

ARTICLE SOUMIS A MMM

**LE TRACTUS DIGESTIF COMME ORGANE ENDOCRINE :
UNE VISION NOUVELLE DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE**

André J. SCHEEN (1), Jenny DE FLINES (1), Arnaud DE ROOVER (2), Nicolas PAQUOT (1)

(1) Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques,
Département de médecine, CHU Liège, Liège, Belgique

(2) Service de Chirurgie digestive, Département de Chirurgie, CHU Liège, Liège, Belgique

Running title : Chirurgie bariatrique et réponses hormonales digestives

English title : The digestive tract as an endocrine organ : bariatric surgery revisited

Correspondance :

Professeur André Scheen

Département de Médecine

CHU Sart Tilman (B35)

B-4000 4000 Liège Belgique

Tel : 32-4-3667238

Télécopie : 32-4-3667068

Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Conflit d'intérêt : Aucun

RESUME

La chirurgie bariatrique a prouvé son efficacité pour obtenir une perte de poids importante et soutenue et améliorer considérablement le profil métabolique des patients obèses diabétiques de type 2. La rémission du diabète de type 2, souvent observée, apparaît précocement, avant même l'obtention d'un amaigrissement majeur. Elle paraît de plus en plus résulter d'une modification des hormones digestives impliquées dans la régulation du comportement alimentaire et dans l'homéostasie glycémique plutôt que d'une simple restriction mécanique ou d'une malabsorption plus ou moins importante des aliments ingérés imposées par la procédure chirurgicale. Ces modifications hormonales résultent d'une amputation partielle de l'estomac (amenant une diminution de la sécrétion de ghréline), d'un court-circuitage de la partie proximale de l'intestin grêle (conduisant à une perte de sécrétion de facteurs encore mal connus susceptibles d'entraver l'action et/ou la sécrétion de l'insuline) et d'un contact plus précoce des aliments avec la partie distale de l'intestin (stimulant la sécrétion des hormones incrétines de type glucagon-like peptide-1 – GLP-1 – par les cellules L iléales, du neuropeptide YY et de l'oxyntomoduline). La meilleure connaissance de ces mécanismes physiopathologiques, particulièrement bien étudiés en ce qui concerne la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y, a conduit récemment à une innovation dans les techniques chirurgicales proposées visant une chirurgie métabolique et non plus simplement une chirurgie bariatrique.

Mots clés : Chirurgie bariatrique – Chirurgie métabolique – Dérivation gastro-intestinale - Diabète de type 2 – Hormones digestives – Incrétine - Obésité

SUMMARY

Bariatric surgery has proven its efficacy to obtain a marked and sustained weight loss and dramatically improve metabolic control in obese patients with type 2 diabetes. The frequently observed remission of diabetes occurs very early, before any significant weight reduction. Increasing evidence suggests that this favourable effect results from profound changes in gut hormones involved in the regulation of energy intake behaviour and glucose homeostasis rather than simply from mechanical food restriction or malabsorption imposed by the surgical procedure. These hormonal changes result from partial stomach amputation (leading to reduced ghrelin secretion), from bypass of duodenal-jejunal foregut (leading to reduced secretion of still unknown factors that may counteract insulin secretion and/or action) and from an earlier contact of food with hindgut (leading to enhanced secretion of incretin hormones such as glucagon-like peptide-1 – GLP-1 – by the ileal L cells, neuropeptide YY and oxyntomodulin). The better knowledge of these pathophysiological mechanisms, especially well studied with Roux-en Y gastric bypass, resulted in recent innovation in the technical procedures leading to a shift from bariatric surgery to metabolic surgery.

Key-words : Bariatric surgery - Gastric bypass – Incretin - Intestinal hormones - Metabolic surgery - Obesity - Type 2 diabetes

1. INTRODUCTION

La chirurgie bariatrique a conquis une place de plus en plus importante dans le traitement de l'obésité, en particulier de l'obésité sévère [1-3]. Classiquement, la chirurgie est réservée aux patients avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m² ou supérieur à 35 kg/m² si cette obésité est accompagnée de complications secondaires à la surcharge pondérale [4,5], dont le diabète de type 2 (DT2) occupe une place importante [6]. Pendant longtemps, la perte pondérale induite par la chirurgie bariatrique a été uniquement expliquée par la balance énergétique négative résultant d'un apport calorique limité mécaniquement par les techniques dites restrictives et/ou d'une déperdition calorique fécale imposée par les techniques dites malabsorptives. Dans le même ordre d'idée, l'amélioration métabolique, en particulier la rémission du DT2, induite par la chirurgie bariatrique était quasi exclusivement attribuée à l'amaigrissement obtenu et à la réduction secondaire de l'insulinorésistance [7]. Cependant, de nombreux progrès ont été réalisés au cours des dernières années quant à la compréhension des mécanismes hormono-métaboliques à point de départ gastro-intestinal susceptibles d'expliquer les effets positifs de la chirurgie en ce qui concerne le contrôle du poids et l'homéostasie glycémique, indépendamment des effets mécaniques de restriction gastrique et de malabsorption intestinale [8,9]. Par ailleurs, la chirurgie bariatrique est susceptible d'entraîner des modifications dans la neuromodulation dont l'importance sur le contrôle du poids et de la glycémie a, sans doute, été trop longtemps sous-estimée [10].

Le but de cette revue est de décrire les principaux mécanismes impliquant les modifications hormonales digestives capables de réduire la sensation de faim (et donc l'apport calorique) et d'améliorer l'homéostasie glycémique (notamment en potentialisant l'effet dit incrétine) du patient avec DT2. Ces mécanismes seront mis en relation, dans toute la mesure du possible, avec le type d'intervention proposée puisqu'il apparaît que la technique chirurgicale peut influencer spécifiquement les réponses observées.

2. D'UNE INTERPRETATION MECANIQUE A UNE INTERPRETATION BIOLOGIQUE

Les mécanismes initialement invoqués pour expliquer la perte pondérale induite par la chirurgie bariatrique étaient relativement simples, pour ne pas dire simplistes. Avec les techniques chirurgicales purement restrictives (gastroplastie verticale calibrée, anneau gastrique ajustable), la perte de poids était expliquée par la réduction imposée mécaniquement des apports alimentaires. Avec les techniques chirurgicales purement malabsorptives (dérivation bilio-pancréatique de type Scopinaro), l'amaigrissement paraissait pouvoir s'expliquer uniquement par les pertes énergétiques dans les fèces résultant de la malabsorption des aliments ingérés. Enfin avec les techniques mixtes (dérivation gastrique avec anse de Roux en Y, souvent appelée « bypass gastrique »), la perte

pondérale était classiquement attribuée à une combinaison des deux mécanismes, en proportion variable selon la procédure chirurgicale adoptée par le chirurgien et le comportement alimentaire adopté par le patient.

L'amélioration métabolique observée était alors imputée essentiellement à la réduction de l'excès pondéral (perte de 50% à 80 % de l'excès de poids initial avec la plupart des méthodes chirurgicales utilisées) [7,11,12]. Il est, en effet, connu qu'un amaigrissement important tel que celui obtenu après une dérivation gastrique avec anse de Roux en Y s'accompagne d'une réduction marquée de l'insulinorésistance [13] et la sensibilité à l'insuline se normalise après récupération d'un poids idéal deux années après une gastroplastie calibrée [14]. Certes, ces mécanismes ne peuvent être niés puisque, par exemple, une régression des divers marqueurs du syndrome métabolique [15] et du diabète [16,17] a été observée avec des techniques purement restrictives comme la gastroplastie verticale calibrée et l'anneau gastrique ajustable. De plus, la rémission du diabète a d'autant plus de chance d'être observée que la perte de poids obtenue est importante avec la technique de la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y [18,19]. L'amaigrissement obtenu explique la diminution des taux de leptine [20,21], l'augmentation des concentrations d'adiponectine [20,22] et la baisse de l'insulinémie, témoin de l'amélioration de l'insulinorésistance [14,20,22]. Il est cependant de plus en plus évident que des modifications importantes de diverses hormones digestives induites par la chirurgie bariatrique jouent également un rôle majeur, à la fois dans la modification du comportement alimentaire et dans l'amélioration métabolique observée [8, 23]. C'est particulièrement le cas avec les techniques de dérivation les plus couramment utilisées, comme le « bypass gastrique » avec anse de Roux en Y [24]. Ces modifications hormonales digestives peuvent avoir un impact direct sur la sécrétion et/ou l'action de l'insuline [25].

3. MECANISMES HORMONO-METABOLIQUES

De manière schématique, les modifications hormono-métaboliques rapportées dans la chirurgie bariatrique impliquent différents segments du tube digestif (Figure 1). Celles-ci peuvent différer en fonction de la technique chirurgicale adoptée (Figure 2, Tableau 1, Tableau 2).

1) Effets hormonaux au niveau gastrique

Les cellules pariétales de l'estomac secrètent une hormone, appelée ghréline, qui stimule la sensation de faim au niveau central. Son rôle dans la chirurgie bariatrique, et notamment dans les changements pondéraux observés à court et à long terme, a été largement discuté [26,27]. Il a également été montré que la ghréline augmente la glycémie et réduit la sécrétion d'insuline chez l'homme, au moins après administration aiguë [28 **26a Broglio F JCEM 2001**]. Des données récentes ont confirmé que la ghréline joue un rôle dans l'homéostasie de la glycémie en modulant la

sécrétion et l'action de l'insuline [29].

La technique classique de la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y s'accompagne d'une réduction significative de la sécrétion de ghréline. Cette diminution de ghréline n'est, par contre, pas observée avec l'anneau gastrique ajustable et dépend de l'intégrité ou non du fundus [30,31].

La technique de la gastrectomie en manchon (« sleeve gastrectomy ») entraîne une amputation importante de l'estomac, ce qui conduit également à une réduction marquée de la sécrétion de ghréline. Une étude comparative a montré que la diminution des taux de ghréline enregistrée avec cette technique chirurgicale n'est pas observée avec le cerclage ajustable [32] et que cette réduction s'avère encore plus marquée que celle notée avec la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y [33]. Cette réduction des taux de ghréline contribue à diminuer la sensation de faim et à réduire les apports alimentaires, effets qui se maintiennent après un suivi de 5 années [34]. Ces modifications hormonales peuvent expliquer la meilleure efficacité des techniques qui entraînent une chute des taux de ghréline, à savoir la gastrectomie en manchon et la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y, par comparaison à la gastroplastie par cerclage ajustable, actuellement en perte de vitesse après l'engouement observé il y a quelques années.

2) Effets hormonaux au niveau de l'intestin proximal

Le rôle de l'intestin proximal dans la physiopathologie du diabète de type 2 est suspecté depuis au moins une dizaine d'années [35]. Il est apparu de diverses expérimentations animales et des observations faites chez l'homme que l'exclusion de la partie proximale de l'intestin (duodénum et partie initiale du jéjunum) permettait d'obtenir une amélioration métabolique significative, en particulier en ce qui concerne le contrôle glycémique [36,37]. Il a été postulé que des facteurs avec effet anti-incréline étaient sécrétés par la partie proximale de l'intestin et que l'exclusion de celle-ci entraînait une diminution de leur libération, conduisant à une potentialisation de l'insulinosécrétion et à une réduction de l'insulinorésistance [38]. L'étape suivante, capitale, est d'identifier ce ou ces facteurs, ce qui devrait aider à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la chirurgie bariatrique de dérivation digestive proximale et pourrait aboutir à de nouvelles perspectives thérapeutiques. La dérivation gastrique avec anse de Roux en Y [39] ou encore la technique appelée « duodenal switch » [40] sont deux approches qui court-circuitent la partie proximale de l'intestin. Une alternative est le placement d'une prothèse endoluminale intestinale proximale par voie endoscopique qui mime les effets d'un « bypass duodéno-jéjunal ». Cette prothèse a l'avantage de pouvoir être placée de façon non invasive et peut être retirée sans séquelle. Actuellement, cette technique a surtout été testée pour obtenir une perte de poids avant la réalisation d'une chirurgie bariatrique plus classique [41, 42]. Il n'est cependant pas exclu que

d'autres indications à plus long terme puissent être envisagées, y compris pour le traitement du DT2 [43]. Toutes les études disponibles actuellement, tant chez l'animal que chez l'homme, démontrent donc que l'exclusion de la partie proximale de l'intestin, quelle que soit la méthode utilisée, contribue à l'amélioration de l'homéostasie glycémique, bien avant l'obtention d'un amaigrissement important [36,37].

Les cellules K duodénales sécrètent le « glucose-dependent insulintropic polypeptide » (GIP) dont les effets « incrétine » de stimulation sur la cellule B pancréatique sont diminués chez le patient DT2 [44]. Les effets de la chirurgie bariatrique sur la libération de GIP varient selon les études, mais la majorité des travaux montrent plutôt une diminution de la sécrétion de GIP avec les diverses techniques de dérivation utilisées [45, 46]. Dès lors il ne semble pas que les effets métaboliques favorables observés avec la chirurgie bariatrique puissent s'expliquer par un effet positif sur la sécrétion de GIP. Inversement, l'exclusion de la partie proximale de l'intestin ne paraît pas entraver suffisamment la sécrétion de GIP pour avoir des répercussions négatives tangibles sur la régulation de la glycémie.

3) Effets hormonaux au niveau de l'intestin distal

L'hormone incrétine la mieux étudiée dans la physiopathologie du DT2 est le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Elle est sécrétée dans la partie distale du tractus digestif, plus précisément par les cellules L de l'iléon. Certaines études, mais pas toutes, ont montré une diminution de la sécrétion de GLP-1 chez les patients DT2. Le GLP-1 représente la cible thérapeutique la plus exploitée avec les nouvelles approches thérapeutiques mises sur le marché récemment pour le traitement du DT2 [44].

Le contact plus précoce des aliments avec l'iléon, occasionné par la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y ou par la diversion bilio-pancréatique, entraîne une stimulation de la sécrétion du GLP-1 par les cellules iléales susceptible d'améliorer le contrôle de la glycémie des patients DT2 [45,47,48]. Plusieurs études ont montré que la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y augmente la réponse en GLP-1 et la sensibilité de la cellule B au glucose [49] ; cet effet est inexistant ou beaucoup moins évident avec les simples techniques de restriction gastrique [31]. Il a été rapporté que la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y peut entraîner un hyperinsulinisme et quelques cas exceptionnels de neisidioblastose avec hypoglycémie ont même été rapportés [50]. Cependant, dans l'immense majorité des cas, cette augmentation de la sécrétion de GLP-1 après dérivation gastrique n'entraîne pas d'hypersécrétion insulinique inappropriée par rapport à la sensibilité à l'insuline ni un risque accru d'hypoglycémie [51].

Le neuropeptide YY est un polypeptide sécrété par la partie distale de l'intestin (iléon terminal, colon, rectum). Ce peptide intervient dans la sensation de satiété par un effet central. Chez

les sujets obèses, il a été rapporté que les concentrations de neuropeptide YY sont diminuées à l'état basal et en réponse à un repas. Par contre, les opérations chirurgicales qui entraînent une certaine malabsorption, même modeste comme dans la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y, augmentent les concentrations de ce peptide, ce qui peut contribuer à diminuer l'appétit et à promouvoir la perte de poids par un effet hypothalamique [52]. Une étude récente a comparé les effets de la dérivation gastrique, de la gastrectomie en manchon et d'un traitement médical sur les concentrations de neuropeptide YY et sur l'appétit [53]. Elle a montré que la dérivation entraînait une augmentation marquée et très significative des concentrations de neuropeptide YY, davantage que la gastrectomie en manchon, alors qu'un amaigrissement équivalent sous traitement médical est sans effet à cet égard. Deux autres études ont montré une augmentation des taux de neuropeptide YY après dérivation gastrique avec anse de Roux en Y, mais pas après gastroplastie avec cerclage ajustable [31, 54].

L'oxyntomoduline, un produit du gène du proglucagon, est libérée par les cellules L entéroendocrines après la digestion des aliments. Elle agit via des récepteurs au GLP-1 dans le noyau arqué pour induire la satiété [55]. Il a été montré récemment que la sécrétion d'oxyntomoduline est environ doublée après un test de surcharge en glucose réalisé dans les suites d'un bypass gastrique alors que pareille augmentation n'est pas observée après amaigrissement par traitement médical [56]. Cette étude a également montré que le pic de concentration d'oxyntomoduline était significativement corrélé avec ceux de GLP-1 et de neuropeptide YY. Selon les auteurs, la conjonction de ces trois hormones peut contribuer à l'amélioration du contrôle glycémique et à la rémission du DT2.

La dérivation gastrique avec anse de Roux en Y et la dérivation bilio-pancréatique selon la méthode de Scopinaro combinent donc, en fait, un effet sur l'intestin proximal et un effet sur l'intestin distal qui, tous les deux, peuvent contribuer à l'obtention de la rémission du DT2 [57]. Plutôt que de recourir à ces approches de dérivation relativement complexes, susceptibles d'entraîner certaines carences à long terme, certains chirurgiens ont proposé récemment une intervention au cours de laquelle une anse iléale est interposée à un niveau plus proximal [58]. L'objectif est de mettre les aliments rapidement en contact avec les cellules L de l'iléon, de façon à amplifier l'effet incrétine. Ce type d'intervention pourrait donc se révéler intéressant chez le patient DT2 en l'absence d'obésité massive [59].

4. NOUVELLE PERSPECTIVE : ROLE DE LA FLORE BACTERIENNE INTESTINALE

La flore intestinale joue un rôle, longtemps méconnu mais devenu incontestable, dans l'obésité et les régulations métaboliques [60]. La dérivation gastrique avec anse de Roux en Y induit une modification majeure de la flore bactérienne intestinale; cette modification peut résulter à la fois des

changements dans le circuit digestif induits par la chirurgie et des adaptations secondaires en ce qui concerne les ingesta alimentaires et leur digestion [61]. Ces modifications ont été confirmées dans une autre étude récente [62]. La chirurgie bariatrique a donc le potentiel de modifier de façon drastique la composition de cette flore intestinale. Au vu du rôle récemment mis en évidence de cette dernière [60], il est probable que cette perturbation du microbiome puisse entraîner des modifications métaboliques dont l'importance reste cependant à préciser. Cet aspect de la problématique est désormais cité parmi les multiples effets possibles attribués à la dérivation gastrique avec anse de Roux en Y [50]. Il ne fait guère de doute que des études vont être réalisées prochainement dans ce domaine d'un intérêt nouveau qui ouvre un champ d'investigation jusque là inexploité.

4. CONCLUSION

Les nombreuses modifications hormonales accompagnant les différentes techniques de chirurgie bariatrique permettent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la perte pondérale et surtout dans les améliorations métaboliques observées, en particulier en ce qui concerne l'homéostasie glycémique. En effet, la rémission du DT2 souvent observée, notamment si la durée d'évolution de la maladie n'est pas trop importante et si la réserve insulinaire endogène n'est pas trop amputée, ne peut s'expliquer exclusivement par la simple perte pondérale observée, même si celle-ci y contribue de façon évidente.

Cette meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents a eu deux conséquences importantes. La première est l'apparition de nouvelles techniques chirurgicales visant à optimiser les réponses hormono-métaboliques plutôt que de privilégier l'obtention d'une restriction et/ou d'une malabsorption énergétique. La seconde est la proposition récente de traiter les patients DT2 sans obésité sévère par ces nouvelles techniques chirurgicales si les approches médicales s'avèrent insuffisantes. Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont rapportés des résultats favorables chez des patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m². On pourrait ainsi évoluer d'une chirurgie bariatrique vers une chirurgie métabolique [63,64]. Ce nouveau paradigme sera analysé plus en détail dans un prochain article [65].

LES POINTS ESSENTIELS

- 1) La chirurgie bariatrique fait appel à des techniques restrictives, malabsorptives ou mixtes et occupe une place, devenue incontournable, dans le traitement de l'obésité sévère à extrême réfractaire.
- 2) Selon la conception classique, l'amaigrissement s'explique par le frein mécanique à l'ingestion alimentaire (techniques restrictives), par la perte calorique fécale (techniques malabsorptives)

ou par une combinaison des deux.

- 3) Dans cette optique, l'amélioration du profil métabolique, en particulier de l'homéostasie glycémique (avec souvent même une rémission du DT2), était attribuée essentiellement à l'importante perte pondérale et à la réduction de l'insulinorésistance.
- 4) La découverte des nombreuses fonctions endocrines du tractus gastro-intestinal et de l'impact de la chirurgie bariatrique sur ces dernières a profondément changé la vision de la problématique. Les nouvelles théories impliquent l'estomac proprement dit, l'intestin proximal (duodénum) et l'intestin distal (iléon).
- 5) Selon les techniques chirurgicales utilisées, de nombreux travaux ont rapporté une diminution des taux de ghréline et une augmentation des concentrations du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), du neuropeptide YY et de l'oxyntomoduline ; ces modifications hormonales peuvent contribuer à diminuer la sensation de faim, à améliorer la réponse insulinosécrétoire et/ou à réduire l'insulinorésistance.
- 6) Cette meilleure connaissance de la biologie intestinale a conduit à développer de nouvelles techniques chirurgicales et à changer le concept d'une chirurgie bariatrique vers une chirurgie métabolique, plus spécifiquement centrée sur le traitement du diabète de type 2, comme nous le détaillerons dans un prochain article.

REFERENCES

1. Scheen AJ. Place de la chirurgie bariatrique dans le traitement de l'obésité. In : Traité de Diabétologie, 2^e édition (Ed : Grimaldi A.), Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France, 2009, 387-394.
2. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Cleqq AJ. Surgery for obesity. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD003641.
3. Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. Annu Rev Med 2006; 57: 243–64.
4. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Statement. Ann Intern Med 1991; 115: 956-61.
5. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. Obes Surg 2007; 17: 260-70.
6. Scheen AJ, De Flines J, De Roover A, Paquot N. Bariatric surgery in patients with Type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives. Diabetes Metab 2009; 35: 537-43.
7. Rubino F, R'bibo SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2010;6: 102-9.
8. Karra E, Yousseif A, Batterham RL. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of

- type 2 diabetes following bariatric surgery. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 337-44.
9. Spector D, Shikora S. Neuro-modulation and bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract Suppl* 2010; 166: 53-8.
 10. Scheen AJ. Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. *Diab Metab* 1998; 23: 116-23.
 11. Levy P, Fried M, Santini F, Finer N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes. *Obes Surg* 2007; 17: 1248-56.
 12. Buchwald H, Estok R, Fahrback H, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-56.
 13. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciofica R, Rao M, Schwarz JM, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 15-23.
 14. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, Desai C, Lefèbvre PJ. Post-gastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 364-9.
 15. Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C, Dewe W, Gielen JE, Lefebvre PJ. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diab Metab* 1998; 24: 355-61.
 16. Brancatisano A, Wahlroos S, Matthews S, Brancatisano R. Gastric banding for the treatment of type 2 diabetes mellitus in morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4: 423-9.
 17. 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* 2008; 299: 316-23.
 18. 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* 2003; 238: 467-85.
 19. Kadera BE, Lum K, Grant J, Pryor AD, Portenier DD, DeMaria EJ. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 305-9.
 20. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg* 2005; 15: 692-9.
 21. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and

- leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 571-84.
22. Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg* 2010; 20: 559-68.
 23. Harvey EJ, Arroyo K, Korner J, Inabnet WB. Hormone changes affecting energy homeostasis after metabolic surgery. *Mt Sinai J Med* 2010; 77: 446-65.
 24. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150: 2518-25.
 25. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 514-20.
 26. Lee H, Te C, Koshy S, Teixeira JA, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Does ghrelin really matter after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2006; 20: 538-48.
 27. Tymitz K, Engel A, McDonough S, Hendy MP, Kerlakian G. Changes in ghrelin levels following bariatric surgery: review of the literature. *Obes Surg* 2011; 21: 125-30.
 28. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-6.
 29. Heppner KM, Tong J, Kirchner H, Nass R, Tschöp MH. The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system: a novel regulator of glucose metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; Dec 9. [Epub ahead of print].
 30. Frühbeck G, Diez-Caballero A, Gil MJ, Montero I, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, Cienfuegos JA. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg* 2004; 14: 606-12.
 31. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)* 2008 ; 16: 298-305.
 32. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 2005; 15: 1024-9.
 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* 2008; 247: 401-7.
 34. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, Prager

- G. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg* 2010; 20: 535-40.
35. Pories WJ, MacDonald KG Jr, Flickinger EG, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA, et al. Etiology of type II diabetes mellitus : role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25: 527-31.
 36. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244: 741-9.
 37. Andreelli F, Amouyal C, Magnan C, Mithieux G. What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2009; 35: 499-507.
 38. Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling ? *Diabetologia* 2009; 52: 2270-6.
 39. Lin E, Davis SS, Srinivasan J, Sweeney JF, Ziegler TR, Phillips L, Gletsu-Miller N. Dual mechanism for type-2 diabetes resolution after Roux-en-Y gastric bypass. *Am Surg* 2009; 75: 498-502.
 40. Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, et al. Duodenal switch: long-term results. *Obes Surg* 2007; 17: 1421-30.
 41. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, Ramos A, Neto M, Alamo M, et al. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc* 2009; 23: 650-6.
 42. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, Greve JW. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 236-43.
 43. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, Saba J, Aylwin CG, et al. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 725-32.
 44. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34 Suppl 2: S65-72.
 45. Patrìti A, Facchiano E, Sanna A, Gullà N, Donini A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 840-8.
 46. Rao RS, Kini S. GIP and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]
 47. Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes Metab* 2009; 35: 513-7.
 48. Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg*.

- 2009; 19: 217-29.
49. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, Gastaldelli A, Win H, Brethauer S, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 462-71.
 50. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev.* 2010 Sep 29. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00802.x. [Epub ahead of print]
 51. Vidal J, Nicolau J, Romero F, Casamitjana R, Momblan D, Conget I, et al. Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on plasma glucagon-like peptide-1 and islet function in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 884-91.
 52. Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part II. Changes after gastrointestinal surgery and bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16: 795-803.
 53. Valderas JP, Irribarra V, Boza C, de la Cruz R, Liberona Y, Acosta AM, et al. Medical and surgical treatments for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite: a prospective study controlled for weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1069-75.
 54. Bose M, Machineni S, Oliván B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1085-91.
 55. Wynne K, Field BC, Bloom SR. The mechanism of action for oxyntomodulin in the regulation of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1151-7.
 56. Laferrère B, Swerdlow N, Bawa B, Arias S, Bose M, Oliván B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4072-6.
 57. Scopinaro N, Papadia F, Camerini G, Marinari G, Civalieri D, Gian Franco A. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg* 2008; 18: 1035-8.
 58. Strader AD. Ileal transposition provides insight into the effectiveness of gastric bypass surgery. *Physiol Behav* 2006; 88: 277-82.
 59. Ahima RS, Carr R. Alas! Ileal interposition surgery for diabetes prevention ? *Gastroenterology* 2010; 138: 2224-6.
 60. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-58.
 61. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut

- microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 2365-70.
62. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. Diabetes 2010; 59: 3049-57.
63. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The diabetes surgery summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2010; 251: 399–405.
64. Chevallier J-M. De la chirurgie de l'obésité à la chirurgie a visée métabolique. Expérience de quinze ans dans un service hospitalier universitaire. Bull Acad Natl Méd 2010; 194: 25–38.
65. Scheen AJ, De Flines J, De Roover A, Paquot N. De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique : vers un nouveau paradigme dans le traitement du diabète de type 2. Méd Mal Metabol 2011; sous presse.

Figure 1 : Sites de production des différentes hormones digestives impliquées en chirurgie bariatrique.

Figure 2 : Illustration des différentes techniques les plus utilisées en chirurgie métabolique bariatrique.

Tableau 1 : Comparaison des différentes techniques chirurgicales utilisées en chirurgie bariatrique et des mécanismes impliqués dans la perte de poids et dans l'homéostasie glycémique.

	Cerclage gastrique ajustable	Gastrectomie en manchon ("Sleeve")	Dérivation gastrique (Roux enY)	Dérivation bilio-pancréatique + switch duodéal	Inter-position iléale	Prothèse duodénale endo-luminale
Restriction gastrique	✓	✓	✓	±		
Gastrectomie		✓		✓		
Altération fonction gastrique	✓	✓	✓	✓		
Exclusion gastrique			✓			
Exclusion duodénale			✓	✓		✓
Accès distal accru des nutriments			✓	✓	✓	✓
Malabsorption				✓		

Tableau 2 : Comparaison des effets (démontrés dans les études ou attendus au vu de la procédure) sur les concentrations des hormones digestives avec les différentes techniques chirurgicales utilisées en chirurgie bariatrique et métabolique.

	Cerclage gastrique ajustable	Gastrectomie en manchon ("Sleeve")	Dérivation gastrique (Roux enY)	Dérivation bilio-pancréatique + switch duodéal	Inter-position iléale	Prothèse duodénale endo-luminal
Ghréline	≈	↓↓	↓	±	≈	↓↓
Facteur(s) duodéal (aux)	≈	≈	↓	↓	≈	↓
GIP	≈	≈	↓↑	↓↑	≈	↓↑
GLP-1	≈	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Neuropeptide YY	≈	≈	↑	↑	↑	↑
Oxyntomoduline	≈	≈	↑	↑	↑	↑