

## Chirurgie métabolique : une place croissante dans le traitement du diabète

Rev Med Suisse 2012;8:1621-1627

### Résumé

La chirurgie bariatrique occupe une place croissante dans le traitement du patient obèse diabétique de type 2, en échec des approches médicales. L'amélioration métabolique résulte non seulement de la perte de poids et de la réduction de l'insulinorésistance, mais aussi de modifications des hormones digestives (notamment incrétines) qui contribuent à améliorer l'insulinosécrétion. Ce changement de paradigme, évoluant d'une chirurgie bariatrique vers une chirurgie métabolique, ouvre de nouvelles perspectives. Cet article envisagera le développement de techniques chirurgicales innovantes visant l'amélioration endocrino-métabolique plutôt que l'amaigrissement, le traitement chirurgical de patients diabétiques de type 2 avec un indice de masse corporelle < 35 kg/m<sup>2</sup> ou encore la chirurgie chez certains patients diabétiques de type 1 confrontés à une obésité qui limite leur prise en charge médicale.

### Abstract

### Introduction

Le monde moderne est confronté à une véritable «épidémie» d'obésité et de diabète de type 2 (DT2), deux pathologies qui progressent de concert dans un environnement où coexistent apports caloriques excessifs et dépenses énergétiques insuffisantes.<sup>1</sup> Un nombre non négligeable de patients avec une obésité sévère (indice de masse corporelle ou IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) développent un DT2 et plus des trois quarts des patients avec un DT2 présentent un surpoids (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) ou une obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>2</sup> La prise en charge d'un patient DT2 obèse est complexe et le praticien est souvent confronté à un échec.<sup>3</sup> En effet, les mesures hygiéno-diététiques, pourtant essentielles, sont rarement respectées de façon durable et les moyens pharmacologiques sont limités. D'une part, leur action est entravée par l'épuisement progressif de la cellule B et, donc, une chute inéluctable de la fonction insulinosécrétoire, d'autre part, nombre de médicaments antidiabétiques utilisés (sulfamides, thiazolidinediones, insuline) exposent à une prise de poids parallèlement à l'éventuelle amélioration du contrôle glycémique. Par ailleurs, la plupart de ces patients DT2 obèses cumulent de nombreux autres facteurs de risque ou comorbidités, ce qui impose, généralement, la prescription de nombreux médicaments spécifiques, par exemple pour traiter une hypertension artérielle, une dyslipidémie...<sup>3</sup> Cette polymédication peut entraîner une augmentation des coûts, un défaut

d'observance ou encore la survenue d'interactions médicamenteuses, voire de manifestations indésirables.

La chirurgie de l'obésité, dite chirurgie bariatrique, a prouvé son efficacité pour entraîner une perte de poids importante et soutenue, comme démontré dans une méta-analyse récente de la Cochrane Collaboration.<sup>4</sup> Des recommandations relatives à la chirurgie de l'obésité ont été publiées récemment et leurs conséquences pratiques ont déjà été analysées dans la revue.<sup>5</sup> Cette chirurgie est mieux tolérée depuis qu'elle est réalisée avec une approche laparoscopique plutôt que par laparotomie.<sup>6</sup> L'importante perte de poids qui s'ensuit influence favorablement diverses pathologies et facteurs de risque directement en relation avec l'excès de masse grasse. Elle a un impact positif sur la mortalité ainsi que l'ont montré des études prospectives comme la Swedish Obese Subjects (SOS) study<sup>7</sup> ou des registres de grande ampleur aux Etats-Unis.<sup>8</sup> Les résultats sont particulièrement spectaculaires chez les patients obèses avec un DT2.<sup>9</sup> Ainsi, une rémission du diabète a été rapportée dans près de 80% des cas, même si cette proportion varie selon la définition retenue et le type d'intervention chirurgicale. Le cerclage gastrique avec anneau ajustable s'est montré supérieur à un traitement médical conventionnel après un suivi de deux années dans un premier essai clinique contrôlé randomisé chez des sujets obèses (IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>) avec un DT2.<sup>10</sup> Deux études contrôlées randomisées, parues récemment dans le New England Journal of Medicine, ont comparé les résultats de la chirurgie bariatrique et de la prise en charge médicale chez des patients obèses (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) avec un DT2.<sup>11,12</sup> La première a analysé les effets de la dérivation (bypass) gastrique avec anse de Roux en Y ou de la gastrectomie en manchon (sleeve) lors d'un suivi d'une année.<sup>11</sup> La seconde a étudié les effets du bypass gastrique ou de la dérivation bilio-pancréatique lors d'un suivi de deux années.<sup>12</sup> Les deux études donnent des résultats concordants et montrent que l'amaigrissement et l'abaissement du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) sont nettement plus marqués dans les groupes chirurgicaux que dans le groupe médical. Le taux de rémission du diabète, considéré comme le critère d'évaluation primaire dans ces deux études, est également très nettement supérieur avec le traitement chirurgical par comparaison à la thérapie médicale. Au vu de l'ensemble de ces résultats, l'American Diabetes Association,<sup>13</sup> un groupe d'experts européens<sup>14</sup> et l'International Diabetes Federation<sup>15</sup> ont retenu la chirurgie bariatrique comme une solution thérapeutique pour la prise en charge du patient DT2 obèse pour autant que l'IMC soit > 35 kg/m<sup>2</sup>. La place de la chirurgie bariatrique dans le traitement du DT2 a été discutée dans un article récent du Lancet.<sup>16</sup>

De façon intéressante, l'amélioration du contrôle glycémique avec ces différentes opérations n'était prédite ni par l'IMC initial, ni par la perte de poids obtenue, ce qui plaide pour la contribution de facteurs endocrino-métaboliques indépendants de l'évolution du poids corporel. Au cours des dernières années, la compréhension des mécanismes expliquant l'amélioration du contrôle glycémique a progressé de façon remarquable, avec un rôle croissant attribué aux hormones digestives (notamment le système incrétine) et non plus simplement à la diminution de l'insulinorésistance liée à la perte de poids stricto sensu.<sup>17,18</sup> D'une chirurgie purement bariatrique, l'évolution est donc en train de se faire vers une chirurgie dite métabolique.<sup>19,20</sup> Ce changement de paradigme ouvre la voie pour développer de nouvelles techniques chirurgicales, proposer une

chirurgie à des patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> ou, même, envisager la chirurgie chez certains patients diabétiques de type 1, confrontés à une obésité qui limite leur prise en charge médicale. Le but de cet article est de proposer une brève mise au point actualisée concernant ces trois thématiques.

## Techniques de chirurgie métabolique

Diverses techniques ont été proposées en chirurgie bariatrique au cours des trente dernières années, privilégiant ou combinant, de façon variable, des procédures de restriction ou de malabsorption digestive.<sup>21</sup> Leurs principes ont été rappelés et illustrés dans un article de la revue paru en 2010<sup>18</sup> et repris dans la revue récente du Lancet.<sup>16</sup> Une méta-analyse a comparé les effets de ces différentes approches sur l'évolution pondérale.<sup>22</sup> En comparaison avec un traitement médical standard, les diminutions moyennes de l'IMC, un an après l'intervention chirurgicale, ont été les suivantes (15 essais ; 1103 participants) : bypass jéjuno-iléal : -11,4 kg/m<sup>2</sup> ; mini-bypass gastrique : -11,3 kg/m<sup>2</sup> ; diversion biliopancréatique : -11,2 kg/m<sup>2</sup> ; gastrectomie en manchon (sleeve) : -10,1 kg/m<sup>2</sup> ; dérivation gastrique avec anse de Roux en Y : -9 kg/m<sup>2</sup> ; gastroplastie horizontale : -5 kg/m<sup>2</sup> ; gastroplastie verticale : -6,4 kg/m<sup>2</sup> ; cerclage gastrique avec anneau ajustable : -2,4 kg/m<sup>2</sup>. D'une façon générale, les pertes de poids sont les plus fortes avec les procédures de dérivation avec malabsorption, intermédiaires avec les approches mixtes de dérivation/restriction et les plus faibles avec les techniques purement restrictives.

Chez le patient diabétique, outre l'effet sur la perte de poids, il est important d'analyser les effets sur la glycémie.<sup>16</sup> Initialement, l'amélioration du contrôle métabolique a été attribuée à la perte de poids et la diminution importante de l'insulinorésistance qui lui est associée. Il apparaît cependant que des effets endocrino-métaboliques propres peuvent être attendus de la chirurgie digestive, en particulier par diverses actions sur la sécrétion d'hormones gastro-intestinales qui non seulement contribuent à augmenter la satiété (ou réduire l'appétit), mais aussi à améliorer l'homéostasie glycémique.<sup>17,18</sup> Tous les types d'intervention chirurgicale ne sont cependant pas équivalents de ce point de vue.<sup>21</sup> D'une façon générale, l'amélioration endocrino-métabolique peut être obtenue par des techniques chirurgicales qui excluent le duodénum (foregut hypothesis) et/ou qui accélèrent l'arrivée des aliments dans la partie distale de l'intestin grêle (hindgut hypothesis).<sup>16,18</sup> Pour ce qui concerne la première catégorie, l'hypothèse est que l'exclusion du duodénum du contact avec les aliments empêche la libération de substances non encore identifiées, mais qui contribuent à l'hyperglycémie postprandiale et donc aggravent le diabète.<sup>23</sup> Typiquement, la dérivation gastrique avec montage d'une anse de Roux en Y rentre dans cette catégorie d'opération ; c'est le cas également de la dérivation duodéno-jéjunale ou encore de la technique appelée duodenal switch, mais non de la gastrectomie en manchon ou du cerclage par anneau ajustable. Pour ce qui concerne la seconde catégorie, l'hypothèse est que l'arrivée plus rapide des aliments dans l'iléon stimule la production de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) par les cellules L. Typiquement, les techniques de dérivation comme le bypass gastrique avec anse de Roux en Y ou la dérivation bilio-pancréatique, mais aussi la gastrectomie en manchon peuvent augmenter cet effet, dit incrétine.

Quelle que soit la technique utilisée, l'amélioration métabolique est d'autant plus difficile à obtenir après chirurgie que la durée connue du DT2 est longue, que le taux d'HbA1c avant l'intervention est élevé et que le traitement antidiabétique de départ est intensif (insulinothérapie), tous facteurs qui sont corrélés avec l'épuisement fonctionnel des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas.<sup>24</sup> La chirurgie métabolique devrait donc être proposée à un moment où il persiste encore une capacité insulinosécrétoire fonctionnelle résiduelle, susceptible d'être réactivée par les modifications digestives induites par les procédures chirurgicales.

L'amélioration des connaissances de la physiologie endocrinienne du tube digestif a amené au développement de techniques chirurgicales innovantes.<sup>16,18</sup> Certaines sont censées cibler l'exclusion de l'intestin proximal (duodénum) en accord avec la foregut hypothesis. Une alternative innovante est le placement d'une prothèse endoluminale intestinale proximale par voie endoscopique qui mime les effets d'un «bypass duodéno-jéjunal», en empêchant le contact des aliments avec la muqueuse duodénale. D'autres visent plutôt l'intestin plus distal en accord avec la hindgut hypothesis.<sup>17</sup> Pour faciliter le contact plus précoce des aliments avec les cellules L de l'iléon, amplifier l'effet incrétine et améliorer le contrôle glycémique, il a été proposé de transposer une anse iléale à un niveau plus proximal du tractus digestif. Les données disponibles avec ces nouvelles techniques sont encore très limitées, en termes de nombre de centres actifs, de nombre de patients déjà traités, de durée de suivi et d'analyses du rapport bénéfices/risques. Dans ces conditions, il n'est pas encore possible de les évaluer correctement par rapport aux autres approches chirurgicales utilisées depuis de nombreuses années dans le cadre de la chirurgie bariatrique et encore moins de les recommander, dès à présent, en pratique clinique.<sup>15</sup>

#### Chirurgie métabolique dans le diabète de type 2 avec IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>

Le rapport efficacité/sécurité de la chirurgie bariatrique chez les patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> reste un sujet d'interrogation si bien que les recommandations internationales restent prudentes sur le sujet.<sup>13,15</sup> Selon les récentes recommandations de l'International Diabetes Federation, la chirurgie ne peut pas être recommandée chez ce type de patients au stade actuel. Par contre, pourraient être éligibles les patients qui gardent un taux d'HbA1c > 7,5% (58 mmol/mol) malgré un traitement médical optimisé, plus spécialement si le poids corporel est en augmentation ou si des comorbidités liées au surpoids ne sont pas bien contrôlées, comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le syndrome d'apnées du sommeil.<sup>15</sup>

Un premier article de revue de la littérature est paru en 2010, en prenant comme critère la résolution du DT2 après chirurgie bariatrique chez des patients avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.<sup>25</sup> L'analyse réalisée à ce moment montrait, parmi les seize études rencontrant les critères d'inclusion (total de 343 patients), une grande hétérogénéité en ce qui concerne aussi bien la procédure chirurgicale utilisée (pas moins de huit différentes) que la durée du suivi (de 6 à 216 mois). Les patients, malgré l'absence d'obésité sévère au départ, ont perdu un poids non négligeable, mais non exagéré (diminution de l'IMC de 29,4 à 24,2 kg/m<sup>2</sup>). Dans l'ensemble, 85,3% des patients ont pu arrêter leurs

médications hypoglycémiantes tout en approchant la normoglycémie à jeun (105 mg/dl ou 5,8 mmol/l, soit une diminution moyenne de 93 mg/dl ou 5,2 mmol/l) et une valeur normale d'HbA1c (6% ou 42 mmol/mol, avec une réduction moyenne de 2,7%). En analyse par sous-groupes, la réduction d'IMC et la résolution du DT2 ont été plus importantes chez les patients légèrement obèses (IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>) que chez ceux en simple surpoids (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>). Néanmoins, la plupart des patients avec un IMC à peine augmenté ont montré une amélioration clinique et biologique du DT2 en l'absence d'une perte de poids exagérée, ce qui, pour les auteurs, pourrait plaider pour un traitement du DT2 par des approches chirurgicales innovantes chez des patients avec un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>. Au terme de l'analyse, ce sont les techniques de dérivation qui associaient malabsorption et restriction qui ont donné les meilleurs résultats.<sup>25</sup>

Un nouvel article de synthèse a fait récemment le point de la littérature sur le sujet et a répertorié 29 articles fournissant des résultats dans ce type particulier de population.<sup>26</sup> En termes de bénéfices, l'analyse a comparé les résultats avant et après intervention et a montré des diminutions hautement significatives ( $p < 0,001$ ) pour ce qui concerne l'IMC, la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c. Sur un total de 675 patients, l'IMC a baissé de  $29,95 \pm 0,51$  kg/m<sup>2</sup> à  $24,83 \pm 0,44$  kg/m<sup>2</sup>, la glycémie à jeun a diminué de  $208 \pm 9$  mg/dl à  $114 \pm 5$  mg/dl (de  $11,6 \pm 0,5$  mmol/l à  $6,3 \pm 0,3$  mmol/l), et la valeur d'HbA1c a chuté de  $8,89 \pm 0,15\%$  à  $6,35 \pm 0,18\%$ . Une résolution du DT2, définie par l'atteinte d'un niveau d'HbA1c < 7% ou 53 mmol/mol sans médication antidiabétique, a été observée chez 84% des patients. Une rémission du DT2 (HbA1c < 6% ou 42 mmol/mol sans médicament hypoglycémiant), l'obtention d'un excellent contrôle glycémique et une amélioration de l'équilibration diabétique ont été observées dans, respectivement, 55, 29 et 14% des cas opérés. Moins de 2% (n=11) des sujets n'ont pas amélioré ou ont détérioré leur contrôle glycémique après la chirurgie. Le taux de rémission du DT2 a été le plus élevé après le mini-bypass gastrique (72%) et la dérivation gastrique avec montage d'une anse de Roux en Y sous laparoscopie (70%). Ces résultats préliminaires démontrent les bénéfices de la chirurgie bariatrique/métabolique chez les patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>. Cependant, les séries sont encore peu nombreuses et le recul, le plus souvent, assez limité.<sup>26</sup>

Enfin, une méta-analyse, publiée cette année, a étudié les effets métaboliques de la chirurgie bariatrique chez des patients avec un DT2 et un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>. Un total de 33 essais a inclus 357 patients avec un suivi de six mois à dix-huit années. La chirurgie bariatrique a entraîné une diminution pondérée moyenne ( $p < 0,00001$ ) de 5,18 kg/m<sup>2</sup> (intervalle de confiance à 95% : 3,79-6,57) pour l'IMC, de 86 mg/dl (4,8 mmol/l) (IC 95% : 3,9-5,7 mmol/l) pour la glycémie à jeun et de 2,59% (IC 95% : 2,12-3,07) pour l'HbA1c. Le profil lipidique était également amélioré avec une baisse du taux des triglycérides de 57 mg/dl (0,6 mmol/l) (IC 95% : 12-102 ;  $p=0,01$ ), une réduction de la concentration de cholestérol total de 48 mg/dl (1,2 mmol/l) (IC 95% : 21-76 ;  $p=0,0005$ ) et une tendance à l'augmentation du taux de cholestérol HDL de 5,4 mg/dl (1,4 mmol/l) ( $p=0,08$ ). Au total, 80% des patients opérés ont atteint un niveau d'HbA1c < 7% sans aucun médicament antidiabétique. Ces effets métaboliques favorables ont perduré au cours du temps. La chirurgie a entraîné une incidence faible de complications majeures (3,2%) et aucun décès ne fut déploré.<sup>27</sup>

Un grand nombre d'études reprises dans ces méta-analyses comportent un effectif réduit de patients et un suivi de durée relativement limité. Une étude a été publiée récemment, analysant les effets d'une dérivation gastrique chez 66 patients DT2 consécutifs avec un IMC de 30-35 kg/m<sup>2</sup>, suivis pendant une médiane de cinq années.<sup>28</sup> Elle confirme une rémission du diabète dans 88% des cas, avec une diminution du taux d'HbA1c moyen de  $9,7 \pm 1,5$  à  $5,9 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,001$ ), une amélioration substantielle de l'insulinosécrétion, la correction d'autres facteurs de risque associés et un profil de tolérance tout à fait acceptable.

Outre ces revues et méta-analyses de la littérature, on dispose également de quelques observations, plus anecdotiques mais néanmoins intéressantes, qui plaident également en faveur de la chirurgie métabolique chez le patient DT2, sans nécessairement d'obésité présente (IMC 24-29 kg/m<sup>2</sup>).<sup>29</sup> Par ailleurs, il a été rapporté qu'une chirurgie excluant le duodénum proximal a permis d'obtenir une rémission du DT2 sans occasionner de perte de poids.<sup>30</sup> Ce type d'observation supporte l'hypothèse hormonale dite foregut hypothesis des auteurs anglo-saxons et ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement du DT2, comme déjà discuté ci-dessus.<sup>17,21</sup>

Contrairement aux patients DT2 avec une obésité sévère (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>),<sup>10-12</sup> il n'y a pas encore, dans le cas des patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>, de grands essais cliniques contrôlés randomisés comparant les effets de la chirurgie métabolique avec ceux d'un traitement médical optimisé. Cela est d'autant plus important que l'on dispose maintenant d'agonistes des récepteurs du GLP-1 qui permettent d'obtenir une diminution du taux d'HbA1c de 1-1,5%, concomitamment à une perte pondérale moyenne de 4-5 kg (mais certains bons répondeurs perdent plus de 10 kg), et sans induire d'hypoglycémie.<sup>31</sup> Il sera donc important à l'avenir de comparer les deux stratégies médicales et chirurgicales en termes d'efficacité, de sécurité/tolérance et de coût.<sup>32</sup> On ne peut, en effet, que déplorer le manque de données probantes de bonne qualité capables de soutenir une évidence de grade A dans ce domaine et de nombreuses questions restent encore sans réponse.<sup>33,34</sup>

#### Chirurgie bariatrique dans le diabète de type 1

Alors que les techniques chirurgicales bariatriques prennent de l'ampleur dans le traitement du DT2, par leur effet sur la perte de poids et sur le contrôle glycémique via l'intervention de nombreuses hormones digestives,<sup>16,17,20</sup> leur impact chez le patient obèse avec un diabète de type 1 (DT1) est beaucoup moins bien connu. En fait, peu de patients DT1 obèses ont bénéficié de cette approche. Théoriquement, ce type de chirurgie devrait être moins intéressant puisqu'on se prive de l'effet incrétine (potentialisation de la sécrétion d'insuline) chez le patient DT1 (dont toutes les cellules B ont été détruites) alors que cet effet joue, nous l'avons vu, un rôle substantiel chez le patient DT2. Preuve en est que le taux de rémission du DT2 après chirurgie bariatrique diminue en fonction de la durée de la maladie qui s'accompagne d'un épuisement progressif, anatomique et fonctionnel, des cellules B.<sup>17,24</sup>

Cependant, il semble que, dans les rares cas rapportés de patients DT1 obèses (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), la technique chirurgicale de dérivation (bypass) gastrique permette non seulement une perte de poids, mais aussi un meilleur contrôle glycémique avec une réduction du taux de l'HbA1c et/ou des besoins insuliniques.<sup>35-38</sup> Notre équipe a eu l'occasion de confirmer ces observations fragmentaires chez quatre patients DT1 obèses (2 hommes/2 femmes, âge moyen de 47 ans, durée moyenne du DT1 de 26 années, trois patients sous multi-injections et une patiente traitée par pompe externe) ayant bénéficié d'une dérivation gastrique avec montage d'une anse de Roux en Y. Après un suivi moyen d'environ 24 mois, l'IMC a diminué de 37,9 à 27,7 kg/m<sup>2</sup>, le taux d'HbA1c a baissé de 7,7 à 7,1% et le besoin insulinique journalier a été réduit de moitié environ, en particulier les besoins de base. Par ailleurs, la tolérance a été excellente, sans hypoglycémie grave et sans troubles digestifs particuliers (résultats non publiés).

La perte de poids, généralement massive (quelques dizaines de kilos), secondaire à la chirurgie bariatrique, s'accompagne d'une réduction de l'insulinorésistance, présente chez ces patients DT1 obèses comme dans le DT2. Néanmoins, d'autres effets endocrino-métaboliques pourraient également jouer un rôle dont, par exemple, une réduction de la sécrétion de glucagon suite à la stimulation de la production de GLP-1. Outre l'impact favorable sur le contrôle glycémique, la chirurgie bariatrique pourrait aussi avoir un effet bénéfique de prévention cardiovasculaire, par diminution de facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou encore le syndrome d'apnées du sommeil, chez le patient DT1 obèse comme chez le patient DT2.<sup>35,36</sup>

Certains auteurs invoquent un rôle potentiel de protection des cellules B, du fait du meilleur contrôle glycémique, si cette chirurgie est réalisée à un stade très précoce de la maladie auto-immunitaire avant la destruction complète de ces cellules, en diminuant le stress imposé à ces dernières.<sup>37</sup> Cependant, il s'agit là d'une simple hypothèse de travail qui demande confirmation avant de pouvoir envisager pareille solution exceptionnelle, par exemple chez un sujet jeune avec obésité majeure et présence de marqueurs d'auto-immunité contre les cellules B. La circonspection est d'autant plus de mise qu'en cas de diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults, diabète de type 1 à marche lente) (avec donc un contexte auto-immun), la réponse métabolique au bypass semble être moins spectaculaire, avec une absence de rémission du diabète par comparaison à la rémission souvent observée chez le patient obèse avec un DT2 récemment diagnostiqué.<sup>39</sup>

## Conclusion

La chirurgie bariatrique est devenue un traitement reconnu chez les patients avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> et un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par les mesures médicales, hygiéno-diététiques et pharmacologiques. En plus d'améliorer le contrôle glycémique, la chirurgie bariatrique permet de corriger, grâce à la perte de poids substantielle qu'elle entraîne, de nombreux facteurs de risque ou comorbidités, susceptibles d'améliorer le pronostic des patients, en termes de qualité de vie mais aussi de longévité.

La meilleure connaissance des modifications endocrino-métaboliques résultant des diverses procédures chirurgicales a conduit à un changement de paradigme, avec évolution d'une chirurgie bariatrique vers une chirurgie métabolique. Celle-ci pourrait à l'avenir être proposée à des patients DT2 sans obésité sévère (IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>). Une évaluation complémentaire est cependant nécessaire dans cette population, notamment pour déterminer le type d'intervention chirurgicale le plus favorable. Par ailleurs, des essais cliniques contrôlés comparant efficacité et sécurité de cette chirurgie métabolique avec celles des traitements médicaux les plus modernes, faisant notamment appel aux médicaments incrétinomimétiques, mériteraient d'être réalisés avant de pouvoir étendre les indications chirurgicales de la prise en charge du diabète.

#### Conflit d'intérêt

La préparation et la rédaction de ce manuscrit n'ont bénéficié d'aucun soutien financier. Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant le contenu de cet article. A. J. Scheen a reçu des honoraires comme conférencier et/ou conseiller scientifique des firmes pharmaceutiques suivantes : Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier.

Implications pratiques > La chirurgie bariatrique ne doit plus être considérée comme le dernier recours dans le traitement du patient diabétique de type 2 (DT2) ni réservée uniquement aux patients avec un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>, voire > 35 kg/m<sup>2</sup>

> La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques intervenant dans l'amélioration de l'homéostasie glycémique après chirurgie bariatrique a ouvert la voie à la mise au point de techniques innovantes et à la proposition d'une prise en charge chirurgicale chez des patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>

> Plusieurs études ont montré que la chirurgie métabolique fait perdre du poids de façon raisonnable, améliore le contrôle glycémique, voire souvent entraîne une rémission du diabète, et corrige certains autres facteurs de risque chez des patients DT2 avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>, avec un profil de tolérance/sécurité acceptable

> En cas d'obésité importante chez un patient diabétique de type 1, le recours à la chirurgie bariatrique peut être envisagé, non seulement pour mieux contrôler le diabète mais aussi pour bénéficier des autres avantages de l'amaigrissement, même si le nombre de cas publiés reste très limité actuellement

> Avant d'adhérer à ce nouveau paradigme de chirurgie métabolique, il convient de réaliser des études multicentriques, si possible contrôlées, randomisées et de durée suffisamment longue, de façon à pouvoir disposer d'une évaluation objective quant au rapport bénéfices/risques de cette approche innovante par rapport aux traitements médicaux optimisés

## Bibliographie

1. ↑ Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:228-36.
2. ↑ Scheen AJ. Obesity and diabetes. In : Kopelman PG, Ed. *The management of obesity and related disorders*, Martin Dunitz Ltd, London, UK, 2001;11-44.
3. ↑ Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63: 1165-84.
4. ↑ Colquitt JL, Picot J, Loveman E, et al. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003641.
5. ↑ Giusti V, Suter M. Nouvelles directives asséculo-logiques pour la prise en charge de la chirurgie bariatrique : conséquences pratiques. *Rev Med Suisse* 2011; 7:700-4. [Medline]
6. ↑ Reoch J, Mottillo S, Shimony A, et al. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery : A systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2011;146:1314-22. [Medline]
7. ↑ Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52. [Medline]
8. ↑ Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61. [Medline]
9. ↑ [\*] Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery : Systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56 e5. [Medline]
10. ↑ Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes : A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:316-23. [Medline]
11. ↑ Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76. [Medline]
12. ↑ Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85. [Medline]
13. ↑ Association AD. Executive summary : Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl. 1):S4-S10.
14. ↑ Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 2007;17:260-70. [Medline]
15. ↑ [\*\*] Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery : An IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:628-42. [Medline]
16. ↑ [\*\*] Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet* 2012;379:2300-11. [Medline]
17. ↑ [\*] Scheen AJ, De Flines J, De Roover A, et al. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes : Benefits, risks, indications and perspectives. *Diabetes Metab* 2009; 35:537-43. [Medline]
18. ↑ Giusti V. Chirurgie du diabète : provocation ou réalité ? *Rev Med Suisse* 2010;6:670-6. [Medline]
19. ↑ Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E37-45.
20. ↑ Scheen AJ, De Flines J, Rorive M, et al. La chirurgie métabolique, vers une (r)évolution de la chirurgie bariatrique ? *Rev Med Liege* 2011;66:183-90. [Medline]
21. ↑ Stefater MA, Wilson-Perez HE, Chambers AP, et al. All bariatric surgeries are not created equal : Insights from mechanistic comparisons. *Endocr Rev* 2012 ; epub ahead of print.

22. ↑ Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Bariatric surgery : A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev* 2011;12:602-21. [Medline]
23. ↑ Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery : Involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling ? *Diabetologia* 2009; 52:2270-6. [Medline]
24. ↑ Jurowich C, Thalheimer A, Hartmann D, et al. Improvement of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) after bariatric surgery - Who fails in the early postoperative course ? *Obes Surg* 2012 ; epub ahead of print.
25. ↑ [\*] Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> : An integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010;20:776-90. [Medline]
26. ↑ Reis CE, Alvarez-Leite JI, Bressan J, et al. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index < 35 kg/m<sup>2</sup> : A literature review. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:365-72.
27. ↑ Li Q, Chen L, Yang Z, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m<sup>2</sup>. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:262-70. [Medline]
28. ↑ Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012;35: 1420-8.
29. ↑ Garcia-Caballero M, Valle M, Martinez-Moreno JM, et al. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24-29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp* 2012;27: 623-31.
30. ↑ Cohen RV, Rubino F, Schiavon C, et al. Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2011 ; epub ahead of print.
31. ↑ Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; CD006423.
32. ↑ Shukla AP, Moreira M, Dakin G, et al. Medical versus surgical treatment of type 2 diabetes : The search for level 1 evidence. *Surg Obes Relat Dis* 2012 ; epub ahead of print.
33. ↑ Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, et al. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes : Evidences and open questions. *Obes Surg* 2011;21:1451-7. [Medline]
34. ↑ Ryan DH. BMI Guidelines for bariatric surgery in diabetes : How low can we go ? *Diabetes Care* 2012; 35:1399-400. [Medline]
35. ↑ Czupryniak L, Strzelczyk J, Cypryk K, et al. Gastric bypass surgery in severely obese type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:2561-2. [Medline]
36. ↑ Czupryniak L, Wiszniewski M, Szymanski D, et al. Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. *Obes Surg* 2010;20: 506-8.
37. ↑ Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Can Roux-en-Y gastric bypass provide a lifelong solution for diabetes mellitus ? *Can J Surg* 2009;52:E269-75.
38. ↑ Reyes Garcia R, Romero Munoz M, Galbis Verdu H. Bariatric surgery in type 1 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2012 ; epub ahead of print.
39. ↑ Deitel M. Slow-progression, autoimmune, type 1 diabetes in adults : A cause of failure of resolution of diabetes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:705-6. [Medline]

[\*] à lire [\*\*] à lire absolument

## Abstract

Bariatric surgery becomes more and more important in the management of the obese patient with type 2 diabetes, especially in case of failure of medical approaches. Metabolic improvement results not only from weight loss and the subsequent reduction in insulin resistance, but also from modifications of digestive hormones (especially incretins) that contribute to promote insulin secretion. This new paradigm, moving from bariatric surgery to metabolic surgery, opens new perspectives. The present article briefly describes innovative surgical techniques focusing on endocrine and metabolic improvement rather than on weight loss, the preliminary results of metabolic surgery in patients with type 2 diabetes and a body mass index < 35 kg/m<sup>2</sup> and, finally, some data regarding the surgical management of obese patients with type 1 diabetes not well treated with classical medical means.

Contact auteur(s) Jenny De Flines, Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine

Département de chirurgie, CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique

Marie Franck, Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine

Département de chirurgie, CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique

Marcelle Rorive, Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine

Département de chirurgie, CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique

Nicolas Paquot, Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine

Département de chirurgie, CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique

André J. Scheen, Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine

Département de chirurgie, CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique

andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Arnaud De Roover, Service de chirurgie digestive

Département de chirurgie, CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique