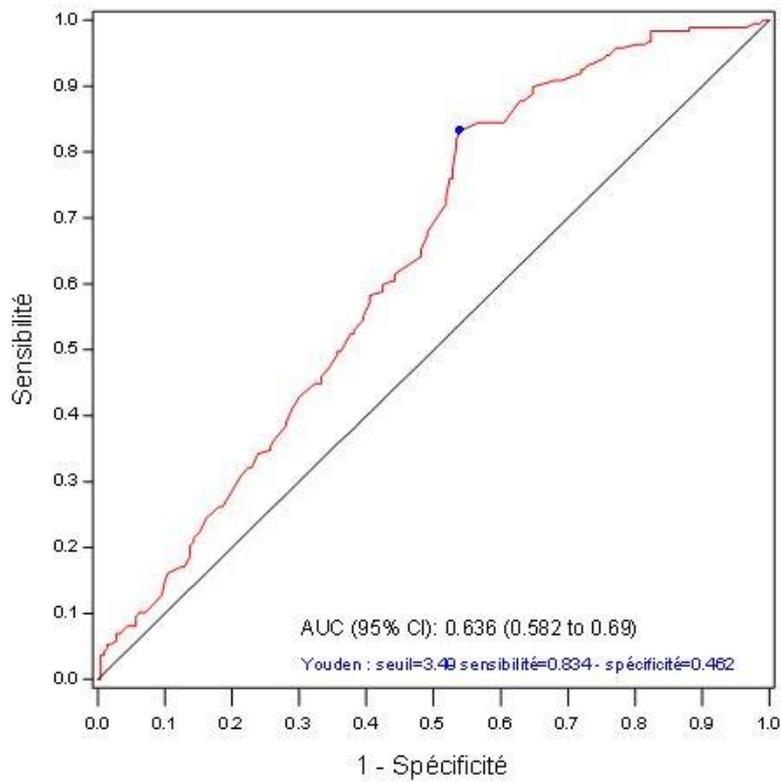
ROC : Seuil de traitement ADO à M0



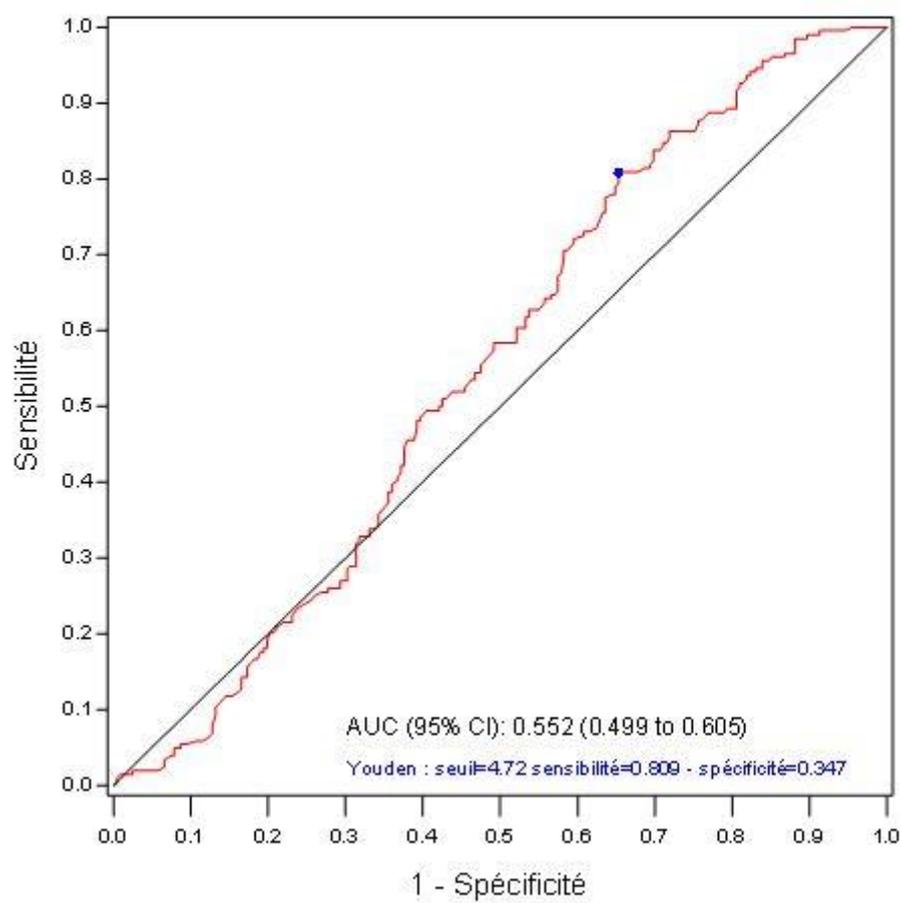
ROC : Seuil de HbA1c à M0



ROC : Seuil de Cpeptide à jeun à M0



ROC : Seuil de HOMA2 IR à M0



Annexe 14 : Calcul du score de prédiction de rémission à M12 et non rémission à M12

- Probabilité de rémission à M12 = $Z_m / (1+Z_m)$
- Probabilité de non rémission à M12 = 1 - « probabilité de rémission à M12 »

$Z_m = \text{exponentielle}(1.3221+1.0894a-0.3127b-0.9042c)$

- a = 0 si ancienneté du diabète > 2 ans, 1 si ≤ 2 ans
- b = hémoglobine glyquée en %
- c = 0 si peptide C à jeun > 3.49 ng/mL, 1 si ≤ 3.49 ng/mL

Tableau de confusion du score de prédiction de rémission à M12 et non rémission à M12

	Score de prédiction			Total
	Patient avec rémission à M12	Patient sans rémission à M12	Non classés	
Groupe 2, n (%)	30	51	0	81*
Groupe 3, n (%)	25	171	2	198**
Total	55	222	2	279

* : 10 patients non analysés en raison de données manquantes (principalement peptide C à jeun)

** : 63 patients non analysés en raison de données manquantes (principalement peptide C à jeun)

AUTEUR : Nom : Ranson

Prénom : Emeline

Date de Soutenance : Mercredi 17 Octobre 2018

Titre de la Thèse : Facteurs prédictifs de rémission précoce versus tardive du diabète après chirurgie bariatrique chez 471 patients au CHRU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

Mots-clés : chirurgie bariatrique, diabète, rémission, précoce, score prédiction

Résumé :

Contexte : La chirurgie bariatrique est en plein essor ces dernières années (recours multiplié par 2.5 en France entre 2005 et 2011), permettant la prise en charge de l'une des maladies chroniques du 21^{ème} siècle qu'est l'obésité, et entraînant ainsi l'amélioration de ses comorbidités, dont le diabète, jusqu'à obtenir parfois une rémission à plus ou moins long terme. Plusieurs scores ont déjà été établis pour prédire cette rémission (DiaRem, ABCD score...). Notre objectif est d'établir un score de prédiction de rémission précoce, tardive et de non rémission du diabète.

Méthode : Dans cette étude rétrospective, sur les données de la biobanque ABOS, nous avons inclus 471 patients diabétiques ayant bénéficié d'un gastric bypass (GBP), sleeve gastrectomie ou anneau gastrique. La rémission était définie par une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6%, une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/L sans traitement anti-diabétique et était évaluée à 3 mois (M3, précoce) et 12 mois (M12, tardive).

Résultats : 75.6% des patients ont bénéficié d'un GBP. L'indice de masse corporelle moyen était de 47.9 kg/m², l'HbA1c de 7.5% et l'ancienneté du diabète de 6.4 ans. 25.3% des patients obtenaient une rémission précoce et 19.3% une rémission tardive. En analyse multivariée, seules 5 variables restaient significatives dans la comparaison des 3 groupes : l'âge, le nombre d'ADO, la présence d'un traitement insulino-sensibilisateur, l'insulinothérapie et l'HbA1c (un patient plus jeune, avec peu d'ADO, sans insuline et ayant une HbA1c basse ayant plus de chance d'obtenir une rémission précoce). Un score calculant la probabilité d'appartenir à chacun des groupes a été établi à partir de ces 5 paramètres. 66.4% des patients sont bien classés à l'aide de ce score. 88.1% des patients en non rémission à M12 et 67.2% des patients en rémission précoce ont été identifiés. Cependant, ce score est inefficace pour prédire la rémission tardive.

Conclusion : Nous avons établi un score de prédiction de rémission du diabète qui s'avère, au final, être davantage un score de prédiction de la persistance du diabète à 1 an. Ce score est primordial pour organiser le suivi du patient, qui sera à poursuivre au long cours. Nous pourrions tester ce score sur une population de diabétiques obèses nécessitant une chirurgie pour la prise en charge de leur diabète, dans un contexte actuel où nous parlons de plus en plus de chirurgie métabolique dans l'algorithme de prise en charge du diabète.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Vantghem

Asseseurs : Monsieur le Professeur Fontaine

Monsieur le Professeur Pattou

Madame le Docteur Verkindt

Madame le Docteur Baudoux