université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2019 N° : 20

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Prédiction à long terme de la rémission et de la rechute du diabète de type 2 après bypass Roux-en-Y.

Développement et validation d'un score prédictif, le 5y-Ad-DiaRem.

Présentée et soutenue publiquement le 22 février 2019 à Bordeaux

Par Jean Debédat,
né le 8 janvier 1992 à Bègles (33)

Directeur de thèse

M^me^ le Professeur Karine Clément

Jury

Président :	M^me^ le Dr Véronique Michel	Centre de Recherche Cardiothoracique de Bordeaux (U1045)
Juge :	M^me^ le Pr Nathalie Kapel	Service de Coprologie Fonctionnelle de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris

Remerciements

Je souhaite vivement remercier le Dr Véronique Michel d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse « à la dernière minute ». Merci d'avoir pris le temps de lire ce manuscrit et de m'avoir permis de finaliser mes études de pharmacie. Je remercie aussi le Pr Bernard Müller, qui avait initialement accepté de prendre le poste de Président. Merci pour votre accord et vos commentaires relatifs à ce travail.

Nathalie, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais encore et surtout merci pour tes conseils, ta disponibilité et ta bienveillance depuis mon arrivée à la Pitié. Ton aide est plus que précieuse et je t'en remercie infiniment.

Karine, merci de m'avoir accueilli au sein du laboratoire (il y a plus de 3 ans déjà !), et d'avoir accepté de diriger ma thèse de pharmacie, en supplément de celle de sciences (comme si cela ne suffisait pas). Merci pour ta disponibilité, ta curiosité scientifique et la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce travail clinique et plus généralement au cours de mon projet de thèse de sciences. Merci pour tout, et je n'oublierai pas de ramener le décapsuleur caca pour fêter la soutenance !

Je souhaite également remercier le Dr Judith Aron-Wisnewsky, qui m'a encadré tout au long de ce travail, au cours de nos innombrables réunions du vendredi après-midi. Merci pour tout : ta gentillesse, ta *fun-itude* (faute de meilleur terme !), ta disponibilité, ta bienveillance ainsi que ta patience sans faille vis-à-vis de ma notion assez « conceptuelle » de la deadline. Nous avons su valoriser ce travail clinique immense qui n'était initialement qu'une étape de mon projet de thèse de sciences, et je suis sûr que ce n'est qu'un début ☺

Je remercie aussi toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la finalisation de ce travail et à sa publication. Garance, merci d'avoir partagé avec moi le job le plus fun du monde (à savoir la récupération des données cliniques dans prodoc). Ton aide a été précieuse au commencement de cette histoire. Nataliya, merci pour avoir testé les (très) nombreuses versions différentes du score. Aussi un grand merci à Jean-Daniel pour ses conseils critiques et son intérêt pour ce travail. D'ailleurs, sa portée n'aurait été la même sans sa validation externe ; je remercie donc les Dr Coupaye, Panunzi et Chakaroun ainsi que les Pr Ledoux, Mingrone,

Stumvoll et Blüher d'avoir accepté de collaborer avec nous. Merci aussi au Dr Tim Swartz pour ses multiples relectures et corrections de nos crimes à l'encontre la langue de Shakespeare.

Je remercie bien sûr l'ensemble des membres de l'équipe Nutriomique (notamment Valentine Lemoine et le Dr Florence Marchelli), d'Integromics, du personnel du CRNH et du CRB ainsi que les membres de la communauté ICAN dont je ne pourrais citer tous les noms. Je souhaite aussi montrer ma gratitude envers les patients pour leur participation aux études cliniques, au service de Nutrition ainsi qu'aux chirurgiens de la Pitié-Salpêtrière, le Dr Laurent Genser et les Pr Christine Poitou, Jean-Michel Oppert et Jean-Luc Bouillot, sans qui ce travail n'aurait été possible.

Bien évidemment, merci à tous les copains et les copines rencontrés au labo, passés et présents (sans citer tout le monde, je garde les commentaires individuels pour le PhD !!). Merci pour cette ambiance bien évidemment toujours studieuse qui donne envie de venir bosser. On parlait déjà de ma thèse de pharma début 2016 au cours de mon stage de M2, et bien ça y est, c'est fait ; comme quoi tout arrive. Rendez-vous à la Felicità pour fêter ça !

Une pensée aussi à mes amis de Bordeaux, de Paris et d'ailleurs. Florian et James déjà ; à nous trois on forme le trio des pervas depuis 15 ans, plus de la moitié de nos vies ! Sandy et Dima, merci pour les moments passés à la fac, et (surtout) en dehors ; on se retrouve pour ta soutenance Sandy ! Une grosse pensée aussi à mes copains de masters, surtout Maria et Taman, que je vois moins souvent maintenant que nous sommes dispersés partout en France et dans le monde. Merci à tous pour ces moments inoubliables (enfin ça dépend, ma mémoire peut flancher…) et *here's to us*.

Je clos ces remerciements par ma petite famille à deux et quatre pattes. Merci infiniment à ma mère, mon père, à mes frères (double soutenance cette année, on gère !) et ma tante d'avoir été et d'être présents lors des bons et des moins bons moments, mais aussi de m'avoir supporté et soutenu lors des baisses de régime et des doutes. Merci d'avoir su me motiver à continuer et de m'avoir (un peu trop parfois) poussé à soutenir cette thèse. J'espère que vous êtes fiers de ce que j'ai accompli.

Sommaire

Liste des figures **6**
Liste des tables **8**
Liste des abréviations **9**
Introduction **10**
Partie I. Obésité et diabète de type 2 ..... **12**
I. L'obésité **13**
1. Définition 13
2. Épidémiologie 14
3. Causes 15
4. Conséquences 17
5. Prise en charge 18
II. Le diabète de type II **20**
1. Généralités sur le diabète 20
2. Épidémiologie 21
3. Évolution 23
4. Physiopathologie 24
5. Diagnostic et évolution de la maladie 27
6. Prise en charge 28
Partie II. De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique ? **37**
I. Traitement chirurgical de l'obésité **38**
1. Histoire et techniques 38
2. Épidémiologie chirurgicale 41
1. Résultats sur le poids 42
2. Influence sur la mortalité et les comorbidités 43
3. Indications et contre-indications 45
4. Choix du montage 46
II. Impact de la chirurgie bariatrique sur le DT2 ..... **47**
1. Premières observations 47
2. Définition de la rémission du diabète 47
3. Résultats de la CB sur le DT2 48
4. Mécanismes impliqués dans l'amélioration du profil glycémique 51
5. Indication de la CB pour traiter le DT2 53
Partie III. Prédiction de la rémission du DT2 après chirurgie bariatrique **56**

Article I. Revue de la littérature 57

Objectifs et résultats 58

Article II. Développement du 5y-Ad-DiaRem 64

Discussion et conclusion 65

Références 91

Annexes 106

Annexe I. Score ABCD (référence n°(166)) 106

Annexe II. DiaRem (référence n°(164)) 107

Annexe III. DiaRem2 (référence n°(170)) 108

Annexe IV. Ad-DiaRem (référence n°(165)) 109

Annexe V. DiaBetter (référence n°(171)) 110

Annexe VI. 5y-Ad-DiaRem (référence n°(173)) 111

Serment de Galien 112

Abstract 113

Résumé 114

Liste des figures

Figure 1. Prévalence standardisée du (A) surpoids et (B) de l'obésité chez les plus de 20 ans en fonction du sexe et de l'état de développement de leur pays (10)..... 15

Figure 2. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la prise en charge du surpoids et de l'obésité. Tiré de (28). 18

Figure 3. Évolution de la prévalence du diabète entre 1980 et 2014, par pays regroupés selon le revenu. Tiré de (38). 21

Figure 4. Répartition par âge et par sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement, en France et en 2016. Tiré de (39). 23

Figure 5. Évolution typique de l'insulinosécrétion et de la glycémie au cours d'un diabète de type 2 (non traité). Adapté de (46). 24

Figure 6. Résumé de la physiopathologie du diabète de type 2, combinant insulinorésistance et baisse de la fonctionnalité du pancréas. Adapté de (49). 25

Figure 7. Rôle des acides gras libres dans la physiopathologie du diabète de type 2. AGL : acide gras libres. (figure originale) 26

Figure 8. Cibles thérapeutiques des différentes classes pharmacologiques utilisées dans le traitement du diabète de type 2. (figure originale) 29

Figure 9. Représentation de la durée d'action et de l'efficacité relative des différentes classes d'insuline. Traduit de (64). 33

Figure 10. Organigramme présentant la stratégie médicamenteuse général de la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2 (57) 36

Figure 11. Représentation schématique de 4 types de chirurgies bariatriques les plus communément employées en France et dans le monde. Adapté de (80). 39

Figure 12. Évolution du nombre de chirurgies bariatriques effectuées en France au cours de la période 2005 – 2014. Traduit de (94). 41

Figure 13. Cinétique sur 15 ans de la perte de poids après prise en charge non-chirurgicale (bleu), anneau gastrique (orange), sleeve (violet), Roux-en-Y gastric bypass (vert). Tiré de (95). 42

Figure 14. Mortalité cumulative au fil des années suivant après une CB ou une prise en charge médicale (étude SOS). Adapté de (112)..... 44

Figure 15. Définition de la rémission du DT2, telle que proposée par l'ADA en 2009 (137). (figure originale)..... 47

Figure 16. Diagramme en forêt présentant les éventualités d'atteinte de l'objectif glycémique fixé pour chacune des 11 études (seuil d'HbA1c fixé présenté entre crochets []) entre la CB (présenté entre parenthèses ()) par rapport à aux interventions usuelles. Tiré de (80). 48

Figure 17. Évolution de l'HbA1c et de l'incidence des complications vasculaires après CB. Adapté de (80) et (114)..... 49

Figure 18. Algorithme de prise en charge du DT2, tel que proposé par le 2nd Diabetes Surgery Summit (80). 54

Figure 19. Algorithme permettant de calculer le score IMS et d'orienter le choix de la chirurgie le plus adapté pour les patients diabétiques. Tiré de (163). 55

Liste des tables

Tableau 1. Classification des intervalles d'indice de masse corporelle (IMC) tels que défini par l'OMS. Adapté de (5). 13

Tableau 2. Liste des molécules retirées du marché qui furent utilisées dans le cadre de la prise en charge de l'obésité 19

Tableau 3. Critères permettant de diagnostiquer un DT2 selon l'OMS (repris par l'HAS) et l'ADA. (tableau original) 27

Tableau 4. Traitements pharmacologiques indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2 actuellement disponible sur le marché français. 35

Tableau 5. Utilisation de la chirurgie bariatrique dans le monde, en 2014. Traduit de (86). 41

Tableau 6. Méta-analyse du risque de mortalité et de complication après chirurgie bariatrique. Adapté et traduit de (109). 45

Tableau 7. Ensemble des études décrivant l'évolution du taux de rémission du DT2 à long terme (≥ 5 ans de suivi) et utilisant comme définition de la rémission celle proposée par l'ADA. (tableau original) 50

Liste des abréviations

AGA : Anneau Gastrique Ajustable

AGL : Acides Gras Libres

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CB : Chirurgie Bariatrique

DBP : Dérivation BilioPancréatique

DG : Diabète Gestationnel

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EGA : Entéro-Gastro-Anastomose

ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé

FCB : Fully Corrective Binning

FXR : Farnesoid-X Receptor

GI : Gastro-Intestinal

GIP : Peptide Insulinotrope dépendant du Glucose

GLP-1 : Glucagon-like Peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMS : Individualized Metabolic Surgery Score

IP : Index Pondéral

LPS : Lipopolysaccharide

MGB : Mini-Gastric Bypass

OGTT : Test de Tolérance Orale au Glucose

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

RCT : Essai Clinique Randomisé

RYGB : Roux-en-Y Gastric Bypass

SC : Sous-Cutané

SG : Sleeve Gastrectomy

SOS : Swedish Obese Subjects

TA : Tissu adipeux

TZD : Thiazolidinedione

Introduction

Autrefois considérée comme le mal des sociétés riches et opulentes, l'obésité est devenue un problème de santé publique majeur à l'échelle de la planète. L'augmentation de sa prévalence et de son incidence se fait de nos jours principalement au dépend des sociétés aux systèmes de santé ne pouvant prendre en charge les complications qu'elle entraîne, ce qui provoque une charge de santé majeure sur les ménages. En occident, la prise de conscience des problèmes liés à l'obésité et à ses conséquences a eu lieu il y a plusieurs décennies, mais malgré les nombreux efforts de santé publique depuis mis en place pour endiguer le phénomène, les résultats ne sont pas aux rendez-vous et sa prévalence continue d'augmenter.

Cette impuissance a de nombreuses conséquences. De nos jours, il y a plus de personnes dans le monde en surpoids et en situation d'obésité que de personnes malnutries. Les maladies cardiovasculaires sont parmi les principales complications de l'obésité et sont devenues la première cause de mortalité mondiale. Une autre complication, le diabète de type 2, est aussi en croissance constante. Une étude a démontré que 150 millions (11%) de chinois étaient diabétiques, et surtout que près de 500 millions (36%) étaient en situation de « prédiabète », c'est à dire présentant une hyperglycémie modérée et un risque accru de développer un diabète de type 2 (1). Rendez-vous compte : près de 50% de la population de la seconde puissance économique mondiale est atteinte ou est à risque de développer une maladie chronique dont la prise en charge est extrêmement coûteuse. L'obésité étant la conséquence des modifications de notre environnement et de nos modes de vie au cours du siècle dernier, sa prévention et sa prise en charge représentent donc des enjeux majeurs de santé du 21ème siècle.

Les chirurgies de l'obésité ont démontré leur efficacité en matière de réduction du poids, mais aussi d'une prévention ou d'une amélioration de la gravité des complications liées à l'obésité, notamment le diabète de type 2. Cependant, les effets indésirables ainsi que le risque d'une reprise de poids exigent également un suivi régulier et long terme des patients, ce qui

augmente la pression exercée sur les systèmes de santé. En effet, le coût de ces chirurgies reste important, bien que potentiellement balancé par les économies liées à l'amélioration des comorbidités.

Au travers de cette thèse d'exercice, nous traiterons dans un premier temps de la physiologie et des méthodes de prise en charge de l'obésité et du diabète de type 2, puis nous aborderons les chirurgies de l'obésité, en discutant notamment leur efficacité sur ces deux pathologies. Ensuite, nous ferons un état de l'art sur les outils cliniques de prédiction de l'amélioration du diabète après chirurgie de l'obésité, et aborderons l'enjeu de la prédiction à plus long terme. Pour finir, nous présenterons les résultats issus du développement et de la validation du 5y-Ad-DiaRem, un nouveau score prédictif permettant d'estimer la probabilité d'un patient de maintenir son amélioration sur le diabète au long cours après sa chirurgie de l'obésité.

Partie I. Obésité et diabète de type 2

I. L'obésité

1. Définition

L'obésité est définie comme étant une accumulation anormale ou excessive de masse graisseuse pouvant nuire à la santé physique et psychologique d'un individu, et pouvant causer une mort prématurée (2). Cet excès de poids est associé à une augmentation nette de la mortalité et de la morbidité (3). Le développement et les retentissements de cette expansion adipeuse sont très variables d'un individu à l'autre. Par exemple, outre la notion purement quantitative de la masse adipeuse, sa localisation est importante, puisqu'il est maintenant largement décrit qu'une adiposité sous-cutanée a moins d'impacts négatifs sur la santé (notamment métabolique), qu'une adiposité intra-abdominale (ou viscérale) (4).

Afin d'estimer le degré de surpoids ou d'obésité d'une personne et des risques portés sur sa santé, différents indicateurs ont été développés. L'indice de masse corporelle (IMC), proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1997 (5), est certainement l'outil le plus simple à utiliser et est de loin le plus employé dans la littérature et la pratique clinique. Il repose sur le quotient du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètres) portée au carré. Les valeurs d'IMC peuvent être très basses (< 18,5 kg/m^2), traduisant une maigreur pathologique, ou au contraire supérieures à la normale (≥ 25 kg/m^2), dénotant d'abord surpoids puis une obésité subdivisée en plusieurs classes de sévérité. Ces différents intervalles, présentés **Tableau 1**, ont été définis en se basent sur différentes relations statistiques constatées entre IMC et taux de mortalité (5).

Tableau 1. Classification des intervalles d'indice de masse corporelle (IMC) tels que défini par l'OMS. Adapté de (5).

Classification		IMC (kg/m^2)	Risque de mortalité (3)
Maigreur		< 18.5	Augmenté
Poids « normal »		18.5 – 24.9	Minimum
Surpoids / pré-obésité		25.0 – 29.9	Augmenté
Obésité	Classe I	30.0 – 34.9	Élevé
	Classe I	35.0 – 39.9	Très élevé
	Classe III	≥ 40	Extrême

Il est néanmoins important de noter que les normes d'IMC présentées **Tableau 1** correspondent aux critères européens et ne sont pas adaptées à toutes les populations. Par exemple, l'obésité est définie en Chine et au Japon par un IMC ≥ 28 et 25 kg/m^2, respectivement. Aussi, l'utilisation du poids ne tient pas compte de la composition corporelle, ce qui pourrait exceptionnellement compliquer l'interprétation de la valeur de l'IMC chez certains patients. En effet, une personne athlétique pourra par exemple présenter un IMC élevé grâce sa masse musculaire plutôt qu'en raison d'une surcharge adipeuse.

Outre la composition corporelle, la formule mathématique même de l'IMC est imprécise. La relation entre masse (ou volume) et dimension étant à la puissance 3, le fait que l'IMC divise le poids par le carré de la taille fausse l'estimation, ce qui explique que les valeurs d'IMC pour les personnes aux extrêmes de l'échelle de taille (personnes petites (ou nourrissons et enfants) et grandes) soient sous ou surestimées (6). Un outil plus ancien, l'index pondéral (IP) aussi appelé index de corpulence, permet de lever cette imprécision.

L'IP est calculé en divisant la masse (en kilogrammes) par la taille (en mètres) portée à la puissance 3. Il permet une meilleure estimation de la corpulence, et ce même chez les personnes petites et grandes. De plus, il a une sensibilité, une sensitivité et des valeurs prédictives positives et négatives supérieures à celles de l'IMC afin de prédire l'adiposité d'une personne (7). Malgré ces avantages, il reste peu utilisé en pratique médicale courante et dans la littérature.

Un autre indicateur permet d'évaluer le risque cardiométabolique d'un patient : la mesure du tour de taille. En effet, la masse grasse est localisée de manière hétérogène chez les individus. Certains patients, principalement les femmes, présentent une obésité « gynoïde » avec une masse grasse surtout présente en sous-cutané au niveau des hanches et des cuisses, alors que d'autres ont une obésité « androïde » abdominale (plutôt retrouvée chez les hommes). La mesure du tour de taille permet d'estimer cette répartition adipeuse viscérale. Simple à mettre en place en routine clinique, le tour de taille est considéré comme pathologique s'il est ≥ à 80 centimètres chez la femme et ≥ 94 centimètres chez l'homme. Cette mesure est importante, puisqu'il est maintenant largement décrit que les individus atteints d'obésité androïde ont un risque de mortalité plus élevé que ceux atteints de la forme gynoïde (8).

2. Épidémiologie

L'enquête ObEpi de 2012 a estimé que 32,3% des adultes français étaient en surpoids (IMC ≥ 25kg/m²) et 15% présentaient une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) (9). Cette étude a aussi montré

qu'il existait un fort gradient social et régional de l'obésité en France (9). L'obésité est plus présente au sein des classes défavorisées, et dans le nord et l'est du territoire métropolitain (9).

A l'échelle mondiale, plusieurs études ont évalué à 38-39% la part de la population adulte, – soit entre 1,9 et 2,1 milliards de personnes – en surpoids (10,11) au milieu des années 2010. Sur ce total, 650 millions (13%) étaient considérées comme obèses, soit une prévalence trois fois plus élevée qu'en 1975 (11). Une étude a estimé que l'obésité avait coûté 2000 milliards de dollars à l'échelle de la planète en 2014 (12). Longtemps considérée comme un mal des pays développés, l'obésité et le surpoids concernent maintenant l'ensemble de la planète (10), ce qui se traduit par une augmentation de 50% des cas d'obésité en Afrique depuis 2000 (11) et que la moitié des enfants en surpoids ou obèses vivaient en Asie en 2016 (11). Des projections basées sur l'incidence de l'obésité au début des années 2000 (**Figure 1**) estiment que 40% de la population mondiale sera en surpoids en 2030, et qu'une personne sur cinq sera obèse (13).

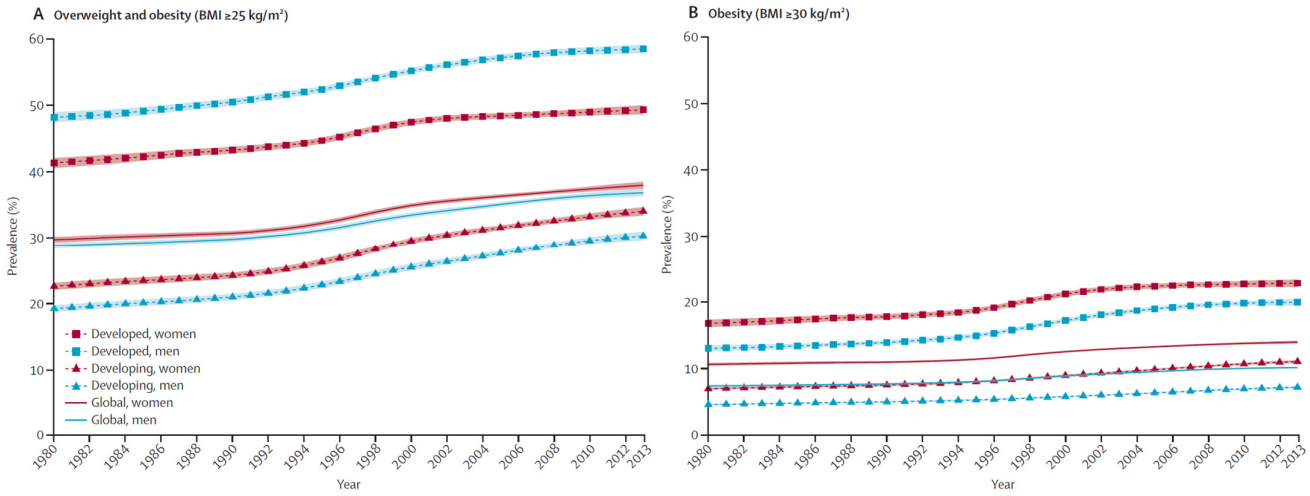


Figure 1. Prévalence standardisée du (A) surpoids et (B) de l'obésité chez les plus de 20 ans en fonction du sexe et de l'état de développement de leur pays (10).

3. Causes

De très nombreux facteurs sont impliqués dans le développement de l'excès de tissu adipeux rencontré au cours de l'obésité. Parmi les facteurs les plus fréquemment évoqués, on reconnaît la génétique (14), la sédentarité et l'environnement, ou encore un déséquilibre de la balance énergétique, c'est-à-dire un excès des calories consommées par rapport aux calories dépensées (15).

Les calories consommées représentent les calories apportées par l'alimentation. Chaque aliment que nous consommons est composé de trois macronutriments : de glucides, de lipides

et de protéines qui apportent une certaine quantité d'énergie à notre organisme ; 4 kcal/g de protéines et de glucides, et 9 kcal/g de lipides. L'apport énergétique journalier correspond donc à la somme des calories apportées par ces trois éléments.

A l'inverse, chaque mouvement et chaque fonction biologique produite par l'organisme requiert de l'énergie. On distingue classiquement trois postes de dépenses énergétiques : (i) le métabolisme basal (60% de la dépense énergétique journalière), qui correspond à l'énergie minimale nécessaire pour assurer le fonctionnement de l'organisme au repos ; (ii) l'activité physique (15 à 30% de la dépense énergétique journalière selon les individus), qui regroupe tout mouvement volontaire ou involontaire du corps produit par les muscles squelettiques et qui entraîne une dépense d'énergie au-dessus de la dépense de base ; et enfin (iii) l'effet thermique des aliments (ou thermogénèse postprandiale) qui correspond à l'ensemble de l'énergie requise pour la métabolisation et le stockage des aliments. De nombreux facteurs influent sur la dépense énergétique, qu'ils soient morphologiques tels que le poids, la taille, l'âge, le sexe, une situation de grossesse et d'allaitement. Aussi, une part importante des dépenses liées au métabolisme de base, à la thermogenèse postprandiale et à l'activité physique est expliquée par des différences génétiques (16). Lorsque le bilan calorique journalier est positif, c'est à dire que les apports sont supérieurs aux dépenses, l'organisme stocke de manière physiologique ce surplus au sein du tissu adipeux, menant dans un premier temps à un surpoids par hypertrophie des adipocytes puis à une obésité par expansion de la masse adipeuse par hyperplasie du tissu adipeux.

Ce déséquilibre chronique de la balance énergétique peut être expliqué principalement par le changement de nos habitudes alimentaires et environnementales (15,17). Par exemple, au cours du siècle dernier, la disponibilité de nourritures denses en calories a augmenté de manière considérable (sucres raffinés, sodas, jus de fruits). Nos comportements ont aussi évolué en parallèle, conduisant notamment à une baisse massive des dépenses énergétiques : sédentarité, transports automobiles, ascenseurs, chauffage et climatisation. La synergie de ces deux phénomènes est souvent décrite comme un « environnement obésogène ».

Les changements environnementaux peuvent influer de manière très importante sur le microbiote intestinal (MI), c'est à dire l'ensemble des bactéries qui vivent au sein de notre système digestif. Cela est important à considérer, puisque le MI a été associé de manière importante au cours des 15 dernières années avec la physiopathologie de l'obésité. En effet, l'utilisation de transplantation fécale chez la souris axénique (élevée depuis la naissance sans germe) a permis de découvrir que le MI était impliqué dans l'extraction énergétique des

aliments (18) et dans la régulation de la masse adipeuse (18,19). De surcroît, il a été démontré que les patients atteints d'obésité sévère possédaient une richesse bactérienne diminuée, c'est à dire une baisse du nombre d'espèces au sein de leur MI, ce qui a été associé avec un profil métabolique délétère (20–23). Ces observations démontrent donc un lien entre bactéries intestinales, environnement et obésité.

Enfin, il existe aussi des formes héréditaires de l'obésité, qui peuvent être divisées en deux types selon les atteintes génétiques : on parle de formes monogéniques et polygéniques. En dehors de maladies syndromiques dans lesquelles l'obésité peut être un symptôme, les atteintes monogéniques sont dues à des mutations sur un faible nombre de gènes et qui peuvent à elles seules entraîner une obésité. Plusieurs de ces gènes sont impliqués dans la voie leptine/mélanocortine, un système clé de la régulation de la prise alimentaire. Ce type d'obésité est très rare et très sévère dès le plus jeune âge. Aujourd'hui, de nouveaux traitements sont proposés à ces patients (24,25).

Les obésités polygéniques sont quant à elles à l'interaction de plusieurs variants génétiques ayant seuls une faible contribution au développement de l'obésité, mais qui deviennent significatifs lorsque associés aux facteurs environnementaux de l'obésité.

4. Conséquences

De par ses fonctions métaboliques et son rôle endocrine, le tissu adipeux est apparu comme un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique. Lorsque les capacités de stockage du tissu adipeux sous-cutané sont dépassées, les acides gras se déposent de manière ectopique, au niveau viscéral principalement, mais également au niveau de différents organes tels que les muscles dont le cœur, le pancréas, les vaisseaux et le foie.

L'obésité et les dépôts ectopiques de tissus adipeux sont des facteurs de risque importants de maladies métaboliques et chroniques telles que la stéatose hépatique, les dyslipidémies et le diabète de type 2 (DT2 - qui sera abordé dans le chapitre suivant), les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, athérosclérose) et même certains types de cancers (26).

Les complications peuvent aussi être respiratoires (syndrome d'apnées du sommeil, retrouvé dans 25 à 40 % des cas d'obésité massive), articulaires (arthroses, arthralgies) ou encore hormonales (hypogonadisme, syndrome de l'ovaire polykystique). Outre les conséquences biologiques, le surpoids et l'obésité peuvent également conduire à des

conséquences psychosociales (dépression, mise à l'écart), souvent aggravées par les discriminations dont sont victimes les personnes atteintes (27).

5. Prise en charge

L'objectif principal de la prise en charge des patients en surpoids et obèses est de limiter au maximum la prise de poids et d'atteindre si possible une perte de poids (5 à 15% - **Figure 2**). Une perte de poids même modérée a été montrée comme ayant un bénéfice net sur les comorbidités (28). Compte tenu de l'aspect multifactoriel de l'obésité, sa prise en charge se doit d'être multidisciplinaire. Un suivi médical régulier avec mise en place d'un traitement des comorbidités est nécessaire, tout autant qu'un suivi psychologique et diététique. L'éducation thérapeutique vise aussi à encourager les patients à augmenter leur activité physique même s'ils ne perdent pas de poids et à réduire le temps consacré à des activités sédentaires. Les modifications de comportement obtenues doivent être maintenues sur le long terme.

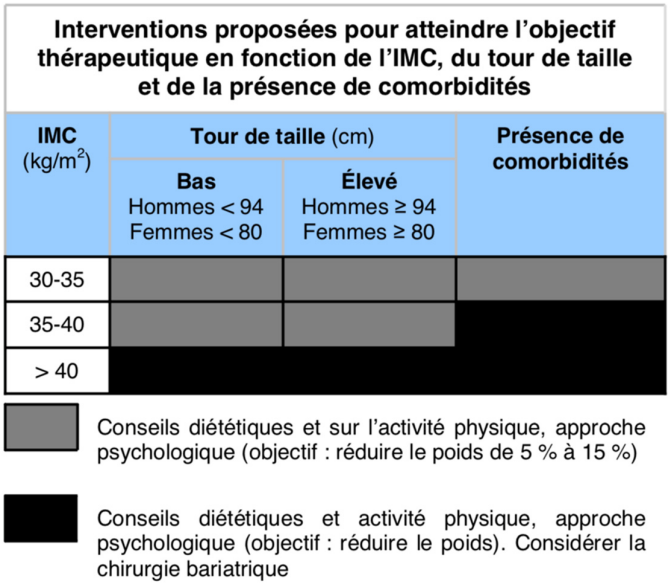


Figure 2. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la prise en charge du surpoids et de l'obésité. Tiré de (28).

Au niveau thérapeutique, une seule molécule a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le cadre du traitement de l'obésité : l'orlistat (Xenical®) (29). Il s'agit d'un inhibiteur des lipases pancréatiques qui permet de limiter jusqu'à 30% l'absorption des graisses alimentaires. Les résultats sur le poids sont modérés (30) mais un bénéfice important a été démontré sur la réduction des comorbidités, et notamment une baisse de l'incidence du diabète de type 2 (31). Compte tenu de son efficacité modeste, de son non remboursement et de ses

nombreuses interactions médicamenteuses et effets indésirables, l'utilisation n'est généralement que de courte durée (32). De ce fait, la HAS ne recommande pas sa prescription (28). Par le passé, de nombreuses molécules furent indiqués dans le traitement de l'obésité ; cependant, compte tenu d'un défaut de leur balance bénéfice/risque et de leurs potentiels effets indésirables graves (notamment cardiovasculaires et neuropsychiatriques), ils furent retirés du marché (**Tableau 2**).

Tableau 2. Liste des molécules retirées du marché qui furent utilisées dans le cadre de la prise en charge de l'obésité

(**note :** [1] : l'EMA a donné son accord pour une mise sur le marché (procédure centralisée), mais la France s'y oppose estimant que la sécurité du produit insuffisamment établie.)

Action	Molécules	Spécialités	Mécanisme(s)	Effet(s) indésirable(s)	Retrait d'AMM
Action centrale	Amfépramone	Anorex®, Moderatan®, Prefamone®, Tenuate Dospan®	Sympathicomimétisme aux effets anorexigènes	Hypertension artérielle pulmonaire primitive, accidents vasculaires cérébraux et dépendance	31/08/1999
	Fenproporex	Fenproporex®			
	Méfénorex	Incital®			
	Clobenzorex	Dinintel®			
	Naltrexone + Bupropion	Mysimba®	Antagonisme opiacés + inhibition de la recapture des catécholamines	Complications cardiovasculaires et troubles neuropsychiatriques (dépression et suicide)	Pas encore sur le marché[1]
	Sibutramine	Sibutral®	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Augmentation du risque de complications cardiovasculaires	21/01/2010
	Benfluorex	Médiator®	Agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C	Valvulopathies cardiaques et hypertension artérielle pulmonaire / utilisation hors AMM	30/11/2009
	Fenfluramine	Pondéral®			15/09/1997
	Dexfenfluramine	Isoméride®			
Action périphérique	Orlistat	Alli®	Inhibition des lipases pancréatiques	Décision prise par GlaxoSmithKline	17/12/2012
Autres	Tiratricol	Triacana®	Analogue de la triiodothyronine	Non conformités du produit par rapport aux spécifications de l'AMM / utilisation hors AMM	12/04/2001
	Rimonabant	Acomplia®	Agonisme inverse des récepteurs cannabinoïdes CB1	Troubles neuropsychiatriques (dépression et suicide)	28/02/2008

Face à un échec de la prise en charge diététique, médicale et psychologique des patients les plus sévères, une chirurgie de l'obésité peut être recommandée ; on parle alors de chirurgie bariatrique (CB). Cette partie de la prise en charge de l'obésité est abordée au cours d'un chapitre dédié, disponible page 38.

II. Le diabète de type II

1. Généralités sur le diabète

Le diabète dit « sucré » est un désordre métabolique chronique lié à un dysfonctionnement de la régulation du taux de glucose sanguin, ce qui conduit à une augmentation de la glycémie. En réponse à une hyperglycémie (par exemple, suite à un repas), les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sécrètent de l'insuline qui, par ligation sur son récepteur localisé au niveau des membranes de pratiquement toutes les cellules du corps, induit une entrée du glucose, ce qui permet de diminuer de la glycémie.

Le diabète est la conséquence d'une altération de l'action de l'insuline (on parle alors d'insulinorésistance) pouvant être couplée à une dysfonction de sa sécrétion.

On distingue classiquement trois types de diabète (33) :

- Le **diabète de type 1** (DT1) est une atteinte en général auto-immune des îlots β de Langerhans limitant la production d'insuline ; on parle aussi de diabète « insulino-dépendant ». Le diabète de type 1 représente environ 5% des cas de diabète sucré, et est généralement diagnostiqué chez le sujet jeune.

- Le **diabète de type 2** (DT2) représente une détérioration de l'action périphérique de l'insuline (insulinorésistance), pouvant être couplée à une dysfonction de sa sécrétion. Le DT2 représente plus de 90 à 95% des cas de diabète.

- Enfin, le **diabète gestationnel** (DG) concerne les femmes développant spontanément une hyperglycémie au cours de la grossesse. Le DG concerne 1 à 10% des grossesses et est un facteur de risque important de développement ultérieur d'un DT2 (34).

Les conséquences de l'hyperglycémie sont pour la plupart communes aux diabètes de type 1 et 2. Au-delà d'un certain seuil, l'hyperglycémie est responsable d'une polyurie et d'une polydipsie, c'est à dire une augmentation du besoin d'uriner ainsi que de la sensation de soif, qui sont souvent les symptômes les plus révélateurs de diabète.

Si non contrôlée, l'hyperglycémie chronique va induire à terme des lésions microangiopathiques (néphropathies, rétinopathies et neuropathies) et macroangiopathiques (infarctus du myocarde, artérites et accident vasculaire cérébral). De ce fait, le DT2 est la première cause de cécité et de néphropathies dans les pays développés (35), et les personnes

diabétiques sont deux à trois fois plus sujettes aux infarctus que les personnes non-atteintes (36) et leur risque d'insuffisance cardiaque augmente. Les complications sont responsables de la sévérité de la maladie.

Aussi, l'élévation de la glycémie induit un phénomène de glycation, c'est à dire une fixation d'oses sur les fonctions amines des protéines, ce qui peut altérer la fonction de certaines enzymes ou protéines membranaires. En pratique clinique, le dosage de l'hémoglobine glyquée (aussi appelée HbA1c) est utile, car il permet d'évaluer l'équilibre glycémique systémique sur une durée d'environ trois mois (durée de vie d'une hématie).

2. Épidémiologie

En 2015, plus de 435 millions de personnes étaient atteintes d'un diabète dans le monde, dont 90 à 95% de DT2, ce qui représente plus de 30% d'augmentation en 10 ans (37). La prévalence du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à pratiquement 9% en 2014 (36), et cette augmentation était particulièrement plus accentuée dans les pays à revenus modestes (**Figure 3**). En terme de mortalité, l'OMS a estimé que le diabète a été responsable de 1,5 million de décès en 2012 (38). Ce nombre est porté à 3,7 millions si l'on inclut le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires pouvant être provoquées par l'hyperglycémie chronique (38).

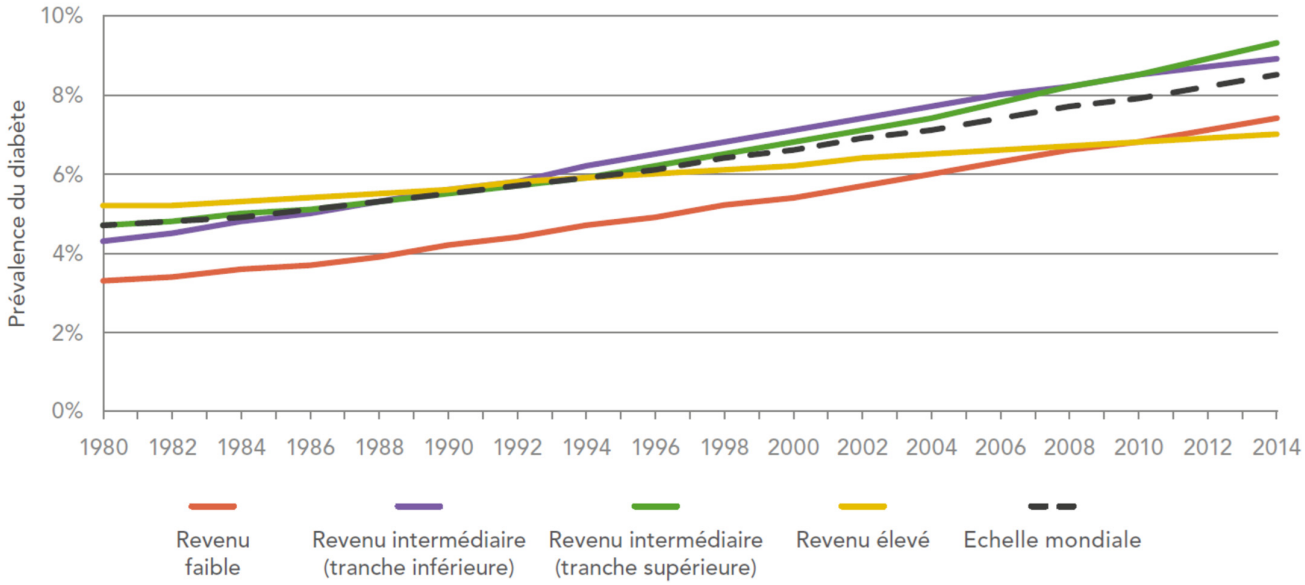


Figure 3. Évolution de la prévalence du diabète entre 1980 et 2014, par pays regroupés selon le revenu. Tiré de (38).

En France, la prévalence du diabète traité (données de l'Assurance Maladie) a été estimée à 5,5% de la population en 2016, soit environ 3,3 millions de personnes (9,39), dont 92% de DT2. Cette estimation est probablement sous-estimée, car elle ne tient pas compte des personnes diabétiques non traitées et des personnes non diagnostiquées. L'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) a estimé à 1% de la population française, le nombre de diabètes non diagnostiqués, avec une prévalence relative atteignant 30% des cas de diabète chez les 30-54 ans (40). Tout comme l'obésité, le diabète est plus prévalant dans les départements d'Outre-Mer, dans certaines régions (Nord, Nord-Est), et de manière générale au sein des communes défavorisées socio-économiquement (41,42).

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés particulièrement au diabète de type 2 (DT2), de par son lien étroit avec l'obésité et de son amélioration drastique après chirurgie bariatrique.

De nombreux facteurs de risques sont associés à l'augmentation de la probabilité de développer un DT2. Certains de ces facteurs sont de nature constitutive et d'autres sont en lien avec le mode de vie et l'environnement. La prise en compte de ces facteurs de risques permet d'aider au dépistage et à adapter la prise en charge des patients concernés (43).

Par exemple, la génétique joue un rôle important dans l'étiologie et la susceptibilité de développement du DT2. Des études sur des jumeaux monozygotes ont démontré que lorsqu'un jumeau était atteint d'un DT2, le second avait plus de 90% de chances de l'être également au cours de sa vie (44). La susceptibilité de développer un DT2 augmente aussi nettement si des cas sont déjà présents dans l'entourage familial proche, bien que l'héritabilité ne soit pas parfaitement définie compte tenu du nombre important de gènes et de loci impliqués (44).

En outre, à partir de 45 ans, la prévalence du DT2 augmente de manière significative avec l'âge, et ce pour les deux sexes, bien que les hommes soient particulièrement plus à risque que les femmes (**Figure 4**). Ainsi en France, un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans étaient traités pharmacologiquement pour un DT2 en 2016 (39). Enfin, des antécédents de DG ou de la mise au monde d'un enfant à faible poids de naissance, ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin sont communément observés chez les femmes atteintes d'un DT2 (43).

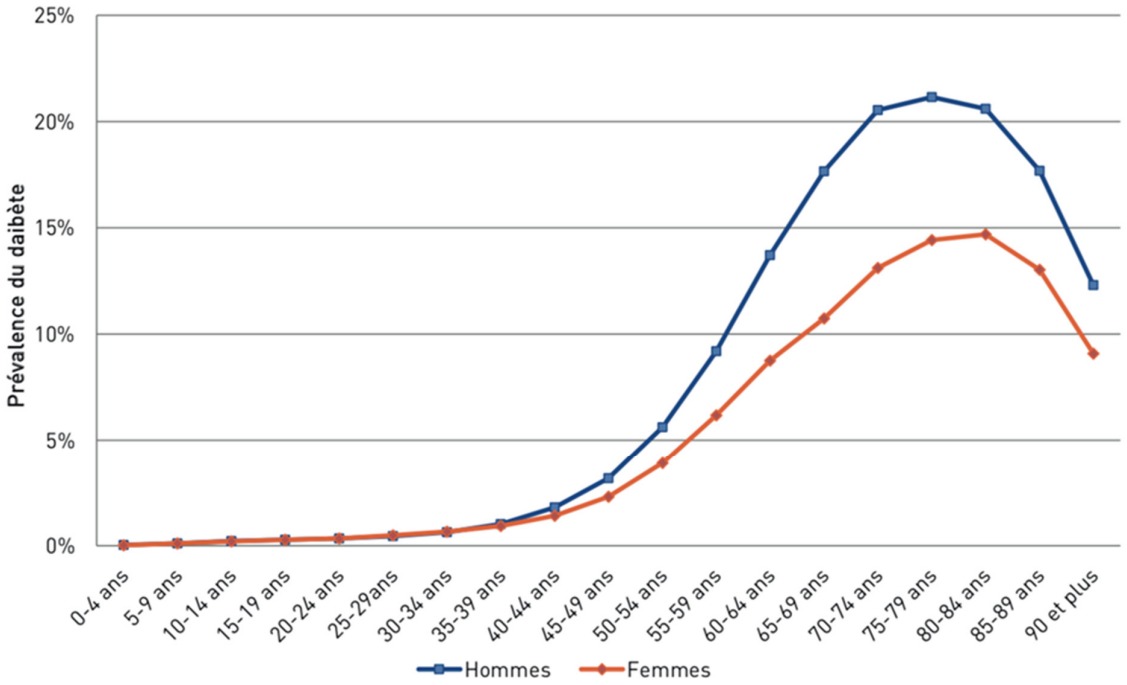


Figure 4. Répartition par âge et par sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement, en France et en 2016. Tiré de (39).

Cependant, les plus gros facteurs de risque du DT2 sont le surpoids et l'obésité. La surcharge pondérale et l'augmentation de l'adiposité qui en découlent sont intrinsèquement liées à la physiopathologie du DT2, et notamment de l'insulinorésistance. La grande majorité des personnes vivant avec un DT2 sont concernées, bien que l'association entre DT2 et obésité varie selon les ethnies. En effet, entre 60 et 80% des personnes diabétiques vivant en Europe, en Amérique ou en Afrique sont en surpoids, et ce chiffre est proche des 100% dans certaines îles du Pacifique. A l'opposé, seulement 30% des patients diabétiques chinois ou japonais sont en surpoids. Par rapport aux sujets non diabétiques, la prévalence du DT2 était 2,5 et 3 fois plus élevée chez les hommes et les femmes en surpoids (respectivement) et 5,5 et 6 fois plus élevée chez les hommes et les femmes obèses (42,43).

3. Évolution

Le DT2 commence de manière insidieuse par une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus (notamment le foie et le muscle), ce qui a induit une augmentation de la glycémie. Les cellules β pancréatiques détectent et répondent à cette hyperglycémie en produisant plus d'insuline. Il s'agit d'une phase euglycémique hyperinsulinémique, puisque la diminution de la sensibilité à l'insuline est contrebalancée par l'hyperinsulinémie. Cette phase d'intolérance au

glucose est asymptomatique et est communément appelée « prédiabète » (ou simplement « intolérance au glucose ») et peut durer entre 10 et 15 années (43,45).

Par la suite, la poursuite du développement de la résistance à l'insuline et la compensation pancréatique provoque une dysfonction graduelle des cellules β, ce qui fait que la sécrétion d'insuline ne suffit éventuellement plus à contenir la glycémie. Il s'agit de la phase de diabète débutant, où les valeurs de glycémie peuvent dépasser les limites diagnostic et induire des complications vasculaires.

Enfin, la progression de la maladie fait que la production d'insuline continue de diminuer ; on parle d'insulinopénie relative. Cette insulinopénie s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire à un diabète insulinorequérant, c'est à dire nécessitant l'apport d'insuline exogène pour pouvoir réguler la glycémie (**Figure 5**).

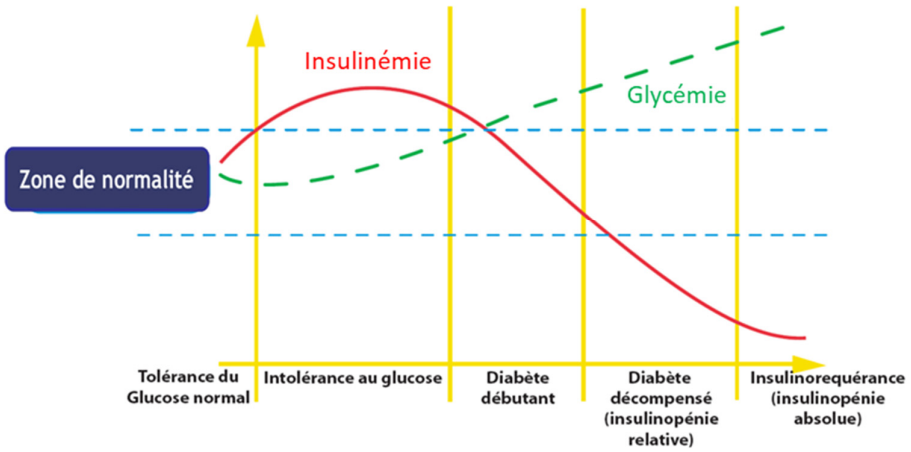


Figure 5. Évolution typique de l'insulinosécrétion et de la glycémie au cours d'un diabète de type 2 (non traité). Adapté de (46).

4. Physiopathologie

Les phénomènes impliqués dans la mise en place de cette résistance à l'insuline et de la dysfonction des cellules β pancréatiques sont complexes, entrecroisés et multifactoriels. La représentation schématique de la physiopathologie du DT2 est présentée **Figure 6** ci-dessous.

La diminution de la sensibilité à l'insuline est liée à une atteinte de la réponse cellulaire à l'insuline, qui peut se faire à plusieurs niveaux : modulation de l'expression de son récepteur, de son affinité, et surtout par une modulation de la transduction intracellulaire du signal (44). De manière générale, l'expansion notamment viscérale du tissu adipeux a un impact négatif sur l'insulinorésistance, et ce pour de nombreuses raisons (47). Par exemple, la sécrétion cytokines

inflammatoires (TNF-α, interleukine-6) par les cellules immunes du tissu adipeux peut induire une inflammation chronique de bas grade qui module négativement la transduction du signal de l'insuline, diminuant son efficacité (47,48). Cette inflammation peut provoquer la sécrétion de certaines adipokines par les adipocytes du tissu adipeux (TA), notamment la résistine, qui participe à l'établissement de l'insulinorésistance.

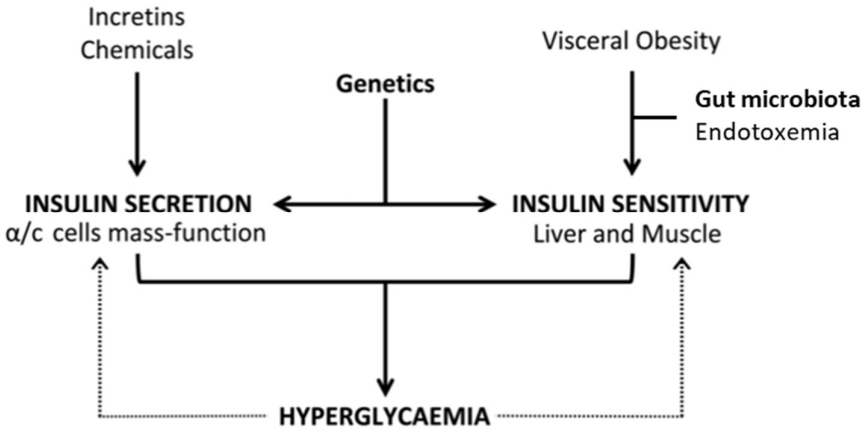


Figure 6. Résumé de la physiopathologie du diabète de type 2, combinant insulinorésistance et baisse de la fonctionnalité du pancréas. Adapté de (49).

Aussi, il a été montré que le MI pouvait participer à l'établissement de cette inflammation de bas grade. En effet, l'équipe du Pr Patrice Cani a démontré que l'utilisation d'un régime enrichi en lipides chez la souris induisait le passage (via une augmentation de la perméabilité intestinale) d'une molécule de la membrane des bactéries Gram négatives, le lipopolysaccharide (LPS) dans la circulation (50,51). La liaison de ce LPS avec le complexe CD14/TLR4 de certaines cellules immunes induit une réponse pro-inflammatoire, conduisant là encore à une baisse de la sensibilité à l'insuline (50,51). Aussi, l'équipe de Vrieze *et al.*, a étudié les effets de transfert de MI chez l'Homme, en infusant du MI de personnes « métaboliquement saines » directement dans le duodénum de patients obèses ayant un syndrome métabolique. Cette transplantation a permis d'améliorer transitoirement leur sensibilité à l'insuline sans induire de perte de poids, suggérant que le MI pouvait avoir des effets bénéfiques sur le profil glycémique des patients sans influencer la perte de poids (52).

La résistance musculaire à l'insuline a aussi un effet prépondérant, lié notamment à une modulation négative des transporteurs de glucose, de la synthèse de glycogène et de l'activation de la glycogène-synthase. De plus, l'insulinorésistance est un phénomène qui s'auto-entretient : la diminution de l'entrée de glucose dans le TA induit un changement de la production d'énergie

vers une augmentation de la lipolyse, ce qui a pour conséquence d'augmenter la quantité d'acides gras libres (AGL) dans la circulation. Leur utilisation préférentielle en tant que substrat énergétique au niveau des hépatocytes et des cellules musculaires induit une diminution de la glycolyse, et donc de l'utilisation du glucose circulant (**Figure 7**). Au niveau du pancréas, ces AGL altèrent l'insulinosécrétion, d'où le terme « lipotoxicité » (53).

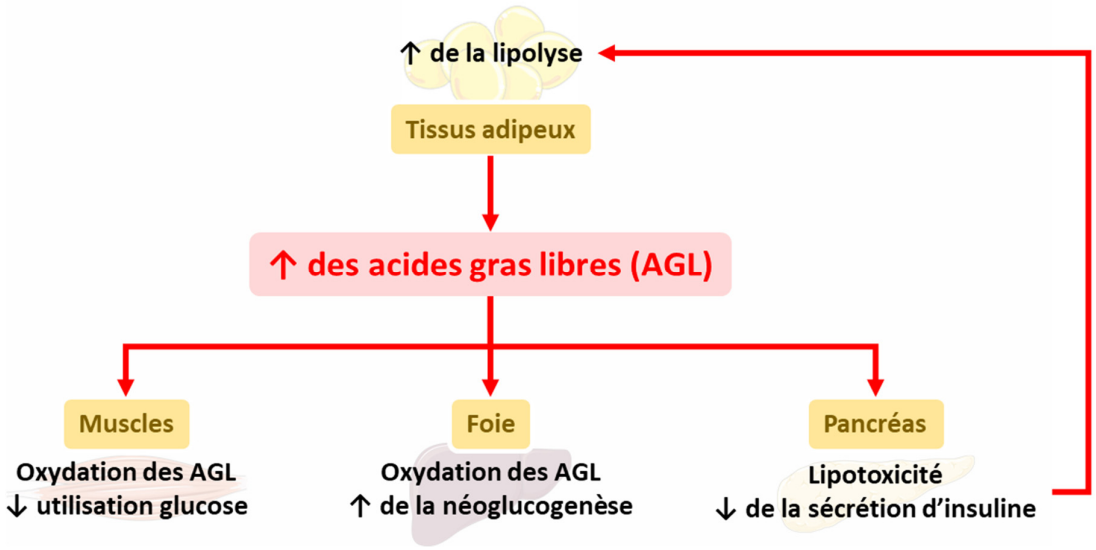


Figure 7. Rôle des acides gras libres dans la physiopathologie du diabète de type 2. AGL : acide gras libres. (figure originale)

Le DT2 n'est généralement diagnostiqué qu'à partir du moment où la production d'insuline ne permet plus de réguler l'hyperglycémie, ce qui explique que toutes les personnes obèses souffrant d'insulinorésistance ne soient pas diabétiques.

Au niveau de la fonction β-pancréatique, de nombreux phénomènes peuvent expliquer l'inhabilité progressive du pancréas à produire suffisamment d'insuline. Par exemple, une diminution de la concentration et une résistance à l'action des incrétines (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et peptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP), voir page 30) ont été décrites au cours du DT2, tout comme une baisse de l'inhibition postprandiale de la sécrétion de glucagon (54) qui a un effet hyperglycémiant par inhibition de la sécrétion d'insuline. Aussi, la mise en place d'un stress oxydant et d'une inflammation intra-îlots, notamment liée à la lipotoxicité, la glucotoxicité et l'hypersécrétion chronique d'insuline (44) a été proposée pour expliquer la dysfonction progressive des cellules β. Enfin, c'est principalement à ce niveau que la génétique (voir la partie du l'épidémiologie du DT2 page 21) intervient dans le

développement du DT2, puisque les gènes associés à une plus forte probabilité de son développement sont majoritairement en lien avec la fonction pancréatique (49).

5. Diagnostic et évolution de la maladie

De par son évolution longtemps asymptomatique, le DT2 est souvent diagnostiqué de manière fortuite, ou seulement à partir du moment où les premières complications se manifestent. Les critères présentés ci-dessous (et dans le **Tableau 3**) sont ceux utilisés en France ; ils ont été proposés par l'OMS (55) et repris par la HAS (43).

Un DT2 peut être défini par (i) une glycémie > 1,26 g/l (7 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises, (ii) la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie) associée à une glycémie > 2 g/l (11 mmol/L) au cours de la journée, et/ou (iii) une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11 mmol/L) 2 heures après un test de tolérance orale au glucose (OGTT).

Pour les patients présentant une glycémie n'atteignant pas la valeur diagnostic du DT2 (7 mmol/L) mais supérieure à la normale (5,6 mmol/L), on parle d'un état de « prédiabète » (aussi appelé intolérance au glucose), qui augmente considérablement les risques de développer un DT2 (**Tableau 3**). Cependant, ces critères diagnostic ne tiennent compte de l'HbA1c, qui est pourtant intéressante puisqu'elle offre un reflet stable et long terme (3 mois) de l'équilibre glycémique d'un patient. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'HbA1c est utilisée pour le suivi des patients et leur prise en charge (voir ci-dessous). Les recommandations américaines publiées par l'ADA incluent cette variable, selon les critères présentés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Critères permettant de diagnostiquer un DT2 selon l'OMS (repris par l'HAS) et l'ADA. (tableau original)

(**note :** OGTT : test de tolérance orale au glucose)

Références	Paramètres	Normo-glycémie	Prédiabète	Diabète de type 2
OMS (55) **HAS** (43)	Glycémie à jeun (mmol/L)	< 6	≥ 6 et < 7	≥ 7
	Glycémie (mmol/L) 2 heures après un OGTT	< 7,8	≥ 7,8 et < 11	≥ 11
ADA (56)	Glycémie à jeun (mmol/L)	< 5,6	≥ 5,6 et < 7	≥ 7
	HbA1c (%)	< 5,7	≥ 5,7 et < 6,5	≥ 6,5
	Glycémie (mmol/L) 2 heures après un OGTT	< 7,8	≥ 7,8 et < 11	≥ 11

6. Prise en charge

Contrairement à l'obésité, la prise en charge du DT2 peut reposer sur un large panel d'options thérapeutiques. Les schémas classiques, proposés par la HAS (57), ont pour but principal de diminuer l'hyperglycémie le plus rapidement possible afin d'améliorer les symptômes (polyurie, polydipsie) et de prévenir à plus long terme les complications cardiovasculaires qui peuvent devenir invalidantes et augmenter le risque de mortalité.

L'objectif thérapeutique pour la plupart des patients est de faire en sorte que l'HbA1c mesurée demeure sous le seuil des 7% (alors que les valeurs physiologiques vont de 4 à 5,7%). Cependant, l'objectif pour un patient jeune, nouvellement diagnostiqué et sans antécédent cardiovasculaire peut être abaissé à 6,5%, alors qu'à l'inverse, il peut être augmenté à 8% pour un patient souffrant depuis longtemps d'un diabète mal équilibré et présentant de nombreuses complications. Dans tous les cas, un suivi pluriannuel est recommandé, surtout en début de prise en charge (57).

Tout comme pour la prise en charge de l'obésité, l'amélioration des habitudes de vie est la base d'une lutte efficace, et doit être poursuivie tout au long de la vie du patient. La diminution des apports caloriques, une meilleure qualité de l'alimentation, un arrêt du tabac et la pratique d'une activité physique en adéquation avec les capacités du patient sont autant d'outils nécessaires à l'atteinte les objectifs thérapeutiques.

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus à induire un contrôle satisfaisant de la glycémie, l'introduction de traitements pharmacologiques est nécessaire (57). Un nombre important de classes thérapeutiques est disponible, agissant sur l'ensemble de la physiopathologie du DT2 : diminution de la néoglucogenèse hépatique, promotion de la sécrétion ou de l'action tissulaire de l'insuline, supplémentation insulinique à durée d'action plus ou moins longue (**Figure 8**). Comme les molécules n'ont pas les mêmes mécanismes d'action, certaines peuvent être associées pour obtenir un effet plus important sur la régulation de la glycémie. Le **Tableau 4** (page 35) résume l'ensemble des médicaments disponibles dans le cadre du traitement du DT2, et la suite de cette partie sera focalisée sur une description de ces différentes classes pharmacologiques.

a. Les agents insulinosensibilisateurs

Comme leur nom l'indique, les agents insulinosensibilisateurs induisent une diminution de la glycémie en modulant la sensibilité à l'insuline de différents tissus tels que le foie, le muscle

et le TA. Comme ils n'ont pas d'action sur la sécrétion d'insuline, les insulinosensibilisateurs ont pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémie, contrairement aux agents favorisant la sécrétion d'insuline.

La metformine

La metformine appartient à la classe des biguanides et en est le seul représentant sur le marché français. Figure de proue de la prise en charge du DT2, elle est recommandée en première intention et est le médicament antidiabétique le plus utilisé dans le monde. La metformine agit principalement en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatiques, mais aussi en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline musculaire et en retardant l'absorption intestinale du glucose (58). D'autres mécanismes d'action ont été proposés, notamment la modulation des acides biliaires (59) et du MI (59–61).

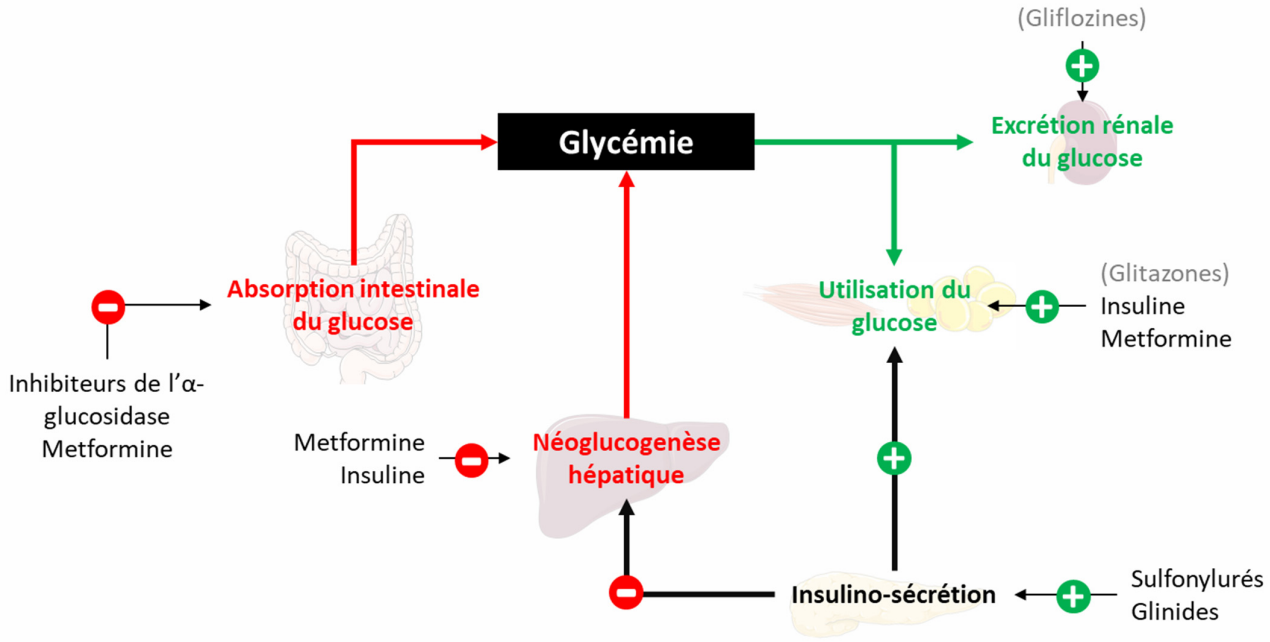


Figure 8. Cibles thérapeutiques des différentes classes pharmacologiques utilisées dans le traitement du diabète de type 2. (figure originale)

(**note :** les classes thérapeutiques entre parenthèses et grisées ne sont pas ou plus disponible sur le marché français)

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif : nausées, vomissements, inconfort abdominal et diarrhées. Cependant, ces effets indésirables sont améliorés si la prise de metformine se fait en fin de repas. De manière exceptionnelle, la metformine peut conduire à une acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang conduisant à une diminution du pH sanguin) qui peut se révéler fatale. Elle est contre-indiquée chez les patients insuffisants

rénaux et hépatiques, chez ceux ayant récemment fait un infarctus du myocarde, et pendant les 48 heures précédant toute radiographie avec injection de produit de contraste.

Les glitazones (ou thiazolidinedione)

Une autre classe d'agents insulinosensibilisateurs était disponible sur le marché mais a été retirée en raison du risque de cancer de la vessie et du risque cardiovasculaire que ces molécules entrainaient. Cependant, plusieurs pays tels que les États-Unis autorisent toujours la commercialisation de quelques molécules de cette classe. Leur mécanisme d'action passe par leur liaison aux PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) qui permet l'activation de certains gènes impliqués dans le métabolisme des glucides et des lipides.

b. Les agents insulinosécréteurs

Les agents insulinosécréteurs, aussi appelés sécrétagogues, agissent en stimulant la production d'insuline au niveau des cellules β pancréatiques. Ces molécules sont le plus souvent utilisées en seconde intention en association à la metformine, après l'échec du contrôle de l'HbA1C par la metformine seule.

Les sulfonylurés (aussi appelés sulfamides hypoglycémiants)

Les sulfonylurés vont agir au niveau de la cellule β en inhibant les canaux potassiques ATP-sensibles. La dépolarisation produite par la sortie d'ions K^+ va activer les canaux calciques voltage-dépendants, ce qui va provoquer un flux entrant d'ions Ca^{2+} et l'exocytose des vésicules contenant l'insuline.

Outre la triade d'effet indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), les sulfonylurés peuvent induire une hypoglycémie favorisée par des activités consommatrices de glucose, telles que la consommation d'alcool, le jeûne ou un exercice physique inhabituel. L'hypoglycémie peut se traduire par des sueurs, une sensation de fatigue et de faim, et peut aller jusqu'à une perte de connaissance, ce qui peut se révéler dangereux dans certaines circonstances (baignade, conduite), en particulier chez la personne âgée. L'éducation du patient (surveiller sa glycémie, toujours avoir de quoi augmenter sa glycémie sur soi) et le contrôle strict des posologies sont donc nécessaires afin d'assurer le bon déroulé du traitement.

Les sulfamides ont pratiquement les mêmes contre-indications que la metformine, bien qu'ils soient aussi déconseillés pour les personnes âgées (plus de 75 ans) et les femmes enceintes. Ils sont, en outre, conseillés en première intention en cas d'intolérance à la metformine.

Les glinides

Les glinides agissent de manière analogue aux sulfonylurés, mais leur site de liaison sur la cellule β est différent. Ainsi, ils stimulent principalement le pic précoce de l'insulinosécrétion et ont donc une efficacité sur la glycémie postprandiale. Ils sont à prendre avant un repas, et ne doivent pas l'être si le repas est sauté, car ils pourraient provoquer une hypoglycémie. L'association avec les sulfonylurés n'est pas recommandée car elle n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'utilisation séparée des molécules. Les glinides ne sont pas éliminés par les reins, ce qui fait qu'ils peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale. Cependant, leur métabolisme hépatique contre-indique leur utilisation en cas d'insuffisance hépatique.

Les incrétino-mimétiques

Rappel sur les incrétines : au nombre de deux, les incrétines sont des hormones produites par l'intestin en réponse à l'ingestion d'aliment et l'hyperglycémie postprandiale. Le GLP-1 et le GIP vont stimuler la production d'insuline au niveau du pancréas, et le GLP-1 va aussi inhiber la libération de glucagon (hormone hyperglycémiante inhibant la libération d'insuline), ralentir la vidange gastrique et augmenter la sensation de satiété au niveau du système nerveux central. Ces molécules sont rapidement dégradées dans la circulation par une enzyme, la dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV).

Ces molécules sont proches des glinides et des sulfonylurés en terme de fonctionnement : elles vont favoriser la libération d'insuline par mimétisme de l'action des incrétines. Il existe deux types d'incrétino-mimétiques : les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-IV. Ils sont bien tolérés et présentent généralement peu d'effets indésirables et de contre-indications.

Les analogues du GLP-1 (exenatide, liraglutide) sont administrés en sous-cutané en une (liraglutide) ou deux doses journalières (exanatide), et ont pour avantage d'être moins sensibles à la DPP-IV que les protéines naturelles (durée d'action augmentée), d'induire une perte de poids et de ne donner que rarement des hypoglycémies. Ils sont à utiliser en association avec des hypoglycémiants oraux en cas d'échec de la bithérapie (**Figure 10**). Leurs effets indésirables sont principalement d'ordre digestif avec la survenue de nausées et de vomissements en début de traitement. Au début de l'année 2018, l'Ozempic (sumaglutide), une forme à action prolongée du GLP-1 ne nécessitant qu'une seule injection hebdomadaire, a obtenu une autorisation de l'EMA (62), et est actuellement en cours d'évaluation par la HAS (63).

Les inhibiteurs de la DPP-IV, aussi appelés gliptines, permettent de rallonger la demi-vie des incrétines. Ces médicaments n'entraînent pas d'hypoglycémie et leur utilisation *per-os* facilite la vie des patients. Leur efficacité est moindre que celle des analogues du GLP-1, et que la metformine lors d'une utilisation en monothérapie (non recommandée). Ils n'ont pas d'effet sur le poids.

Tout comme les analogues du GLP1, les inhibiteurs de l'α-glucosidase font l'objet d'une surveillance rapprochée après que des données de pharmacovigilance aient révélé un nombre important de cas de pancréatites et d'autres effets indésirables parfois graves.

c. Inhibiteurs de l'α-glucosidase

Ces molécules agissent en inhibant l'α-glucosidase, une enzyme entérique qui clive les glucides en monosaccharides, ce qui limite la quantité de glucose luminal et donc son après les repas. Ils doivent être pris avant ou pendant le repas, et ne produisent pas d'hypoglycémie, bien qu'ils aient un impact digestif important (gaz, nausées, vomissements, diarrhées). Leur efficacité est modérée dans le contrôle de la glycémie ; ils sont donc utilisés en trithérapie avec la metformine et les sulfamides lorsque le contrôle de l'HbA1c est légèrement insuffisant avec la bithérapie.

d. Supplémentation insulinique

Lorsque les mesures relatives à l'hygiène de vie et les traitements ne suffisent à atteindre un contrôle optimal de l'HbA1c ou dans certaines situations particulières contre-indiquant ou limitant l'utilisation des thérapies orales (grossesses, intervention chirurgicale), la mise en place d'un apport en insuline exogène peut être nécessaire. L'insuline est apportée par injection en sous-cutanée, et sa durée d'action varie en fonction du type d'insuline. Il existe différentes classes d'analogues de l'insuline actuellement sur le marché (**Figure 9**, **Tableau 4**) :

1. **Les analogues lents :** lents ou semi-lents (on parle aussi d'insuline NPH), ils assurent le taux basal d'insuline en un nombre limité d'injections (généralement une par jour). Les analogues lents utilisent souvent l'ajout de zinc ou de peptides afin d'assurer la formation de cristaux d'insuline insolubles en sous-cutanée à diffusion lente dans la circulation.
2. **Les analogues rapides :** rapides ou ultra-rapides, ces analogues assurent la régulation du pic de glycémie postprandiale (trois injections par jour). Ils sont là aussi le résultat

de modifications sur la séquence de l'insuline permettant de limiter la formation de polymères qui diminuent l'action de l'insuline (active sous forme monomérique).

3. Enfin, les mélanges d'**analogues rapides et lents** permettent de réduire les injections à une par jour, mais obligent à une rigueur dans le suivi des repas.

Le schéma thérapeutique à mettre en place vise à reproduire le plus possible le fonctionnement physiologique du pancréas. Ainsi, le schéma « basal-bolus » est souvent recommandé, et consiste en l'administration d'une insuline à action lente une à deux fois par jour, ainsi que de l'insuline à action rapide ou ultra-rapide à chaque repas. Ainsi, la glycémie sera maintenue à chaque moment de la journée. Bien évidemment, ce schéma peut être adapté en fonction du patient et de ses envies (moins d'injections, rythme de vie plus souple, etc.).

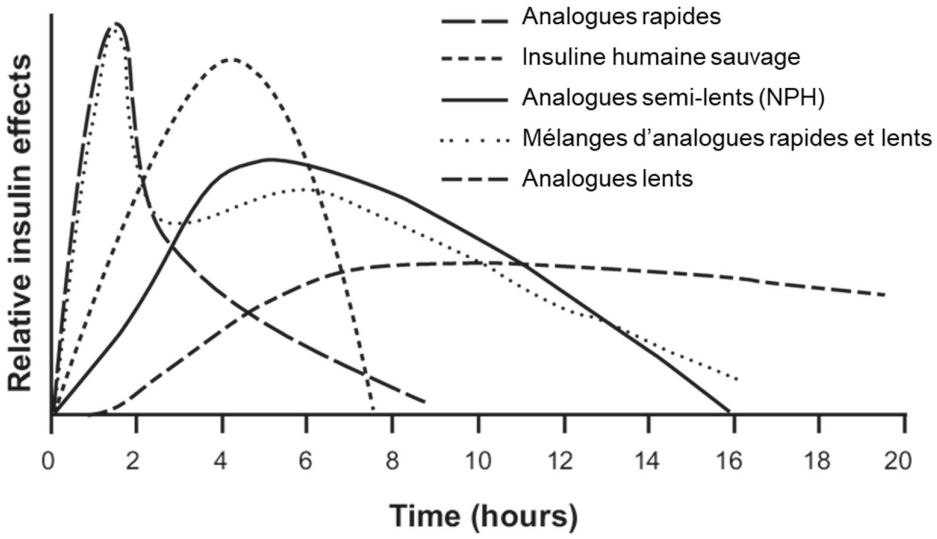


Figure 9. Représentation de la durée d'action et de l'efficacité relative des différentes classes d'insuline. Traduit de (64).

Le principal effet secondaire de l'insuline est le risque d'hypoglycémies, qui peuvent être dangereuses compte tenu du délai d'action de certaines insulines (hypoglycémie nocturnes ou au cours de situations dangereuses). De plus, une prise de poids peut être observée après correction de l'insulinopénie, ainsi que des lipodystrophies et des problèmes de pigmentation au niveau du site d'injection. Il est donc conseillé aux patients de varier les sites, en tenant compte des spécificités pharmacocinétiques de chacun. L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est primordiale afin de favoriser le succès du traitement.

e. Nouveau traitement : inhibiteurs des SGLT2

Les différentes molécules de cette nouvelle classe thérapeutique ne sont pas encore sur le marché en France, mais certaines le sont déjà dans d'autres pays (Canada, Belgique, États-Unis etc.). Aussi appelés les gliflozines, ces molécules agissent en stimulant la glycosurie, c'est-à-dire l'élimination du glucose sanguin dans les urines. Les SGLT2 (cotransporteurs sodium-glucose type 2) sont responsables d'environ 90% de la réabsorption du glucose dans la circulation après filtration glomérulaire. Leur inhibition empêche donc la recapture du glucose et favorise son élimination. C'est pour cette raison que le principal effet secondaire de ces molécules est l'infection urinaire, et ce surtout chez la femme. Une méta-analyse récente décrit une diminution importante de la mortalité lors de l'utilisation d'inhibiteurs des SGLT2, diminution bien plus importante que les gliptines (65). Cependant, des effets plus rares mais aussi plus graves ont été rapportés, tels que des cas d'acidocétoses, de gangrènes de Fournier et d'amputations (66), ce qui pourrait expliquer l'actuelle précaution des autorités françaises.

f. Stratégie thérapeutique

La prise en charge du patient diabétique est résumée par l'algorithme mis à disposition par la HAS (**Figure 10**). Les stratégies sont nombreuses et permettent de répondre d'une part à la quasi-totalité des situations (contre-indications), mais aussi d'adapter le traitement en fonction des volontés et des capacités du patient. Les recommandations parlent d'objectif glycémique cible non atteint lorsque l'HbA1c a diminué de moins de 0,5% malgré une observance irréprochable et prise de la plus forte dose tolérée du traitement pendant au moins 6 mois.

g. Traitement chirurgical ?

Au cours du siècle dernier, différentes observations firent état d'amélioration d'hyperglycémie suite à des chirurgies digestives. L'essor des chirurgies de l'obésité à partir du milieu du 20ème siècle conduit à l'accumulation d'évidences d'une modulation positive du DT2 par intervention au niveau gastrique ou intestinal. Cependant, ce n'est qu'à partir des années 2000, que des essais cliniques ont démontré qu'il était possible de traiter le diabète par chirurgie bariatrique, conduisant même à l'utilisation du terme « chirurgie métabolique ». Le second chapitre de la Partie II (page 47) de ce manuscrit abordera plus en détail le lien entre chirurgie bariatrique et DT2.

Tableau 4. Traitements pharmacologiques indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2 actuellement disponible sur le marché français.

↑ : augmentation, ↓ : diminution, CV : cardiovasculaire, NGG : néoglucogenèse, GI : gastro-intestinal, SC : sous-cutané

Classes	Molécules et noms de spécialités		Baisse HbA1c (67)	Mécanismes d'action	Avantages	Voie	Élim.	Contre-indications	Effets-indésirables
Biguanides	Metformine (Glucophage®)		1,0 – 2,0	↓↓ NGG hépatique, ↑ utilisation du glucose, ↓ glucose postprandial	Plus de 60 ans d'utilisation, légère perte de poids, peu d'hypoglycémies, amélioration du profil lipidique, baisse risque CV	Orale	Rénale	Insuffisance rénale et hépatique, infarctus récent	Troubles GI, acidose lactiques
Sulfonylurés	Glibanclamide (Daonil®), Glipizide (Glibenese®, Ozidia®, Minidiab®), Gliclazide (Diamicron®), Glimepiride (Amarel®)		1,0 – 1,5	↑↑ sécrétion d'insuline	Plus de 50 ans d'utilisation	Orale	Rénale	Insuffisance rénale, risque d'hypoglycémies, âge > 75 ans, grossesse	Hypoglycémies, prise de poids, troubles GI
Glinides	Repaglinide (Novonorm®)		0,5 – 1,0	↑ sécrétion insuline	Durée d'action courte, effet dépendant de la glycémie postprandiale	Orale	Biliaire	Insuffisance rénale et hépatique, grossesse	Hypoglycémies modérées, troubles GI, possible prise de poids
Inhibiteurs de l'α-glucosidase	Acarbose (Glucor®), Miglitol (Diastabol®)		0,5 – 1,0	↓ glucose postprandial	Peu d'hypoglycémies, possible protection CV	Orale	Selles	Pas de contre-indication particulière	Troubles GI
Analogues du GLP-1	Exenatide (Bydureon®, Byetta®), Liraglutide (Victoza®), Dalaglutide (Trulicity®)		0,5 – 1,5	↑↑ sécrétion insuline, ↓↓ sécrétion glucagon	Peu d'hypoglycémies, peut induire une perte de poids, possible amélioration CV	SC	-	Insuffisance hépatique	Hypoglycémies, nausées et vomissements
Gliptines	Stagliptine (Januvia®, Xelevia®), Vildagliptine (Galvus®), Saxagliptine (Onglyza®)		0,5 – 0,8	↑ sécrétion insuline, ↓ sécrétion glucagon	Peu d'hypoglycémies et d'effets indésirables	SC	-	Insuffisance hépatique	Rares hypoglycémies, possibilité de pancréatites aigues
Insulines	Action rapide	Insuline humaine (Actrapid®, Insuman®, Umuline®), Insuline lispro (Humalog®), Insuline asparte (Novorapid®, Fiasp®), Insuline glulisine (Apidra®)	1,0 – 2,5	↓ NGG hépatique, ↑↑ utilisation périphérique du glucose	Effet important sur la glycémie, et ce chez tous les patients	SC	-	-	Hypoglycémies, prise de poids, réactions cutanées au niveau du site d'injection
	Action semi-lente	Insuline humaine (Insulatard®, Umuline NPH®)							
	Action lente	Insuline glargine (Lantus®, Abasaglar®, Toujeo®), Insuline detemir (Levemir®), Insuline degludec (Tresiba®)							
	Action mixtes	Insuline humaine (Mixtard®, Umuline profil®), Insuline lispro (Humalog mix®), Insuline asparte (Novomix®)							
Associations	Eucreas® (Metformine+Vildagliptine), Glucovance® (Metformine+Glibanclamide), Janumet® (Metformine+Sitagliptine), Komboglyze® (Metformine+Saxagliptine), Velmetia® (Metformine+Sitagliptine)				Une seule prise / injection	Orale	Rénale	Identiques à celles des molécules associées	Identiques à ceux des molécules associées
	Xultophy® (insuline degludec+liraglutide)					SC	-		

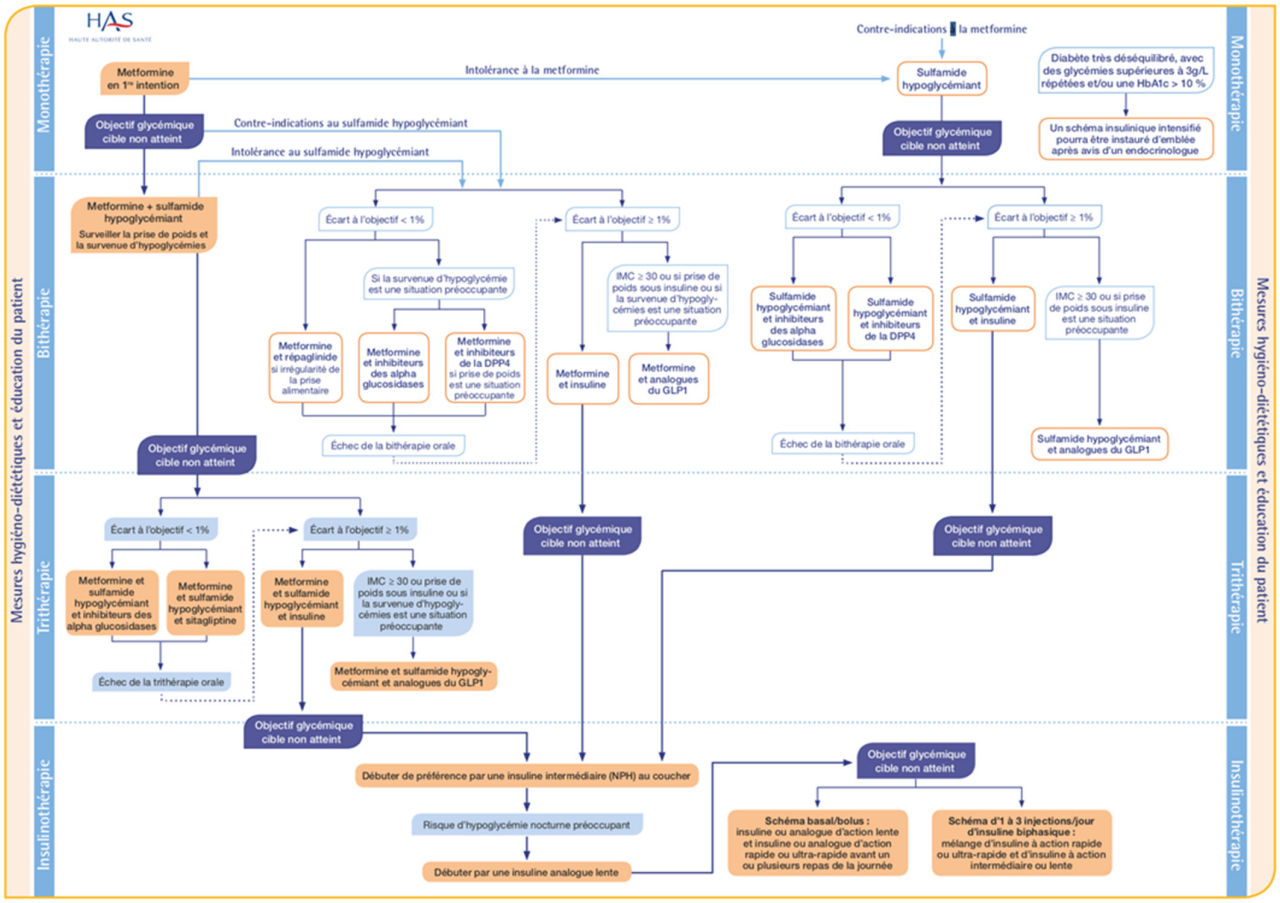


Figure 10. Organigramme présentant la stratégie médicamenteuse général de la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2 (57)

Partie II. De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique ?

I. Traitement chirurgical de l'obésité

1. Histoire et techniques

Les procédures regroupées sous le terme de « chirurgie bariatrique » reposent sur l'induction chirurgicale d'une restriction alimentaire associée ou non à une malabsorption pour induire une perte de poids. La première preuve écrite de l'utilisation d'un acte invasif pour traiter une surcharge pondérale remonte au 10ème siècle (68). Alors roi, Sanche Ier de León fut évincé du trône d'Espagne en raison de son obésité. Il consulta Hisdaï ibn Shaprut, alors médecin à Cordoue, qui proposa de lui suturer les lèvres afin qu'il ne puisse ingérer, par un tube placé dans sa bouche, qu'une concoction à base de plantes (dont de l'opium) : la thériaque (69). Perdant près de la moitié de son poids, Sanche Ier retourna à León et remonta sur son trône.

Ce n'est qu'au milieu du 20ème siècle que la question d'une prise en charge chirurgicale se posa pour répondre à l'« épidémie d'obésité » (70). En 1954 à l'Université du Minnesota, le Dr John H. Linnear développa une chirurgie appelée « bypass jéjuno-iléal » (71). Le montage consistait à exclure la quasi-totalité de l'intestin grêle du tractus alimentaire, sauf une petite portion de 30 à 45 cm, ce qui entraînait une malabsorption massive. Bien que très utilisé dans les années 60 et 70 et qu'efficace pour induire une perte de poids importante et stable dans le temps, ses nombreux effets indésirables (tels que des diarrhées, des problèmes rénaux avec un déséquilibre électrolytique et des insuffisances hépatiques sévères) menèrent à l'abandon de cette chirurgie (72). Un autre type de montage proche du bypass jéjuno-iléal, appelé bypass jéjuno-colique fut proposé en 1963 par Robert R. Commons (73) mais fut lui aussi rapidement abandonné en raison de ses nombreux effets indésirables, malgré de nombreuses modulations du montage (74,75). Au milieu des années 60, les Dr Edward Mason et Chikashi Ito de l'Université d'Iowa observèrent que les patients ayant recours à une résection gastrique pour traiter leurs ulcères perdaient beaucoup de poids. Ils proposèrent ainsi le premier bypass gastrique (76) combinant malabsorption et restriction qui consistait en une transsection horizontale de l'estomac avec iléostomie entre la partie proximale de l'estomac et l'iléon. Par la suite, le montage fut optimisé (77) puis modifié afin de réduire les reflux biliaires (78), aboutissant au bypass « Roux-en-Y » (RYGB) qui est toujours utilisé aujourd'hui (**Figure 11**A). Le RYGB a pour avantage d'induire moins de diarrhées, d'insuffisances hépatiques et de problèmes rénaux que le bypass jéjuno-iléal (78). Il existe une variante du RYGB, appelée mini-bypass (MGB), qui présente des résultats légèrement meilleurs que le RYGB sur le poids avec

une réduction des complications et de la mortalité (79). Cependant, cette technique est encore relativement nouvelle et ses résultats à plus long terme restent à évaluer.

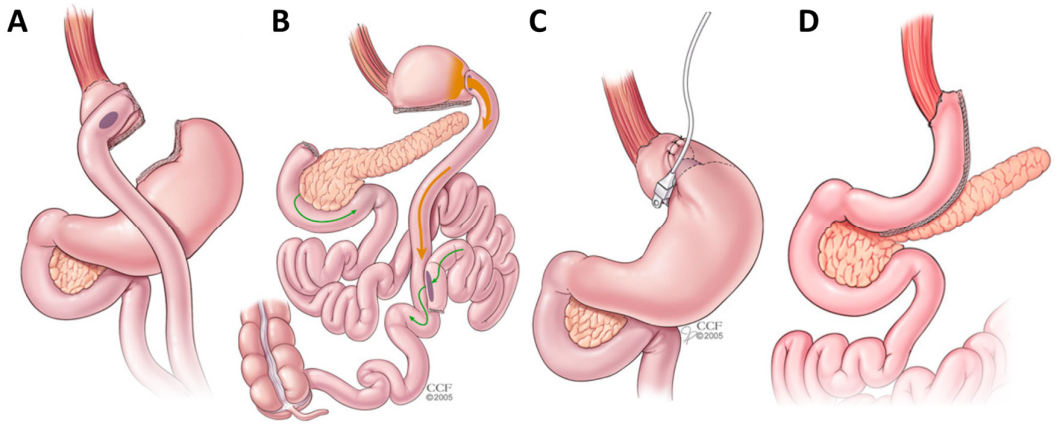


Figure 11. Représentation schématique de 4 types de chirurgies bariatriques les plus communément employées en France et dans le monde. Adapté de (80).
(**note : A.** Bypass Roux-en-Y (RYGB), **B.** Dérivation biliopancréatique (DBP), **C.** Anneau gastrique ajustable (AGA), **D.** Gastrectomie longitudinale (ou *sleeve gastrectomy* – SG))

Aussi, pour essayer de limiter les effets indésirables majeurs des bypass jéjuno-iléaux, le Pr Nicola Scopinaro de l'Université de Gênes en Italie proposa la dérivation biliopancréatique (DBP) d'abord chez le chien (81) puis chez l'Homme (82). Cette chirurgie consiste en une gastrectomie distale avec anastomose d'une portion d'environ 2,50m de l'intestin grêle à la poche gastrique (**Figure 11**B). La portion distale du reste de l'intestin (comprenant le duodénum, le jéjunum et la partie proximale de l'iléon et recueillant les sucs biliaires) est anastomosée environ 50 cm avant la valve iléo-caecale (83). Cette « chirurgie de Scopinaro » induit une perte de poids massive et durable jusqu'à 25 ans (83) mais aussi des complications importantes (anémies, malabsorption protidique et ulcérations au niveau de la poche gastrique). Ici encore, le montage fut repris par d'autres équipes, ce qui aboutit par exemple à la dérivation biliopancréatique avec switch duodénal (84,85) qui permet la même perte de poids en diminuant les taux de complications (84). Ces techniques sont toujours employées aujourd'hui, mais à des taux d'utilisation bien inférieurs à ceux du RYGB (86).

En parallèle, des techniques purement restrictives furent proposées grâce au développement des agrafes chirurgicales. Ces techniques ont pour but de diminuer les quantités de nourriture ingérées en réduisant le volume de l'estomac (réversiblement ou non), ce qui

conduit à une augmentation forte de la sensation de satiété précoce (87). La quantité de calories ingérée quotidienne diminue, conduisant de fait à la perte de poids escomptée.

L'une des première techniques purement restrictives fut proposée par le Pr Mason en 1982 (88). Cette technique, appelée « gastroplastie verticale calibrée », consistait à agrafer toute la partie supérieure de l'estomac afin de former une petite poche gastrique se terminant par un anneau métallique non ajustable. La gastroplastie verticale présente des résultats intéressants sur la perte de poids, mais qui ne sont pas maintenus sur le long cours, notamment à cause de la perméabilisation des agrafes conduisant à un regain de poids (89,90). Le Dr MacLean proposa en 1993 de sectionner la partie agrafée afin d'empêcher sa perméabilisation (91), mais les résultats ne sont que légèrement meilleurs (50% d'échecs thérapeutiques à 10 ans). De plus, de nombreux effets indésirables (reflux gastro-œsophagiens, dilatation de la poche gastrique) conduisirent à une baisse de l'utilisation de la gastroplastie calibrée au profit de techniques plus modernes à l'époque, telles que la gastroplastie par anneau ajustable. L'anneau gastrique ajustable (AGA) a été proposé à la fin des années 80 par le Dr Lubomyr Kuzmak (92). L'AGA fonctionne par placement d'un anneau en silicone au niveau de l'estomac (environ 2 ou 3 cm sous la jonction gastro-œsophagienne) relié à une chambre d'injection placée en sous-cutané, généralement au niveau du flanc gauche, permettant de serrer plus ou moins l'anneau par ajout de liquide inerte (**Figure 11**C). L'avantage principal de cette technique est que l'anneau peut être ajusté sans besoin de réopérer et qu'elle est complètement réversible, ce qui n'est pas le cas pour les autres types de chirurgie bariatrique. Bien que sûr, l'AGA est de moins en moins utilisé compte tenu de son inefficacité relative à induire une perte de poids maintenue dans le temps par rapport aux autres techniques.

Au début des années 2000, il fut proposé par l'équipe du Dr Joseph P. Regan pour les patients « super-obèses » (IMC $\geq$ 60 kg/m^2) présentant des risques chirurgicaux supérieurs d'effectuer le RYGB en deux étapes : dans un premier temps réaliser la gastrectomie verticale (**Figure 11**C) aussi appelée *sleeve gastrectomy* (SG) suivie environ 1 an plus tard du montage intestinal du RYGB (93). L'observation d'une perte de poids massive à la suite de la première chirurgie suggéra l'utilisation de la SG seule pour traiter l'obésité. A ce jour, la sleeve est la technique la plus employée aux côtés du RYGB ; elle est sûre (86), efficace et convertible en RYGB.

2. Épidémiologie chirurgicale

Une étude de 2017 a révélé que près de 600 000 CB avaient eu lieu en 2014 à l'échelle de la planète (86). Les deux principales opérations sont la SG et le RYGB (**Tableau 5**). Outre le nombre total de CB qui semble être en augmentation constante, c'est surtout l'usage des différents types de CB qui a changé. Ainsi entre 2011 et 2014, la part de la SG est passé de 10% du total à plus de 58% en Amérique du Nord, au dépend du nombre d'installation d'AGA. En Europe et en Asie, la part de la SG a aussi augmenté de manière constante. L'AGA est de moins en moins utilisé, représentant moins de 8% du total des chirurgies en 2014. Le RYGB est aussi en diminution, bien que son utilisation reste très importante (86).

Tableau 5. Utilisation de la chirurgie bariatrique dans le monde, en 2014. Traduit de (86).

Type	Nombre	
Sleeve gastrectomy (SG)	265 898	45,9%
Bypass Roux-en-Y (RYGB)	229 455	39,6%
Anneau gastrique ajustable (AGB)	42 388	7,4%
Mini-gastric bypass (MGB)	10 403	1,8%
Dérivation biliopancréatique (DBP)	6 123	1,1%
Autres	2 525	4,3%
Total	**579 517**	**100%**

La France est en troisième position mondiale en matières de recours à la CB (après ajustement sur la densité de population), et le nombre total est en constante augmentation (94). La SG est de loin la chirurgie la plus employée, et son utilisation croit plus que celle des autres types de CB. Le RYGB arrive quant à lui en seconde position. Enfin, quelques anneaux gastriques sont encore implantés (94), mais de moins en moins fréquemment (**Figure 12**).

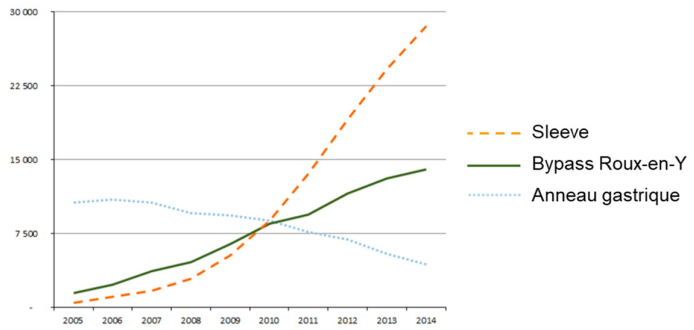
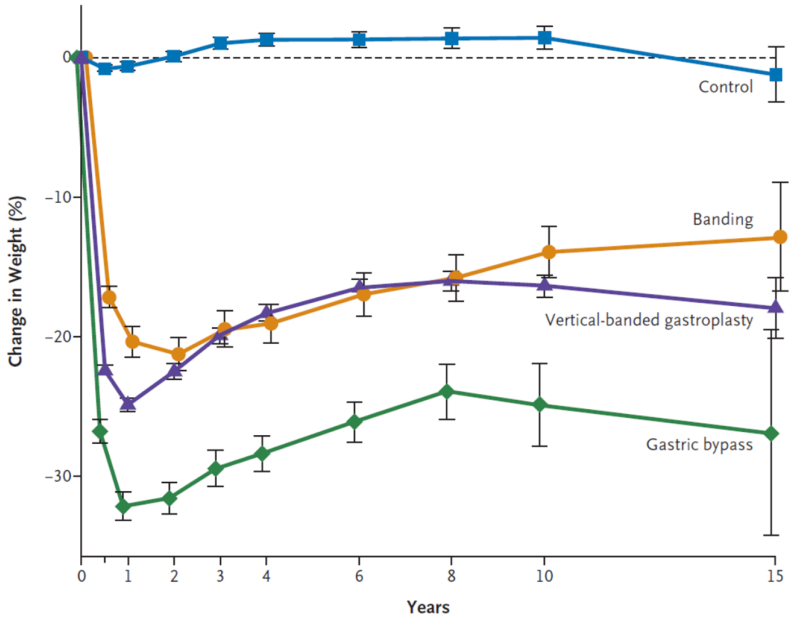


Figure 12. Évolution du nombre de chirurgies bariatriques effectuées en France au cours de la période 2005 – 2014. Traduit de (94).

1. Résultats sur le poids

Plusieurs études (95–97), essais cliniques randomisés (98–106) (RCT) et méta-analyses (107–109) ont démontré la forte supériorité de la CB à induire une perte de poids par rapport à toute autre intervention non chirurgicale. Les études à très long terme (95,98) ont prouvé que cette perte de poids était maintenue dans le temps, bien qu'une reprise d'environ 10% était observée après la première année post-opératoire.

Les résultats les plus parlants et les plus connus sont sans doutes ceux de la « SOS Study » (Swedish Obese Subjects) (95), une étude prospective à très long terme comparant n=2010 patients ayant eu une CB à n=2037 patients pris en charge médicalement (**Figure 13**). Ces résultats, sans équivoque, de la CB sur la perte poids en font le traitement de référence de l'obésité sévère, et démontrent aussi l'échec de la prise en charge médicale et thérapeutique de l'obésité à induire une perte de poids.



No. Examined									
Control	2037	1768	1660	1553	1490	1281	982	886	190
Banding	376	363	357	328	333	298	267	237	52
Vertical-banded gastroplasty	1369	1298	1244	1121	1086	1004	899	746	108
Gastric bypass	265	245	245	211	209	166	92	58	10

Figure 13. Cinétique sur 15 ans de la perte de poids après prise en charge non-chirurgicale (bleu), anneau gastrique (orange), sleeve (violet), Roux-en-Y gastric bypass (vert). Tiré de (95).

(**note :** le nombre de patient à chaque temps est présenté pour chacune des interventions dans la table sous la figure)

De manière générale, les CB associant malabsorption et restriction induisent une perte de poids plus importante que les CB purement restrictives, le gradient se faisant de la façon suivante : DBP > RYGB > SG > AGA (107).

La reprise de poids après quelques années a été associée à différents facteurs liés à la personne (non suivi des recommandations alimentaires, sédentarité, désordres métaboliques) mais aussi à la chirurgie (dilatation de la poche gastrique) (110). Ainsi, un suivi régulier des patients est crucial pour prévenir l'apparition de ce type de troubles et donc la reprise de poids.

2. Influence sur la mortalité et les comorbidités

Compte tenu de la nature invasive des CB (intervention viscérale, patients à risques de complications supérieurs), le suivi de la mortalité péri-chirurgicale (≤ 30 jours) et au-delà est primordial afin d'établir le rapport bénéfice / risque de ce type d'intervention. En 2014, une méta-analyse publiée dans JAMA par Chang *et al.* a recensé l'ensemble des études (37 RCT et 127 études observationnelles) alors publiées et détermina des taux de mortalité à court et long terme, ainsi que les taux de complications suite au RYGB, à la SG et à l'AGA. Ces résultats, résumés **Tableau 6**, confirment que ces techniques sont sûres (taux de mortalité péri-opératoire de 0,08% pour le RYGB, donc proche de celui de l'appendicectomie non compliquée (111)).

Outre la sûreté chirurgicale, les principaux résultats de l'évolution de la mortalité après chirurgie bariatrique viennent là encore de la SOS (95,112–114). Le suivi à très long terme (>16 ans) des 2000 patients ayant eu une CB a montré une nette diminution du risque de mortalité après chirurgie bariatrique, d'environ 30% après ajustement (**Figure 14**). Cette étude et d'autres ont prouvé que la mortalité à plus long terme était de l'ordre de 3 à 4‰ et était croissante selon le type de CB de la façon suivante : AGA < SG < RYGB (107,109,112,115–117). En comparaison, le taux de mortalité annuel (toutes causes) pour des patients non opérés mais matchés sur l'âge, le sexe et l'IMC était de l'ordre de 6‰ (116).

Cette diminution de la mortalité est certainement liée à une amélioration des comorbidités ou la prévention de leur apparition. Les études sur le très long terme ont décrit que la CB était associée à une très nette amélioration de l'hypertension (109,118), une diminution de l'incidence du DT2 chez les patients opérés non diabétiques (119), ainsi qu'un fort taux de rémission chez les patients diabétiques avant leur opération (*cf.* la partie de ce manuscrit de thèse dédiée à l'amélioration post-CB du DT2, page 47), de l'apnée du sommeil (120), de la

stéatose hépatique (121), ainsi qu'à une diminution importante du risque cardiovasculaire (99,122) et de l'incidence des cancers féminins (123).

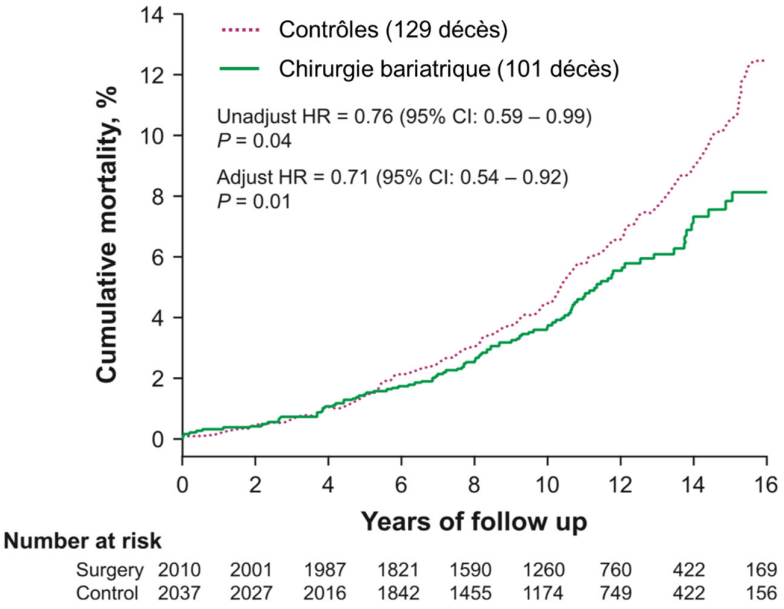


Figure 14. Mortalité cumulative au fil des années suivant après une CB ou une prise en charge médicale (étude SOS). Adapté de (112).

Cependant, ces bénéfices majeurs ne doivent occulter le fait qu'environ 15% des patients (**Tableau 6**) connaissent des complications plus ou moins sévères suite à leur chirurgie. Les troubles sont variables selon le type de procédure (et donc l'atteinte du tractus digestif) et peuvent apparaître à plus ou moins long terme : reflux gastro-œsophagien, nausées, vomissements, dysphagie, dumping syndrome, diarrhée, constipation, alors que d'autres sont liés à l'acte chirurgical : hémorragies, ouverture de la ligne d'agrafes, fistules, occlusions et hernies internes (124,125).

Ce taux de complications explique le taux important de réadmission (20% des patients la première année après RYGB aux USA, en 2005 (126)), tout comme celui des chirurgies correctives (environ 6% (109)). Malgré tout, ces effets indésirables ne semblent pas altérer les résultats bénéfiques de la CB (notamment sur la perte de poids) (127), bien que la charge sur la qualité de vie puisse être importante.

Tableau 6. Méta-analyse du risque de mortalité et de complication après chirurgie bariatrique. Adapté et traduit de (109).

(**note :** Les données présentées représentent les taux moyens (%) déterminés à partir d'inférences bayésiennes, avec l'intervalle de confiance à 95% entre parenthèses. a. nombre faible de patients inclus dans l'analyse ; RCT : essai clinique randomisé ; Obs : étude observationnelle ; RYGB : Bypass Roux-en-Y ; AGA : anneau gastrique ajustable ; SG : sleeve gastrectomy).

		Taux de mortalité estimé (% (95%CI))			
	Études	**RYGB**	**AGA**	**SG**	**Total**
Taux de mortalité ≤ 30 jours	RCT	0,08 (0,01-0,30)	0,11 (0,01-0,50)	0,50 (0,01-3,88)	**0,08 (0,01-0,24)**
	Obs	0,38 (0,22-0,59)	0,07 (0,02-0,12)	0,29 (0,11-0,63)	**0,22 (0,14-0,31)**
Taux de mortalité > 30 jours	RCT	0,39 (0,01-0,86)	0,14 (0,00-0,55)	*6,00[a] (0,00-100,00)*	**0,31 (0,01-0,75)**
	Obs	0,72 (0,28-1,30)	0,21 (0,08-0,37)	0,34 (0,14-0,60)	**0,35 (0,20-0,52)**
Taux de complications	RCT	21,00 (12,00-33,00)	13,00 (5,20-26,00)	13,00 (0,70-44,00)	**17,00 (11,00-23,00)**
	Obs	12,00 (7,30-17,00)	7,80 (3,90-13,00)	8,90 (5,60-13,00)	**9,80 (7,40-13,00)**

3. Indications et contre-indications

La CB est recommandée en France (128–130) pour les patients âgés de 18 à 60 ans présentant un IMC ≥ 40 kg/m^2 ou ≥ 35 kg/m^2 associé à au moins une comorbidité de l'obésité potentiellement améliorée par la chirurgie (DT2, hypertension artérielle, apnée du sommeil etc.). Dans tous les cas, la CB doit intervenir en seconde intention après prise en charge médicale spécialisée d'au moins 6 à 12 mois et échec du traitement conventionnel (131). Exceptionnellement, la CB peut être indiquée chez les adolescents ayant moins de 18 ans (132).

Le suivi pré-opératoire du patient candidat par une équipe multidisciplinaire (endocrinologues, nutritionnistes, chirurgiens, diététiciens et psychologues/psychiatres) permet de détecter de potentiels troubles cognitifs et du comportement alimentaire, l'incapacité du patient à participer à un suivi médical prolongé, ou encore la dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites qui sont autant de facteurs qui contre-indiquent l'emploi de la CB.

4. Choix du montage

Le rapport bénéfice / risque des différentes techniques ne permet pas d'affirmer la supériorité d'une technique par rapport à une autre, ce qui explique que la HAS ne recommande pas un montage plus qu'un autre (128). Le choix de la technique chirurgicale doit donc se faire conjointement entre l'équipe pluridisciplinaire et le patient, et doit tenir compte de différents paramètres tels que l'expérience de l'équipe chirurgicale, des facteurs de risques liés au patient (IMC élevé, antécédents médicaux et chirurgicaux, pathologies associées, etc.).

II. Impact de la chirurgie bariatrique sur le DT2

1. Premières observations

La première observation d'une amélioration d'hyperglycémie par traitement chirurgicale date d'il y a bientôt un siècle. Un article publié en 1925 dans la revue *The Lancet* fait état de résolution extrêmement rapide de glycosurie (l'un des symptômes les plus révélateurs de diabète à l'époque) après chirurgie gastrique (133). L'avènement des chirurgies digestives dans le cadre du traitement de l'obésité au milieu du 20ème siècle a aussi mené à des observations similaires (134). Les publications de Walter Pories (135,136) à la fin des années 80 marquèrent le début de l'engouement autour de l'utilisation de la chirurgie bariatrique comme traitement du DT2.

2. Définition de la rémission du diabète

Avant de parler des bénéfices de la CB sur le DT2, il est important de définir cette amélioration. En effet, la célèbre méta-analyse de Buchwald *et al.* de 2009 montra que les définitions de la rémission utilisées étaient variables entre les études, ce qui pouvait participer la variabilité inter-études observée (107), compliquant leur comparaison.

Afin de pallier à cela, un groupe d'experts mené par l'ADA proposa en 2009 de définir la rémission (137) comme étant une normalisation ou une quasi-normalisation des paramètres de l'homéostasie glucidique (glycémie et HbA1c) en l'absence de traitement antidiabétique pendant au minimum un an (**Figure 15**). Cette nouvelle définition étant plus stricte que celles précédemment utilisées, les nouveaux taux de rémission calculés selon cette définition sont donc plus faibles que les anciens (107,138).

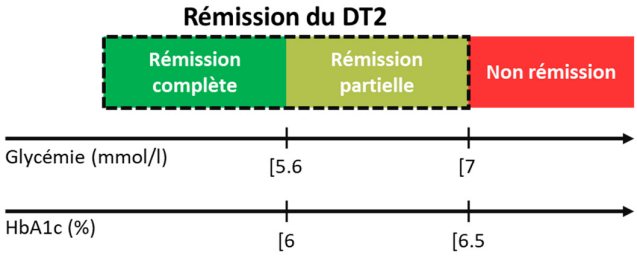


Figure 15. Définition de la rémission du DT2, telle que proposée par l'ADA en 2009 (137). (figure originale)

(**note :** DT2 : diabète de type 2.)

3. Résultats de la CB sur le DT2

Bien que complexes à mettre en œuvre, les études cliniques randomisées sont le meilleur moyen d'observer le bénéfice réel d'une intervention par rapport à une autre. Plus de 20 RCT ont été publiés et ont évalué l'aptitude de la CB à induire une rémission du DT2 par rapport aux thérapies usuelles. Les résultats ont été intégrés dans la méta-analyse de Rubino *et al.*, en 2016 (80), et sont sans appel : bien que la réponse soit variable entre les études, 100% des études analysées démontrent que la CB est bien plus efficace à induire la rémission par rapport aux autres interventions (**Figure 16**), et ce, quel que soit l'IMC initial (80,139).

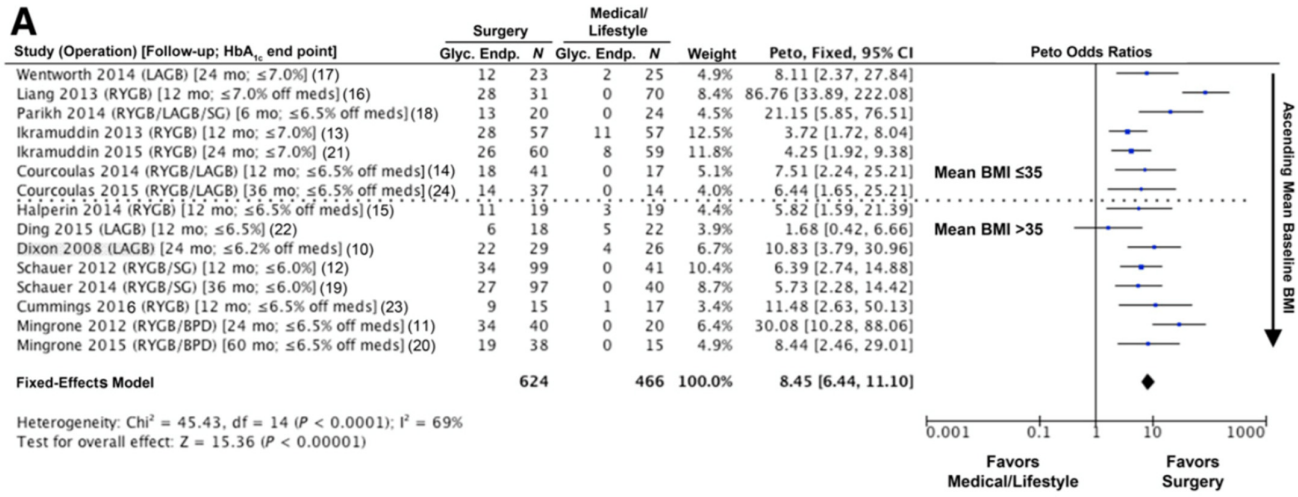


Figure 16. Diagramme en forêt présentant les éventualités d'atteinte de l'objectif glycémique fixé pour chacune des 11 études (seuil d'HbA1c fixé présenté entre crochets []) entre la CB (présenté entre parenthèses ()) par rapport à aux interventions usuelles. Tiré de (80).

(note : un odds ratio supérieur à 1 montre que la CB induit un plus fort taux de rémission que les interventions classiques).

En outre, les bénéfices en matière d'atteinte de l'objectif thérapeutique apporté par la CB ne dépendent pas de la durée suivi post-opératoire (allant de 6 à 60 mois – **Figure 16**) soulignant donc la durabilité des bénéfices offerts par la CB (80). De plus, alors que les interventions sur les habitudes de vie et/ou sur la prise en charge médicamenteuse ne permettent de réduire l'HbA1c « que » de 0,4 points environ, la CB induit une diminution de plus de 2 points (80). Pour la quasi-totalité des 11 RCT présentés **Figure 16**, la CB a permis de descendre l'HbA1c sous la barre des 6,5% et ce, quel que fut l'HbA1c initiale (**Figure 17A** et (80)). Ce bénéfice en faveur de la réduction de l'hyperglycémie se voit d'ailleurs à très long terme au niveau des

complications ; la prise en charge par CB permet de diminuer considérablement les altérations vasculaires chez les patients diabétiques (**Figure 17B et C**).

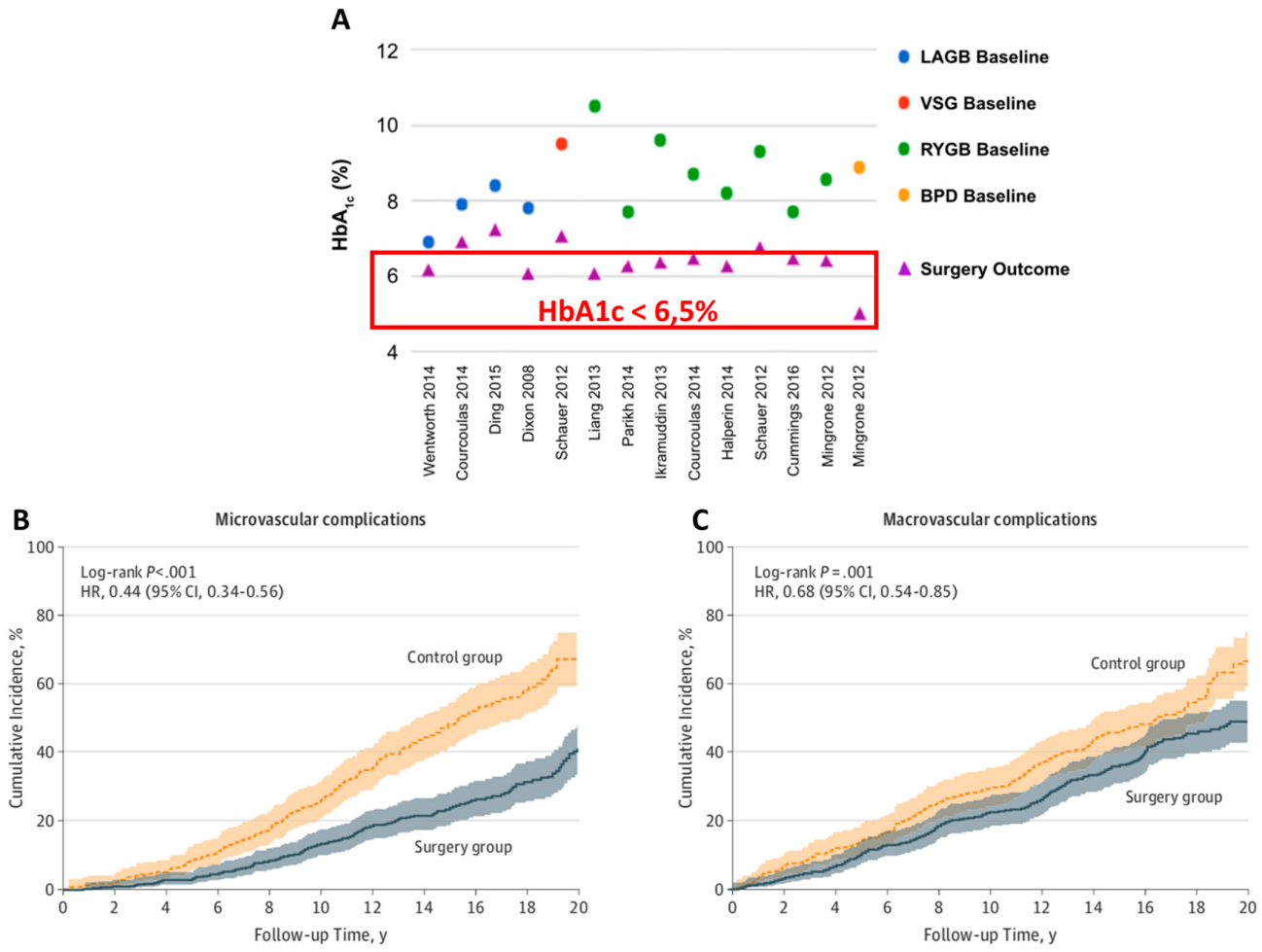


Figure 17. Évolution de l'HbA1c et de l'incidence des complications vasculaires après CB. Adapté de (80) et (114).

(note : A. Nuage de points comparant l'évolution de l'HbA1C pré-opératoire (puces colorées) à l'HbA1c post-opératoire (triangles violets) pour chacun des 11 RCT présentés Figure 16. **B et C.** Comparaison de l'incidence à très long terme de l'apparition de complications microvasculaires et macrovasculaires entre patients ayant eu recours à une CB et patients pris en charge médicalement. Tiré de (114).)

Ces résultats impressionnants ne doivent occulter le fait que l'amélioration du DT2 n'est pas observée chez tous les patients, et qu'elle n'est pas éternelle chez ceux qui ont amélioré initialement leur diabète. L'ADA n'a pas proposé le terme « rémission » plutôt que « guérison » pour désigner l'amélioration post-CB du DT2 par hasard ; « rémission » sous-entendant un risque de récidive, par analogie avec la cancérologie (137). C'est d'ailleurs ce que prouvent les

RCT ainsi que les études cliniques prospectives et rétrospectives ayant étudié les effets à plus long terme de la CB sur le DT2 : passé la première année, le taux de rémission diminue, bien que cette diminution soit variable selon le type de chirurgie et la sévérité initiale du DT2 (**Tableau 7**).

Tableau 7. Ensemble des études décrivant l'évolution du taux de rémission du DT2 à long terme (≥ 5 ans de suivi) et utilisant comme définition de la rémission celle proposée par l'ADA. (tableau original)

(**note :** le taux de rechute est estimé par la formule suivante : *[(taux court-terme)-(taux long terme)]/(taux court-terme) x 100*).

Étude	Type d'étude	Type de CB	Nombre de patients	Taux de rémission	Taux de rechute
Sjöström *et al.*, 2014 (114)	Prospective	AGA	2 ans : n=58 10 ans : n=38 15 ans : n=27	2 ans : 72% 10 ans : 45% 15 ans : 44%	38% à 10 ans 39% à 15 ans
		SG	2 ans : n=198 10 ans : n=165 15 ans : n=76	2 ans : 69% 10 ans : 33% 15 ans : 24%	52% à 10 ans 65% à 15 ans
		RYGB	2 ans : n=47 10 ans : n=33 15 ans : n=12	2 ans : 81% 10 ans : 58% 15 ans : 35%	28% à 10 ans 57% à 15 ans
Mingrone *et al.*, 2015 (99)	Randomisée	RYGB	n=19	2 ans : 78% 5 ans : 35%	55%
		DBP	n=19	2 ans : 95% 5 ans : 63%	34%
Schauer *et al.*, 2014 & 2017 (100,140)	Randomisée	RYGB	3 ans : n=48 5 ans : n=49	3 ans : 46% 5 ans : 31%	33%
		SG	3 ans : n=49 5 ans : n=47	3 ans : 29% 5 ans : 23%	21%
Brethauer *et al.*, 2013 (103)	Rétrospective	AGA	n=32	2 ans : 9% 5 ans : 9%	0%
		SG	n=23	2 an: 35% 5 ans : 31%	11%
		RYGB	n=162	2 ans : 71% 5 ans : 61%	14%
Adams *et al.*, 2012 & 2017 (141,142)	Prospective	RYGB	2 ans : n=88 6 ans : n=87 12 ans : n=84	2 ans : 75% 6 ans : 62% 12 ans : 51%	17% à 6 ans 32% à 12 ans
Arterburn *et al.*, 2013 (143)	Rétrospective	RYGB	n=4434	<5 ans : 51% >5 ans : 40%	22%
Ikramuddin *et al.*, 2018 (144)	Randomisée	RYGB	2 ans : n=61 5 ans : n=36	2 ans : 36% 5 ans : 16%	56%
Courcoulas *et al.*, 2017 (98)	Prospective	RYGB	1 an: n=379 5 ans : n=345	1 an: 71% 5 ans : 65%	8%

Cependant, la rechute du DT2, et donc la perte de la « rémission », peut porter à confusion ; il serait faux de considérer le retour vers une situation de DT2 comme un échec de la

chirurgie. En effet, toutes les études montrent que la grande majorité des patients bénéficient d'une nette amélioration de leur DT2, rémission ou non, et ce même à très long terme (≥ 15 ans). La perte de poids (98–100,103), la correction des comorbidités (145) et des complications (114) entraînant une baisse de la mortalité (112,115,116), la diminution des valeurs d'HbA1c et de glycémie (103,145) malgré la diminution des besoins médicamenteux (99,100,140,145) sont autant de bénéfices induits par la chirurgie qui ne doivent être occultés par une non-rémission.

Cette perte relative du bénéfice initial de la chirurgie sous-entend toutefois que le maintien d'un suivi intensif des patients est important afin de pouvoir reprendre en charge leur DT2 le plus rapidement possible si nécessaire.

4. Mécanismes impliqués dans l'amélioration du profil glycémique

La chirurgie bariatrique est un modèle très particulier de changement de la physiologie intestinale et a un impact important le métabolisme du glucose. De très nombreux facteurs sont impliqués dans l'amélioration du métabolisme et la rémission du DT2, et peuvent différer en fonction de type de chirurgie. Bien que la perte de poids joue un rôle majeur, la normalisation extrêmement rapide de la glycémie, de l'ordre de quelques heures après la chirurgie (et donc avant toute perte de poids significative) a suggéré que d'autres mécanismes antidiabétiques indépendants du poids étaient en jeu. Plusieurs ont d'ailleurs été décrits dans la littérature comme pouvant participer conjointement à la rémission.

a. Microbiote intestinal

Notre équipe et d'autres ont démontré que la composition du MI se modifiait à court (3-6 mois) (20,146), mais aussi à plus long terme (21,147) suite à la CB. Nous avons notamment montré que les changements de certains groupes bactériens tels que *Bacteroides, Neisseria, Gemella* ou encore *Dorea* étaient associés aux variations des paramètres glycémiques et inflammatoires (20), et que *Faecalibacterium prausnitzii* augmentait significativement à partir de 3 mois post-opératoire, ce qui était corrélé à l'amélioration de l'inflammation de bas grade des sujets obèses (146). Nous avons aussi pu mettre en évidence des relations entre les profils du microbiote et les changements d'expression génique du tissu adipeux après chirurgie bariatrique (148). De nombreux phénomènes peuvent expliquer ces changements de composition après CB : changement qualitatif et quantitatif de l'alimentation, modulation du pH, de l'oxygénation de la lumière intestinale (149) et du profil des acides biliaires. Il a d'ailleurs été démontré que la variation de ces acides biliaires avait un impact sur le

métabolisme du glucose via l'activation du récepteur au farnesoid (FXR) (150,151). Cependant, ces observations ne préjugent d'un rôle causal des changements du microbiote intestinal sur l'amélioration de la tolérance au glucose.

b. Physiologie intestinale

La modification de l'architecture intestinale par les CB mixtes (RYGB et DBP) joue un rôle prépondérant dans la résolution du DT2.

Par exemple, il a été démontré que le RYGB induisait une modulation de la sécrétion de certaines hormones induisant une satiété précoce au niveau central (notamment GLP-1, polypeptide YY (PYY), GIP, Oxyntomoduline) par l'arrivée d'aliments non digérés au niveau jéjunal et iléal (152–154). Mais surtout, l'augmentation de la sécrétion du GLP-1 par les cellules L intestinales contrebalance sa diminution observée du cours du DT2 (155) et induit une augmentation nette et rapide de la sécrétion d'insuline en état postprandial, permettant dès lors de mieux réguler le taux de glucose. On parle de l'« effet incrétine ».

Des travaux de Rubino *et al.* (156) ont cependant démontré un effet inverse, dit « anti-incrétine » qui entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline postprandiale. L'observation a été faite sur des rats diabétiques ayant eu une exclusion duodéno-jéjunale sans gastrectomie. Ainsi, les animaux ne présentaient pas de restriction alimentaire, mais avaient pourtant un meilleur équilibre glycémique que les animaux de la condition contrôle. Cependant, la réversion de la procédure induisait un retour des rats vers un état diabétique, ce qui confirmait que la partie exclue émettait un signal intestinal pathologique.

Ainsi, la conjonction d'une augmentation de l'effet incrétine et d'une baisse de l'effet anti-incrétine (par arrivée d'aliments non digérés au niveau jéjunal et l'exclusion de la partie proximale de l'intestin, respectivement) conduit à une production d'insuline augmentée, et donc un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale.

Outre une modulation de l'activité endocrine de l'intestin, il a aussi été démontré que le RYGB induisait une diminution de l'absorption intestinale du glucose au niveau de la anse alimentaire (157,158). La faible teneur Na^+ au niveau de cette partie de l'intestin provoque une inhibition des transporteurs SGLT1, principaux importateurs de glucose au sein les entérocytes. Le sodium est en effet présent au niveau de l'anse biliaire, et ce n'est que lors du mélange du contenu des deux anses que l'import du glucose en intracellulaire peut s'initier (157).

De plus, une étude murine a démontré une augmentation de la néoglucogenèse intestinale suite à un type particulier de CB : l'entéro-gastro-anastomose (EGA), qui se rapproche du RYGB (mais sans gastrectomie). Cette augmentation de la production de glucose, certainement en lien avec l'arrivée non digérée d'aliments au niveau jéjunal et iléal, a pour effet d'améliorer l'homéostasie glucidique et de diminuer l'insulinorésistance des animaux opérés (159). Les auteurs montrèrent que cette amélioration du phénotype des animaux n'était pas due au GLP-1, mais plutôt grâce à la stimulation du nerf vague grâce à la libération du glucose produit dans les entérocytes dans la circulation portale. Cette stimulation vague induit une inhibition de la néoglucogenèse hépatique via une modulation de son insulinosensibilité.

Tous ces phénomènes montrent clairement que l'intestin est un acteur crucial de l'amélioration métabolique post-CB, ce qui peut sans doute expliquer partiellement les bénéfices supérieurs du RYGB et de la DBP par rapport à la SG ou à l'AGA sur le DT2.

c. Augmentation de la masse cellulaire β

L'augmentation du nombre de cellules β est encore peu décrite, mais pourrait être liée à une diminution de l'apoptose ainsi qu'à une prolifération potentiellement médiées par le GLP-1 (160). Toutefois, la survenue d'hypoglycémies hyperinsulinémiques liées à une surprolifération des cellules β (nesidioblastose) dans certains cas suite à une CB suggère une modulation de la masse cellulaire β (161), bien que le mécanisme impliqué reste inconnu.

On peut voir que de nombreux phénomènes participent à l'amélioration du DT2. Cependant, la synergie de ces effets complique l'évaluation de leur implication propre, tout comme l'effet confondant majeur de la perte de poids et de la restriction calorique (162).

5. Indication de la CB pour traiter le DT2

Au cours du 2nd Diabetes Surgery Summit (DSS-II), un groupe d'experts composé de cliniciens, chirurgiens et universitaires ainsi que des représentants des sociétés de diabétologie internationales proposa d'inclure la CB à l'algorithme de prise en charge du DT2 (80). Ces nouvelles recommandations sont présentées **Figure 18**.

La nouveauté de ces recommandations est qu'il est maintenant proposé de suggérer la CB à un patient ayant un IMC compris entre 35 et 40 kg/m^2 (32,5 et 37,4 pour un patient asiatique) même si son DT2 est correctement contrôlé par les thérapies classiques, ou à un patient ayant un IMC compris entre 30 et 35 kg/m^2 (27,5 et 32,4 pour un patient asiatique) ayant un DT2 mal contrôlé.

Les seuils d'IMC ont donc été abaissés en réponse aux bénéfices majeurs apportés par la CB. Bien évidemment, elle reste recommandée pour tout patient ayant un IMC ≥ 40 kg/m^2 (≥ 37,5 pour les patients asiatiques) ou compris entre 35 et 40 kg/m^2 (32,5 et 37,4 pour les patients asiatiques) lorsque leur DT2 est mal contrôlé par la prise en charge classique (hygiène de vie et traitement). L'étendue de l'indication de la CB présagerait donc une augmentation drastique du nombre d'opérations.

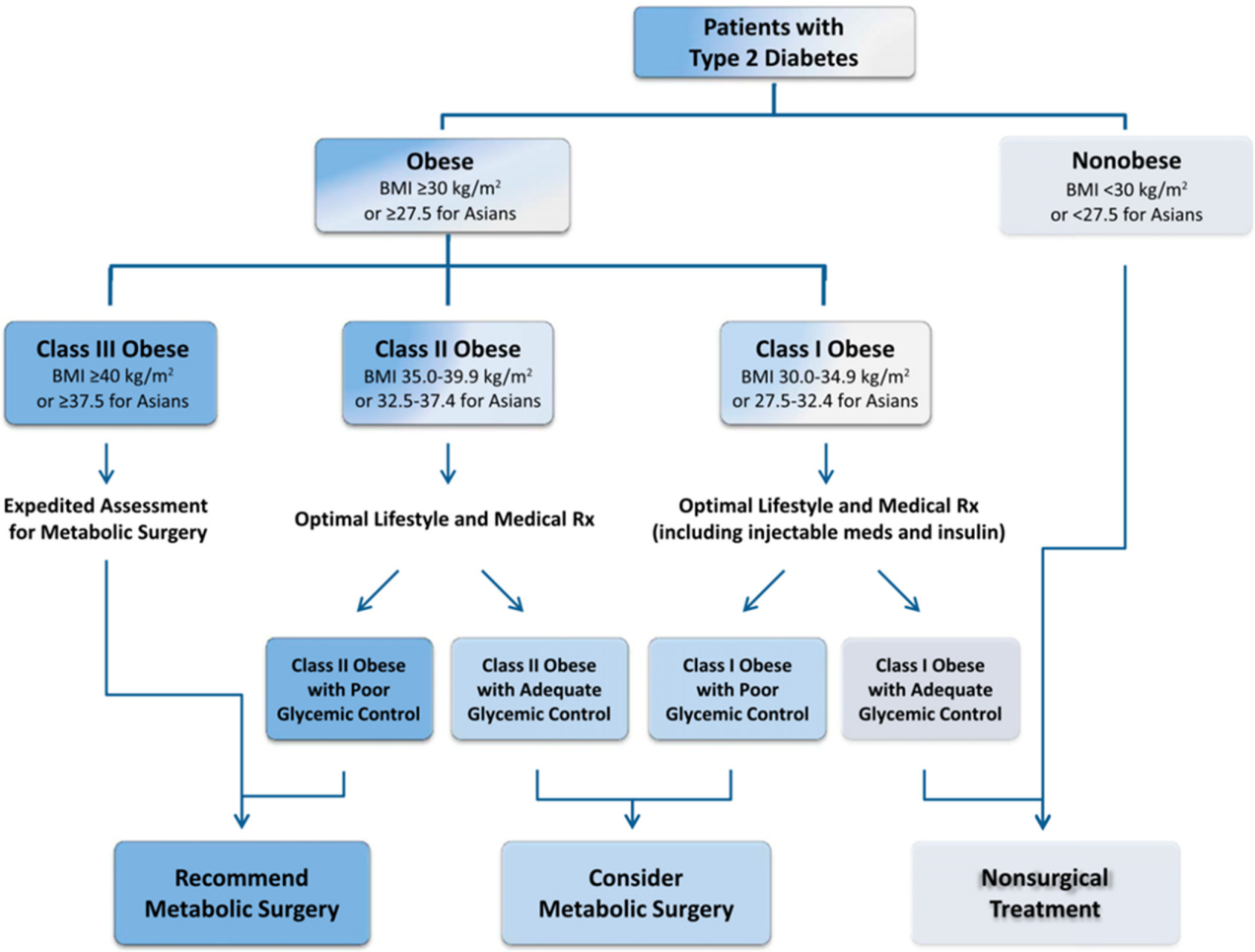


Figure 18. Algorithme de prise en charge du DT2, tel que proposé par le 2nd Diabetes Surgery Summit (80).

Concernant le choix du montage, il n'y a pas encore de recommandations particulière, à l'instar de la prise en charge de l'obésité. Cependant, un score développé par Aminian *et al.* en 2017, appelé l'Individualized Metabolic Surgery Score (IMS), propose de recommander la SG ou le RYGB selon la sévérité pré-opératoire du DT2 du patient (163).

Ainsi, un patient ayant un score faible pourrait bénéficier aussi bien de la SG et du RYGB (les deux induisant un taux de rémission élevé pour les patients à diabète peu compliqué), alors qu'un patient présentant un DT2 plus complexe profiterait plus du RYGB compte tenu de ses effets supérieurs à la SG (**Figure 19**). Enfin, les auteurs recommandent la SG pour les patients à DT2 très sévère (longue durée, utilisation d'insuline et de nombreux traitements), puisqu'ils considèrent le bénéfice attendu sur le DT2 faible quelle que soit la chirurgie employée, et préfèrent donc favoriser la sureté chirurgicale. Cependant, le bénéfice de cet outil d'aide à la décision n'a pas été évalué, et reste donc purement indicatif.

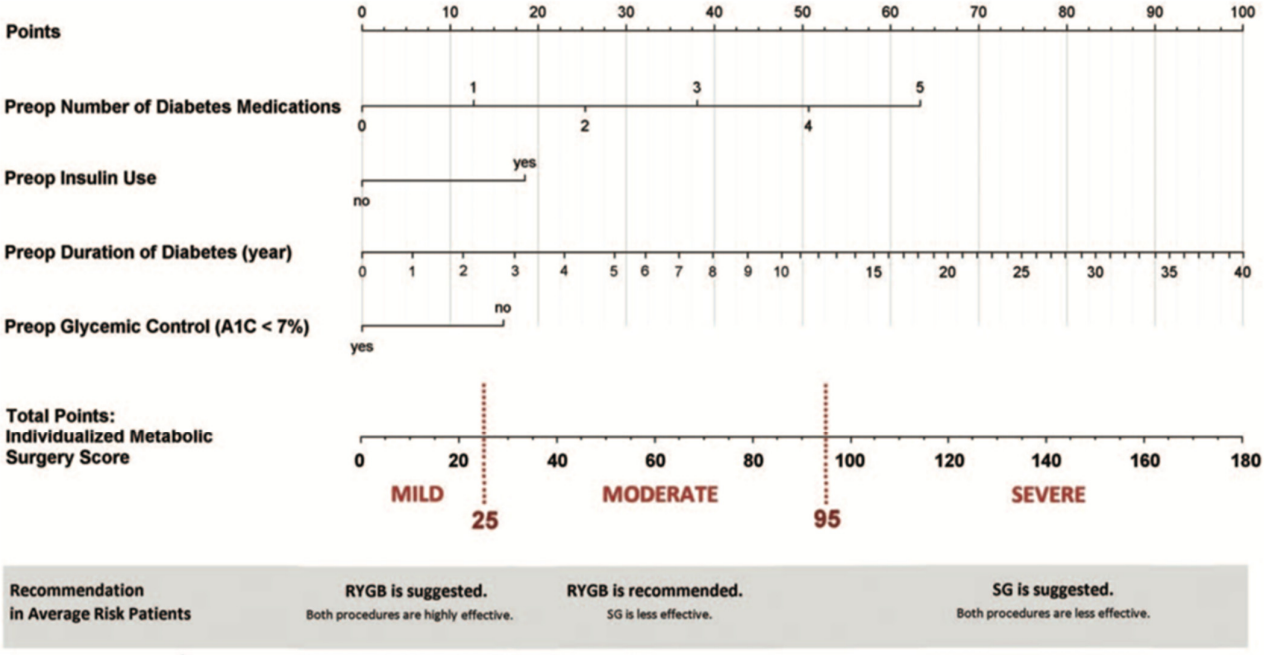


Figure 19. Algorithme permettant de calculer le score IMS et d'orienter le choix de la chirurgie le plus adapté pour les patients diabétiques. Tiré de (163).

(note : le score est déterminé en additionnant les points correspondant aux valeurs des 4 variables, à savoir le nombre de traitements anti-DT2 pré-opératoires, l'utilisation d'insuline, la durée du DT2, ainsi qu'une HbA1c < 7% ou non. Ainsi, un patient présentant un DT2 depuis 3 ans sous metformine seule et ayant une HbA1c à 6,5% aura un IMS d'environ 30 (donc classifié en catégorie « *moderate* »). La chirurgie qui lui est recommandée est donc un RYGB.)

Partie III. Prédiction de la rémission du DT2 après chirurgie bariatrique

Article I. Revue de la littérature

Debédat, J., Clément, K. & Aron-Wisnewsky, J. Prédiction de la rémission du diabète après chirurgie bariatrique : utilisation de scores cliniques simples. *Diabète et Obésité* (2018).

« Diabète et Obésité » est une revue de dissémination qui s'adresse à un public médical exerçant dans différents domaines liés à l'obésité et le diabète : endocrinologues, diabétologues, médecins généralistes et internes, principalement.

L'objectif de cette revue bibliographique publiée en mai 2018 était de présenter et discuter l'intérêt, la validité et les limites des scores pré-opératoires de prédiction de la rémission du diabète après chirurgie bariatrique. Un accent particulier a été porté sur la prédiction à plus long terme, puisque de plus en plus d'études démontrent un important taux de récidive du diabète passé la première année post-opératoire.

PRÉDICTION DE LA RÉMISSION DU DIABÈTE APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

Utilisation de scores cliniques simples

Jean Debédat*, Pr Karine Clément*, Dr Judith Aron-Wisnewsky*

La chirurgie bariatrique/métabolique s'est largement développée avec pour objectifs une perte de poids, une amélioration de l'équilibre glycémique, voire une rémission du diabète. L'enjeu aujourd'hui est de disposer d'outils cliniques simples de prédiction de cette rémission, non seulement utiles pour une information du patient lors de la demande initiale d'orientation vers la chirurgie métabolique, mais aussi pour connaître les bénéfices qu'il peut en attendre.

Résumé

La chirurgie bariatrique permet d'améliorer le diabète, voire d'induire sa rémission, mais pas chez tous les patients. Des scores de prédiction ont été développés et permettent de guider l'orientation, de donner une information éclairée au patient lors de sa demande initiale et ainsi de répondre aux attentes qu'il a de la chirurgie. Ces scores seront, dans le futur, utiles pour proposer un suivi personnalisé.

Abstract

Bariatric surgery enables diabetes improvement and even diabetes remission in most but not all patients. Predictive clinical scores have been developed. They help give the patient loyal information as to what outcomes can be expected after surgery. In the future, they will be helpful to propose personalized follow-up.

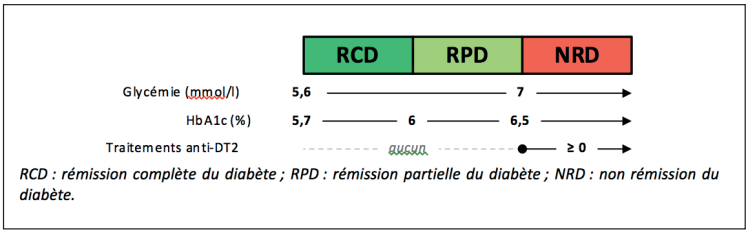
INTRODUCTION

La chirurgie bariatrique, réservée aux patients ayant un IMC ⩾ 40 kg/m² ou ⩾ 35 kg/m² associé à des comorbidités spécifiques de l'obésité (dont le diabète de type 2 (DT2)), s'est largement développée dans le monde et en France en particulier (1). Outre ces effets démontrés sur la réduction pondérale majeure et maintenue dans le temps chez beaucoup de patients, elle est actuellement reconnue pour ses effets bénéfiques sur l'amélioration des maladies métaboliques associées à l'obésité, rendant compte d'un *switch* de paradigme vers la chirurgie métabolique. Celle-ci est même capable d'induire une rémission du DT2, définie par l'ADA en 2009 comme une normalisation des glycémies et de l'HbA1c en dehors de tout traitement antidiabétique à 1 an *(Fig. 1)* (2). Ceci a d'ailleurs conduit récemment un panel d'ex-

*Sorbonne Université, INSERM, équipe NutriOmics, Paris ; Assistance publique Hôpitaux de Paris, service de nutrition, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

perts internationaux à inclure la chirurgie métabolique dans l'algorithme thérapeutique du DT2. Ainsi, elle est recommandée pour des patients d'IMC ⩾ 35 kg/m² avec un diabète (ce qui existe déjà dans les recommandations), mais aussi pour des patients d'IMC ⩾ 30 kg/m² ayant un diabète déséquilibré (3). Néanmoins cette dernière proposition n'est pas encore en vigueur dans les recommandations françaises.

Si les bénéfices sont incontestables pour les patients, en termes de perte de poids et d'amélioration du contrôle glycémique, tous n'entrent pas en rémission. On observe en effet 78 % de rémission toute chirurgie confondue avec les anciennes définitions et 40 à 60 % après *bypass* avec les nouvelles définitions plus strictes de la rémission *(Fig. 1)* (4). L'enjeu clinique aujourd'hui est de disposer d'outils cliniques simples de prédiction de la rémission du DT2, utiles pour une information loyale et éclairée du patient lors de la demande initiale d'orientation vers la chirurgie métabolique et du bénéfice qu'il peut en attendre.



RCD : rémission complète du diabète ; RPD : rémission partielle du diabète ; NRD : non rémission du diabète.

FIGURE 1 - Définition de la rémission du DT2 selon les critères de l'ADA (2).

SCORES CLINIQUES DE PRÉDICTION DE LA RÉMISSION À 1 AN

LES PARAMÈTRES CLINIQUES

Une littérature abondante existe quant aux paramètres cliniques associés à **la rémission de DT2**. On peut les résumer comme suit :

- un diabète peu sévère (glycémie et HbA1c proche de l'objectif thérapeutique, faible durée d'évolution du diabète (< 5 ans), absence de recours à l'insulinothérapie, absence de complications chroniques du DT2, niveau de peptide C suggérant une production endogène d'insuline conservée),
- un jeune âge,
- l'absence d'hypertension artérielle (5, 6).

A contrario, sont associés à **une non rémission** :

- une durée de diabète supérieure à 10 ans,
- un C-peptide effondré
- ou un âge supérieur à 60 ans.

D'autres paramètres, cette fois post-opératoires, ont aussi été associés à la rémission comme :

- la technique chirurgicale (effet supérieur du *bypass*)
- et l'importance de la perte de poids.

Même si chacun de ces paramètres fait partie des éléments recueillis lors de la consultation médicale, **il est difficile de donner une réponse précise au patient sur les bénéfices à attendre**, en particulier pour certains intervalles de sévérité du diabète (par exemple pour une durée de diabète entre 5 et 10 ans). C'est la raison pour laquelle des scores de prédiction intégrants ces variables cliniques simples ont été développés.

LES SCORES CLINIQUES

> Algorithme décisionnel

En 2011 a été mis en place un algorithme "décisionnel" (7) utilisant certains des paramètres précédemment cités (la glycémie, l'HbA1c, le type de traitement anti diabétique et la présence d'une hypertension). **Cet arbre a permis de correctement classifier (prédiction d'une rémission ou d'une non rémission) les patients dans 87 % des cas**. Cependant, il est assez long et laborieux à réaliser en pratique courante.

D'autres scores plus simples d'utilisation ont aussi été développés utilisant plusieurs paramètres cliniques pour lesquels des poids (ou "valeurs pénalisantes") sont attribués à différents intervalles de valeurs. Le score total est ensuite calculé comme la somme de chacun de ces "poids" et une probabilité de rémission est associée à chaque valeur de ce score. Pour certains scores, un seuil est déterminé pour valider la prédiction de la rémission (Fig. 2). Les paramètres choisis et intégrés dans ces scores (développés à partir d'études rétrospectives) étaient à chaque fois ceux significativement différents avant la chirurgie entre les patients diabétiques qui allaient ou non entrer en rémission à 1 an de la chirurgie et les plus simples à récupérer en consultation médicale.

> ABCD score

Une équipe asiatique a ainsi développé l'ABCD score *(Fig. 2)* pour :

- âge,

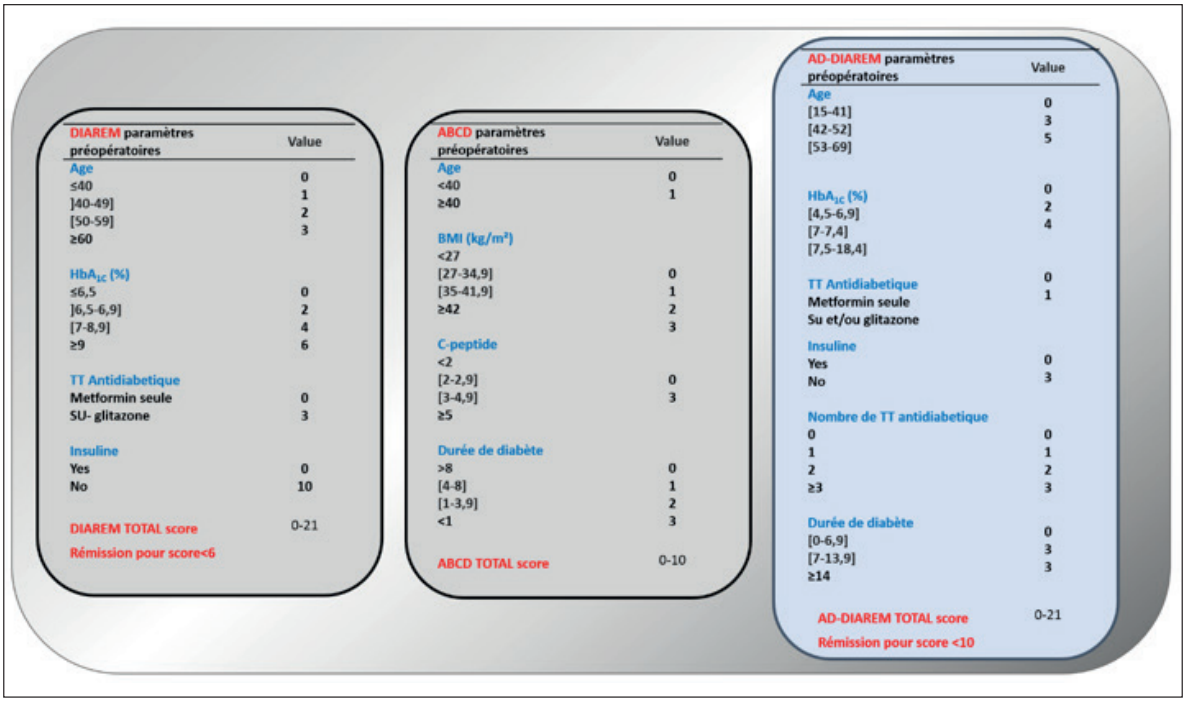


FIGURE 2 - Détail des différents scores de prédiction. Le nombre de traitements antidiabétiques représente la somme de tous les traitements oraux ou injectable pour le diabète.

• BMI,
• peptide C
• et durée du diabète.

Plus le score est élevé et plus le patient a des chances d'entrer en rémission du diabète (8). **Ce score est précis et valide, mais présente des limites**. Il prend notamment en compte le peptide C qui est cher et non dosé systématiquement en pratique clinique courante, et les intervalles d'IMC vont de 27 et 34 kg/m2, ce qui est adaptés aux critères d'obésité dans des populations asiatiques. Il serait sans doute nécessaire de tester la validité de ce score dans des populations occidentales.

> DiaRem

Une équipe américaine a développé en 2014 le DiaRem *(Fig. 2)* incluant :

• l'âge,
• l'HbA1c,
• la prise de metformine ou d'autres antidiabétiques oraux
• et la prise ou non d'insuline exogène.

Cette fois-ci, plus le score est faible et plus le patient a de chance d'entrer en rémission (niveau du seuil < 6). Ce score a été validé ensuite dans deux cohortes indépendantes (6). Notre équipe a comparé en 2015 ces outils prédictifs et a conclu à la supériorité du DiaRem pour les scores publiés (9).

Le DiaRem, malgré sa précision et sa validité, présente également des limites :

• il n'est pas précis pour les valeurs intermédiaires du score (entre 8 et 17, représentant 20 à 30 % des patients),
• n'inclue pas les nouveaux traitements antidiabétiques actuellement disponibles (inhibiteurs des DPPIV, analogues du GLP-1),
• et prend en compte l'âge comme marqueur indirect de la durée du diabète.

> Ad-DiaRem

C'est la raison pour laquelle nous avons récemment développé un nouveau score plus précis, appelé l'Ad-DiaRem *(Fig. 2)* (10). Nous avons montré que ce score améliore la précision de la prédiction par rapport au DiaRem, grâce à l'ajout de variables cliniques simples à obtenir en consultation et robustes pour définir la sévérité du diabète. **Il inclue donc les quatre variables du DiaRem auxquelles nous avons ajouté la durée du diabète et le nombre de traitement antidiabétiques pris par les patients avant la chirurgie**. Nous avons également modifié les poids associés aux variables par des approches d'apprentissage bio-informatique.

L'Ad-DiaRem améliore la précision de la prédiction par rapport au DiaRem, grâce à l'ajout de variables cliniques simples à obtenir en consultation et robustes pour définir la sévérité du diabète.

Ce score, dont l'importance a été confirmée dans deux cohortes indépendantes, est actuellement le meilleur disponible pour prédire la rémission du diabète à 1 an du *bypass* (Ad-DiaRem < 10).

SCORES CLINIQUES DE PRÉDICTION DE LA RÉMISSION À PLUS LONG TERME

RÉCIDIVE À MOYEN ET LONG TERME

Si les bénéfices de la chirurgie bariatrique sont démontrés pour induire une rémission du diabète à 1 an, les études observationnelles rapportent qu'une partie de ces patients (jusqu'à 50 %) récidivent leur diabète à moyen et long terme (jusqu'à 5-10 ans) (11). Différents essais randomisés contrôlés (3, 12), comparant le traitement médical intensif à la chirurgie bariatrique pour améliorer l'équilibre du diabète, démontrent la supériorité de la chirurgie. Ces essais randomisés confirment eux aussi la réduction des effets bénéfiques avec le temps et la nécessité pour une partie des patients de reprendre des traitements antidiabétiques 5 ans après le *bypass*, alors que ceux-ci avaient été arrêté en post-opératoire. **Malgré la reprise des traitements antidiabétiques au cours du suivi, l'équilibre du DT2 reste bien meilleur après l'intervention, avec une réduction significative des traitements comparés au préopératoire**.

VALIDITÉ DES SCORES DE PRÉDICTION

La validité des scores de prédiction de la rémission sur le plus long terme reste à démontrer.

> Ad-DiaRem

Nous avons testé l'Ad-DiaRem pour la prédiction moyen terme (5 ans). Pour une valeur supérieure à 15, tous les patients restèrent diabétiques au cours du suivi post-opératoire.

> ABCD score

L'ABCD score a été testé dans une étude incluant 150 patients diabétiques pour la prédiction de la rémission prolongée à 5 ans. Le score ABCD était en effet supérieur chez les patients qui restaient en rémission prolongée, mais aucun seuil clair n'a pu être déterminé pour prédire la rémission prolongée.

> DiaRem

De même, différentes équipes ont testé le DiaRem pour prédire la rémission à 5 ans (13-15). Celui-ci n'est pas précis dans certaines populations, et dans les valeurs intermédiaires du score (8-17).

Il semble donc que de nouveaux scores nécessitent d'être développés dans le futur pour prédire de manière fiable les résultats à plus long-terme.

CONCLUSION

La chirurgie bariatrique s'est largement développée pour induire une perte de poids, mais aussi pour améliorer l'équilibre glycémique, et même induire une rémission du diabète. Plusieurs scores simples d'utilisation ont été développés pour prédire cette rémission, avec des données cliniques disponibles à la consultation. L'Ad-DiaRem est actuellement le score le plus précis pour une prédiction à court terme. Ils permettent d'informer le patient des bénéfices attendus potentiels de la chirurgie sur le diabète de manière personnalisée. Par ailleurs, ils permettent de planifier un suivi adapté à chaque patient. Dans le futur, ces scores pourront aussi être utilisés pour repérer les patients auxquels il sera possible de proposer des traitements spécifiques soit pour prévenir le risque de récidive à long terme, soit pour améliorer encore l'équilibre glycémique de patients qui n'entreront jamais en rémission malgré la chirurgie métabolique. ■

Remerciements :
Les travaux de l'équipe sur cette thématique sont soutenus par le projet Européen Metacardis, l'Institut Benjamin Delessert, la Société francophone de diabétologie, l'Agence nationale de recherche et l'Assistance publique Hôpitaux de Paris.

✖ *Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec cet article.*

MOTS-CLÉS
Chirurgie bariatrique, Diabète de type 2, Rémission, Score de prédiction

KEYWORDS
Bariatric surgery, Type 2 diabetes, Remission, Predictive clinical scores

Bibliographie

1. Angrisani L, Formisano G, Santonicola A et al. Bariatric surgery worldwide. In: Bariatric and metabolic surgery [Internet]. Milan : Springer, 2017 : 19-24.
2. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009 ; 32 : 2133-5.
3. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A 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. Lancet 2015 ; 386 : 964-73.
4. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. Br J Surg 2012 ; 99 : 100-3.
5. Hamza N, Abbas MH, Darwish A et al. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. Surg Obes Relat Dis 2011 ; 7 : 691-6.
6. Still CD, Wood GC, Benotti P et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ; 2 : 38-45.
7. Hayes MT, Hunt LA, Foo J et al. A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en Y gastric bypass surgery. Obes Surg 2011 ; 21 : 910-6.
8. Lee W-J, Hur KY, Lakadawala M et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. Surg Obes Relat Dis 2013 ; 9 : 379-84.
9. Cotillard A, Poitou C, Duchâteau-Nguyen G et al. Type 2 diabetes remission after gastric bypass: what is the best prediction tool for clinicians? Obes Surg 2015 ; 25 : 1128-32.
10. Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Liu Y et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2017 ; 60 : 1892-902.
11. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA 2014 ; 311 : 2297-304.
12. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017 ; 376 : 641-51.
13. Wood GC, Mirshahi T, Still CD, Hirsch AG. Association of DiaRem score with cure of type 2 diabetes following bariatric surgery. JAMA Surg 2016 ; 151 : 779-81.
14. Mehaffey JH, Mullen mg, Mehaffey RL et al. Type 2 diabetes remission following gastric bypass: does diarem stand the test of time? Surg Endosc 2017 ; 31 : 538-42.
15. Aminian A, Brethauer SA, Kashyap SR et al. DiaRem score: external validation. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ; 2 :12-3.

Objectifs et résultats

Article II. Développement du 5y-Ad-DiaRem

Debédat, J. *et al.* Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care* dc180567 (2018). doi:10.2337/dc18-0567

La conclusion de notre revue bibliographique était : « *Il semble donc que de nouveaux scores nécessitent d'être développés dans le futur pour prédire de manière fiable les résultats à plus long terme [de la chirurgie sur le diabète]* ». En effet, les études évaluant la précision de prédiction des scores pré-opératoires (DiaRem (164), Ad-DiaRem (165), ABCD (166)) à plus long terme ont révélé des résultats, au mieux, moyens (167–169).

Notre travail, publié en juillet 2018 dans *Diabetes Care*, est basé sur la description d'une cohorte de 175 patients obèses atteint d'un DT2 ayant eu recours à un bypass Roux-en-Y pour lesquels nous avons regroupé un ensemble de données cliniques au cours des 5 années suivant leur opération. Ce suivi cinétique nous a permis de montrer qu'une part importante des patients initialement en rémission du DT2 à 1 an redevenaient diabétiques à plus long terme, et que certains paramètres cliniques étaient associés avec cette rechute, tels que la quantité de poids perdu au cours de la première année ou la sévérité pré-opératoire du DT2.

Nous avons ensuite évalué la performance des scores pré-opératoires (DiaRem, Ad-DiaRem) afin de prédire la rémission à 5 ans du DT2, et face à leur précision moyenne, nous avons utilisé les variables associées à la rémission et à la rechute afin de construire un score capable d'estimer précisément la probabilité d'un patient à maintenir sa rémission à long terme et d'identifier les patients à risque de rechuter. Pour terminer, nous avons validé la performance de cet outil dans plusieurs cohortes indépendantes.

Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance

https://doi.org/10.2337/dc18-0567

Jean Debédat,[1] Nataliya Sokolovska,[1,2] Muriel Coupaye,[3] Simona Panunzi,[4] Rima Chakaroun,[5,6] Laurent Genser,[7] Garance de Turenne,[1] Jean-Luc Bouillot,[8] Christine Poitou,[1,9] Jean-Michel Oppert,[9] Matthias Blüher,[5,6] Michael Stumvoll,[5,6] Geltrude Mingrone,[10,11] Séverine Ledoux,[3] Jean-Daniel Zucker,[1,2,12] Karine Clément,[1,2,9] and Judith Aron-Wisnewsky[1,2,9]

OBJECTIVE

Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) induces type 2 diabetes remission (DR) in 60% of patients at 1 year, yet long-term relapse occurs in half of these patients. Scoring methods to predict DR outcomes 1 year after surgery that include only baseline parameters cannot accurately predict 5-year DR (5y-DR). We aimed to develop a new score to better predict 5y-DR.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

We retrospectively included 175 RYGB patients with type 2 diabetes with 5-year follow-up. Using machine learning algorithms, we developed a scoring method, 5-year Advanced-Diabetes Remission (DiaRem) (5y-Ad-DiaRem), predicting longer-term DR postsurgery by integrating medical history, bioclinical data, and antidiabetic treatments. The scoring method was based on odds ratios and variables significantly different between groups. This score was further validated in three independent RYGB cohorts from three European countries.

RESULTS

Compared with 5y-DR patients, 5y-Relapse patients exhibited more severe type 2 diabetes at baseline, lost significantly less weight during the 1st year after RYGB, and regained more weight afterward. The 5y-Ad-DiaRem includes baseline (diabetes duration, number of antidiabetic treatments, and HbA_{1c}) and 1-year follow-up parameters (glycemia, number of antidiabetic treatments, remission status, 1st-year weight loss). The 5y-Ad-DiaRem was accurate (area under the receiver operating characteristic curve [AUROC], 90%; accuracy, 85%) at predicting 5y-DR, performed better than the DiaRem and Ad-DiaRem (AUROC, 81% and 84%; accuracy, 79% and 78%, respectively), and correctly reclassified 13 of 39 patients misclassified with the DiaRem. The 5y-Ad-DiaRem robustness was confirmed in the independent cohorts.

CONCLUSIONS

The 5y-Ad-DiaRem accurately predicts 5y-DR and appears relevant to identify patients at risk for relapse. Using this score could help personalize patient care after the 1st year post-RYGB to maximize weight loss, limit weight regains, and prevent relapse.

[1]Sorbonne Université, INSERM, NutriOmics team, Paris, France
[2]Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Integromics team, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[3]Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Explorations Fonctionnelles Department, Obesity Reference Center, Louis Mourrier Hospital, Colombes, France
[4]National Council for Research (CNR)–Institute for Systems Analysis and Computer Science (IASI), BioMatLab, Rome, Italy
[5]University of Leipzig, Department of Endocrinology and Nephrology, Leipzig, Germany
[6]Integrated Research and Treatment Center (IFB) Adiposity Diseases, University Medical Center, Leipzig, Germany
[7]Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Visceral Surgery Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[8]Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Visceral Surgery Department, Ambroise Paré Hospital, Paris, France
[9]Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Nutrition Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne Université, Paris, France
[10]Catholic University, Department of Internal Medicine, Rome, Italy
[11]King's College London, Department of Diabetes and Nutritional Sciences, London, U.K.
[12]Sorbonne Université, L'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Unité de Modélisation Mathématique et Informatique des Systèmes Complexes, UMMISCO, Bondy, France

Corresponding author: Judith Aron-Wisnewsky, judith.aron-wisnewsky@psl.aphp.fr.

Received 14 March 2018 and accepted 8 July 2018.

This article contains Supplementary Data online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1.

© 2018 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at http://www.diabetesjournals.org/content/license.

Bariatric surgery (BS) is recommended for patients with a BMI $\geq$40 kg/m^2 or $\geq$35 kg/m^2 when associated with comorbidities (1), induces major weight loss (2,3), improves glycemic control, and induces partial or complete diabetes remission (DR) (4). DR is defined by fasting plasma glucose (FPG) and HbA_{1c} normalization ($<$7 mmol/L and $<$6% [42 mmol/mol], respectively) without any glucose-lowering medication at 1 year post-BS (5).

BS is superior to intensive medical therapy (i.e., medication and/or lifestyle interventions alone [6,7]) in inducing DR (8,9), with 60–75% of post-Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) patients experiencing remission. Therefore, recent guidelines consider BS/metabolic surgery in the type 2 diabetes (T2D) treatment algorithm for obese patients with lower BMIs (i.e., BMI $\geq$30 kg/m^2 with poor glycemic control) (9,10). Experts thus anticipate a dramatic surge in the already large number of BS interventions worldwide (1).

Currently, there is a major concern in the mid- to long-term maintenance of glycemic control post-BS, because observational long-term follow-up studies and randomized controlled trials (8,11,12) indicate a decreased rate of DR over time. Nearly half of the patients experiencing DR at 1 year relapse 5 years post-RYGB, with a described mean DR rate of 30%. These relapses are frequently concomitant with weight regain and the deterioration of lipid homeostasis after 1 year (13). These observations signal the need to establish useful and clinically applicable tools to predict metabolic/BS outcomes (9), both in the short- and longer-term post-BS. Using these tools, we inform patients about what they can expect and adapt patient follow-up according to predicted trajectories.

Scoring systems to predict 1-year DR (1y-DR) generally combine clinical variables mostly related to diabetes severity (14–17). For example, the ABCD score (combining Age, BMI, C-peptide, and Duration of T2D) (15,18) predicts that patients with a score $>$6 will not enter 1y-DR; however, our team demonstrated that the ABCD score was less accurate than the Diabetes Remission (DiaRem) score (19). The DiaRem, based on preoperative age, HbA_{1c}, and the use of glucose-lowering treatments, has 84% predictive accuracy for DR 1 year post-RYGB, but its predictive accuracy is limited in the middle scoring zone (8–17) (19,20). We recently improved the DiaRem predictive performance by proposing the Advanced DiaRem (Ad-DiaRem) (21), which adds diabetes duration and the number of glucose-lowering agents, including new antidiabetic agents, and optimizes the weight of each item used in the DiaRem (21). The Ad-DiaRem, developed to predict 1y-DR post-RYGB, remains to be tested beyond 1 year of follow-up.

Only a limited number of studies have tested the DiaRem in cohorts with T2D beyond 1 year post-RYGB (22). In 400 patients with T2D, the DiaRem accurately predicted patients with nonremission after 1-year post-RYGB (i.e., all patients with a score $>$18), but its predictive performance was modest for longer-term DR (5–8 years). Only 50% of the patients with the lowest DiaRem score (0–2) exhibited DR after 8 years (23). When tested in another group, 20% of patients with scores $>$18 experienced 5-year DR (5y-DR), showing a poor predictive value even in high DiaRem scores (22). Another study with 31 patients with T2D monitored 10 years post-RYGB showed that 30% of patients with 5y-DR exhibited a DiaRem score falling into the "middle zone," further highlighting the insufficient predictive accuracy for long-term outcomes (24).

These collective findings prompted us to *1*) characterize factors involved in 5y-DR and T2D relapse post-RYGB, *2*) build an improved scoring system capable of identifying 5y-DR and non–5-year DR (5y-NDR), and *3*) examine the clinical relevance of this new established scoring system in independent cohorts.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Study Design and Participants

This study included a subselection of patients from our prospective BS cohort (Bariatric Surgery Cohort of Institute of Cardiometabolism and Nutrition [BARICAN], *N* = 2,229 patients) at the Pitié-Salpêtrière Hospital Nutrition Department (Paris, France), which is approved by CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés; No. 1222666) and the French Ministry of Research. All patients provided informed consent. They are part of several studies registered on clinicaltrials.gov (P050318 Les Comités de Protection des Personnes [CPP] approval: 24 November 2006, NCT01655017, NCT01454232). These patients met standard BS recommendations (25) and are monitored according to national and international guidelines.

In the current study, we focused solely on severely obese patients with T2D who underwent RYGB and had a mean follow-up of 5 years. We further restricted our analysis to patients with complete clinical data sets pre-BS and 3, 6, 12 months and 5 years (48–84 months) post-RYGB (*n* = 175) (Supplementary Fig. 1). In addition to the BARICAN cohort, we had access to three confirmation cohorts, which were composed of patients with T2D who underwent RYGB with 5 years of follow-up and for whom the data needed for score calculation was available. These cohorts consisted of 54 patients in France (Louis Mourier Hospital), 20 patients from a randomized controlled trial in Italy (Catholic University) (8), and 50 patients from Germany (Leipzig Hospital). Patients from all cohorts provided informed consent.

Bioclinical and Anthropomorphic Variables

The following data were collected for all patients at every time point, as described (21): the number of glucose-lowering agents, obesity-related comorbidities (hypertension, obstructive sleep apnea, and dyslipidemia), a complete list of treatments, diabetes duration (i.e., duration up to RYGB intervention), blood tests, including lipid panels, liver enzymes, and glucose control (at baseline after a 12-h overnight fast), body composition (total, trunk and limb-fat mass, fat-free mass) evaluated by body DEXA scan (Hologic Discovery, West Bedford, MA), as previously described (26), and depression and anxiety questionnaires (Hospital Anxiety and Depression Scale [27] and Beck Depression Inventory [28]). Weight loss was calculated at each time point using the following formula: (postoperative body weight − preoperative body weight)/preoperative body weight. We used the same approach to quantify body composition changes (in kg and percentages), HbA_{1c}, and fasting glycemia. We calculated the DiaRem (20) and Ad-DiaRem (21) for these patients.

Using Machine Learning to Devise the 5y-Ad-DiaRem

Using previously described methods (21), we applied an original machine learning methodology (29) to establish

the 5y-Ad-DiaRem. We aimed to find *1*) the most relevant predictive variables, *2*) optimal thresholds per selected variable (i.e., [4.8_5.3_5.8] for the 1-year fasting glycemia) to construct bins (intervals between two thresholds), and *3*) the subscores associated with each bin of patients. An optimal solution occurs if simultaneously learned interpretable binning is mapped to a class variable (5y-DR or NDR) and the weights associated with these bins contribute to the score. We applied a novel statistical machine learning approach called "Fully Corrective Binning" (29). Herein, the problem to learn a score was formulated as a feature selection task, where splitting a bin equates to adding a feature into a model and merging two bins results in deleting a feature from this model. This approach aims to compromise the trade-off between accuracy and sparsity (i.e., the number of bins). The Youden (30) method was used to calculate the thresholds.

Statistical Analyses

Continuous variables are expressed as mean ± SD and categorical variables as numbers (percentages). Baseline comparisons were performed by ANCOVA with the effect of sex and age as covariates. Multivariate logistic regression was performed to estimate odds ratios for the potential predictors of 5-year relapse and/or nonremission. Continuous data of patients in nonremission throughout the follow-up were compared using the Wilcoxon signed rank test. Categorical data were analyzed using χ^2 tests for trends.

To build the 5y-Ad-DiaRem, the missing data were imputed by the median of each variable (29). Analyses were conducted using R 3.3.3 software (www.r-project.org). *P* values were considered significant when <0.05.

RESULTS

Long-term Follow-up of Patients With T2D Post-RYGB

Our test cohort included 175 patients with T2D whose characteristics are summarized in Table 1. As shown in Fig. 1*A*, 61% of severely obese patients with T2D experienced DR (partial [PDR] or complete remission [CDR]) at 1-year post-RYGB. After a mean 5.1 ± 0.7 years of follow-up, DR prevalence decreased to 54% (5y-DR). Thus, 25% of 1y-DR patients (n = 27) relapsed at 5 years post-RYGB (5y-Relapse). In addition, 54 patients (31%) never displayed DR throughout the follow-up (5y-NDR), and 15 patients (22%) who remained with T2D at 1y-NDR further experienced 5y-DR.

We examined patients' bioclinical differences among the three different trajectories: *1*) 5y-NDR, *2*) 5y-Relapse, and *3*) 5y-DR (PDR and CDR). Compared with 5y-NDR, 5y-Relapse patients (Table 1) and 5y-DR patients had similar baseline characteristics, except they displayed a less severe degree of T2D disease: shorter diabetes duration, fewer glucose-lowering agents, fewer insulin therapy requirements, and better T2D control (i.e., HbA_{1c} near the targeted goal of $<$7% [53 mmol/mol]). At baseline, more patients undergoing 5y-remission or later relapse were solely on metformin. By contrast, the use of glucagon-like peptide 1 analogs increased across the three trajectory groups during the follow-up; however, this reflected more severe T2D because patients received multiple glucose-lowering agents (Table 1). The 5y-DR patients were more likely to be women and heavier at baseline, with increased total fat mass but lower trunk fat mass, thus displaying a better body composition. Noteworthy, 27% of patients were taking psychotropic drugs at baseline; however, between trajectory groups, there were no differences in the number of patients treated with these drugs or in the mean prescribed treatment number. Likewise, no difference was seen in scores on the Hospital Anxiety and Depression Scale or Beck Depression Inventory questionnaires (Supplementary Fig. 2 and Supplementary Table 1). These results suggest that depression scores and treatment were not involved in diabetes outcomes post-RYGB.

Lack of Accuracy of Current Scores to Predict 5y-DR

The DiaRem and Ad-DiaRem (20,21) scores' mean values were higher in patients with 5y-NDR than those of 5y-Relapse or 5y-DR patients. As shown on Fig. 1*B* and Supplementary Fig. 3*A*, both scores were unable to properly separate patients' trajectories, displaying a large overlap between 5y-DR, 5y-Relapse, and 5y-NDR patients, especially for scores in the "middle zone" (8–17). Most 5y-Relapse patients had Ad-DiaRem scores $<$10, as expected, because they experienced 1y-DR. Importantly, whereas we confirmed that the DiaRem and Ad-DiaRem performed well at predicting 1-year post-RYGB DR, they failed to accurately predict 5y-DR. The DiaRem and the Ad-DiaRem displayed nonsignificantly different accuracies (79% and 78%, respectively) and areas under the receiver operating characteristic curve (AUROC) (81% and 84%, respectively) at predicting 5y-DR (Fig. 1*C* and Supplementary Table 2). Interestingly, although the Ad-DiaRem was inefficient at properly separating 5y-DR and 5y-Relapse patients, it was robust at classifying patients in 5y-NDR, because nearly all the patients with a score ≥15 remained with T2D at 5 years (Fig. 1*B*).

Body Composition and Glucose Control at 1 Year Are Discriminant for Long-term DR

Because current scores only combining baseline variables were insufficient to accurately predict 5y-DR, we examined the variations of bioclinical variables during the 1st year postsurgery to identify the most discriminant factors between the three trajectory groups (5y-NDR, 5y-Relapse, and 5y-DR). Although 5y-DR patients were heavier at baseline, they lost significantly more weight, total fat, and trunk fat mass at 6 and 12 months post-RYGB compared with 5y-NDR patients (Fig. 1*D*, Table 1, and Supplementary Fig. 3*B*). 5y-DR patients lost more limb fat mass and gained more limb fat-free mass (relatively to body weight), suggesting improved body composition. Contrarily, 5y-Relapse patients lost less weight and less total, limb fat, and trunk fat compared with 5y-DR patients (adjusted for age and sex). Losing less weight during the 1st year was more associated with being in 5y-Relapse compared with 5y-DR (odds ratio [OR] 2.66, $P < 0.05$), but not to 5y-NDR (OR 0.63, $P = 0.13$). Whereas 5y-DR and 5y-NDR had limited but significant body weight regains between 1 and 5 years post-RYGB (+2.5% each, $P < 0.05$), 5y-Relapse patients displayed a significant and more pronounced weight regain over the same period (+8%, $P < 0.001$), including regaining fat mass, which resulted in patients reaching their baseline percentage fat-mass level ($P < 0.05$).

We also observed that glucose control during the 1st year was associated with 5y-DR post-RYGB. Although the three

Table 1—Baseline characteristics of our BARICAN cohort (test cohort)

	Patient T2D status at 5 years after RYGB				
	5y-DR *n* = 94	5y-Relapse *n* = 27	5y-NDR *n* = 54	*P*	Adjusted *P*
Before surgery					
Male, *n* (%)	19 (20.2)	7 (25.9)	13 (24.1)	0.76*	—
Age (years)	46.5 ± 11.0	46.3 ± 8.6	52.4 ± 8.8	0.006	<0.001
Body weight (kg)	132.4 ± 23.8	127.5 ± 15.2	123.5 ± 21.0	0.13	0.09
BMI (kg/m^2)	48.7 ± 7.6	46.0 ± 6.4	45.7 ± 7.3	0.09	0.08
Body composition					
Fat mass (%)	49.2 ± 5.0	46.8 ± 5.5	46.9 ± 5	0.05	0.004
Fat-free mass (%)	48.7 ± 4.8	51.0 ± 5.4	50.8 ± 4.9	0.07	0.005
Android/gynoid fat mass ratio	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.6	0.08	0.046
Diabetes condition					
T2D duration (years)	3.5 ± 4.1	5.1 ± 4.0	12.4 ± 6.8	<0.001	<0.001
Number of antidiabetic drugs, *n*	1.1 ± 1.1	1.8 ± 0.8	2.6 ± 1.0	<0.001	<0.001
Number of patients under					
Metformin only, *n* (%)	29 (30.9)	6 (22.2)	3 (5.6)	0.01*	—
Glucagon-like peptide 1 analogs, *n* (%)	3 (3.2)	4 (14.8)	13 (24.1)	0.002*	—
Sulfamides, *n* (%)	0 (0)	1 (3.7)	10 (18.5)	<0.001*	—
Glitazones, *n* (%)	7 (7.4)	0 (0)	3 (5.6)	0.37*	—
Patients requiring insulin, *n* (%)	6 (6.4)	4 (14.8)	35 (64.8)	<0.001*	—
Fasting glycemia (mmol/L)	7.4 ± 2.1	7.8 ± 2.8	8.8 ± 3.2	0.03†	0.03†
HbA_{1c}, %	7.0 ± 1.1	7.2 ± 1.3	8.6 ± 1.9	<0.001†	<0.001†
HbA_{1c}, (mmol/mol)	53 ± 12	55 ± 14	70 ± 21	<0.001†	<0.001†
Patients with HbA_{1c} <7%, *n* (%)	55 (58.5)	16 (59.3)	6 (11.1)	<0.001*	—
Diabetes remission scores					
DiaRem (20)	4.9 ± 3.5	7.1 ± 6.2	14.1 ± 5	<0.001	<0.001
Ad-DiaRem (21)	6.5 ± 3.6	8.0 ± 4.7	15.1 ± 3.5	<0.001	<0.001
DiaBetter (42)	2.8 ± 2.1	3.3 ± 2.6	6.6 ± 2.4	<0.001	<0.001
Comorbidities					
Patients with hypertension, *n* (%)	63 (67.7)	16 (59.3)	45 (84.9)	0.03*	—
Number of antihypertension drugs, *n* (%)	1.1 ± 1.1	0.9 ± 1.1	1.5 ± 1.0	0.09	0.04
Patients with dyslipidemia, *n* (%)	78 (83.0)	23 (88.5)	48 (88.9)	0.56*	—
Antidyslipidemia drugs, *n*	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.7 ± 0.4	0.0001	<0.001
Patients with sleep apnea, *n* (%)	64 (68.1)	18 (66.7)	42 (77.8)	0.43*	—
Body composition changes 1 year post-RYGB					
Body weight (%)	−29.3 ± 7.0	−22.7 ± 8.0	−24.9 ± 7.0	<0.001	<0.001
% loss of kg fat mass	−42.0 ± 11.5	−33.3 ± 11.6	−36.8 ± 11.5	0.01	0.01
% loss of kg fat-free mass	−15.0 ± 5.4	−12.1 ± 7.2	−13.0 ± 5.8	0.1	0.09
% gain of initial fat-free mass	18.8 ± 9.1	12.9 ± 7.1	14.8 ± 7.7	0.01	0.01
% loss of % limbs fat mass	−12.5 ± 13.3	−5.1 ± 11.8	−11.5 ± 10.8	0.1	0.1
% gain of % limbs fat-free mass	23.4 ± 13.1	17.5 ± 9.4	16.1 ± 11.0	0.01	0.01
% loss of % trunk fat mass	−47.6 ± 13.1	−40.4 ± 13.8	−41.3 ± 13.2	0.04	0.04

The three trajectories (5y-NDR, 5y-Relapse, and 5y-DR) after RYGB were compared at baseline according to participants' 5y-DR outcomes. Variables are presented as mean ± SD or as *n* (%), and *P* values are shown before and after adjustment for age and sex. The predictive scores were computed as specified in the original publications (20,21,38). Body composition changes during the 1st year were calculated as follows: [(1-year value) − (baseline value)]/(baseline value) × 100. *χ^2 test *P* value results for categorical variables. †The number of antidiabetic medication was included in the regression model.

groups improved their T2D, 1-year HbA_{1c} and 1-year FPG values were associated with 5y-NDR (OR 3.63 [$P < 0.001$] and 5.64 [$P < 0.001$]) compared with 5y-DR, respectively) (Table 2 and Supplementary Table 3). However, these clinical variables were not associated with T2D relapse. As expected, 1y-DR status also influenced the 5-year status: being in PDR at 1-year was a risk factor for T2D relapse (OR 5.26, 95% CI 2.1–14.2, $P < 0.001$); likewise, most of the 1y-NDR patients at 1-year remained NDR at 5 years (OR 9.80, 95% CI 4.8–21.1, $P < 0.001$).

Predicting 5y-DR With the 5y-Ad-DiaRem

To develop our new clinical score, for subsequent use in routine care, we selected the most easily accessible clinical variables among those that significantly differed between the three groups at baseline or 1-year post-RYGB, based on their OR values for being placed in the 5y-Relapse or 5y-NDR groups with 5y-DR as reference (Table 2 and Supplementary Table 3). Hence, the following variables were included: baseline diabetes duration (OR 1.48 [5y-Relapse vs. 5y-DR] and OR 6.73 [5y-NDR vs. 5y-DR]), baseline number of glucose-lowering agents (OR 1.85 and 4.98), baseline HbA_{1c} (OR 1.19 and 6.69), 1-year remission status, 1-year FPG (OR 1.16 and 1.95), 1-year number of glucose-lowering agents, and weight loss percentage from baseline to 1 year. Furthermore, random forest analysis evaluated the effect of each of those variables

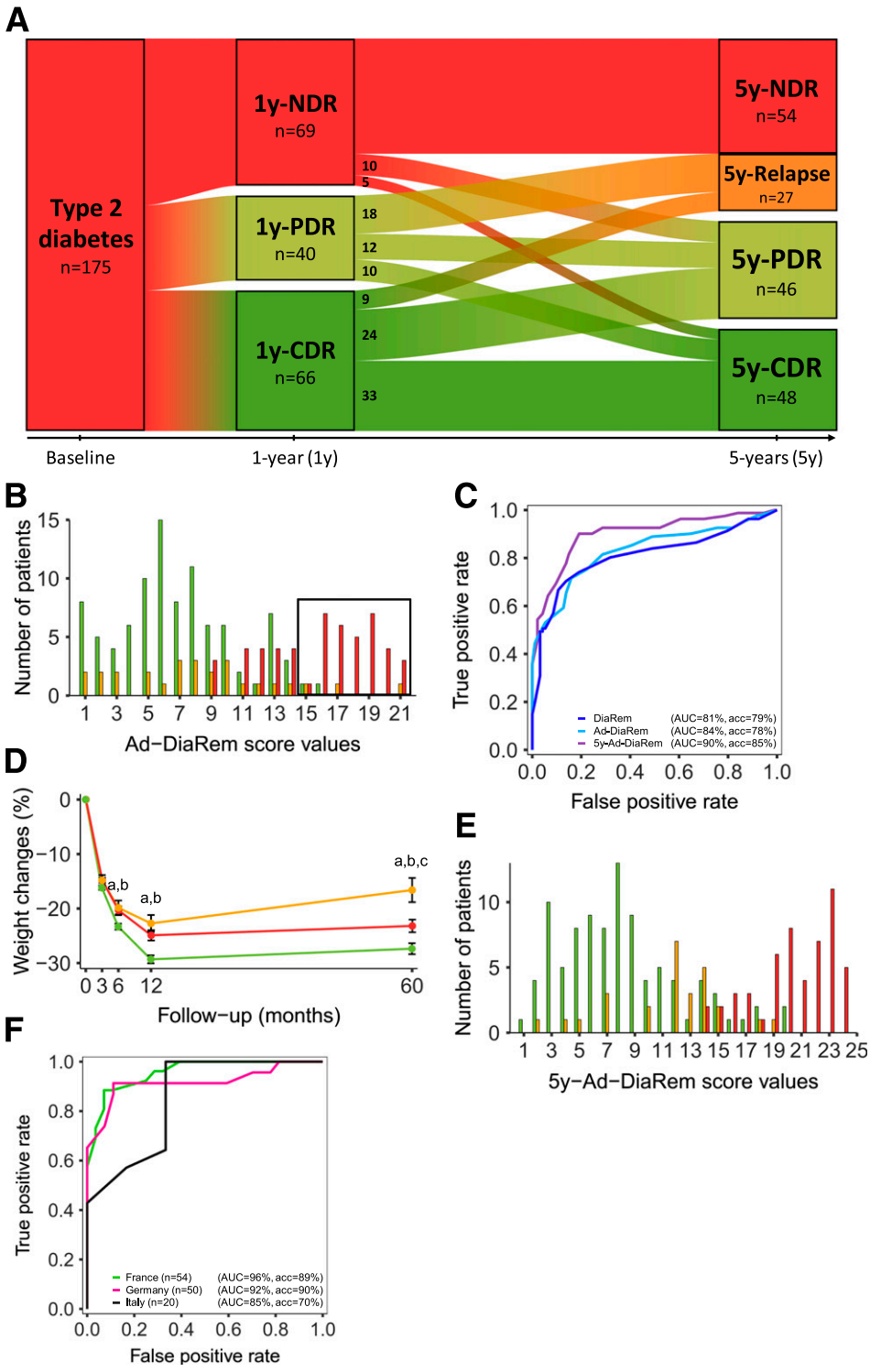


Figure 1—Evolution of T2D status throughout the follow-up in the test cohort, Ad-DiaRem patients distribution, and development of the 5y-Ad-DiaRem scores in the test cohort (n = 175) and three validation cohorts from France (n = 54), Italy (n = 20), and Germany (n = 50. *A*: Evolution of the T2D status in the 175 patients from the test cohort, before, 1 year, and 5 years after RYGB. DR was defined according to American Diabetes Association criteria (5). Patients were initially considered exhibiting T2D if they had HbA_{1c} ≥6.5% (≥48 mmol/mol), FPG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L) or ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) 2 h after ingesting 75 g of glucose during an oral glucose tolerance test, or if they were taking any anti-T2D medication. After RYGB, PDR was defined as HbA_{1c} <6.5% (<48 mmol/mol), FPG <7.0 mmol/L without the need of glucose-lowering agents at 1 year; CDR as HbA_{1c} <6.0% (<42 mmol/mol), FPG <5.6 mmol/L without glucose-lowering agents at 1 year. Patients who did not fit in either PDR or CDR were considered in NDR. *B*: Distribution of the 175 patients in the test cohort according to their Ad-DiaRem scores. The black border represents the zone where the Ad-DiaRem is ≥15, in which most patients are accurately predicted to be in 5y-NDR. *C*: ROC curves evaluating the performance of the DiaRem, the Ad-DiaRem and the 5y-Ad-DiaRem in the test cohort, to separate patients in 5y-DR from those in nonremission 5 years after RYGB. *D*: Weight loss dynamics during the follow-up. *E*: Distribution of the 175 patients in the test cohort according to their 5y-Ad-DiaRem score values. *F*: ROC curves evaluating the performance of the 5y-Ad-DiaRem in the three validation cohorts to separate patients in 5y-DR from those in NDR 5 years after RYGB. acc, accuracy; AUC, area under the curve. In panels *A*, *B*, *D*,

Table 2—Standardized ORs evaluating the risk of undergoing 5y-Relapse and/or remain in nonremission

	Risk of 5y-Relapse compared with 5y-DR*			Risk of 5y-NDR compared with 5y-Relapse*			Risk of 5y-NDR compared with 5y-DR*		
	OR	95% CI	*P*	OR	95% CI	*P*	OR	95% CI	*P*
Baseline variables									
Fasting glucose (mmol/L)	1.16	0.75–1.74	0.61	1.41	0.83–2.55	0.31	1.95	1.34–2.95	0.002
HbA_{1c} (%)	1.19	0.78–1.79	0.53	4.88	2.09–13.79	0.004	6.69	3.5–14.44	<0.001
Number of anti-T2D treatments	1.85	1.19–2.96	0.04	3.51	1.85–7.65	0.002	4.98	2.98–9.13	<0.001
Insulin usage (yes/no)†	2.57	0.61–9.85	0.30	13.69	4.00–61.98	<0.001	47.81	15.57–187.96	<0.001
Age (years)	0.97	0.63–1.50	0.96	2.06	1.26–3.58	0.02	1.89	1.30–2.85	0.004
T2D duration (years)	1.48	0.94–2.35	0.18	5.32	2.32–15.24	0.002	6.73	3.66–13.93	<0.001
Sex (male/female)†	1.39	0.49–3.70	0.62	0.79	0.26–2.48	0.81	1.22	0.52–2.80	0.70
Kinetic variables during the 1st year‡									
Weight lost (% baseline)	2.66	1.62–4.66	0.01	0.63	0.37–1.03	0.13	1.72	1.18–2.60	0.01
Fat mass lost (% baseline)	2.23	1.25–4.33	0.04	0.61	0.33–1.06	0.15	1.31	0.89–1.97	0.23
Fat-free mass lost (% baseline)	0.42	0.21–0.76	0.04	1.48	0.87–2.65	0.24	0.64	0.42–0.95	0.05
Trunk fat mass lost (% baseline)	0.75	0.45–1.23	0.37	1.03	0.59–1.80	0.97	0.77	0.51–1.14	0.24
1-year variables									
Fasting glycemia (mmol/L)	1.28	0.82–1.97	0.37	2.17	1.16–4.75	0.07	2.40	1.60–3.83	<0.001
HbA_{1c} (%)	1.01	0.64–1.56	1.00	5.64	2.40–16.87	0.002	3.63	2.25–6.31	<0.001
Number of anti-T2D treatments	—	—	—	—	—	—	20.50	(8.1–72.04)	<0.001
Scores†									
DiaRem (20)	1.11	1.01–1.22	0.06	1.26	1.14–1.43	<0.001	1.54	1.36–1.81	<0.001
Ad-DiaRem (21)	1.12	1–1.27	0.12	1.51	1.28–1.87	<0.001	1.84	1.55–2.32	<0.001
5y-Ad-DiaRem	1.21	1.09–1.35	0.01	3.21	1.89–8.53	<0.001	1.94	1.57–2.63	<0.001

The variables were standardized using the following formula: $z_i = (x_i - \mu)/\sigma$ where μ represents the variable's mean and σ its SD. Sex and age were included in the regression model. See Supplementary Table 3 for the nonstandardized version of these ORs. *The group of patients was used as the reference. †Nonstandardized ORs. ‡Evolutions during the 1st year were calculated using the following formula: [(1-year value) − (baseline value)]/(baseline value) × 100.

in 5y-DR (Supplementary Fig. 4), the most important of which were diabetes duration and weight loss amount.

We then applied machine learning methods to optimize the score (31). As previously described (21), we applied the Fully Corrective Binning approach to attribute the optimal intervals and weight for each variable. This approach led us to identify the optimal score for predicting 5y-DR, called "5y-Ad-DiaRem" that is to be calculated at 1-year postsurgery (Table 3). An online tool allowing easy calculation of the score can be found at http://5y-Ad-DiaRem.nutriomics.org. Patients' repartition according to their scoring is shown in Fig. 1*E*. The 5y-Ad-DiaRem displayed a better negative predictive value (90% vs. 82%) and positive predictive value (80% vs. 67%) than the DiaRem and reassigned 13 of 39 patients misclassified with the DiaRem (i.e., score ≥7 while undergoing 5y-DR, or a <7 while being in 5y-NDR). Thus, the 5y-Ad-DiaRem displayed increased accuracy (85% vs. 79%) and sensitivity (90% vs. 72%), but the specificity remained unchanged compared with the DiaRem (Supplementary Table 2). Importantly, the 5y-Ad-DiaRem had very good accuracy (>90%) for scores ≤11 to predict long-term remission and >18 to predict long-term nonremission.

To evaluate the relevance of the 5y-Ad-DiaRem in a wide range of patients reflecting routine clinical care in different European countries, we tested the score's validity in three independent cohorts whose characteristics are summarized in Supplementary Tables 4–6. Whereas, the French cohort was similar to the original BARICAN cohort, the German cohort was older and more obese, and the Italian cohort was younger yet consisted of patients with more severe T2D who were mostly men. In the French confirmation cohort, the 5y-Ad-DiaRem performed better than the DiaRem and Ad-DiaRem in predicting 5y-DR (accuracy 89%, specificity 88%, sensitivity 89%, and AUROC 90%) (Fig. 1*F*, Supplementary Fig. 5*A*, and Supplementary Table 2). In the other two independent cohorts, the accuracy and AUROC (70% and 85% in the Italian cohort and 90% and 91% in the German cohort, respectively) to predict long-term remission were excellent and confirmed the robustness of our new score in a wide range of BMI and T2D severity stages (Supplementary Fig. 5*B* and *C* and Supplementary Table 2).

Clinical Relevance of the Scoring System for Relapse and Nonremission Patients

Whereas the 5y-Ad-DiaRem accurately predicts longer-term DR post-RYGB, we examined its clinical relevance for patients predicted to remain T2D or to relapse at 5 years postsurgery. As displayed in Fig. 1*E*, most of the 5y-Relapse patients were correctly classified, with a score >11 (i.e., the fixed 5y-DR threshold). Yet, eight patients who further

and *E*, green represents patients in 5y-DR; orange, those who relapsed after a transient remission; and red, those who remained with T2D during the post-RYGB follow-up. Panels *A* and *E* represent the number of patients for each value of the score (Ad-DiaRem in *A* and 5y-Ad-DiaRem in *E*). In panel *D*, the letter a means statistical difference ($P < 0.05$) between 5y-DR and 5y-NDR, b between 5y-DR and 5y-Relapse, and c between 5y-NDR and 5y-Relapse.

Table 3—5y-Ad-DiaRem scoring system

	Values
Preoperative prediction factors	
T2D duration (years)	
<1	0
[1; 3[	1
[3; 5[	2
[5; 7[	3
≥7	4
Number of antidiabetic medications*	
0	0
1	1
2	3
≥3	4
HbA_{1c} (%)†	
<6.3	0
[6.3; 6.9[	1
≥6.9	3
Postoperative (1-year) prediction factors	
Number of antidiabetic medication*	
0	0
1	1
≥2	4
Fasting blood glucose (mmol/L)	
<4.8	0
[4.8; 5.3[	1
[5.3; 5.8[	2
≥5.8	3
Body weight lost from baseline (%)‡	
< −34%	0
[−34; −25[%	1
[−25; −20[%	2
≥ −20%	3
1-year remission status§	
DR	0
PDR	3
NDR	5
Overall score (sum of the 7 factors)	0–26
≤11 predicts long-term remission	
≥18 predicts long-term nonremission	

The 5y-Ad-DiaRem can be easily computed using an online tool accessible on our website (http://5y-Ad-DiaRem.nutriomics.org). Based on clinical values, the tool determines the score and gives information about the predicted outcome. "[ ]" includes the value, whereas "[[" does not. *Includes all antidiabetic treatments, regardless of pharmacological class (insulin included). †HbA_{1c} values in mmol/mol are as follows: 6.3% is equal to 45 mmol/mol, [6.3; 6.9[% = [45; 52[, and 6.9% represents 52 mmol/mol. ‡The weight loss during the 1st year is calculated using the following formula: [(1-year body weight) − (baseline body weight)]/(baseline body weight) × 100. §DR was defined according to American Diabetes Association criteria (5).

relapsed had a score <11 and thus were misclassified. Interestingly, compared with 5y-DR patients, these eight patients had a well-controlled diabetes at baseline (i.e., 100% with HbA_{1c} levels on target at <7% [<53 mmol/mol] vs. 65% for the 5y-DR), but they lost less weight than 5y-DR patients during the 1st year (−25% vs. −30%), approaching statistical significance (P = 0.09). Although classified as 5y-Relapse based on biological threshold, five of these eight patients (62%) were free of antidiabetic medications at 5 years post-RYGB. By contrast, the 19 well-classified 5y-Relapse patients (5y-Ad-DiaRem >11) displayed more severe diabetes at baseline (i.e., mean Ad-DiaRem value [9.4 vs. 3.9], $P < 0.001$) and a reduced, but statistically nonsignificant, weight loss (−21% vs. −25%) compared with the 8 relapse patients with a score <11. At 1 year, those 19 patients were mostly PDR (84%), thus with higher fasting glucose and HbA_{1c} compared with relapse patients with a score ≤11 who were mostly (75%) in complete DR. Importantly, although they experienced relapse, most patients received oral glucose-lowering agents compared with their previous regimens involving insulin therapy, showing the beneficial effects of RYGB. However, insulin therapy was restarted in two patients in this group.

Examining the 5y-NDR group (n = 54), 81% of the patients were well classified with a 5y-Ad-DiaRem score ≥18, and 100% were >11 (i.e., the fixed 5y-DR threshold) (Fig. 1*E*). T2D worsened in 30% (n = 16) of the 5y-NDR group at 5 years compared with baseline (as documented with higher HbA_{1c} values). These patients had a high mean 5y-Ad-DiaRem of 20. Importantly, the other patients of the NDR group (n = 38) improved their metabolic condition, although they remained obese and with T2D (Supplementary Table 3). Their BMI decreased by 10 kg/m^2 along with improved body composition at 1 year. They subsequently regained a nonsignificant amount of fat mass during the rest of the follow-up. Their diabetes control improved, as seen by reaching a mean HbA_{1c} of 7.6% (60 mmol/mol) concomitantly with a significant reduction in the number of glucose-lowering agents and a reduction in insulin therapy (i.e., 35 patients were on insulin therapy at baseline vs. 19 at 1 year and 15 at 5 years). Interestingly, the type and number of glucose-lowering agents was not significantly different from 1 to 5 years post-RYGB, suggesting that improvement occurred early and further stabilized. The HbA_{1c} goal of <7% (53 mmol/mol) was achieved in 34 of 54 patients 1 year post-RYGB, which later decreased to 18 patients at 5 years. These NDR patients also improved their liver functions (alanine aminotransferase and γ-glutamyl transferase), lipid values (triglycerides and HDL-cholesterol), despite a reduction in antilipid drugs, and improved their blood pressure as seen by a reduction in antihypertensive drugs.

Interestingly, 15 patients (21%) classified as NDR at 1 year experienced DR at 5 years. These patients were well classified by the Ad-DiaRem, with a score of 8 (thus, below the cutoff of 10 predicting 1y-DR) (21). They exhibited a remarkable weight loss response, because they lost the same amount as 5y-DR patients both at 1 and 5 years.

CONCLUSIONS

Here, we propose the 5y-Ad-DiaRem, a new score easily usable in routine care, to predict longer-term (5-year) diabetes status post-RYGB. This score displays

a 90% accuracy to predict 5y-DR (threshold ≤11). The 5y-Ad-DiaRem accurately reclassified 13 patients compared with the DiaRem (out of 39 errors) and 12 compared with the Ad-DiaRem (out of 38). The 5y-Ad-DiaRem predictive relevance was confirmed in three independent cohorts from different countries, including a wide range of age and stages of T2D severity before RYGB, thus suggesting its robustness. The use of machine learning methods together with the selection of features by physicians has again (21) displayed its superiority compared with clinical experience (20). Although RYGB enables long-term T2D improvement in most patients, some undergo T2D relapse after 1 year, which is associated with lower weight loss during the 1st year and weight regain afterward, a clinical condition that could be targeted for intervention.

Whereas an abundant literature (8,10,11) demonstrates the efficiency of BS in inducing 1y-DR, studies now mention T2D relapse (8,13,32–34) afterward. Therefore, it becomes crucial to provide accurate mid- to long-term predictors to precisely adapt personalized patient pathways (35). As such, patients predicted to remain T2D would probably benefit from a rigorous follow-up with a specialized endocrinologist or nutritionist. Alternatively, patients with predicted remission could benefit from general practitioner or specialized nurse counseling (36). This personalized strategy might impact health care costs and patients' quality of life. Previous studies examining DR and relapse mostly focused on bariatric cohorts with a relatively small sample size in RCTs (<30 operated-on patients) (8,37) or similar sample sizes to ours but on specific subgroups (13). For instance, Arterburn et al. (38) focused on a population of veterans who were mostly males with a higher prevalence of poor glycemic control than the usual bariatric population. Population characteristic differences could eventually explain the wide range of observed relapse rates, going from 17% (13) to 35% of patients undergoing 1y-DR (8,33). Another recent study with 2–12 years post-RYGB follow-up assessed T2D remission rates and showed a decrease from 75 to 51% between years 2 and 12, thus showing decreased beneficial effects over time (39).

Our interest in developing this new 5y-DR prediction score lies in the modest accuracy to predict longer-term DR with previously described scores (15,20), which were constructed to predict 1y-DR (0.78 for both the DiaRem and the Ad-DiaRem) (20,21). Indeed, whereas DiaRem correctly predicted 5y-DR, patients with the higher scores still underwent 5y-DR, suggesting a poor specificity (22). In another cohort examined at 2 and 10 years post-RYGB, low DiaRem scores reasonably predicted 5y-DR. However, a third of their patients fell into the score middle zone (8–17) where the DiaRem displays its poorest accuracy. This results in a 50% chance of patients being misclassified (24). Our current study is in agreement with this limited accuracy of the DiaRem for 5-year prediction.

The ABCD score proved interesting to predict 5y-DR (40), although the predictive accuracy was not calculated. In addition, C-peptide measurements used in this algorithm are expensive and not widely performed in routine care, preventing its generalization. Compared with our 5y-Ad-DiaRem, the lack of accuracy of the DiaRem might originate from the weights that were optimized locally and separately for each variable, whereas here, machine learning methods found a global optimum weighting (29).

Interestingly, the Ad-DiaRem (21) precisely predicted 5y-NDR (i.e., all patients with a score ≥15), yet did not perform well to predict 5y-Relapse. By contrast, the 5y-Ad-DiaRem provided an optimal separation between patients with 5y-DR, 5y-NDR, and 5y-Relapse. The 5y-Ad-DiaRem partly relies on well-known presurgical parameters associated with DR. It is confirmed that the severity of T2D (i.e., HbA_{1c} [33], the number and type of glucose-lowering agents) and its duration (15,21,33), which are key components of the DiaRem (20), ABCD score (15), Ad-DiaRem (21), and DiaBetter (41), are critical to predict 1y-DR. Diabetes duration is also associated with 2-year DR (15,40,41). However, the use of weight loss and remission status at 1 year improved the predictive value of 5y-DR.

The importance of weight loss during the 1st year has already been associated with 1y-DR (42) and, interestingly, with 5y-DR (22,32,33,41), yet was never included in a predictive score. Furthermore, our current random forest analysis emphasizes the importance of weight loss in long-term remission (Supplementary Fig. 4). A previous study (13) found a 17% prevalence of relapse in a cohort similar to ours. However, their patients lost more weight (despite having similar baseline BMI), which could eventually explain their lower rate of diabetes relapse than that observed in our study. Here, we found not only that 1-year weight loss was significantly different among our three trajectory groups but also that the long-term weight regain between 1 and 5 years (+8%) was associated with higher risk of relapse, as previously seen (13,22,33). Patients who had stable weight in the long-term remained in their original status (i.e., 5y-DR or 5y-NDR), and relapse was associated with increased fat mass at 5 years compared with both 5y-DR and 5y-NDR. These observations underline that weight management is key to maintaining T2D remission.

Noteworthy, our results are in line with several studies that observed a weight regain in their cohort (39,43), yet the link with diabetes relapse was not assessed in those studies. By contrast, another RCT (44) monitoring patients for 2 years post-RYGB confirmed that weight stabilization after the 1-year mark enabled the maintenance of the proportion of patients achieving DR. Importantly, diabetes control (HbA_{1c}, DR status, and the number of antidiabetic drugs) at 1 year was a major predictive factor of longer-term outcomes in our study. Patients who further relapsed mostly exhibited partial DR at 1 year, confirming previous results (33) and suggesting the need to optimize T2D control during the 1st year.

Using the Youden method (30), the 5y-Ad-DiaRem threshold for 5y-DR was determined as a score of ≤11, whereas the cutoff for persistent T2D in the longer-term was ≥18. Importantly, 96% of patients with a score ≤11 were free of antidiabetic medication at 5 years compared with only 47% of patients with a score >11 ($P < 0.001$). Whereas some patients remained with T2D, we show that they generally improved further diabetes control post-RYGB (8,13). However, a small portion of our cohort only exhibited relatively little improvement or even worsened after RYGB.

The strength of our study lies in the development of this new score evaluated in obese T2D patients, representative

of usual bariatric cohorts with a myriad of phenotypes, whom were monitored for 5 years. The relevance of the 5y-Ad-DiaRem was confirmed in three independent RYGB cohorts from different countries and, most importantly, with different stages of T2D severity, yet all operated on with RYGB, suggesting its robustness in every clinical setting. Although the number of patients exhibiting diabetes relapse is low, it is concordant with published data (8,13,32–34). The 5y-Ad-DiaRem should now be validated in patients with lower BMI (30–35 kg/m^2), because literature demonstrates that BS also enables DR in this population and is associated with weight loss (45).

We acknowledge a few limitations. For score development purposes, the test cohort included 175 patients who had not missed any of the follow-up time points during the 1st year. The 5y-Ad-DiaRem should be further evaluated in an increased number of patients lacking a full 1-year follow-up. Loss of patients to follow-up remains a major issue in the bariatric setting, which can reach 50% of patients at 5 years (46), and has been associated with poor weight loss outcomes. Despite this limitation, the 5y-Ad-DiaRem appeared robust when tested in three independent cohorts from different European countries, yet these were all Caucasian populations. Further validation in other ethnic groups will be of interest. Despite this, the current literature, including Africans Americans, Caucasians, or different Asian ethnic groups, displays no general effect of ethnicity in T2D remission after BS (47,48).

Conclusion

The 5y-Ad-DiaRem, which combines preoperative data with weight loss trajectory and diabetes reoccurrence variables obtained 1 year post-RYGB, is relevant to predict 5y-DR in routine care. Although some patients remained in NDR, they still improved their clinical conditions, as previously seen (8,13). We propose to use the 5y-Ad-DiaRem score as an easily integrated tool to identify patients at risk for longer-term relapse during their 1-year follow-up assessments to propose strategies targeting optimized weight reduction and maintenance to maximize the length of their remission. For example, increasing physical activity should be tested to evaluate whether it could reduce T2D relapse as already seen in the reduced incidence of T2D in glucose-intolerant patients (49). Eventually, patients identified with the 5y-Ad-DiaRem to remain in long-term NDR could also be proposed add-on strategies to further improve their diabetes control and prevent long-term complications. For example, restrictive dietary interventions could be proposed because they were shown to induce T2D remission along with antidiabetic drugs cessation outside the bariatric setting (50). These add-on therapies should be evaluated in future studies, and in this context, dedicated prospective lifestyle interventions should test patient metabolic benefits.

Acknowledgments. The authors thank Dr. Raluca Pais and Dr. Mihaela Docan for seeing some of the patients, Valentine Lemoine (Institute of Cardiometabolism and Nutrition) for patient follow-up, Dr. Florence Marchelli (Centre de Recherche en Nutrition Humaine, Ile-de-France, France) for data management, and Rohia Alili (Centre de Recherche en Nutrition Humaine, Ile-de-France, France) for her contribution to biobanking, as well as the Institute of Cardiometabolism and Nutrition Biology Resource Center members. Flavien Jacques (INSERM) developed the website for easy 5y-Ad-DiaRem score calculation in clinical routine. Tim Swartz (Institute of Cardiometabolism and Nutrition) performed manuscript English editing.

Funding. The clinical study was supported by the Assistance Publique Hôpitaux de Paris and the Centre de Recherche Clinique (CRC) for clinical investigation (CRC P050318 to C.P., PHRC 02076 to K.C., and CRC-FIBROTA to K.C. and J.A.-W.). Agence Nationale de la Recherche supported the clinical study (ANR Adipofib, and the national program "Investissements d'Avenir" with the reference ANR-10-IAHU-05) and methodological work (ANR JCJC DiagnoLearn). J.-D.Z. received a Contrat d'Interface grant from APHP and K.C. received an award from the Fondation de France. J.A.-W. received a grant from Institut Benjamin Delessert.

The sponsors of the study had no role in study design, data collection, analysis and interpretation, or writing of the manuscript.

Duality of Interest. No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Author Contributions. J.D., N.S., M.C., S.P., R.C., L.G., G.d.T., J.-L.B., C.P., J.-M.O., M.B., M.S., G.M., S.L., J.-D.Z., K.C., and J.A.-W. reviewed the manuscript. J.D., G.d.T., J.-D.Z., K.C., and J.A.-W. contributed to data presentation and the manuscript. J.D., G.d.T., and J.A.-W. analyzed data. J.D., K.C., and J.A.-W. wrote the manuscript. N.S. and J.-D.Z. developed the 5y-Ad-DiaRem. M.C. and S.L. recruited and selected patients in the validation cohort from the Louis Mourier hospital. S.P. participated in data management of the validation cohort recruited from Italy. R.C., M.B., and M.S. recruited and selected patients in the validation cohort from Germany. L.G. and J.-L.B. operated on patients. C.P., J.-M.O., K.C., and J.A.-W. contributed to patient recruitment and coordinated clinical investigation, patient phenotyping, and sample collection. G.M. recruited and selected patients in the validation cohort from Italy. J.-D.Z., K.C., and J.A.-W. designed the study. K.C. and J.A.-W. are the guarantors of this work and, as such, had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Prior Presentation. Parts of this study were presented orally in abstract form at the 34e réunion scientifique de l'AFERO, Lyon, France, 23–24 January 2018; at the Société Francophone du Diabète Congress, Nantes, France, 20-23 March 2018; at the Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques (French bariatric national meeting), Nancy, France, 24-26 May 2018; and in a poster at ECO 18, 25th European Congress on Obesity, Vienna, Austria, 23–26 May 2018.

References

1. Angrisani L, Formisano G, Santonicola A, Hasani A, Vitiello A. Bariatric surgery worldwide. In *Bariatric and Metabolic Surgery* [Internet]. Milano, Italy, Springer, 2017. p. 19–24. Available from https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-3944-5_3. Accessed 28 November 2017

2. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al.; Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. JAMA 2013;310:2416–2425

3. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741–752

4. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. Br J Surg 2012;99:100–103

5. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133–2135

6. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016;59:945–953

7. Halperin F, Ding S-A, Simonson DC, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. JAMA Surg 2014;149:716–726

8. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, 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. Lancet 2015;386:964–973

9. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016;39:861–877

10. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery:

efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. Diabetes Care 2016;39:902–911
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. N Engl J Med 2017;376:641–651
12. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. JAMA Surg 2015;150:931–940
13. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2013;258:628–636; discussion 636–637
14. 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 2011;21:910–916
15. Lee W-J, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. Surg Obes Relat Dis 2013;9:379–384
16. Ramos-Levi AM, Matia P, Cabrerizo L, et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. J Diabetes 2014;6:472–477
17. Still CD, Wood GC, Argyropoulos G. DiaRem score: external validation–authors' reply. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:13
18. Lee W-J, Chong K, Chen S-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;26:2418–2424
19. Cotillard A, Poitou C, Duchâteau-Nguyen G, et al. Type 2 diabetes remission after gastric bypass: what is the best prediction tool for clinicians? Obes Surg 2015;25:1128–1132
20. Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:38–45
21. Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Liu Y, et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2017;60:1892–1902
22. Aminian A, Brethauer SA, Kashyap SR, Kirwan JP, Schauer PR. DiaRem score: external validation. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:12–13
23. Wood GC, Mirshahi T, Still CD, Hirsch AG. Association of DiaRem score with cure of type 2 diabetes following bariatric surgery. JAMA Surg 2016;151:779–781
24. Mehaffey JH, Mullen MG, Mehaffey RL, et al. Type 2 diabetes remission following gastric bypass: does diarem stand the test of time? Surg Endosc 2017;31:538–542
25. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al.; European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts 2013;6:449–468
26. Bel Lassen P, Charlotte F, Liu Y, et al. The FAT score, a fibrosis score of adipose tissue: predicting weight-loss outcome after gastric bypass. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:2443–2453
27. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361–370
28. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. Psychopathology 1998;31:160–168
29. Sokolovska N, Chevaleyre Y, Zucker J-D. A provable algorithm for learning interpretable scoring systems. Presented at: 21st International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS), Lanzarote, Canary Islands, 9–11 April 2018
30. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950;3:32–35
31. Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. JAMA 2018;319:1317–1318
32. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al. Can sleeve gastrectomy "cure" diabetes? Long-term metabolic effects of sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes. Ann Surg 2016;264:674–681
33. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. Obes Surg 2013;23:93–102
34. Gonzalez AG, Canner JK, Alsulaim HA, Steele KE. Remission and relapse of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery: vertical sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass. J Am Coll Surg 2017;225(Suppl. 1):S18
35. Gloyn AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 23 April 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30052-4
36. Barbelanne A, Wolf S, Foiry A-F, Guillot C, Aron Wisnewsky J. A cooperation protocol for the follow-up of patients after bariatric surgery. Soins Rev Ref Infirm 2016;61:55–57 [in French]
37. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577–1585
38. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. JAMA 2015;313:62–70
39. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. N Engl J Med 2017;377:1143–1155
40. Lee MH, Lee WJ, Chong K, et al. Predictors of long-term diabetes remission after metabolic surgery. J Gastrointest Surg 2015;19:1015–1021
41. Pucci A, Tymoszuk U, Cheung WH, 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 2018;35:360–367
42. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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 2013;309:2240–2249
43. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. JAMA Surg 2017;153:427–434
44. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee W-J, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:413–422
45. Parikh M, Chung M, Sheth S, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. Ann Surg 2014;260:617–622; discussion 622–624
46. Thereaux J, Lesuffleur T, Païta M, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery in a national cohort. Br J Surg 2017;104:1362–1371
47. Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. Diabetes Care 2012;35:1951–1958
48. Toh BC, Chan WH, Eng AKH, et al. Five-year long-term clinical outcome after bariatric metabolic surgery: a multi-ethnic Asian population in Singapore. Diabetes Obes Metab 2018;20:1762–1765
49. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes 2005;54:158–165
50. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet Lond Engl 2018;391:541–551

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S1. Prevalence of anxiety and depression 5-years after surgery among our three trajectory-groups, according to the HAD anxiety score, the HAD depression score, and the BDI depression score. Chi-square test was used to asses between remission status differences.

	5y-DR	5y-Relapse	5y-NDR	p-value
HAD anxiety scores (3)				
Number of participants	45	14	27	-
No anxiety (score ≤7) – n (%)	27 (60.0)	7 (50.0)	17 (63.0)	0.92
Doubt (8≤ score ≤10) – n (%)	7 (15.6)	5 (35.7)	5 (18.5)	0.43
Overt anxiety (score ≥11) – n (%)	11 (24.4)	2 (14.3)	5 (18.5)	0.77
HAD depression scores (3)				
Number of participants	45	14	27	-
No anxiety (score ≤7) – n (%)	30 (66.7)	13 (92.9)	23 (85.2)	0.69
Doubt (8≤ score ≤10) – n (%)	10 (22.2)	0 (0.0)	3 (11.1)	0.16
Overt anxiety (score ≥11) – n (%)	5 (11.1)	1 (7.1)	1 (3.7)	0.58
BDI depression scores (4)				
Number of participants	34	12	21	
No depression (score ≤3) – n (%)	19 (55.9)	7 (58.3)	9 (42.9)	0.84
Mild depression (4≤ score ≤7) – n (%)	7 (20.6)	2 (16.7)	7 (33.3)	0.62
Moderate depression (8≤ score ≤15) – n (%)	5 (14.7)	3 (25.0)	4 (19.0)	0.80
Severe depression (score ≥16) – n (%)	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0.55

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S2. DiaRem, Ad-DiaRem and 5y-Ad-DiaRem performances in the two French cohorts, as well as the performances of the 5y-Ad-DiaRem in the two European validations cohorts

In the confusion matrixes, the true condition was non-remission 5-years post-RYGB, and the predicted conditions was set as if a patient's score value was over the score's fixed threshold (>6 for the DiaRem (1), ≥10 for th e Ad-DiaRem (2), and >11 for the 5y-Ad-DiaRem).

	BARICAN cohort (n = 175)			**French cohort (n = 54)**			**Italian cohort (n=20)**	**German cohort (n=50)**
	DiaRem	**Ad-DiaRem**	**5y-Ad-DiaRem**	**DiaRem**	**Ad-DiaRem**	**5y-Ad-DiaRem**	**5y-Ad-DiaRem**	**5y-Ad-DiaRem**
True positives – n (%)	60 (34)	58 (33)	**73 (42)**	22 (41)	20 (37)	**23 (43)**	**10 (50)**	**21 (42)**
True negatives – n (%)	76 (43)	79 (45)	**76 (43)**	22 (41)	24 (44)	**25 (46)**	**4 (20)**	**24 (48)**
False positives – n (%)	18 (10)	15 (9)	**18 (10)**	6 (11)	4 (7)	**3 (6)**	**2 (10)**	**3 (6)**
False negatives – n (%)	21 (12)	23 (13)	**8 (5)**	4 (7)	6 (11)	**3 (6)**	**4 (20)**	**2 (4)**
Positive predictive value	77%	79%	**80%**	79%	83%	**88%**	**83%**	**87%**
Negative predictive value	78%	77%	**90%**	85%	80%	**89%**	**50%**	**92%**
Sensitivity	74%	72%	**90%**	85%	77%	**88%**	**71%**	**91%**
Specificity	81%	84%	**81%**	79%	86%	**89%**	**67%**	**88%**
Accuracy	79%	78%	**85%**	81%	81%	**89%**	**70%**	**90%**
AUC	81%	84%	**90%**	88%	89%	**96%**	**85%**	**92%**

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S3. Unstandardized odd-ratios evaluating the risk of undergoing 5-year Relapse and/or remain in non-remission. Both sex and age were included in the regression model.

* The group of patients was used as reference.

† Evolutions during the first year were calculated using the following formula: [(1-year value) – (Baseline value)] / (Baseline value) x 100.

OR odd-ratio, CI confidence interval

	Risk of 5y-Relapse compared to 5y-DR*			**Risk or 5y-NDR compared to 5y-Relapse***			**Risk of 5y-NDR compared to 5y-DR***		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Baseline variables									
Fasting glucose (mmol/L)	1.07	[0.88;1.28]	0.55	1.12	[0.94;1.36]	0.30	1.29	[1.12;1.51]	0.002
HbA1C (%)	1.17	[0.8;1.69]	0.48	2.39	[1.5;4.23]	0.004	3.27	[2.18;5.29]	<0.001
Number of anti-diabetic treatments	1.81	[1.18;2.84]	0.04	3.54	[1.86;7.76]	0.002	3.70	[2.44;6.06]	<0.001
Age (years)	1.00	[0.96;1.04]	0.94	1.08	[1.03;1.15]	0.02	1.06	[1.02;1.10]	0.004
Type 2 diabetes duration (years)	1.10	[0.98;1.23]	0.18	1.27	[1.13;1.48]	0.002	1.32	[1.21;1.47]	<0.001
Kinetic variables (during the 1st year) †									
Weight lost (% baseline)	1.13	[1.06;1.22]	0.01	0.94	[0.87;1]	0.13	1.08	[1.02;1.14]	0.01
Fat mass lost (% baseline)	1.09	[1.02;1.17]	0.04	0.95	[0.88;1.01]	0.14	1.03	[0.99;1.07]	0.23
Fat-free mass lost (% baseline)	0.91	[0.84;0.97]	0.04	1.05	[0.98;1.14]	0.22	0.95	[0.91;0.99]	0.06
Trunk-fat mass lost (% baseline)	1.04	[1.01;1.09]	0.06	0.99	[0.95;1.03]	0.66	1.03	[1;1.06]	0.06
1-year variables									
1-year fasting glycaemia (mmol/L)	1.33	[0.8;2.19]	0.33	1.84	[1.13;3.4]	0.07	2.03	[1.46;2.97]	<0.001
1-year HbA1C (%)	1.02	[0.44;2.26]	0.95	9.00	[3.04;36.2]	0.002	5.32	[2.87;10.88]	<0.001
1-year number of anti-diabetic treatments	-	-	-	-	-	-	25.82	[9.5;99.9]	<0.001

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S4. Comparison of the test cohort (BARICAN) and the French confirmation cohort from Louis-Mourier Hospital. Between cohorts comparisons were performed using Mann-Whitney tests for continuous variables and Chi-square test for categorical variables (noted *).

	Test cohort	**French confirmation cohort**	p-value
Baseline characteristics			
Number of patients	175	54	
Male - n (%)	39 (22.3%)	7 (13.0%)	0.193*
Age (years)	48.26 ± 10.33	48.22 ± 9.38	0.976
T2D duration (years)	6.75 ± 6.53	6.69 ± 6.92	0.954
Body weight (kg)	128.92 ± 22.07	120.31 ± 21.97	0.013
BMI (kg/m2)	47.37 ± 7.43	45.10 ± 6.18	0.043
HbA1c (%)	7.54 ± 1.56	7.65 ± 1.15	0.620
Fasting glycemia (mmol/L)	7.88 ± 2.65	8.63 ± 3.03	0.081
Number of Anti-T2D drug(s) - n (%)			0.796*
0	33 (18.9%)	7 (13.0%)	
1	46 (26.3%)	18 (33.3%)	
2	53 (30.3%)	17 (31.5%)	
3	32 (18.3%)	9 (16.7%)	
>3	11 (6.3%)	3 (5.6%)	
Post-operative comparisons			
Body weight loss during the first year (% baseline)	-26.93 ± 7.61	-28.96 ± 7.09	0.082
Body weight loss during the 5 years of follow-up (% baseline)	-24.40 ± 10.42	-28.08 ± 8.00	0.018
5-years T2D remission status			0.202*
5y-DR	94 (53.7%)	28 (51.9%)	
5y-Relapse	27 (15.4%)	4 (7.4%)	
5y-NDR	54 (30.9%)	22 (40.7%)	
1-year T2D remission status			0.929*
1y-DR	66 (37.7%)	21 (38.9%)	
1y-PDR	40 (22.9%)	11 (20.4%)	
1y-NDR	69 (39.4%)	22 (40.7%)	

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S5. Comparison of the test cohort (BARICAN) and the Italian confirmation cohort from Geltrude Mingrone's department (5). Between cohorts comparisons were performed using Mann-Whitney tests for continuous variables and Chi-square test for categorical variables (noted *).

	Test cohort	**Italian confirmation cohort**	p
Baseline characteristics			
Number of patients	175	20	
Male - n (%)	39 (22.3%)	12 (60.0%)	0.001*
Age (years)	48.26 ± 10.33	43.90 ± 7.57	0.068
T2D duration (years)	6.75 ± 6.53	6.05 ± 1.15	0.636
Body weight (kg)	128.92 ± 22.07	129.84 ± 22.58	0.861
BMI (kg/m2)	47.37 ± 7.43	44.85 ± 5.16	0.143
HbA1c (%)	7.54 ± 1.56	8.55 ± 1.40	0.006
Fasting glycemia (mmol/L)	7.88 ± 2.65	9.55 ± 3.35	0.010
Number of Anti-T2D drug(s) - n (%)			<0.001*
0	33 (18.9%)	0 (0.0%)	
1	46 (26.3%)	3 (15.0%)	
2	53 (30.3%)	0 (0.0%)	
3	32 (18.3%)	11 (55.0%)	
>3	11 (6.3%)	6 (30.0%)	
Post-operative comparisons			
Body weight loss during the first year (% baseline)	-26.93 ± 7.61	-31.81 ± 7.72	0.007
Body weight loss during the 5 years of follow-up (% baseline)	-24.40 ± 10.42	-28.59 ± 7.26	0.090
5-years T2D remission status			0.005*
5y-DR	94 (53.7%)	5 (25.0%)	
5y-Relapse	27 (15.4%)	9 (45.0%)	
5y-NDR	54 (30.9%)	6 (30.0%)	
1-year T2D remission status			0.349*
1y-DR	66 (37.7%)	8 (40.0%)	
1y-PDR	40 (22.9%)	5 (25.0%)	
1y-NDR	69 (39.4%)	7 (35.0%)	

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S6. Comparison of the test cohort (BARICAN) and the German confirmation cohort from Leipzig hospital. Between cohorts comparisons were performed using Mann-Whitney tests for continuous variables and Chi-square test for categorical variables (noted *).

	Test cohort	**German confirmation cohort**	p-value
Baseline characteristics			
Number of patients	175	50	
Male - n (%)	39 (22.3)	15 (30.0)	0.348*
Age (years)	48.26 (10.33)	51.59 (9.55)	0.043
T2D duration (years)	6.75 (6.53)	7.72 (8.12)	0.388
Body weight (kg)	128.92 (22.07)	143.53 (23.37)	<0.001
BMI (kg/m2)	47.37 (7.43)	50.42 (7.26)	0.011
HbA1c (%)	7.54 (1.56)	7.09 (1.83)	0.087
Fasting glycemia (mmol/L)	7.88 (2.65)	8.37 (3.69)	0.300
Number of Anti-T2D drug(s) - n (%)			0.060*
0	33 (18.9)	6 (12.0)	
1	46 (26.3)	20 (40.0)	
2	53 (30.3)	19 (38.0)	
3	32 (18.3)	5 (10.0)	
>3	11 (6.3)	0 (0.0)	
Post-operative comparisons			
Body weight loss during the first year (% baseline)	-26.93 (7.61)	-29.07 (8.72)	0.091
Body weight loss during the 5 years of follow-up (% baseline)	-24.40 (10.42)	-28.74 (11.58)	0.012
5-years T2D remission status			0.805*
5y-DR	94 (53.7%)	27 (54.0)	
5y-Relapse	27 (15.4%)	6 (12.0)	
5y-NDR	54 (30.9%)	17 (34.0)	
1-year T2D remission status			0.036*
1y-DR	66 (37.7%)	28 (56.0)	
1y-PDR	40 (22.9%)	5 (10.0)	
1y-NDR	69 (39.4%)	17 (34.0)	

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S7. Evolution of clinical parameters before, 1-year and 5-years after RYGB for patients who maintained their T2D.

Data are presented as mean ± standard deviation unless stated otherwise. Between time-point comparisons were performed using Mann-Whitney tests for continuous variables and Chi-square test for categorical variables (noted *).

BMI body mass index, HBP high blood pressure, ALP alkaline phosphatase, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, GGT gamma glutamyltransferase

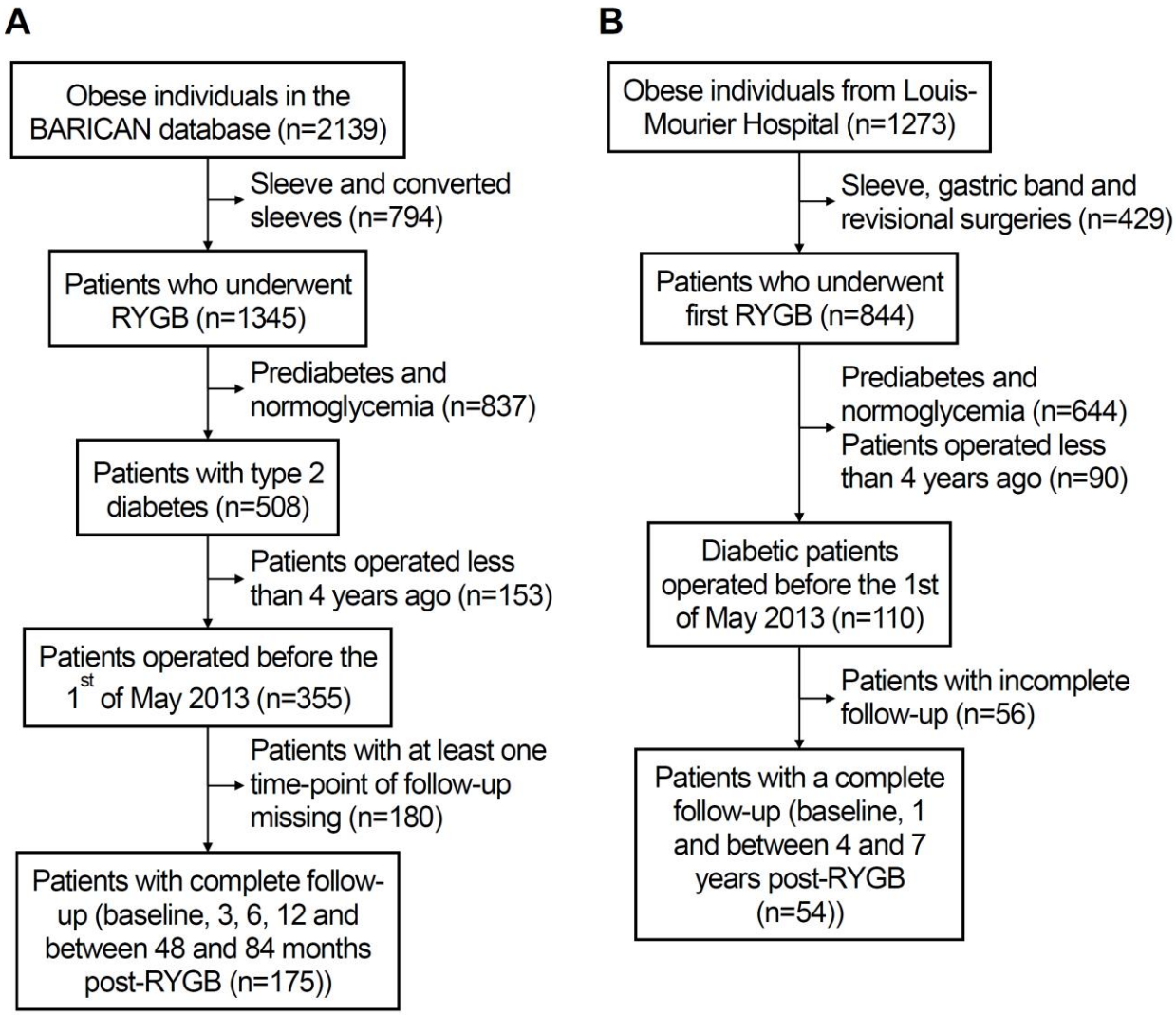
n=54	Before RYGB	1-year post-RYGB	5-years post-RYGB	1-year vs baseline	5-years vs baseline	5-years vs 1-year
Body weight (kg)	123.5 ± 21.0	92.7 ± 17.3	94.7 ± 18.1	<0.001	<0.001	0.09
BMI (kg/m²)	45.7 ± 7.3	34.3 ± 6.1	35.0 ± 6.4	<0.001	<0.001	0.09
Body composition						
Fat mass (%)	46.9 ± 5.0	38.8 ± 6.3	41.4 ± 6.0	<0.001	0.005	<0.001
Fat-free mass (%)	50.8 ± 4.9	58.2 ± 6.1	55.8 ± 5.8	<0.001	0.006	<0.001
Trunk-fat mass (%)	32.1 ± 6.9	18.8 ± 5.8	19.1 ± 5.1	<0.001	<0.001	0.13
Android/Gynoid fat mass ratio	2.4 ± 0.6	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.008	0.02	1.00
Diabetes condition						
Number of anti-diabetic drugs	2.6 ± 1	1.5 ± 1	1.5 ± 1.1	<0.001	<0.001	1.00
Patients requiring Insulin - n (%)*	35 (65%)	19 (35%)	15 (28%)	0.002	0.001	0.40
Fasting glycemia (mmol/L)	8.8 ± 3.2	6.1 ± 1.4	7.9 ± 2.8	<0.001	0.23	<0.001
HbA1C (%)	8.6 ± 1.9	6.6 ± 0.8	7.6 ± 1.2	<0.001	0.002	<0.001
Patients with HbA1C <7% - n (%)*	6 (11%)	34 (67%)	18 (34%)	<0.001	0.005	<0.001
Comorbidities						
Patients taking anti-HBP drugs – n (%)*	47 (87%)	37 (69%)	32 (59%)	0.02	0.001	0.32
Patients taking anti-Dyslipidemia drugs – n (%)*	40 (74%)	15 (28%)	16 (30%)	<0.001	<0.001	1.00
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.6	<0.001	0.05	0.57
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.4 ± 0.7	2.5 ± 0.9	2.5 ± 1.0	0.41	0.84	1.00
ALP (IU/L)	72.4 ± 18.1	82.5 ± 31.5	74.8 ± 17.1	0.17	0.59	0.61
AST (IU/L)	30.1 ± 15.0	27.2 ± 7.8	24.8 ± 4.8	0.50	0.24	0.11
ALT (IU/L)	35.9 ± 22.9	29.8 ± 14.2	27.1 ± 8.8	0.23	0.34	0.85
GGT (IU/L)	54.1 ± 40.5	33.5 ± 46.7	20.5 ± 8.7	0.001	0.001	1.00

©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Figure S1. Study flow charts

(A) Flow-chart of the test cohort, which includes 175 obese individuals with type 2 diabetes who underwent RYGB. (B) Flow-chart of the French validation cohort from Louis-Mourier hospital, including 54 obese individuals with type 2 diabetes who underwent RYGB as an external validation of the 5y-Ad-DiaRem.



©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

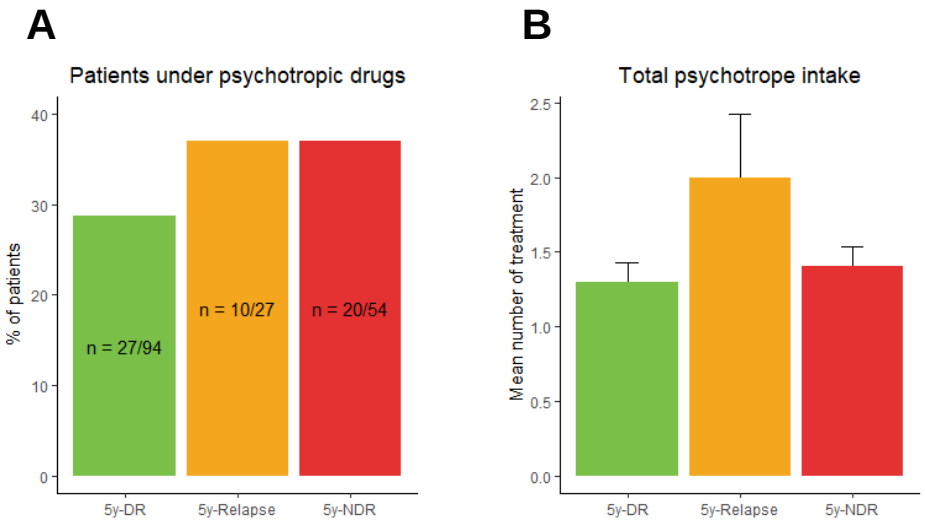
SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Figure S2. Baseline psychotropic drugs usage in our test cohort (n=175)

A. Baseline prevalence of psychotropic drug usage

B. Mean ± standard error of the total number of anti-psychotropic drugs taken by the treated patients

In both panels, Green represents patients in 5-years diabetes remission, Orange, those who relapsed after a transient remission and Red, those who remained with T2D all along the post-RYGB follow-up.

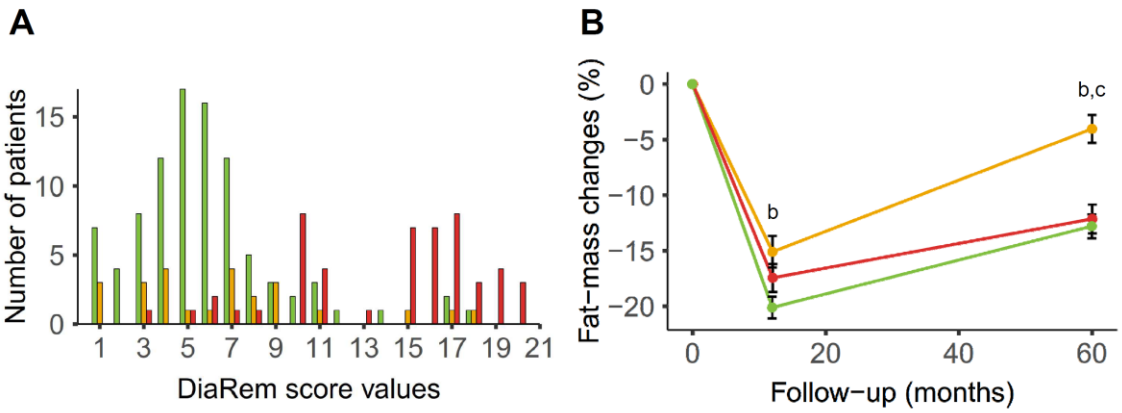


Supplementary Figure S3. DiaRem patient's distribution in the test cohort (n=175) and evolution of fat mass during the follow-up

(A) Distribution of patients (n=175) in the test cohort according to their DiaRem score values.

(B) Patients' IMS score values colored according to their 5-year remission status (BARICAN cohort, n=175). (B) Evolution of patient's fat mass during the follow-up (determined via DXA)

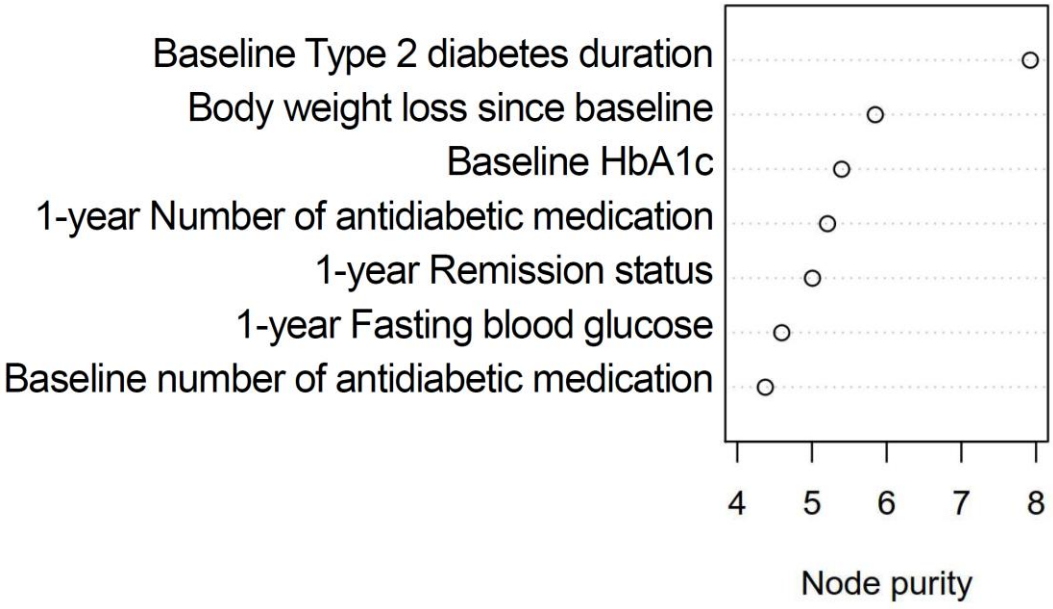
In both panels, Green represents patients in 5-years diabetes remission, Orange, those who relapsed after a transient remission and Red, those who remained with T2D all along the post-RYGB follow-up. In panel B, b means statistical difference (p<0.05) between 5y-DR and 5y-Relapse, and c between 5y-NDR and 5y-Relapse



©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

SUPPLEMENTARY DATA

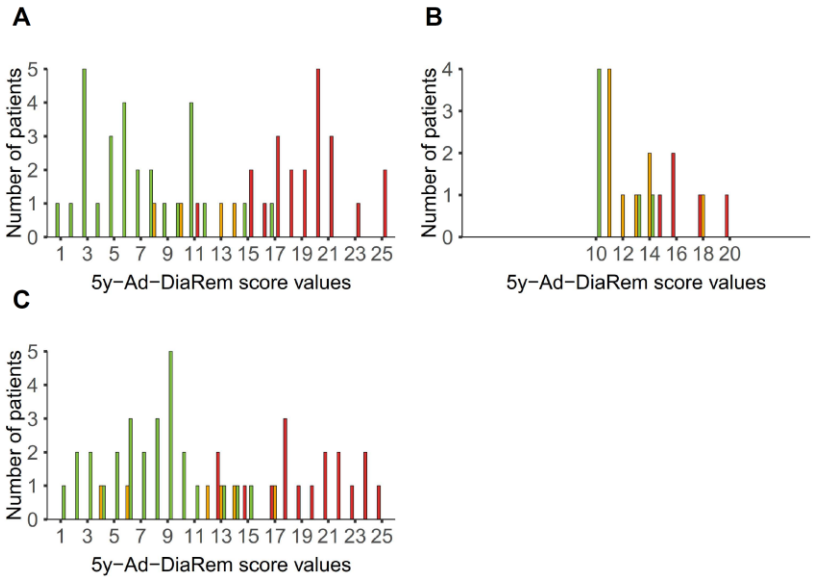
Supplementary Figure S4. Random forest analysis evaluating the impact of each item of the 5y-Ad-DiaRem in terms of long-term diabetes remission



Supplementary Figure S5. 5y-Ad-DiaRem patient's distribution in our three confirmation cohorts.

A. Patient's distribution in the French confirmation cohort (n=54)
B. Patient's distribution in the Italian confirmation cohort from (n=20)
C. Patient's distribution in the German confirmation cohort from (n=50)

In all panels, Green represents patients in 5-years diabetes remission, Orange, those who relapsed after a transient remission and Red, those who remained with T2D all along the post-RYGB follow-up.



©2018 American Diabetes Association. Published online at http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0567/-/DC1

Discussion et conclusion

Les différentes études randomisées montrent qu'une partie importante des patients initialement en rémission après CB récidivent leur diabète à moyen et long terme (5 – 10 ans) (**Tableau 7** page 50). Outre la seule distinction rémission/non-rémission, cet aspect montre surtout la reprise de la ré-aggravation de la maladie au fil du temps. Cela est d'ailleurs visible par le fait qu'une partie des patients voit apparaître une détérioration de leur état, avec notamment une ré-augmentation de leurs paramètres métaboliques (103), ce qui nécessite au bout de quelques mois / années la remise en place de traitements, alors qu'ils avaient été arrêtés en post-opératoire (99).

Ainsi, pouvoir identifier précocement les patients à risque de récidiver – et donc de se ré-aggraver – au long-cours est un enjeu majeur du suivi de ces patients. La récente recommandation de l'ADA de traiter certains DT2 par chirurgie métabolique (80) et l'augmentation prévisible du nombre déjà croissant de CB pratiquées chaque année soulignent cet enjeu.

La problématique est que les scores de prédiction de la rémission du DT2 déjà publiés, tels que l'ABCD score (Annexe I page 106 (166)), le DiaRem et le DiaRem2 (Annexe II et III, page 107 et 108 (164,170)), l'Ad-DiaRem (Annexe IV page 109 (165)) ou le DiaBetter (Annexe V page 110 (171)) n'offrent qu'une prédiction à court terme (< 2 ans), et les rares études ayant étudié leur performance à plus long terme ont montré des résultats en général décevants. Par exemple, Wood *et al.* montrèrent sur plus de 400 patients DT2 opérés au minimum 5 ans auparavant que le DiaRem prédisait correctement la non-rémission (DiaRem > 13) et la rémission (DiaRem ≤ 2) mais qu'il était beaucoup moins précis pour les valeurs intermédiaires du score (entre 3 et 12), ce qui représente tout de même près de 40% des patients (169). Aminian *et al.*, publièrent des résultats similaires, soulignant que même pour les valeurs extrêmes du score (DiaRem > 18), environ 20% des patients étaient en DR à 5 ans post-CB (167). Dans une étude à encore plus long terme, Mehaffey *et al.*, décrivirent que plus de 30% des patients en rémission à 10 ans post-RYGB avaient un DiaRem « intermédiaire », dénotant de nouveau la précision insuffisante pour de la prédiction à long terme (168). Fin 2018, Dicker *et al.*, comparèrent la performance du DiaRem (164) et de l'Ad-DiaRem (165) pour prédire la rémission à 5 ans post RYGB, SG et AGA (172). Ils montrèrent que l'Ad-DiaRem était légèrement plus précis que le DiaRem, et ce surtout pour les valeurs extrêmes des scores, mais que la performance globale restait moyenne. Ici encore se pose la question d'une zone de score intermédiaire pour laquelle la prédiction individuelle est rendue difficile par manque de précision.

Notre travail publié mi-2018 fait le même constat : l'Ad-DiaRem fait mieux que le DiaRem, mais reste globalement incapable d'identifier les patients ayant rechuté à 5 ans (173). Cependant, notre publication portait aussi deux messages importants : d'une part, l'Ad-DiaRem permet de prédire précisément la non-rémission long terme, pour une valeur de score élevée (≥ 15), et surtout que la grande majorité des patients en non-rémission à 5 ans s'étaient amélioré sur le plan métabolique (réduction des besoins en traitements antidiabétiques, réduction des valeurs d'HbA1c). Ces observations basées sur des variables simples sont autant d'éléments utiles afin de permettre aux cliniciens de fournir, avant la chirurgie, une information loyale et éclairée au patient relative au bénéfice qu'il peut attendre de la CB sur son DT2.

Ainsi, l'objectif principal de notre travail était de mettre en place un moyen efficace et précis de distinguer les patients à risque de rechuter, des patients voués à maintenir leur rémission au long terme après CB.

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps mis en évidence des facteurs cliniques associés à la rémission et la rechute, notamment par des analyses multivariées (ajustées sur l'âge et le sexe) des données cinétiques de notre cohorte de 175 patients atteints d'un DT2 et ayant eu recours à un RYGB.

En pré-opératoire, les patients amenés à rechuter n'étaient finalement que peu différents des patients qui maintinrent leur rémission, si ce n'est un DT2 légèrement plus sévère (durée du diabète et nombre de traitements antidiabétiques), ce qui avait déjà été décrit (143). En définitive, les caractéristiques cliniques pré-opératoires ne permettaient pas de réellement distinguer ces deux groupes de patients, ce qui nous poussé à évaluer leur évolution post-CB. Au cours de la première année post-opératoire, nous avons montré que leur composition corporelle n'évoluait pas de la même façon. En effet, les patients qui maintinrent leur rémission perdirent près de 30% de leur poids initial, alors que les patients amenés à rechuter « seulement » 23%, ce qui représente même moins que les patients qui n'entrèrent jamais en rémission. Cette différence de perte de poids peut être expliquée majoritairement par une moindre perte de masse grasse totale (-42% *vs.* -33%), mais aussi de la masse grasse tronculaire et des bras et des jambes. De plus, les patients qui rechutèrent sont ceux qui regagnèrent le plus de poids au décours de la première année post-opératoire (+8% *vs.* +2,5% pour les deux autres groupes de patients, $p<0,0001$), et ce là encore principalement au bénéfice de la masse grasse, de telle sorte qu'ils revinrent pratiquement à leur pourcentage de masse grasse pré-opératoire.

Cette résistance générale à la perte de poids et la disposition à en reprendre pourraient potentiellement être la conséquence d'une plasticité amoindrie du tissu adipeux de ces patients. En effet, il a été montré que la fibrose péricellulaire du tissu adipeux, c'est à dire le dépôt de fibres de la matrice extracellulaire entre les adipocytes, était associée à une résistance à la perte de poids suite à la CB (174) et à l'insulinorésistance et le DT2 (175,176), en lien notamment avec l'accumulation conjointe de macrophages M1 au profil pro-inflammatoire (177). Ainsi, il est envisageable que cette différence de réponse à la CB sur le métabolisme soit partiellement liée au remodelage anormal du tissu adipeux (fibrose et inflammation du TA), bien que cela reste pour l'heure à déterminer.

Toutefois, nous avons jugé les résultats de composition corporelle et d'histologie du TA trop difficiles d'accès pour pouvoir être inclus au sein d'un score prédictif utilisable en routine clinique. Nous avons donc fait une sélection de variables simples (accessibles *via* un interrogatoire du patient ou par analyse biologique de routine) à inclure à notre nouveau score en fonction de leur association significative (sur la base d'odds-ratios) avec le fait (i) de rechuter par rapport au maintien de la rémission ou (ii) de ne pas être en rémission à 5 ans par rapport au fait de rechuter.

De manière générale, les scores de prédiction de la rémission du DT2 sont développés par des experts/cliniciens qui décident eux-mêmes des intervalles et des poids à utiliser. Or, nous avons accès au laboratoire à une méthode de « machine-learning » conçue par le Dr Nataliya Sokolovska et le Pr Jean-Daniel Zucker qui permet d'attribuer à chaque variable des intervalles et des poids de telle sorte que l'ensemble du score (donc l'ensemble des variables) ait la meilleure précision de prédiction possible (178). L'approche que nous avons utilisée s'est donc faite en deux étapes : l'humain a choisi les variables, et la machine à déterminé la façon optimale de les pondérer. Cette méthode, appelée *Fully Corrective Binning* (FCB), avait déjà été appliquée dans le cadre du développement de l'Ad-DiaRem, et sa meilleure performance prédictive par rapport à tous les autres scores de la rémission court terme publiés (164–166,170–172) suggère sa supériorité.

A l'issue de l'obtention des différents paramètres du 5y-Ad-DiaRem tel que présentés Annexe VI (page 111), nous avons entrepris d'étudier sa performance au sein de notre cohorte principale. La précision générale du 5y-Ad-DiaRem pour prédire la rémission à 5 ans est de 90% (pour un seuil discriminant entre rémission et rechute/non-rémission fixé à 11), alors que ces résultats étaient de 84 et 81% pour l'Ad-DiaRem et le DiaRem, respectivement. De manière

concrète, cette augmentation de la précision se traduit par la reclassification correcte de 13 des 39 erreurs du DiaRem et de 12 des 38 erreurs de l'Ad-DiaRem. De surcroît, nous avons pris soin de collaborer avec 3 équipes européennes (française, allemande et italienne) qui nous ont envoyé les données cliniques de certains de leurs patients ayant eu un RYGB (critères de sélection identiques aux nôtres), et nous avons montré au sein de ces cohortes de validation, des résultats de précision encore meilleurs que ceux de la cohorte de test, ce qui confirme que le 5y-Ad-DiaRem est bel et bien adapté pour une population large de patients à différents degrés de sévérité de DT2.

Ce travail présente néanmoins plusieurs limites. D'une part, l'analyse multivariée a été réalisée sur un nombre assez restreint de patients (n=175). Nous voulions en effet avoir une cohorte complète avec l'ensemble des variables présentes sur l'ensemble des temps analysés (pré-opératoire, à 3, 6 et 12 mois, ainsi qu'à 5 ans), ce qui fait que nous avons dû exclure plus de la moitié des patients diabétiques ayant eu un RYGB pour lesquels nous manquions de complétude des données (valeurs manquantes ou patient absent à une visite) ; un nombre important mais représentatif du taux d'attrition décrit dans la littérature (114,179). Les résultats de performance du 5y-Ad-DiaRem sur les cohortes de validation (ce qui porte le total de patients étudiés à 300) nous amène cependant à croire que notre analyse et nos observations étaient tout de même valides. Aussi, l'ensemble des patients étudiés sont majoritairement des personnes caucasiennes. Bien que la littérature montre que l'éthnie n'a que peu d'impact sur les taux de rémission (180,181), il serait judicieux de valider notre score sur d'autres populations, notamment asiatiques, puisque les critères de poids pour ces populations sont différents des nôtres (5,80).

Pour aller plus loin, il serait judicieux d'évaluer la performance prédictive du 5y-Ad-DiaRem sur d'autres types de CB, et notamment sur la sleeve. En effet, sa position de numéro un en terme d'utilisation (86,94) fait que de nombreux patients pourraient bénéficier d'une prise de conscience précoce de leur risque de ré-aggravation. Aussi, il serait intéressant de tester la performance du 5y-Ad-DiaRem pour faire de la prédiction à plus long terme, par exemple à 10 ans post-CB. Cependant, compte tenu de la variabilité de la reprise de poids au cours des années (95), une modification du score avec ajout de la reprise de poids au-delà de la première année pourrait s'avérer nécessaire pour atteindre une précision acceptable.

Enfin, le bénéfice réel de ce type de score prédictif reste à démontrer. En effet à ce jour, aucune étude ne s'est penchée sur l'utilisation en routine de ces scores dans les services où sont suivis les patients diabétiques ayant eu (ou envisageant d'avoir) une chirurgie métabolique. De plus, bien qu'il soit possible d'identifier précocement les patients à haut risque de rechute ou de non-rémission, un flou persiste quant aux actions à mettre en place pour prévenir ce risque.

Nos résultats soulignent l'importance du management du poids ; ainsi, une prise en charge favorisant la perte de poids (activité physique, conseils nutritionnels et même restriction calorique (182)), de manière analogue à la prévention du DT2 chez les patients intolérants au glucose, pourrait diminuer le risque de rechute, bien que cela reste pour l'heure spéculatif. Certaines études ont aussi évalué l'intérêt d'utiliser la metformine chez les patients intolérants au glucose, et ont montré un taux de réduction de l'incidence du DT2 d'environ 30%, contre 58% pour les prises en charges intensives du mode de vie (183). Des études interventionnelles sont cependant nécessaires afin d'établir le bénéfice réel de ces modulations de prise en charge sur la durée de la rémission du DT2. En ce sens, un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) DiabOUT a été initié récemment et permettra d'évaluer le bénéfice de la metformine afin de prolonger la durée de la rémission des patients.

Aussi, les patients n'étant pas en rémission pourraient aussi bénéficier de différentes prises en charge médicales afin d'améliorer leur contrôle du diabète. Dans cette optique, nous allons démarrer une étude clinique soutenue par un PHRC (porté par le Dr Judith Aron-Wisnewsky) qui étudiera le bénéfice de transplantation de MI de sujets « métaboliquement sains » chez les sujets en non-rémission, tel que cela a déjà été montré chez le sujet obèse résistant à l'insuline (52).

En conclusion, dans ce cadre de cette Thèse de Pharmacie, j'ai pu contribuer au développement d'un score clinique, le 5y-Ad-DiaRem, qui est un nouvel outil prédictif de la rémission ou de la rechute du DT2 à long terme. Combinant des paramètres pré-opératoires (en lien avec la sévérité du DT2) et des variables clinicobiologiques évaluées au cours du rendez-vous de suivi à 1 an, le 5y-Ad-DiaRem permet de différencier les patients ayant de fortes chances de maintenir leur rémission à 5 ans (score ≤ 11) des patients à risque de rechuter s'ils étaient en rémission à 1 an (score > 11) et des patients sans réelle perspective de rémission (score ≥ 18). En outre, nous confirmons que le bénéfice du RYGB est global, et qu'il est indépendant du statut de rémission.

Références

1. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. JAMA. 2017 Jun 27;317(24):2515–23.

2. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. [cited 2018 Mar 5]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

3. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016 May 4;353:i2156.

4. Lafontan M. Différences entre tissu adipeux sous-cutané et tissu adipeux viscéral. In: Bastard J-P, Fève B, editors. Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cited 2018 Sep 9]. p. 337–57. Available from: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0332-6_23

5. WHO Consultation on Obesity (1997: Geneva S, Diseases WHOD of N, World Health Organization. Programme of Nutrition F and RH. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997 [Internet]. Geneva: Geneva : World Health Organization; 1998 [cited 2019 Jan 1]. Report No.: WHO/NUT/NCD/98.1. Available from: http://apps.who.int/iris/handle/10665/63854

6. Taylor RS. Letter to the Editor. Paediatr Child Health. 2010 May 1;15(5):258–258.

7. American Medical Society for Sports Medicine 2015 Annual Meeting, April 14 to 17, 2015 Research Poster Presentations. Clin J Sport Med. 2015 Mar;25(2):174.

8. Després J-P. Abdominal Obesity and Cardiovascular Disease: Is Inflammation the Missing Link? Can J Cardiol. 2012 Nov 1;28(6):642–52.

9. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cited 2018 Mar 5]. Available from: https://sftp.rch.cm/france/fr/03-10-12/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6

10. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014 Sep 5;384(9945):766–81.

11. Obésité et surpoids [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 Jul 26]. Available from: http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

12. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel J, Child P, et al. How the world could better fight obesity | McKinsey & Company [Internet]. 2014 [cited 2016 May 12]. Available from: http://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Business%20Functions/Economic%20Studies%20TEMP/Our%20Insights/How%20the%20world%20could%20better%20fight%20obesity/MGI_Overcoming_obesity_Full_report.ashx

13. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes. 2008 Sep;32(9):1431–7.

14. Mutch DM, Clément K. Genetics of human obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec 1;20(4):647–64.

15. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. Nat Rev Endocrinol. 2013 Jan;9(1):13–27.

16. Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Després JP, Thériault G, Boulay MR, et al. Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. Metabolism. 1989 Apr;38(4):364–70.

17. Rodgers A, Woodward A, Swinburn B, Dietz WH. Prevalence trends tell us what did not precipitate the US obesity epidemic. Lancet Public Health. 2018 Apr 1;3(4):e162–3.

18. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1027–31.

19. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 2;101(44):15718–23.

20. Kong L-C, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. Am J Clin Nutr. 2013 Jul;98(1):16–24.

21. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. Gut. 2018 Jun 20;gutjnl-2018-316103.

22. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut. 2015 Jun 22;gutjnl-2014-308778.

23. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013 Aug 29;500(7464):541–6.

24. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. N Engl J Med. 2016 Jul 21;375(3):240–6.

25. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Ploeg LV der, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. Nat Med. 2018 May;24(5):551.

26. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009 Mar 25;9:88.

27. Spahlholz J, Baer N, König H-H, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Obesity and discrimination – a systematic review and meta-analysis of observational studies. Obes Rev. 2016;17(1):43–55.

28. Haute Autorité de Santé - Surpoids et obésité : repérer plus tôt et mieux prendre en charge [Internet]. [cited 2018 Nov 7]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1102600/surpoids-et-obesite-reperer-plus-tot-et-mieux-prendre-en-charge

29. VIDAL - XENICAL 120 mg gél - Synthèse [Internet]. [cited 2018 Dec 29]. Available from: https://www.vidal.fr/Medicament/xenical_120_mg_gel-17903.htm

30. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007 Dec 8;335(7631):1194–9.

31. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004 Jan 1;27(1):155–61.

32. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. The Lancet. 2007 Jan 6;369(9555):71–7.

33. WHO | Diabetes [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://web.archive.org/web/20130826174444/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/

34. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: The forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 Jan 1;21(3):149–57.

35. Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. Am Fam Physician. 2009 Jan 1;79(1):29–36.

36. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet Lond Engl. 2010 Jun 26;375(9733):2215–22.

37. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Lond Engl. 2016 Oct 8;388(10053):1545–602.

38. WHO | Global report on diabetes [Internet]. WHO. [cited 2018 Dec 29]. Available from: http://www.who.int/diabetes/global-report/en/

39. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. 2018;8.

40. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, et al. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. Diabet Med. 2011;28(5):583–9.

41. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete

42. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France / 2010 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jan 2]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2010/Prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-France

43. Haute Autorité de Santé - Prévention et dépistage diabète de type 2 & maladies liées au diabète [Internet]. [cited 2018 Sep 11]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1292035/fr/prevention-et-depistage-diabete-de-type-2-maladies-liees-au-diabete

44. Masharani U, German MS. Chapter 17. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology [Internet]. 9th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 [cited 2019 Jan 2]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=8407307

45. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. The Lancet. 2009 Jun 27;373(9682):2215–21.

46. Masson E. Traitements oraux du diabète [Internet]. EM-Consulte. [cited 2018 Dec 29]. Available from: https://www.em-consulte.com/article/10567/traitements-oraux-du-diabete

47. Kwon H, Pessin JE. Adipokines Mediate Inflammation and Insulin Resistance. Front Endocrinol [Internet]. 2013 Jun 12 [cited 2019 Jan 2];4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679475/

48. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primer. 2015 Jul 23;1:15019.

49. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgrad Med J. 2016 Feb 1;92(1084):63–9.

50. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008 Jun;57(6):1470–81.

51. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1761–72.

52. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012 Oct;143(4):913-916.e7.

53. Diabétologie (2ème édition). Elsevier Masson; 2014.

54. Cervera A, Wajcberg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 2008 May 1;294(5):E846–52.

55. WHO | Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia [Internet]. WHO. [cited 2018 Dec 29]. Available from: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/

56. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan 1;38(Supplement 1):S8–16.

57. Haute Autorité de Santé - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. [cited 2018 Sep 11]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

58. VIDAL - Metformine [Internet]. [cited 2019 Jan 2]. Available from: https://www.vidal.fr/substances/2339/metformine/

59. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. Nat Med. 2018 Nov 5;1.

60. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. Nature. 2015 Dec 10;528(7581):262–6.

61. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, Rasmussen BA, Abraham MA, Dranse HJ, et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. Cell Metab [Internet]. [cited 2017 Oct 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413117305715

62. Ozempic | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic

63. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Réunion du 12 décembre 2018 [Internet]. [cited 2019 Jan 28]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2888407/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-12-decembre-2018

64. Unger J. Uncovering undetected hypoglycemic events. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2012;5:57–74.

65. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1580–91.

66. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017 Feb;24(1):73–9.

67. Ismail-Beigi F. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1319–27.

68. Hopkins KD, Lehmann ED. Successful medical treatment of obesity in 10th century Spain. The Lancet. 1995 Aug 12;346(8972):452.

69. Faria GR. A brief history of bariatric surgery: Porto Biomed J. 2017 May;2(3):90–2.

70. Baker MT. The History and Evolution of Bariatric Surgical Procedures. Surg Clin North Am. 2011 Dec 1;91(6):1181–201.

71. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An Experimental Evaluation of the Nutritional Importance of Proximal and Distal Small Intestine. Ann Surg. 1954 Sep;140(3):439–47.

72. Griffen WO, Bivins BA, Bell RM. The decline and fall of the jejunoileal bypass. Surg Gynecol Obstet. 1983 Oct;157(4):301–8.

73. Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. Am J Surg. 1963 Aug 1;106(2):273–89.

74. Scott HW, Sandstead HH, Brill AB, Burko H, Younger RK. Experience with a new technic of intestinal bypass in the treatment of morbid obesity. Ann Surg. 1971 Oct;174(4):560–72.

75. Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. Am J Surg. 1969 Aug 1;118(2):141–7.

76. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. Surg Clin North Am. 1967 Dec;47(6):1345–51.

77. Mason EE, Printen KJ, Hartford CE, Boyd WC. Optimizing results of gastric bypass. Ann Surg. 1975 Oct;182(4):405–14.

78. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. Ann Surg. 1977 Oct;186(4):500–9.

79. Jammu GS, Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. Obes Surg. 2016 May 1;26(5):926–32.

80. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Diabetes Care. 2016 Jun 1;39(6):861–77.

81. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: 1. An experimental study in dogs. Br J Surg. 1979 Sep;66(9):613–7.

82. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. Br J Surg. 1979 Sep;66(9):618–20.

83. Scopinaro N. Biliopancreatic Diversion: Mechanisms of Action and Long-Term Results. Obes Surg. 2006 Jun 1;16(6):683–9.

84. Marceau P, Biron S, Bourque R-A, Potvin M, Hould F-S, Simard S. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. Obes Surg. 1993 Feb 1;3(1):29–35.

85. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. Obes Surg. 1998 Jun;8(3):267–82.

86. Angrisani L, Formisano G, Santonicola A, Hasani A, Vitiello A. Bariatric Surgery Worldwide. In: Bariatric and Metabolic Surgery [Internet]. Springer, Milano; 2017 [cited 2017 Nov 28]. p. 19–24. (Updates in Surgery). Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-3944-5_3

87. Ochner C, Gibson C, Shanik M, Goel V, Geliebter A. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. Int J Obes 2005. 2011 Feb;35(2):153–66.

88. Mason EE. Vertical Banded Gastroplasty for Obesity. Arch Surg. 1982 May 1;117(5):701–6.

89. MacLean LD, Rhode BM, Forse RA. Late results of vertical banded gastroplasty for morbid and super obesity. Surgery. 1990 Jan;107(1):20–7.

90. Scozzari G, Toppino M, Famiglietti F, Bonnet G, Morino M. 10-year Follow-up of Laparoscopic Vertical Banded Gastroplasty: Good Results in Selected Patients. Ann Surg. 2010 Nov;252(5):831–9.

91. MacLean LD, Rhode BM, Forse RA. A gastroplasty that avoids stapling in continuity. Surgery. 1993 Apr;113(4):380–8.

92. Kuzmak LI. Silicone gastric banding: A simple and effective operation for morbid obesity. Vol. 28. 1986. 13 p.

93. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early Experience with Two-Stage Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass as an Alternative in the Super-Super Obese Patient. Obes Surg. 2003 Dec 1;13(6):861–4.

94. Debs T, Petrucciani N, Kassir R, Iannelli A, Amor IB, Gugenheim J. Trends of bariatric surgery in France during the last 10 years: analysis of 267,466 procedures from 2005–2014. Surg Obes Relat Dis [Internet]. 2016 May 11 [cited 2016 Jun 9];0(0). Available from: http://www.soard.org/article/S1550728916300946/abstract

95. 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. 2007 Aug 23;357(8):741–52.

96. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in Incidence of Diabetes, Hypertension and Lipid Disturbances after Intentional Weight Loss Induced by Bariatric Surgery: the SOS Intervention Study. Obes Res. 1999;7(5):477–84.

97. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux en-Y - 500 Patients: Technique and Results, with 3-60 month follow-up. Obes Surg. 2000 Jun 1;10(3):233–9.

98. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. JAMA Surg [Internet]. 2017 Dec 6 [cited 2017 Dec 13]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2664662

99. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli 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. 2015 Sep 11;386(9997):964–73.

100. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):641–51.

101. Halperin F, Ding S-A, Simonson DC, Panosian J, Goebel-Fabbri A, Wewalka M, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. JAMA Surg. 2014 Jul;149(7):716–26.

102. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia. 2016 May;59(5):945–53.

103. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can Diabetes Be Surgically Cured? Ann Surg. 2013 Oct;258(4):628–37.

104. 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. 2013 Jun 5;309(21):2240–9.

105. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: A randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Jul 1;101(1):50–6.

106. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Jama. 2012;308(11):1142–1149.

107. 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. 2009 Mar;122(3):248-256.e5.

108. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. :38.

109. 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. 2014 Mar 1;149(3):275–87.

110. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW. Weight Recidivism Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. Obes Surg. 2013 Nov 1;23(11):1922–33.

111. Haute Autorité de Santé - Appendicectomie : Eléments décisionnels pour une indication pertinente - Rapport d'évaluation [Internet]. [cited 2019 Jan 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1218019/fr/appendicectomie-elements-decisionnels-pour-une-indication-pertinente-rapport-d-evaluation

112. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. Int J Obes. 2009 Jan 12;32(S7):S93–7.

113. 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. 2013 Mar;273(3):219–34.

114. 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. 2014 Jun 11;311(22):2297–304.

115. Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality After Bariatric Surgery: Analysis of 13,871 Morbidly Obese Patients From a National Registry. Ann Surg. 2007 Dec 1;246(6):1002–9.

116. 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. 2007 Aug 23;357(8):753–61.

117. Zellmer JD, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Is laparoscopic sleeve gastrectomy a lower risk bariatric procedure compared with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? A meta-analysis. Am J Surg. 2014 Dec 1;208(6):903–10.

118. Bueter M, Ahmed A, Ashrafian H, Roux CW le. Bariatric surgery and hypertension. Surg Obes Relat Dis. 2009 Sep 1;5(5):615–20.

119. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric Surgery and Prevention of Type 2 Diabetes in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med. 2012 Aug 23;367(8):695–704.

120. Auclair A, Biertho L, Marceau S, Hould F-S, Biron S, Lebel S, et al. Bariatric Surgery-Induced Resolution of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Modulation of Body Fat, Ectopic Fat, Autonomic Nervous Activity, Inflammatory and Adipokine Profiles. Obes Surg. 2017 May 29;1–9.

121. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec 1;6(12):1396–402.

122. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. JAMA. 2012 Jan 4;307(1):56–65.

123. Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. Lancet Oncol. 2009 Jul 1;10(7):640–1.

124. Souche R, de Jong A, Nomine-Criqui C, Nedelcu M, Brunaud L, Nocca D. Complications de la chirurgie de l'obésité. Presse Médicale [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 May 11]; Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498218301878

125. Les complications de la chirurgie bariatrique [Internet]. FMC-HGE. 2010 [cited 2019 Jan 6]. Available from: https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/les-complications-de-la-chirurgie-bariatrique-2/

126. Zingmond DS, McGory ML, Ko CY. Hospitalization Before and After Gastric Bypass Surgery. JAMA. 2005 Oct 19;294(15):1918–24.

127. Wolfe BM, Morton JM. Weighing In on Bariatric Surgery: Procedure Use, Readmission Rates, and Mortality. JAMA. 2005 Oct 19;294(15):1960–3.

128. Haute Autorité de Santé - Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Internet]. [cited 2018 Dec 29]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte

129. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obes Facts. 2013;6(5):449–68.

130. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical

support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obes Silver Spring Md. 2013 Mar;21 Suppl 1:S1-27.

131. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. Ann Intern Med. 1991 Dec 15;115(12):956–61.

132. Haute Autorité de Santé - Chirurgie de l'obésité pour les moins de 18 ans : à n'envisager que dans des cas très particuliers [Internet]. [cited 2019 Jan 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2621051/fr/chirurgie-de-l-obesite-pour-les-moins-de-18-ans-a-n-envisager-que-dans-des-cas-tres-particuliers

133. Leyton O. DIABETES AND OPERATION.: A NOTE ON THE EFFECT OF GASTRO-JEJUNOSTOMY UPON A CASE OF MILD DIABETES MELLITUS WITH A LOW RENAL THRESHOLD. The Lancet. 1925 Dec 5;206(5336):1162–3.

134. Rubino F. Medical research: Time to think differently about diabetes. Nat News. 2016 May 26;533(7604):459.

135. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. Ann Surg. 1987 Sep;206(3):316–23.

136. 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. 1995 Sep;222(3):339–50; discussion 350-352.

137. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Prato SD, Inzucchi SE, et al. How Do We Define Cure of Diabetes? Diabetes Care. 2009 Nov 1;32(11):2133–5.

138. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. Br J Surg. 2012 Jan 1;99(1):100–3.

139. 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. 2015 Mar;261(3):459–67.

140. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):2002–13.

141. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. N Engl J Med. 2017 Sep 21;377(12):1143–55.

142. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health Benefits of Gastric Bypass Surgery after 6 Years. JAMA J Am Med Assoc. 2012 Sep 19;308(11):1122–31.

143. 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. 2013 Jan;23(1):93–102.

144. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A $_{1c}$, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. JAMA. 2018 Jan 16;319(3):266.

145. Lager CJ, Esfandiari NH, Luo Y, Subauste AR, Kraftson AT, Brown MB, et al. Metabolic Parameters, Weight Loss, and Comorbidities 4 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. Obes Surg. 2018 Jun 16;1–9.

146. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery–Induced Weight Loss. Diabetes. 2010 Dec;59(12):3049–57.

147. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. Cell Metab. 2015 Aug 4;22(2):228–38.

148. Aron-Wisnewsky J, Clement K. The effects of gastrointestinal surgery on gut microbiota: potential contribution to improved insulin sensitivity. Curr Atheroscler Rep. 2014 Nov;16(11):454.

149. Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct;9(10):590–8.

150. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. Nature. 2014 May 8;509(7499):183–8.

151. Patti M-E, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. Obes Silver Spring Md. 2009 Sep;17(9):1671–7.

152. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jul;93(7):2479–85.

153. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. Physiol Rev. 2007 Oct 1;87(4):1409–39.

154. Rao RS, Kini S. GIP and Bariatric Surgery. Obes Surg. 2011 Feb 1;21(2):244–52.

155. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. J Clin Invest. 2011 Jun 1;121(6):2118–25.

156. 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 Nov;244(5):741–9.

157. Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, et al. Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. Cell Metab. 2016 Mar 8;23(3):547–53.

158. Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2009 Nov;297(5):G950–7.

159. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. Cell Metab. 2008 Sep;8(3):201–11.

160. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. Mod Pathol. 2009 Feb;22(2):239–45.

161. 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. 2011 May 1;12(5):e257–72.

162. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Feb 1;2(2):152–64.

163. 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.

164. Still CD, Wood GC, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jan;2(1):38–45.

165. 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. 2017 Oct;60(10):1892–902.

166. 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. 2013 May 1;9(3):379–84.

167. Aminian A, Brethauer SA, Kashyap SR, Kirwan JP, Schauer PR. DiaRem score: external validation. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jan 1;2(1):12–3.

168. 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 Feb;31(2):538–42.

169. Wood GC, Mirshahi T, Still CD, Hirsch AG. Association of DiaRem Score With Cure of Type 2 Diabetes Following Bariatric Surgery. JAMA Surg. 2016 Aug 1;151(8):779–81.

170. Still CD, Benotti P, Mirshahi T, Cook A, Wood GC. DiaRem2: Incorporating duration of diabetes to improve prediction of diabetes remission following metabolic surgery. Surg Obes Relat Dis [Internet]. 2018 Dec 22 [cited 2019 Jan 12]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155072891831236X

171. 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 J Br Diabet Assoc. 2018 Mar;35(3):360–7.

172. Dicker D, Golan R, Aron-Wisnewsky J, Zucker J-D, Sokolowska N, Comaneshter DS, et al. Prediction of Long-Term Diabetes Remission After RYGB, Sleeve Gastrectomy, and Adjustable Gastric Banding Using DiaRem and Advanced-DiaRem Scores. Obes Surg [Internet]. 2018 Nov 22 [cited 2018 Nov 29]; Available from: https://doi.org/10.1007/s11695-018-3583-3

173. Debédat J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, et al. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. Diabetes Care. 2018 Aug 4;dc180567.

174. Bel Lassen P, Charlotte F, Liu Y, Bedossa P, Le Naour G, Tordjman J, et al. The FAT Score, a Fibrosis Score of Adipose Tissue: Predicting Weight-Loss Outcome After Gastric Bypass. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Jul 1;102(7):2443–53.

175. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. Diabetologia. 2016;59:1075–88.

176. Marcelin G, Ferreira A, Liu Y, Atlan M, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, et al. A PDGFRα-Mediated Switch toward CD9high Adipocyte Progenitors Controls Obesity-Induced Adipose Tissue Fibrosis. Cell Metab. 2017 Mar 7;25(3):673–85.

177. Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction. Cell Metab. 2013 Oct 1;18(4):470–7.

178. Sokolovska N, Chevaleyre Y, Zucker J-D. A Provable Algorithm for Learning Interpretable Scoring Systems. 2018;9.

179. Thereaux J, Lesuffleur T, Païta M, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery in a national cohort. Br J Surg. :n/a-n/a.

180. Toh B, Chan W, Eng A, Lim E, Lim C, Tham K, et al. 5-Years Long-term Clinical Outcome after Bariatric Surgery – A Multi-ethnic Asian Population in Singapore. Diabetes Obes Metab. 2018;n/a-n/a.

181. Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. Diabetes Care. 2012 Sep;35(9):1951–8.

182. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet Lond Engl. 2017 Dec 4;

183. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393–403.

Annexes

Annexe I. Score ABCD (référence n°(166))

Variables	Valeurs
IMC (kg/m²)	
< 30	0
[30 – 39]	1
[40 – 49]	2
≥ 50	3
Peptide C (ng/ml)	
[0,9 – 1,9]	0
[2,0 – 3,9]	1
[4,0 – 6,0]	2
> 6,0	3
Durée du diabète (année)	
> 10,0	0
[5,0 – 10,0]	1
[2,0 – 4,9]	2
< 2,0	3
Âge (année)	
≥ 40	0
< 40	1
Somme des valeurs des 4 variables	**0 – 10**

Annexe II. DiaRem (référence n°(164))

Variables	Valeurs
Âge (année)	
< 40	0
[40 – 49]	1
[50 – 59]	2
≥ 60	3
HbA1c (%)	
< 6,5	0
[6,5 – 6,9]	2
[7,0 – 8,9]	4
≥ 9,0	6
Utilisation d'insuline	
Non	0
Oui	10
Médicaments antidiabétiques	
Pas de prise de sulfonylurées ou d'agents sensibilisateurs à l'insuline outre la metformine	0
Prise de sulfonylurées ou d'agents sensibilisateurs à l'insuline outre la metformine	3
Somme des valeurs des 4 variables	**0 – 22**

Annexe III. DiaRem2 (référence n°(170))

Variables	Durée du diabète (année)		
	≤ 5	[6 – 9]	≥ 10
Âge (année)			
< 40	0	0	0
[40 – 49]	1	1	1
[50 – 59]	2	2	10
≥ 60	4	4	10
HbA1c (%)			
< 6,5	0	0	0
[6,5 – 6,9]	2	5	5
[7,0 – 8,9]	2	10	10
≥ 9,0	10	10	10
Utilisation d'insuline			
Non	0	0	0
Oui	5	5	5
Somme des valeurs des 3 variables	**0 – 25**		

Annexe IV. Ad-DiaRem (référence n°(165))

Variables	Valeurs
Âge (année)	
[15 – 41]	0
[42 – 52]	3
[53 – 69]	5
HbA1c (%)	
[4,5 – 6,9]	0
[7,0 – 7,4]	2
[7,5 – 18,4]	4
Utilisation d'insuline	
Non	0
Oui	3
Utilisation d'agents hypoglycémiants	
Non	0
Oui	1
Nombre d'agents hypoglycémiants	
0	0
1	1
2	2
≥ 3	3
Durée du diabète (années)	
[0 – 6,9]	0
[7,0 – 13,9]	3
≥ 14	5
Somme des valeurs des 6 variables	**0 – 21**

Annexe V. DiaBetter (référence n°(171))

Variables	Valeurs
Durée du diabète (année)	
≤ 2	0
]2 – 5]	1
]5 – 10]	2
> 10	3
HbA1c (%)	
≤ 6,5	0
]6,5 – 7,2]	1
]7,2 – 8,4]	2
> 8,4	3
Traitement antidiabétique	
Aucun	0
Metformine seule	1
Autre traitement hors insuline	2
Insuline seule ou en combinaison	3
Somme des valeurs des 3 variables	**0 – 9**

Annexe VI. 5y-Ad-DiaRem (référence n°(173))

Variables pré-opératoires	Valeurs
Durée du diabète (année)	
< 1	0
[1 ; 3[	1
[3 ; 5[	2
[5 ; 7[	3
≥ 7	4
Nombre de traitement antidiabétique (toute classe)	
0	0
1	1
2	3
≥ 3	4
HbA1C (%)	
< 6.3	0
[6.3 ; 6.9[	1
≥ 6.9	3
Variables post-opératoires (1 an)	**Values**
Nombre de traitement antidiabétique (toute classe)	
0	0
1	1
≥ 2	4
Glycémie à jeun (mmol/L)	
< 4.8	0
[4.8 ; 5.3[	1
[5.3 ; 5.8[	2
≥ 5.8	3
Perte de poids au cours de la 1ère année (%) *	
< - 34 %	0
[-34 ; -25[%	1
[-25 ; -20[%	2
≥ -20 %	3
Statut de rémission à 1 an (voir Figure 15 page 47)	
Rémission complète	0
Rémission partielle	3
Non-rémission	5
Somme des valeurs des 7 variables	**0 – 26**

* : la perte de poids est déterminée en utilisant la formule suivante : *[(Poids à 1 an) – (Poids pré-opératoire)] / (Poids pré-opératoire) x 100.*

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Abstract

OBJECTIVE

Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) induces type 2 diabetes remission (DR) in 60% of patients at 1 year, yet long-term relapse occurs in half of these patients. Scoring methods to predict DR outcomes 1 year after surgery that include only baseline parameters cannot accurately predict 5-year DR (5y-DR). We aimed to develop a new score to better predict 5y-DR.

RESEARCH METHODS

We retrospectively included 175 RYGB patients with type 2 diabetes with 5-year follow-up. Using machine learning algorithms, we developed a scoring method, 5-year Advanced-Diabetes Remission (DiaRem) (5y-Ad-DiaRem), predicting longer- term DR post-surgery by integrating medical history, bioclinical data, and antidiabetic treatments. The scoring method was based on odds ratios and variables significantly different between groups. This score was further validated in three independent RYGB cohorts from three European countries.

RESULTS

Compared with 5y-DR patients, 5y-Relapse patients exhibited more severe type 2 diabetes at baseline, lost significantly less weight during the 1st year after RYGB, and regained more weight afterward. The 5y-Ad-DiaRem includes baseline (diabetes duration, number of antidiabetic treatments, and HbA1C) and 1-year follow-up parameters (glycaemia, number of antidiabetic treatments, remission status, 1st-year weight loss). The 5y-Ad-DiaRem was accurate (area under the receiver operating characteristic curve [AUROC], 90%; accuracy, 85%) at predicting 5y- DR, performed better than the DiaRem and Ad-DiaRem (AUROC, 81% and 84%; accuracy, 79% and 78%, respectively), and correctly reclassified 13 of 39 patients misclassified with the DiaRem. The 5y-Ad-DiaRem robustness was confirmed in three independent cohorts.

CONCLUSIONS

The 5y-Ad-DiaRem accurately predicts 5y-DR and appears relevant to identify patients at risk for relapse. Using this score could help personalize patient care after the 1st year post-RYGB to maximize weight loss, limit weight regains, and prevent relapse.

Discipline: Pharmaceutical sciences

Key words: Obesity, Type 2 diabetes, Bariatric surgery, remission, relapse, prediction, machine-learning

Résumé

CONTEXTE

Outre une perte de poids massive et durable, le bypass Roux-en-Y (RYGB) permet d'induire une rémission du diabète de type 2 (DT2) chez 60% des patients, bien qu'une proportion variable d'entre eux rechute à plus long terme. Des scores prédisant le potentiel de rémission existent, mais ne sont pas assez précis à plus long terme (>2 ans). L'objectif de cette étude a été de développer un score de prédiction de la rémission du DT2 (DR) à 5 ans post-opératoire.

OBJECTIFS

Nous avons inclus 175 patients DT2 et ayant eu un RYGB il y a au moins 5 ans. En utilisant une méthode de machine-learning, nous avons développé le 5y-Ad-DiaRem en intégrant des données de l'historique médical, biocliniques et relatives au traitement du DT2. La sélection des variables est basée sur les odds-ratios et les différences significatives entre les groupes. Le score a été validé au sein de trois cohortes Européennes de RYGB.

RESULTATS

Par rapport aux patients en DR à 5 ans, les patients qui ont rechuté avaient un DT2 plus sévère en basal, ont perdu moins de poids au cours de la 1ère année, et en ont regagné plus ensuite. Notre score, le 5y-Ad-DiaRem, inclut des paramètres pré-opératoires (durée du DT2, nombre de traitements anti-DT2, HbA1C) et à 1 an (glycémie, nombre de traitements anti-DT2, statut de rémission et perte de poids à 1 an). Le 5y-Ad-DiaRem prédit précisément (aire sous la courbe ROC (AUROC) 90%, précision 85%) la rémission à 5 ans, et ce mieux que le DiaRem et l'Ad-DiaRem (AUROC 81 et 84%, précision 79 et 78%, respectivement), ce qui a permis de reclassifier 13 des 39 patients mal classifiés par le DiaRem. La robustesse du 5y-Ad-DiaRem a été confirmée dans 3 cohortes indépendantes.

CONCLUSIONS

Le 5y-Ad-DiaRem prédit précisément la DR à 5 ans, et semble utile pour identifier les patients à risque de rechute. Son utilisation pourrait permettre d'individualiser leur suivi après la 1ère année afin d'éviter cette rechute, en limitant par exemple la reprise de poids.

Discipline : Sciences pharmaceutiques

Mots-clés : Obésité, Diabète de type 2, Chirurgie bariatrique, Rémission, Rechute, Chirurgie métabolique, Machine-learning, Score prédictif