



Densité minérale osseuse quatre ans après chirurgie bariatrique : une étude longitudinale monocentrique

Olivier Cadart

► To cite this version:

Olivier Cadart. Densité minérale osseuse quatre ans après chirurgie bariatrique : une étude longitudinale monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02418862

HAL Id: dumas-02418862

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418862>

Submitted on 19 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n°3031

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2019

Par Olivier CADART

Né le 18 Novembre 1990 à Tours

***DENSITE MINERALE OSSEUSE 4 ANS APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE : UNE
ETUDE LONGITUDINALE MONOCENTRIQUE***

Directeur de thèse

Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Emmanuel DISSE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN, Président

Monsieur le Professeur Denis COLLET

Madame le Professeur Florence TREMOLLIÈRES

Madame le Docteur Nadia MEHSEN-CETRE

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

p.3

TABLE DES ABBREVIATIONS

p.5

PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES (obésité, chirurgie bariatrique et os)

p.6

PARTIE II : DENSITE MINERALE OSSEUSE 4 ANS APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE : UNE ETUDE LONGITUDINALE MONOCENTRIQUE

p.24

PARTIE III : CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

p.48

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

p.52

SERMENT D'HYPOCRATE

p.58

ANNEXE

p.59

REMERCIEMENTS

- Merci les membres du jury
 - Merci au Professeur TABARIN de me faire l'honneur de présider mon jury et de m'avoir accompagné avec bienveillance au cours de mon internat.
 - Merci au Professeur DISSE de me faire l'honneur d'être mon rapporteur de thèse et de m'avoir mis sur la voie du sujet. Je loue votre accessibilité.
 - Merci au Professeur GATTA-CHERIFI de m'avoir accompagné dans ce projet de thèse et dans le précédent. Je loue votre patience.
 - Merci au Professeur COLLET de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'y apporter une note chirurgicale.
 - Merci au Professeur TREMOLLIÈRES de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et de m'avoir aidé par votre expertise dans la réalisation de l'étude.
 - Merci au Docteur MEHSEN-CETRE de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'y apporter une note rhumatologique.

- Merci la vie :
 - Merci de m'apporter autant de chance dans mes rencontres qui sont toujours des plus enrichissantes.
 - Merci de m'avoir fait naître dans un corps en bonne santé et dans une situation matérielle confortable.
 - Merci pour tout l'amour que j'ai pu ressentir et pardon à toutes les personnes que j'ai pu faire souffrir.

- Merci la famille :
 - Merci de comprendre mes absences et mes fatigues.
 - Merci de sembler être fière de mes choix et de leurs réalisations.
 - Merci maman, je suis heureux de la façon dont on a traversé certaines épreuves. Merci Thierry, je suis heureux d'avoir un fil conducteur comme le tient. Merci Romain, mon affection pour toi est trop souvent masquée par les affres de mon « surmoi ». Merci grand père et grand-mère, vous êtes un exemple de tolérance, d'altruisme et d'amour. Merci papy René, j'aurai voulu te dire davantage l'admiration que j'ai pour ton parcours. Merci Mami Suzanne, merci les cousines, les tantes, les oncles, vous avez toutes et tous toujours été là pour moi. Bravo Bénédicte pour tout le courage dont tu as fait preuve à maintes reprises, la douleur de la perte de Mathilde n'a d'égale que ta capacité à prendre soin des autres malgré la tempête.

- Merci les copains :
 - Merci les amis de France et de Navarre ainsi que ceux du monde, enfin ça se passe surtout dans le sud-ouest cette histoire.
 - Merci les cointernes avec qui j'ai eu la chance de pouvoir arpenter les hôpitaux.
 - Merci Laura et Antoine que je n'oublierai jamais. Merci les cocos du JDR, Clément, Guillaume, Damien et Alex. Merci la team sang de bourbe de l'externat. Merci la « football medecine by purpan ». Merci la team Cœur, Cœur papillon et notamment Aurélie, Guigui et Sophos pour ce premier semestre que l'on n'a pas raté. Merci tous les internes d'endoc dont j'ai eu la chance de pouvoir m'occuper en tant que délégué de classe. Merci la team United. Merci Alice et Quentin pour ces semestres de périph inoubliables.
- Merci les enseignants :
 - Merci à mes professeurs qui m'ont permis d'avoir une tête « bien faite » pour aborder les études de médecine.
 - Merci à mes professeurs qui m'aident à avoir une tête « bien pleine » pour exercer la médecine.
 - Merci madame DUBOIS et madame GAUJAL, ce sont les deux noms qui me viennent en premier quand je pense à ma scolarité heureuse. Merci monsieur CHAP pour votre art de la pédagogie et votre vision des études de médecine. Merci à Fred, le premier interne de toute ma vie (« l'hôpital est un grand terrain de jeu »). Merci à tous mes séniors et maitres que j'ai eu la chance de rencontrer depuis le début de mon internat. Merci à Amandine à qui j'aimerais ressembler.
- Merci Capucine
 - Merci d'être là, tu es autant une promesse d'avenir radieux qu'un soleil de tous les jours.
 - Merci de me permettre d'écrire quelque chose d'aussi « nuche » dans ma thèse car ce n'était pas gagné.

TABLE DES ABREVIATIONS :

AGA = AGB : Anneau gastrique ajustable = Adjustable Gastric Banding

DMO = BMD : Densité minérale osseuse = Bone Mineral Density

aBMD : Densité minérale osseuse surfacique = areal Bone Mineral Density

vBMD : Densité minérale osseuse volumétrique = volumetric Bone Mineral Density

BPD/DS : Diversion biliopancréatique avec switch duodéal = BilioPancreatic Diversion with Duodenal Switch

BS : Chirurgie bariatrique = Bariatric Surgery

DFG = GFR : Débit de Filtration Glomérulaire = Glomerular Filtration Rate

DXA : absorptiométrie biphotonique à rayon X = Dual-energy X-ray Absorptiometry

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RR : Risque Relatif

RYGB : Court-circuit gastrique en Y à la Roux = Roux-en-Y Gastric Bypass

SG : Gastrectomie en gouttière = Sleeve Gastrectomy

QCT : Tomodensitométrie quantitative = Quantitative Computed Tomography

%EWL : pourcentage de perte d'excès de poids = percentage Excess Weight Loss

25-OHD : Vitamine D hydroxylée en position 25 = 25-hydroxyvitamin D

PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES (obésité, chirurgie bariatrique et os)

I. OBESITE

Définition

L'obésité se définit par un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En pratique, elle se caractérise par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² qui se calcule en divisant le poids en kilogramme par la taille en mètre élevée carré.

Epidémiologie

L'obésité est un problème de santé publique mondial. En 2016, 650 millions d'adultes de plus de 18 ans souffraient d'obésité dans le monde (1). En France on estimait la prévalence de l'obésité à 17% en 2015 (2). Cette prévalence a presque doublé entre 1997 et 2012, passant de 8,5 à 15% (3).

L'obésité se traduit par une augmentation de la mortalité comme le démontre une méta-analyse mondiale de 2016 reprenant 239 études prospectives, soit plus de 10,6 millions de patients, avec une médiane de suivi de 13,7 ans. Cette dernière retrouve un odds ratio pour la mortalité toute cause de 1,45 en cas d'obésité de grade 1, de 1,94 en cas d'obésité de grade 2 et de 2,76 en cas d'obésité de grade 3 en comparaison avec une population sans surpoids (IMC 20-25 kg/m²). Ces valeurs sont similaires sur les 4 continents concernés par la méta-analyse (Amérique du Nord, Europe, Asie et Océanie) (4).

Obésité et os

Les interactions entre le métabolisme osseux et l'obésité sont complexes et partiellement élucidées.

Il était traditionnellement admis que l'obésité avait un effet protecteur sur le squelette (5) mais cette notion est remise en cause par de récentes études montrant que la relation entre l'IMC et le risque de fracture n'est pas la même selon le site osseux (6). En effet, l'obésité est associée à un moindre risque de fracture du poignet, de la hanche, des côtes et du bassin mais aussi à un surrisque de fracture de la cheville et du membre inférieur. De plus, la protection osseuse élective à certains sites disparaît après la ménopause (7). Une étude espagnole de 2012 portant sur plus de 800 000 femmes de plus de 50 ans retrouve des associations similaires avec en plus une association positive entre obésité et fracture de l'humérus proximal (8). Une méta analyse de 2014 retrouve un hazard ratio (HR) de 1,21 (intervalle de confiance (IC) 95%, 1,11-1,31) concernant les fractures de l'humérus et de l'épaule en cas d'obésité par rapport à la population non obèse. Au contraire, l'HR y est de 0,63 (IC 95%, 0,59-0,68) pour les fractures de hanche et de 0,81 (IC 95%, 0,76-0,86) pour l'avant-bras distal tandis que le HR y est de 1,04 (IC 95%, 0,94-1,14) pour les fractures du tibia et de la fibula (9).

La protection vis-à-vis des fractures de hanche est remise en cause en cas d'obésité abdominale dans une méta analyse de 9 études prospectives parue en 2017 (295 674 patients et 5201 fractures de hanche). Le risque relatif (RR) de fracture de hanche est estimé à 1,14 (IC 95% : 0,81-1,59, $p = 0,45$) lorsque l'obésité abdominale est définie par le tour de taille contre 1,24 (IC 95% : 1,05-1,46, $p = 0,01$) lorsque l'obésité abdominale est définie par le rapport tour de taille sur tour de hanche (10).

La charge mécanique a un effet positif sur la minéralisation. A contrario, le tissu adipeux entraîne une inflammation osseuse responsable d'une augmentation de la résorption osseuse en partie médiée par l'activation de la 11 β hydroxysteroid déshydrogénase de type 1 dans les

ostéoblastes (11). Aussi, des carences en vitamine D et de faibles apports calciques sont fréquemment retrouvés chez les patients obèses et peuvent aboutir à une déminéralisation (11).

II. CHIRURGIE BARIATRIQUE

La chirurgie bariatrique est actuellement le traitement permettant la perte de poids à long terme la plus importante. Elle est en pleine essor, en France et dans le monde.

Procédures

On retient 4 grandes techniques de chirurgies bariatriques (12) (13). Nous les décrirons succinctement par ordre croissant du taux de complication.

Anneau gastrique ajustable

La pose d'anneau gastrique ajustable (AGA) consiste à mettre en place un anneau en silicone autour de la partie proximale de l'estomac afin de créer une petite poche gastrique en amont de ce dernier. Le diamètre de l'anneau est modulable par injection/aspiration de sérum stérile par voie sous cutanée (réalisable en consultation) dans l'extrémité d'une tubulure reliée à l'anneau (cf figure 1). L'intervention ne comporte ni résection ni anastomose digestive. Elle laisse cependant du matériel prothétique en intra abdominal. Il s'agit d'une chirurgie restrictive pure.

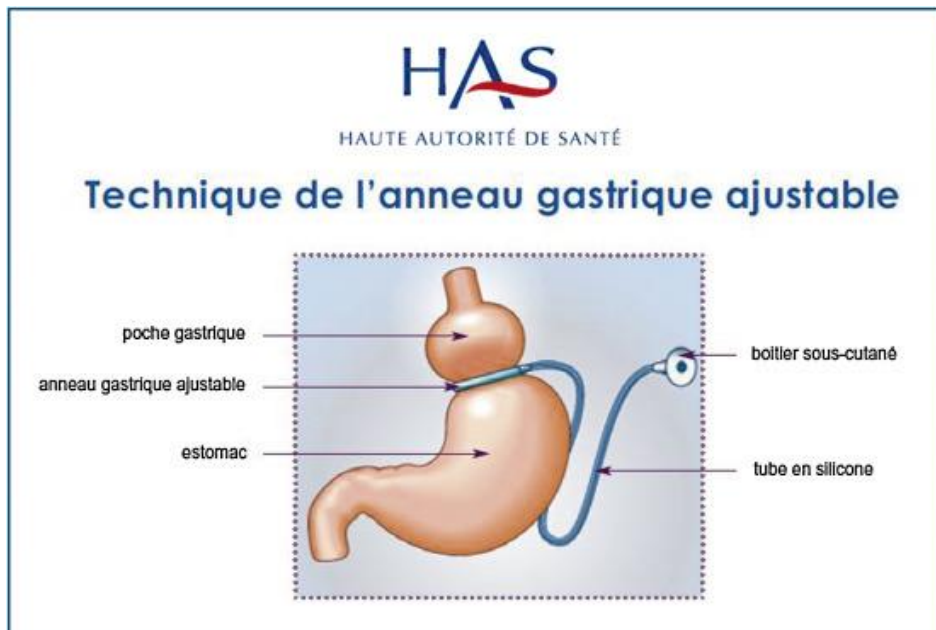


Figure 1 : anneau gastrique ajustable d'après « Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte », recommandation de bonne pratique HAS 2009

Gastrectomie en gouttière = Sleeve Gastrectomy

La gastrectomie en gouttière (SG) correspond à l'exérèse verticale de 75 à 80% de l'estomac à sa partie gauche. Elle laisse en place une poche gastrique longue, tubulaire et calibrée sur un tube d'1,2 cm de diamètre (cf figure 2). Elle ne nécessite pas d'anastomose digestive mais la résection du fundus est définitive. Outre son action restrictive mécanique, elle s'accompagne d'une modification des hormones digestives.

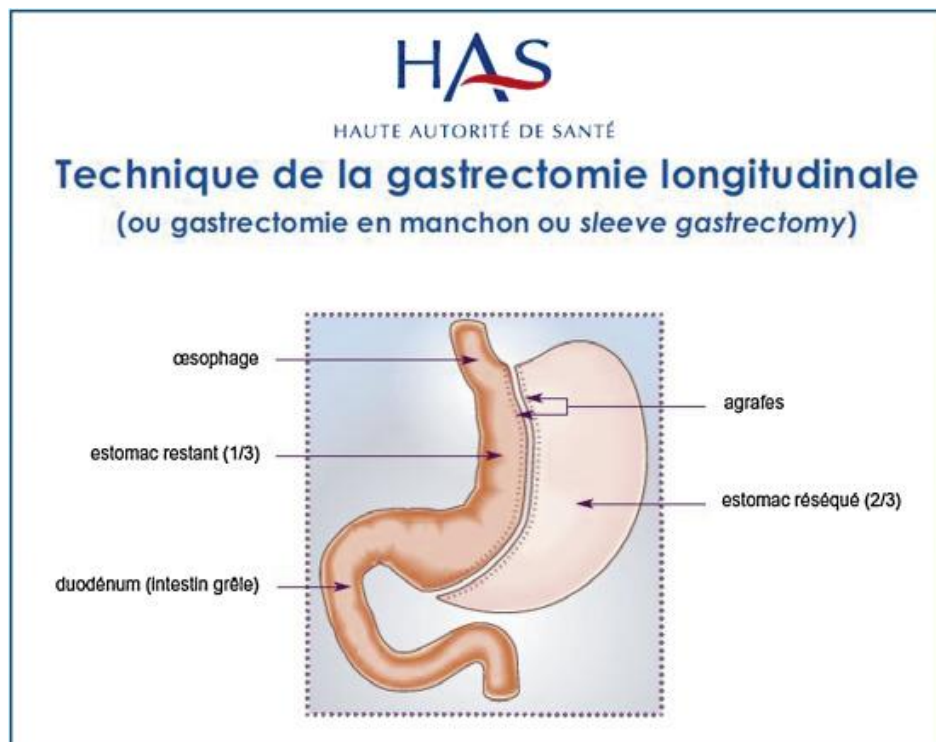


Figure 2 : gastrectomie en gouttière d'après « Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte », recommandation de bonne pratique HAS 2009

Court-circuit gastrique en Y à la Roux = bypass gastrique

Le court-circuit gastrique en Y à la Roux (RYGP) comporte 3 temps chirurgicaux et 2 anastomoses (cf figure 3). Le premier temps correspond à la création d'une poche gastrique de 30 ml à partir du cardia qui sera complètement séparée du reste de l'estomac que l'on appellera estomac exclu. L'intestin grêle est ensuite sectionné environ 30 à 60 cm en aval du ligament de Treitz. Le deuxième temps correspond à l'anastomose gastro-jéjunale entre la poche gastrique et la partie distale de l'intestin grêle (en aval de la section) qui doit donc être montée dans la région sus mésocolique. La longueur de l'anse grêle montée (que l'on appellera anse alimentaire) varie de 75 à 150 cm. Le dernier temps correspond à l'anastomose entre la partie distale de l'anse alimentaire et la partie proximale de l'intestin grêle (anse biliaire correspondant à la partie de grêle situé en amont de la section initiale). Il s'agit d'une anastomose en Y réalisant un court-circuit de l'estomac exclu et de la partie proximale de l'intestin grêle (anse bilio-pancréatique) pour les aliments provenant de l'œsophage. Le petit

volume de la poche gastrique réalisée est responsable d'une restriction alimentaire tandis que le montage chirurgical entraîne une malabsorption. Cette chirurgie s'accompagne d'une modification de la sécrétion des hormones digestives. Le microbiote évolue et son rôle dans les effets bénéfiques du RYGB est de plus en plus étayé. Enfin le cycle des acides biliaires est également modifié.

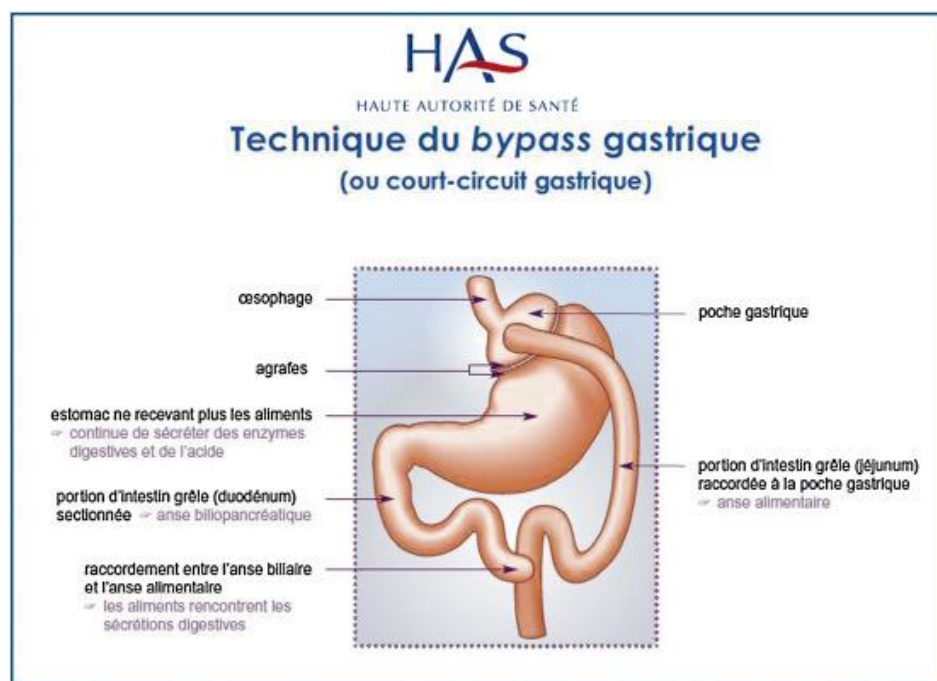


Figure 3 : Court-circuit gastrique en Y à la Roux d'après « Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte », recommandation de bonne pratique HAS 2009

Une technique ne comportant qu'une seule anastomose appelée bypass en oméga, mini-bypass ou encore « single anastomosis gastric bypass » a été rapporté en 2001. Elle consiste à aboucher directement le jéjunum ou l'iléon à la poche gastrique. Cette procédure semble aussi efficace que le RYGB (voire davantage dans certaines études) mais avec un temps interventionnel plus court et un moindre taux de complication péri opératoire (14). En revanche, le risque de malnutrition est plus élevé car la longueur intestinal court circuité est plus importante (15). Il existe un risque spécifique de fistule de l'anastomose gastro jéjunale et de reflux des sécrétions biliaires (cf figure 4).

Plus de la moitié des court circuits gastriques réalisés en France seraient en fait des Bypass en oméga mais la lettre clef de tarification étant la même quel que soit le nombre d'anastomose du court-circuit gastrique il est difficile d'avoir des données fiables (16).

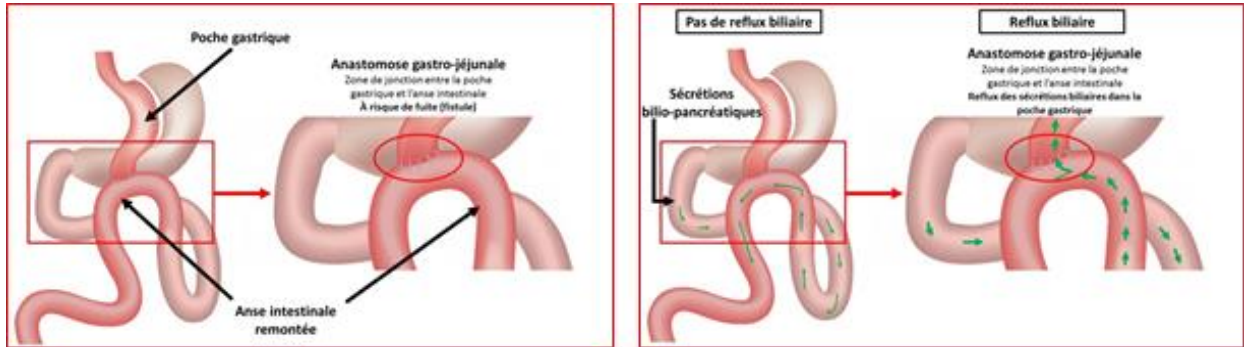


Figure 4 : risques spécifiques du bypass en oméga d'après « <http://drgauthier-nutrition-obesite.fr> », Dr Gauthier, 2016

Diversion biliopancréatique avec switch duodénal

La diversion biliopancréatique avec switch duodénal (BPD/DS) correspond à une double intervention comportant une gastrectomie en gouttière dans un premier temps et un court-circuit d'environ 50% de l'intestin grêle dans un second temps (cf figure 5). Le duodénum est sectionné dans sa partie mobile juste en aval du pylore. L'intestin grêle est sectionné 250 cm en amont de la valvule iléo-cæcale et le bout distal est ensuite amené à l'étage sus-mésocolique pour être anastomosé au duodénum proximal. Enfin, une anastomose est réalisée entre le bout distal de l'anse biliaire (intestin grêle en amont de la section) et la partie de l'intestin grêle située 100 cm en amont de la valvule iléo-cæcale. Cette technique restrictive et malabsorptive s'accompagne des effets bénéfiques de la SG et du RYGB. Le BPD/DS affiche la perte de poids et le taux de rémission de complication de l'obésité les plus élevés. Le taux de complication post opératoire et le risque de malnutrition sont également les plus élevés, ce qui incite à ne réaliser cette technique qu'en centre expert.

Technique de la dérivation biliopancréatique

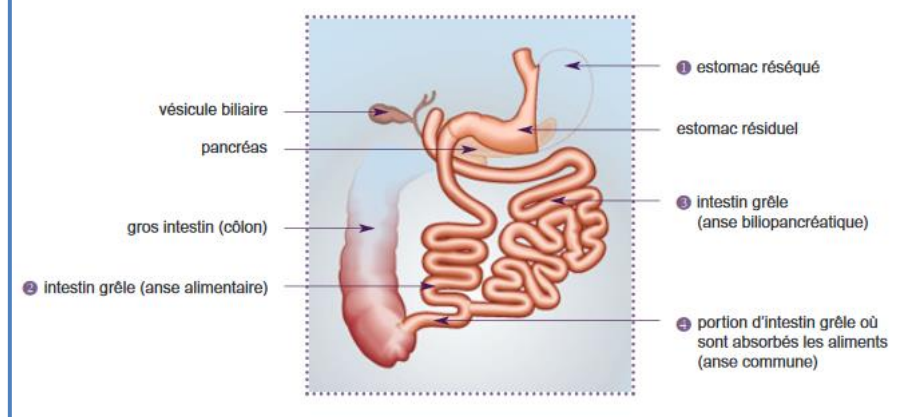


Figure 5 : dérivation biliopancréatique d'après « Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte », recommandation de bonne pratique HAS 2009

En France, la durée moyenne des séjours d'hospitalisation pour chirurgie bariatrique entre 2011 et 2014 était de 4,7 +/- 4 jours. Actuellement, environ 97% des procédures sont réalisées par voie laparoscopique (13).

Epidémiologie

Comme l'obésité, le nombre de chirurgie bariatrique augmente dans le monde. En 2014, 579 517 chirurgies bariatriques ont été réalisées. La chirurgie la plus communément réalisée était la SG pour 45,9% des cas, suivi du RYGB pour 39,6% des cas puis de l'AGA pour 7,4% des cas (17).

En France, en 2014, 45 474 patients ont bénéficié de chirurgie bariatrique. Le taux de recours à la chirurgie bariatrique a été multiplié par 2,6 entre 2008 et 2014 et s'élève à 6,91 pour 10 000 habitants résidant en France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer (avec de fortes disparités régionales allant du simple au triple sans corrélation systématique avec la

prévalence de l'obésité). Parmi les procédures réalisées, 60,6% étaient des SG, 30% étaient des RYGB et 9,2% étaient des AGA (18).

Cette tendance s'accroît encore selon le dernier rapport du ministère des solidarités et de la santé de 2018. Celui-ci rapporte 59 300 opérations de chirurgie bariatrique en 2016 soit une multiplication par 20 depuis 1997 (2 800 interventions à l'époque). Rapporté à la population, le taux d'hospitalisation pour chirurgie bariatrique est passé de 0,8 à 13,8 pour 10 000 femmes et de 0,2 à 3,6 pour 10 000 hommes résidant en France. Parmi les procédures recensées en 2016, 58,5% étaient des SG, 26% étaient des RYGB et 4% étaient des AGA. Le taux « autres interventions » était proche de 15% et correspond pour la plupart à des adaptations ou des ablations d'anneaux gastriques (19).

La prévalence des dérivations biliopancréatiques est anecdotique en France.

Efficacité

La chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace sur la perte de poids à long terme (20) (21). Une méta-analyse de 2018 décrit une perte d'excès de poids (%EWL) médiane à 10 ans de 58,3% après SG (données moins robustes), de 56,7 % après RYGP, de 45,9% après AGA et de 74,1% après dérivation biliopancréatique associée ou non à un switch duodénal (22).

Une méta-analyse de 2017 décrit un %EWL à 5 ans de 53,25% après SG, de 62,6% après RYGB et de 47,9% après AGA (23).

Ces pertes de poids s'accompagnent d'effets bénéfiques sur les complications, notamment métaboliques, de l'obésité ainsi que d'une diminution de la mortalité totale (24) (25). Une méta-analyse de 2017 montre une réduction de la mortalité de 41% [0.52-0.67] après chirurgie bariatrique. Cette dernière semble médiée par une diminution de la mortalité cardiovasculaire et de celle liée aux cancers (26).

Chirurgie bariatrique et fracture

La chirurgie bariatrique n'est toutefois pas dénuée d'effets secondaires parmi lesquels figure le risque fracturaire du fait d'une perte osseuse.

Une récente méta-analyse estime que le RR de fracture non vertébrale augmente de 1,42 (IC 95%, 1,08–1,87) après chirurgie bariatrique avec une élévation plus importante du RR de fracture du membre supérieur de 1,68 (IC 95%, 1,15–2,45). Elle ne retrouve pas de différence significative du RR de fracture de hanche (RR 2,06, IC 95%, 0,93–4,56) ni de celui de fracture vertébrale (RR 1,45, IC 95%, 0,91–2,31) bien qu'il semble exister une tendance à l'augmentation du risque (27).

Une étude retrouve un RR de fracture à 1,38 dans le groupe « chirurgie bariatrique » versus le groupe « contrôle obèse » (sans chirurgie bariatrique) et un RR de 1,44 pour le même groupe « chirurgie bariatrique » versus le groupe contrôle « non-obèse ». Dans cette étude, avant chirurgie le risque de fracture du membre inférieur est plus élevé tandis que le risque de fracture du membre supérieur est plus faible dans les 2 groupes « obèses » en comparaison avec le groupe contrôle « non-obèse ». Le risque de fracture du rachis, de la hanche, du fémur et du bassin n'est pas statistiquement différent entre les 3 groupes. Après chirurgie, le groupe « chirurgie bariatrique » voit son risque de fracture du membre inférieur diminuer tandis que les risques de fracture du membre supérieur, du rachis, de la hanche, du fémur et du bassin augmentent (28).

Dans une cohorte de patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (RYGB pour la plupart) avec une durée médiane de suivi de 7,7 ans, l'augmentation du RR de fracture (tout site confondu) était estimée à 2,3 (29).

Peu d'études comparent les procédures restrictives et les procédures malabsorptives. Dans l'une d'entre elle, le RYGB est associé à une augmentation de 43% du risque de fracture non vertébrale en comparaison à l'AGA. Cette élévation du risque apparaît dès 2 ans (30).

Chirurgie bariatrique et densité minérale osseuse

Plusieurs études longitudinales ont rapporté des déminéralisations osseuses 24 mois après RYGB (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38). Cette déminéralisation est plus importante au cours de la première année mais se poursuit lors de la phase de plateau où le poids est stabilisé (39). A noter que la déminéralisation osseuse observée après RYGB est plus intense chez les femmes ménopausées (40).

Il y a peu d'études à long terme et le suivi longitudinal le plus long a été publié en 2018. Il s'agit d'une étude prospective portant sur 21 patients ayant bénéficié de RYGP, suivis pendant 5 ans. A 5 ans, la densité minérale osseuse (DMO) au rachis a diminué de 7,8%, la DMO de la hanche totale a diminué de 15,3% et celle du col fémoral de 14,1%. La perte osseuse y est plus importante lors des 2 premières années mais se prolonge à un rythme plus faible par la suite (41).

Peu d'études ont évalué l'évolution de la DMO après chirurgie bariatrique purement restrictive comme l'AGA et la SG. Une étude rétrospective montre une élévation progressive de la DMO à la colonne vertébrale 1 et 2 ans après SG. Les patients présentaient toutefois des carences en vitamine D associées à des hyperparathyroïdies secondaires en pré opératoire et ces dernières ont été corrigées au cours du suivi (42).

Seules 4 études ont comparé les évolutions de DMO après SG et après RYGB, le suivi n'était que de 1 an et les études portaient sur une vingtaine de patients le plus souvent. Dans la plus récente, les DMO à la hanche totale et au col fémoral diminuent davantage dans le groupe RYGP par rapport au groupe SG tandis que l'évolution de la DMO vertébrale après chirurgie n'est pas significativement différente entre le groupe RYGP et le groupe SG (43). Une étude menée sur 43 femmes non ménopausées avait révélé une tendance à la supériorité de la perte osseuse au col fémoral, à la colonne vertébrale et sur le corps entier un an après la chirurgie dans le groupe RYGB par rapport au groupe SG (44). Dans les 2 autres études, les évolutions

de la DMO, de la PTH, de la vitamine D et de l'IGF1 un an après chirurgie bariatrique ne sont pas statistiquement différentes dans le groupe RYGP en comparaison avec le groupe SG (45) (46).

Techniques de mesure de densité minérale osseuse

La plupart des études évaluent la densité minérale osseuse surfacique (aBMD) par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) tandis que d'autres utilisent la densité minérale osseuse volumétrique (vBMD) par tomodensitométrie quantitative (QCT). Ces méthodes présentent des artefacts de mesure en lien avec l'interposition des tissus mous et des études ont déjà montré d'importantes différences de résultats entre ces deux méthodes de mesure en cas de chirurgie bariatrique (47) (48).

La microarchitecture semble également altérée après chirurgie bariatrique. Le trabecular bone score (TBS) peut permettre une estimation non invasive de celle-ci mais cette mesure n'est pas bien validée en cas d'IMC > 35 kg/m². Il s'agit d'un indice de texture osseuse calculé à partir d'une image de densitométrie osseuse de la colonne lombaire qui permet d'améliorer la prédiction du risque fracturaire (49).

La méthode la plus fiable pour évaluer l'architecture osseuse consiste à réaliser une biopsie osseuse. Une étude rapporte une augmentation du volume de l'os trabéculaire et une diminution de l'épaisseur corticale sur les biopsies de la crête iliaque réalisées avant et 4 après BPD/DS (50).

III. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA DEMINERALISATION OSSEUSE APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE

Les effets négatifs de la chirurgie bariatrique sur le squelette sont vraisemblablement multifactoriels (51) (39) (52).

Facteurs hormonaux :

La perte de masse grasse conduit à une diminution du taux d'œstrogènes circulants en lien avec la diminution de l'aromatisation du tissu adipeux chez les hommes et les femmes ménopausées (53).

La baisse de leptine semble conduire à une augmentation du recrutement ostéoclastique et du renouvellement osseux (54) (55).

L'adiponectine, dont le taux augmente après chirurgie bariatrique, pourrait avoir un effet régulateur négatif sur la masse osseuse. Une étude démontre une corrélation positive entre le taux d'adiponectine circulant et la réduction de la DMO après chirurgie bariatrique (56).

L'insuline est un promoteur de la différenciation ostéoblastique (57) et l'hyperinsulinisme (évalué via le HOMA IR dans une étude (58) et par le taux d'insuline dans une autre étude (59)) est associé à une masse osseuse plus élevée, indépendamment de l'IMC, dans une population de femmes ménopausées caucasiennes non diabétiques. Une étude montre une corrélation entre la diminution du taux d'insuline et la diminution de la DMO à la colonne vertébrale après RYGP (41).

Des données suggèrent aussi que l'augmentation du tissu adipeux brun intra osseux après chirurgie bariatrique pourrait avoir un effet négatif sur le squelette (60) (61).

Au contraire, l'augmentation des taux de testostérone et de GLP-1 après chirurgie bariatrique devrait favoriser le gain de masse osseuse (62).

Charge mécanique :

Le squelette, par sa masse et sa microarchitecture, s'adapte aux contraintes mécaniques. On observe un maintien et une augmentation de la masse osseuse en réponse à la charge tandis que cette dernière diminue en l'absence de contrainte lors de l'absence d'utilisation par exemple (63).

Après chirurgie bariatrique, la diminution de la DMO pourrait être médiée par l'augmentation de sécrétion de sclérostine par les ostéocytes en réponse à la diminution de la contrainte mécanique (64). Une étude a montré qu'un programme d'exercice physique supervisé au cours du suivi post opératoire permettait de diminuer de moitié la déminéralisation osseuse à la hanche et à la colonne vertébrale observée 1 an après RYGB (65). Une autre étude retrouvait un effet protecteur osseux d'une supplémentation en vitamine D, calcium et protéine associée à de l'exercice physique au décours du suivi post opératoire sur l'évaluation osseuse réalisée 2 ans après chirurgie bariatrique (RYGB ou SG) (66).

Cependant, la charge mécanique ne peut expliquer à elle seule la diminution de la DMO. On observe en effet d'une part une poursuite de la perte osseuse dans la phase de stabilisation pondérale (38) (41) et d'autre part il existe une diminution de la DMO au niveau du squelette non porteur comme le radius.

Facteurs nutritionnels :

Les carences en micro et macro nutriments incluant vitamine D, calcium et protéine sont couramment observées chez les patients souffrant d'obésité sévère car la prise d'aliments de faible qualité nutritionnelle est fréquente (67). Il a ainsi pu être montré que les apports calciques préopératoires étaient en dessous des recommandations pour 48% d'une population en attente de chirurgie bariatrique (68). Avant chirurgie bariatrique, les patients obèses sont

prédisposés à la carence en vitamine D du fait de la diminution de la biodisponibilité en lien avec le stockage adipeux de cette hormone lipophile. La faiblesse d'apport concerne aussi bien les sources cutanées que digestives en vitamine D (69).

Une récente revue montre que parmi les études observationnelles, la moyenne de 25-OH vitamine D chez les patients obèses avant chirurgie bariatrique est systématiquement en dessous de 30 ng/ml. Dans la moitié des études, cette moyenne est même en dessous de 20 ng/ml. Elle montre aussi qu'après chirurgie bariatrique, la moyenne des concentrations en 25-OH vitamine D (25OHD) reste en dessous de 30 ng/ml malgré de multiples et diverses supplémentations en vitamine D (70).

La plupart des études concernent des RYGP mais les carences en vitamine D sont également retrouvées après SG (71).

La combinaison de carence en vitamine D et faible apport calcique explique probablement pourquoi la fréquence de l'hyperparathyroïdie secondaire est si élevée chez les patients obèses. Elle est évaluée à 21%, 23% et 66% avant la BS dans 3 études pour laquelle le diagnostic était retenu en cas de PTH au-dessus des normes du laboratoire (72) (73) (74).

Le RYGB est une procédure à la fois restrictive et malabsorptive. De fait elle impacte négativement l'absorption du calcium et de la vitamine D et peut donc avoir un effet sur la sécrétion de PTH (31). Ainsi une étude montre une diminution du taux d'absorption du calcium de 34% 6 mois après RYGP en dépit d'une augmentation non significative des taux de vitamine D (75). Une autre étude démontre une diminution de la fraction absorbée intestinale du calcium de 33% à 7% 6 mois après RYGB alors que le statut en vitamine D et les apports calciques sont maintenus adéquats (76). Des études montrent une élévation de la PTH (41) (77) (32) (33) après RYGB mais d'autres non (75) (43). La supplémentation en calcium et vitamine D semble protéger contre l'élévation de la PTH (78) (66) mais d'autres études suggèrent que cela n'est pas suffisant (79) et la dernière méta-analyse n'a pu conclure

(80).

Dans une autre étude, la prévalence de l'hyperparathyroïdie secondaire (définie par un taux de PTH au-dessus de la norme du laboratoire) dans une population de sujets obèses suivis au décours de la réalisation d'une chirurgie bariatrique était de 21,0% en préopératoire, 35,4% à 1 an et de 63,3% à 5 ans de la chirurgie. La prévalence variait selon le type de chirurgie. A un an, elle était de 50,6% en cas de bypass en oméga, de 33,2% en cas de RYGB, de 25,8% en cas d'AGA et de 17,8% en cas de SG. A 5 ans de la chirurgie, la prévalence de l'hyperparathyroïdie secondaire atteignait 73,6% pour les sujets ayant bénéficié d'un bypass en oméga, 56,6 % pour ceux ayant bénéficié d'un RYGB, 41,7% pour ceux ayant bénéficié d'une SG et enfin 38,5% pour ceux ayant bénéficié de la pose d'un AGA (72).

Certains auteurs ont proposé des schémas physiopathologiques intégratifs reprenant les différents facteurs incriminés dans les modifications osseuses observées après chirurgie bariatrique (cf figures 6 et 7) (51) (62).

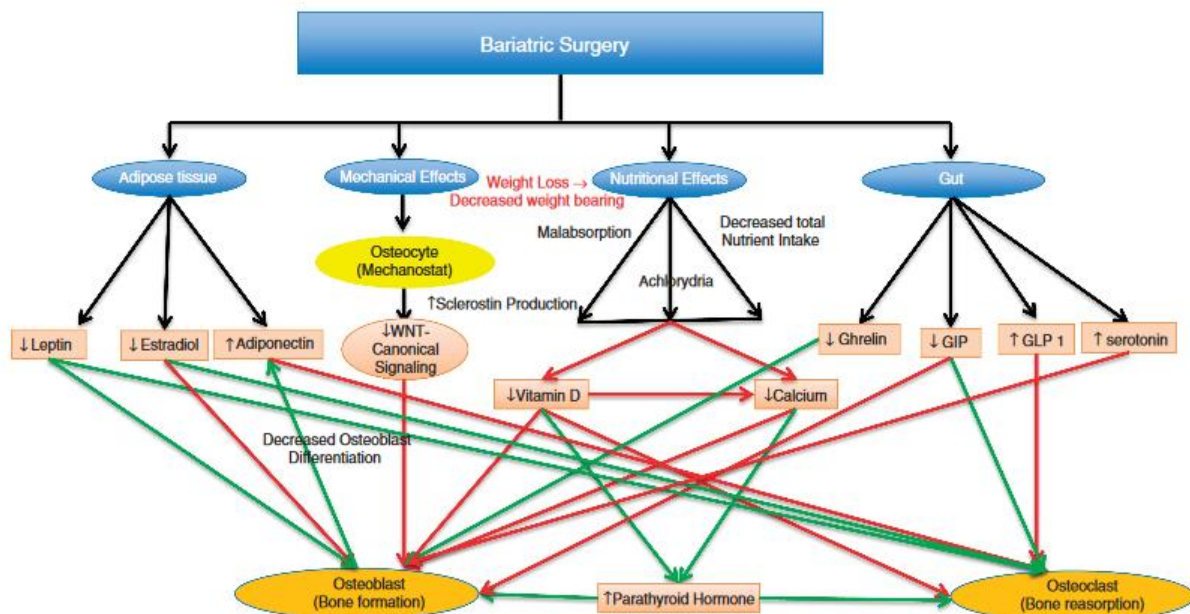


Figure 6 : mécanismes de la perte osseuse après chirurgie bariatrique selon Folli et al. 2012

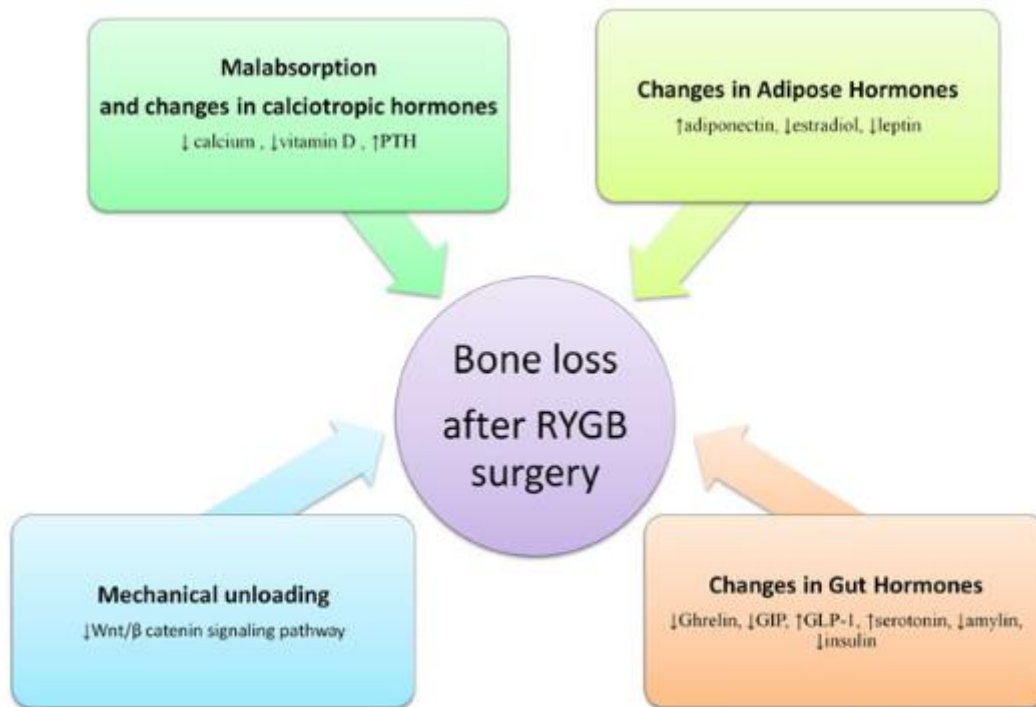


Figure 7 : mécanismes de la perte osseuse après chirurgie bariatrique selon Hage et al 2014

IV. RATIONNEL DE L'ETUDE

La SG et le RYGB sont les 2 chirurgies bariatriques les plus couramment réalisées (17) et il devient important, pour la décision médicale partagée, comme pour le suivi post opératoire, d'avoir davantage d'informations sur l'effet de ces procédures sur le squelette à long terme.

Nous avons donc observé et comparé l'évolution de la DMO au cours des 4 ans suivant la réalisation d'un RYGB avec celle survenant au cours des 4 ans après une SG.

Nous avons également analysé des paramètres biochimiques et métaboliques. Nous avons pu décrire les évolutions des paramètres d'insulino-résistance (taux d'insuline, glycémie à jeun et HOMA-IR) et celles de certains éléments du bilan phosphocalcique (Calcémie corrigée sur l'albumine, Phosphore, Rapport Calcium/Phosphore, PAL totale, créatinine, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon CKD-EPI, PTH et vitamine D).

**PARTIE II : DENSITE MINERALE OSSEUSE 4 ANS APRES CHIRURGIE
BARIATRIQUE : UNE ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Long term effects of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Bone Mineral Density: a 4-year longitudinal study
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Clinical Research Article
Full Title:	Long term effects of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Bone Mineral Density: a 4-year longitudinal study
Short Title:	Long term effects of bariatric surgery on bone
Corresponding Author:	Olivier CADART, Resident Hôpital Haut-Lévêque Pessac, Aquitaine FRANCE
Corresponding Author's Institution:	Hôpital Haut-Lévêque
Order of Authors:	Olivier Cadart, Resident Olivier Degrandi Thomas Barnetche Caroline Gronnier Denis Collet Emilie Pupier Maud Monsaingeon-Henry Nadia Mehzen-Cetre Florence Tremolieres Blandine Gatta-Cherifi
Section/Category:	Obesity and Adipocyte Biology
Manuscript Classifications:	Bone / Mineral Metabolism; Metabolic bone disease; Metabolism / Obesity; Bariatric (metabolic) surgery
Keywords:	Obesity, Bariatric surgery, Bone

ABSTRACT:

Introduction: Bone Mineral Density (BMD) declines in the initial years after bariatric surgery, but long-term skeletal effects are unclear and comparisons between Sleeve Gastrectomy (SG) and Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) are rare.

Design and methods: An observational longitudinal study in obese patients undergoing SG or RYGB was performed. Whole body areal BMD and BMD at the hip, femoral neck and spine were measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) before and yearly after SG or RYGB during 4 years. Calcitropic hormones were also measured.

Results: Forty-seven patients undergoing RYGB surgery and 28 patients undergoing SG were included. 4 years after RYGB, lumbar spine BMD declined by $2.8 \% \pm 5.8$, femoral neck BMD by $8.6 \% \pm 5$, total hip BMD by $10.9 \% \pm 6.3$ and whole-body BMD by $4.2 \% \pm 6.2$ ($p < 0.05$). In the SG group, the rate of bone loss was $-8.1 \% \pm 5.5$ and $-7.7 \% \pm 6.4$ for femoral neck and total hip, respectively ($p < 0.05$). Whole-body BMD did not significantly differ throughout the follow-up. Despite an increase of vitamin D with supplementation in the two groups, PTH levels increased slightly in the RYGB group and decreased modestly in the SG group ($p < 0.05$ in both groups).

Conclusions: Bone loss after RYGB and SG continues after the first year, but bone loss slows down after the first 2 years. Bone loss after 4 years is comparable between the two procedures, except in the hip.

Introduction:

Obesity is a public health concern worldwide. In 2016, 650,000 people were obese in the world (1) and obesity is associated with increase of mortality and morbidity (2).

The interaction of obesity with bone metabolism is complex and not yet fully elucidated. It was initially thought that obesity had protective effects on the skeleton (3). This notion has been recently challenged, with studies showing that obesity is associated with lower risk for certain fractures (wrist, hip, rib, pelvis) but higher risk for others (ankle, lower leg) and the lack of protection after menopause (4).

Bariatric surgery (BS) is the most effective treatment to achieve major, long-term weight loss (5-8). It is associated with beneficial metabolic effects, the reduction of several obesity-related comorbidities and overall a decrease in mortality (9-11).

Reflecting the obesity epidemic, the number of bariatric surgeries performed worldwide is increasing. In 2014, the most commonly performed procedure is sleeve gastrectomy (SG), performed in 45.9% of total surgical procedures, followed by Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) (39.6%), and adjustable gastric banding (AGB) (7.4%) (12).

However, bariatric interventions are known to represent a challenge for bone physiology even though many aspects of this surgical complication remain unclear. The postoperative adjusted fracture risk was found higher in the bariatric group than in the obese (relative risk (RR) 1.38) and non-obese control groups (RR 1.44) in several studies. Risk of distal lower limb fracture decreased, whereas risk of upper limb, clinical spine, pelvic, hip, or femur fractures increased (13, 14).

Several longitudinal studies have reported that bone loss starts during the first year after RYGB and may continue through at least 24 months after RYGB although the decrease was greater during the first year (15-23). The effects of RYGB on bone mass may particularly impact postmenopausal women (24). Only one prospective study has assessed Bone Mineral

Density (BMD) changes over more than three years after RYGB (25) and few studies have described the changes in BMD after purely restrictive techniques such as AGB and SG (26-30).

The aim of our study was to evaluate the changes in BMD within the first 4 years after RYGB and SG in morbidly obese subjects.

Patients and Methods

Data source

We performed an observational longitudinal study including morbidly obese patients undergoing SG or RYGB between November 2007 and October 2014 in the Bordeaux University Hospital. The institutional review board approved the protocol of the study, and all subjects provided written informed consent.

Patients

The criterion for BS was in accordance with the French guideline for bariatric surgery (31).

Preoperative assessment included abdominal ultrasound, bone densitometry, functional respiratory tests, upper gastrointestinal endoscopy and blood analysis including nutritional parameters. The surgical procedure was determined by a multidisciplinary staff, taking into consideration the patient's overall state of health.

All the patients were followed both by the surgeon and the endocrinologist 1, 3, 6, 12, 18, and 24 months after surgery, and later once a year. During the follow-up, blood analyses were performed at each visit, and vitamin supplementation was adapted according to blood tests.

Anthropometric data (body weight, BMI (kg/m^2), weight loss, percentage of weight loss, percentage of excess weight loss, score of physical activity), blood tests variables (calcium,

phosphorus, albumin, creatinine, glomerular filtration rate (GFR), 25-hydroxyvitamin D (25OHD), intact parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (PAL), C reactive protein (CRP), Fasting insulin, Fasting glucose and HOMA-IR) were collected at baseline and at each follow-up. Areal BMD was measured at baseline and every year.

Surgical Technique

All procedures were performed in the same center. RYGB intervention consisted in a non-banded pouch and a transmesocolic and retrogastric gastrojejunostomy. A 120-cm alimentary limb and a 40 cm biliopancreatic limb were built.

SG intervention consisted in the resection of the greater curvature including the complete fundus, which was resected from the distal antrum (6 cm proximal to the pylorus) to the angle of His over a 32 French bougie.

During hospitalization and after hospital discharge, patients were asked to follow a dietary protocol and were given the same dietary advice.

Physical activity score

A 20-points local score assessing sedentary behavior (5 points), physical activity (5 points) and physical condition (10 points) was used. Patients performed a walk (six-minute walk test), strength, balance and flexibility tests to allow an objective assessment of their physical condition. Assessment of physical activity and sedentary behavior was subjective. Patients were asked about their travel patterns and the frequency of their physical activity lasting at least 30 minutes.

Bone Mineral Densitometry

Areal BMD (g/cm²) was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) using a LUNAR EXPERT XL (GE Healthcare, USA). Lumbar spine (LS) (L2–L4) BMD, femoral neck (FN) BMD, total hip (TH) BMD and whole-body (WB) BMD were measured independently. Z-score is defined as the number of standard deviations above or below the mean for the patient's age, sex, weight and ethnicity (32).

Biochemical analyses

25-OH vitamin D was measured by Automate LIAISON (DiaSorin). PTH and Insulin were measured through chemiluminescence - Unicel DXi 800 (Beckman Coulter). GFR were estimated using the CKD-EPI creatinine equation (2009).

Statistical Analysis

Quantitative variables were presented as a mean with standard deviation, or a median with interquartile range. Qualitative variables were presented as percentages. A Shapiro-Wilk test was realized to test the assumption of a normal distribution for each quantitative variable. Due to a low sample size, non-parametric tests were performed to compare quantitative variables. Mann-Whitney test was used to compare independent samples (comparisons between RYGB vs. SG), and a paired Wilcoxon rank test for matched data (comparisons between two times of evaluation within the same group of surgery). Qualitative variables were compared with Fisher's exact test. Correlation analyses were performed using non-parametric Spearman's correlation coefficient. All statistical analyses were performed with the STATA SE 13.1 software and a p-value threshold of 0.05 was chosen.

Results

Baseline

Forty-seven patients undergoing RYGB surgery and 28 patients undergoing SG were included. Their clinical characteristics are shown in Table 1. Age, sex/menopause status, smoking status, body weight, BMI, comorbidity, physical status score and physical activity were not statistically different. At baseline, LS and TH BMD were significantly higher in the RYGB group than in the SG group. WB BMD tended to be higher in the RYGB group than in the SG group. There was no difference of FN BMD between the 2 groups.

The biological characteristics are shown in Table 2. At baseline, no significant difference was found in albumin, calcium, calcium corrected from albumin, creatinine, GFR, PTH, 25-OH vitamin D, PAL, CRP, glycemia and plasma insulin concentrations and HOMA IR scores between the 2 groups. The average vitamin D concentration was below the optimal threshold, but only 5% of patients had PTH levels above laboratory standard. Phosphorus was statically higher in the SG group than in the RYGB group, 1.13 ± 0.17 mmol/L vs 1.04 ± 0.13 mmol/L ($p = 0.02$), respectively. The calcium to phosphorus ratio was thus significantly higher in the RYGB group than in the SG group (2.3 ± 0.29 vs 2.12 ± 0.31 ; $p = 0.02$).

Weight loss

Weight loss evolution in each group is shown in figure 1. Four years after BS the average weight decrease was $27.4 \% \pm 10.5$ in the RYGB group versus $19.5 \% \pm 13.6$ in the SG group ($p < 0.01$).

Changes in bone mineral density

LS BMD were available at baseline and at 1-year follow-up for all patients (75), at 2-year follow-up for 70 patients, at 3-year follow-up for 66 patients and for 69 patients at the last

follow-up, 4 years after surgery. TH and FN BMD were available at baseline and 1-year follow-up for 74 patients, at 2-year follow-up for 69 patients, at 3-year follow-up for 65 patients and for 68 patients after 4 years of follow-up. WB BMD were available at baseline and 1-year follow-up for 68 patients, at 2-year and 3-year follow-up for 62 patients, and for 63 patients at the end of the 4 years of follow-up.

At year 4, BMD values were significantly lower for all bone sites than at baseline or after 1 year of follow-up in the RYGB group (Table 3). The rates of bone loss were $2.8 \% \pm 5.8$ at the lumbar spine, $8.6 \% \pm 5$ at the femoral neck, $10.9 \% \pm 6.3$ at the total hip and $4.2 \% \pm 6.2$ at the whole-body, respectively ($p < 0.05$ for all comparison versus baseline) (Figure 2).

In the SG group, both FN and TH BMD values were significantly lower at year 4 than at baseline ($-8.1 \% \pm 5.5$, and $-7.7 \% \pm 6.4$, respectively ($p < 0.05$)) or at year 1 (Figure 2). LS BMD at year 4 was significantly lower than at year 1 ($-3.4 \% \pm 7.2$ ($p < 0.05$)), but comparable to baseline values (Table 4). WB BMD did not vary significantly throughout the follow-up. The percentage of bone loss at the total hip at years 3 and 4 was larger in the RYGB group than in the SG group ($p < 0.05$).

Z-scores were and remained in high normal range throughout the 4 years of the study (Table 5). At baseline, none of the patients had Z score < -2 at any site. 4 years after BS, only a 41-year-old woman who had a RYGB had a Z score < -2 at the lumbar spine.

At baseline, Z scores in lumbar spine and total hip were significantly lower in the SG group than in the RYGB group but not in femoral neck and whole body. 4 years after SG, there was no more significant difference between Z-scores. Femoral neck and total hip Z-scores 4 years after SG or RYGB were significantly higher than at baseline. Averages lumbar spine and whole-body Z-score remained unchanged 4 years after SG or RYGB.

Changes in biological parameters

Evolution of biological parameters is shown in tables 6 and 7.

Four years after RYGB, phosphorus levels were significantly higher than at baseline while creatinine levels and calcium to phosphorus ratio were significantly lower than at baseline.

Four years after SG, albumin and calcium levels were significantly lower than at baseline.

Four years after SG or RYGB, CRP, glycemia, insulin and HOMA IR were significantly lower than at baseline. Vitamin D supplementation was associated with an increase in 25OHD levels in the RYGB and SG group ($23.9 \text{ ng/mL} \pm 8.1$ versus $18.5 \text{ ng/mL} \pm 9$ at baseline ($p < 0.05$) and $24.8 \text{ ng/mL} \pm 7.0$ versus $16.7 \text{ ng/mL} \pm 7.1$ at baseline ($p < 0.05$), respectively). At year 4, there was an increase in PTH levels ($55.5 \text{ pg/mL} \pm 17.4$ versus $47.7 \text{ pg/mL} \pm 19.2$ at baseline ($p < 0.05$)) in the RYGB group. Conversely, 4 years after SG, there was a decrease in PTH levels ($46.6 \text{ pg/mL} \pm 11.4$ versus $53.3 \text{ pg/mL} \pm 19$ at baseline ($p < 0.05$)). At year 4, In the SG group, the PTH mean level was significantly lower than at baseline, while it was significantly higher than at baseline in the RGYB group. Mean PTH levels remained within the normal range and less than 10% of patients had a PTH level above the normal range of dosage 4 years after RYGB. Calcium corrected from albumin, GFR and PAL remained unchanged 4 years after RYGB or SG.

Four years after BS, albumin, calcium, calcium corrected from albumin, phosphorus, calcium to phosphorus ratio, creatinine, GFR, PAL, vitamin D, glycemia, insulin and HOMA IR values were not statistically different between the RYGB group and the SG group. Mean CRP was lower in the RYGB group than in the SG group, respectively $2.4 \text{ mg/L} \pm 3.1$ versus $4.6 \text{ mg/L} \pm 4.2$ ($p < 0.05$). Mean PTH level was higher in the RYGB group than in the SG group, $55.5 \text{ ng/mL} \pm 17.4$ versus $46.6 \text{ ng/mL} \pm 11.4$ ($p < 0.05$).

Predictors of skeletal changes

No correlation was found between the biological parameters under study (including PTH and CRP) and bone loss at year 4 for both BS together. There was a positive correlation between the percentage of weight loss and the percentage of BMD loss at the femoral neck, total hip and whole body at year 4 ($r = 0.394$, $p < 0.001$, $r = 0.472$, $p < 0.001$ and $r = 0.289$, $p = 0.021$, respectively) but not at the lumbar spine ($r = 0.153$, $p = 0.21$). There was a negative correlation between the physical activity score at year 1 and BMD loss at year 4 at the femoral neck ($r = -0.317$, $p = 0.016$) and total hip ($r = -0.290$, $p = 0.029$). On the other hand, no correlation was found between the LS and WB BMD changes and the physical activity score ($r = -0.124$, $p = 0.355$ and $r = -0.207$, $p = 0.127$, respectively).

Discussion

Four years after BS, a significant bone loss was observed at the lumbar spine (- 2.8 %), femoral neck (- 8.6 %), total hip (- 10.9 %) and whole-body (- 4.2 %) in patients who had a RYGB procedure. A significant decrease in femoral neck and total hip (8.1 % and 7.7 % respectively) was also found 4 years after SG. On the contrary, whole-body and lumbar spine BMD only had a trend to decrease throughout the follow-up. Bone loss continues at a slower rate after the first year but seems to be close to physiological loss after the first 2 years for each group.

Underestimation of BMD as measured by DXA in case of obese patients due to artefacts of soft tissue interposition is well known (33). Accordingly, an increase in lumbar spine and whole-body BMD was observed after diet-induced weight loss (34). Therefore, BMD is underestimated more initially than after BS-induced weight loss, and bone loss is likely to be greater. This can explain why lumbar spine bone loss was found to be significantly different between year 1 and year 4, but not between baseline and year 4 in the SG group. A

retrospective study has also shown a paradoxal lumbar spine BMD increase 1 and 2 years after SG (29) but patients had received concomitant vitamin D and this was not observed in the few other studies on SG (35, 36).

Few studies have assessed the BMD changes more than over two years after BS. Bone loss was similar in reviews of long-term retrospective studies (36, 37).

In a 5-year prospective study with 21 patients after RYGB, at year 5, vertebral BMD was decreased by 7.8%, while the average femoral neck and total hip BMD declined by 15.3% and 14.1%, respectively. Bone loss was the greatest within the first 2 years after surgery but then continued at a slower rate (25). The second long-term prospective study reported that the initial decrease in BMD within the first postoperative period was 10% in the femoral neck and 3% in the spine. Thereafter, the rate of bone loss decreased with a reduction of 2.7% and 3.1%, respectively, between the first and the third year after RYGB (19).

In order to determine whether this reduction in BMD would have a clinical meaning regarding the subsequent risk of fracture, Z-scores were calculated in each patient. Even though the mean Z-scores were lower in the femoral neck and total hip at year 4 compared to baseline, they remained above the range of the age-adjusted normal values. A decline in LS and WB Z-score was not found, nevertheless this might be in part explained by the fact that Z-score are adjusted to body weight with the lunar devices (32).

The negative skeletal effects of bariatric surgery are presumably multifactorial and not fully understood yet (23, 37-39). A positive correlation was found between the percentages of weight loss and FN, TH and WB bone loss, respectively, but not for the lumbar spine. These results are consistent with previous reports: a strong association between weight loss and bone loss after bariatric surgery was observed in most but not all studies, especially at bone sites other than hip and femoral neck (35, 36).

A negative correlation was found between physical activity one year after BS and bone loss

four years after BS. Direct effects of skeletal muscle on static and dynamic loading have beneficial effects on bone. A study showed that a supervised exercise program can halves lumbar spine and hip BMD loss one year after RYGB (40). Vitamin D, calcium and protein supplementation with exercise have been proved to have a positive effect on bone protection after two years following BS (RYGB or SG) (41). Not correlation was found between PTH, calcium, phosphorus and vitamin D level differences throughout the follow-up and bone loss 4 years after surgery. However, less than 10% of patients had a PTH level above the normal range 4 years after RYGB and none after SG. This rate was higher in other studies, but not all (35), and some studies have documented striking declines in BMD even in the absence of significant changes in circulating vitamin D or PTH levels (36). A recent study has evaluated the rate of secondary hyperparathyroidism (SHPT) (serum PTH above the normal limit) in obese subjects after different BS: such SHPT rate was 21.0% before surgery, 35.4% 1 year after surgery and 63.3% after 5 years. Single anastomosis (mini-) gastric bypass (SAGB) had the highest prevalence of SHPT (50.6%), followed by RYGB (33.2%), LAGB (25.8%), and SG (17.8%) 1 year after surgery. 5 years after surgery, SAGB still had the highest prevalence of SHPT (73.6%), followed by RYGB (56.6%), LAGB (38.5%), and SG (41.7%) (42). In our study, a careful monitoring of vitamin D supplementation may explain the low rate of secondary hyperparathyroidism. No correlation was found between CRP, glycemia, insulin and HOMA IR difference 4 years after BS and bone loss 4 years after surgery, but the present study was not designed to highlight a potential role of these parameters.

There is no study comparing bone loss after RYGB and after SG over one year after surgery. The percentages of total hip bone loss after 3 and 4 years are higher in the RYGB group than in the SG group, but they are similar for the other bone sites and other time points. However, baseline TH and LS BMD values were significantly different between the 2 groups with higher values in the RGYB group. Baseline WB BMD tends to be higher in the RYGB group

than in the SG group. This may be explained by cumulative non-significant clinical baseline differences between the two groups. Mean age is 44.4 ± 10.6 years in RYGB group and 47.3 ± 11.5 years in SG group ($p = 0.22$), and the percentage of menopausal women and men were respectively 21% and 32% in RYGB group versus 39 % and 21 % in SG group ($p = 0.23$). The higher bone loss in RYGB group is concordant with the calciotropic hormones evolution, the higher percentage of weight loss in the RYGB group compared to SG group ($27.4 \% \pm 10.5$ versus $19.5 \% \pm 13.6$ ($p < 0.01$), respectively) and the regression towards the mean effect. On the other hand, the trend in baseline clinical characteristics differences (sex/menopause status and age) may have been associated with a greater bone loss in the SG group than in the RYGB group and may explain why differences were not found in LS, FN and WB bone loss between the two groups. A recent study that compared bone changes in 21 patients one year after BS and SG has shown that there is a greater bone loss in TH and FN after RYGB compared to SG, but that there was no significant difference in LS bone loss between the two groups (26). A study conducted on 43 non-menopausal women found a tendency to greater FN, LS and WB bone loss 1 year after surgery in the RYGB group than in the SG group (43). Another study has reported similar LS and FN BMD one year after RYGB or SG, but the baseline BMD were not available to assess changes over time (27). Finally, a study involving on only 15 patients who underwent BS did not show significative difference in LS and TH bone loss one year after RYGB or SG (28).

One of the strengths of this study is the long-term follow-up. Furthermore, all BMD measurements were performed by the same team with the same DXA device throughout the study, which reduces possible measurement biases and allows for external validity. Moreover, the rigorous selection of the patients before BS and the careful collection of all biological parameters are likely to strengthen the validity of the present results.

Nevertheless, patients were not randomized, and the 2 groups are not fully comparable, which might have influenced the comparison of the BMD changes during the follow-up. In addition, size measurements and fracture events are missing. Moreover, we do not have a control group without surgery to compare bone loss after the first two years.

In summary, we found that bone loss after RYGB, but also after SG continues after the first year, even though it slows down beyond the first 2 years. Bone loss after 4 years is most often comparable between the two procedures except in the hip. Our data support a preventive effect of physical activity in decreasing the rate of bone loss and the need of careful follow-up of patients after RYGB but also after sleeve gastrectomy. These data are in agreement with guidelines for care before and after bariatric surgery (44, 45). Further studies are needed to determine the mechanisms of bone loss, as well as to investigate therapeutical strategies to preserve skeletal health in patients receiving BS.

Acknowledgement

We thank the Bordeaux University Hospital, which allowed this work. We thank the subjects who participated to this work.

Funding:

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Correspondence and reprint requests:

Pr Blandine Gatta-Cherifi, MD, PhD, Department of Endocrinology, Bordeaux University Hospital, 33604 Pessac, France.

Email: blandine.gatta-cherifi@chu-bordeaux.fr

Disclosure summary:

The authors do not have any conflict of interests to disclose.

References:

1. Obesity and overweight. WHO 2018.http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#_W8uIPSFxddw_pdfmyurl.pdf.
2. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016;388(10046):776–786.
3. De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330-1338. doi:10.1007/s00198-005-1863-y
4. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med*. 2011;124(11):1043-1050. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.013
5. Adams TD, Halverson RC, LaMonte MJ, Hunt SC. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2007;9.
6. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surgery*. 2016;151(11):1046. doi:10.1001/jamasurg.2016.2317
7. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obesity Surgery*. 2019;29(1):3-14. doi:10.1007/s11695-018-3525-0
8. Golzarand M, Toolabi K, Farid R. The bariatric surgery and weight losing: a meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults. *Surgical Endoscopy*. 2017;31(11):4331-4345. doi:10.1007/s00464-017-5505-1
9. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(3):219-234. doi:10.1111/joim.12012

10. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association Between Bariatric Surgery and Long-term Survival. *JAMA*. 2015;313(1):62. doi:10.1001/jama.2014.16968
11. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis: CARDOSO et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(9):1223-1232. doi:10.1111/dom.12922
12. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obesity Surgery*. 2017;27(9):2279-2289. doi:10.1007/s11695-017-2666-x
13. Rousseau C, Jean S, Gamache P, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. *BMJ*. July 2016:i3794. doi:10.1136/bmj.i3794
14. Zhang Q, Chen Y, Li J, et al. A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk: Bariatric surgery and fracture. *Obesity Reviews*. 2018;19(5):728-736. doi:10.1111/obr.12665
15. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The Decline in Hip Bone Density after Gastric Bypass Surgery Is Associated with Extent of Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3735-3740. doi:10.1210/jc.2008-0481
16. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Changes in Bone Mineral Density in Women Following 1-Year Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery*. 2012;22(8):1287-1292. doi:10.1007/s11695-012-0687-z
17. Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric Surgery Results in Cortical Bone Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):541-549. doi:10.1210/jc.2012-2394
18. Shanbhogue VV, Støving RK, Frederiksen KH, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(6):685-693. doi:10.1530/EJE-17-0014
19. Vilarrasa N, San José P, García I, et al. Evaluation of Bone Mineral Density Loss in Morbidly Obese Women After Gastric Bypass: 3-Year Follow-Up. *Obesity Surgery*. 2011;21(4):465-472. doi:10.1007/s11695-010-0338-1

20. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1061-1065. doi:10.1210/jc.2003-031756
21. Mahdy T, Atia S, Farid M, Adulatif A. Effect of Roux-en Y Gastric Bypass on Bone Metabolism in Patients with Morbid Obesity: Mansoura Experiences. *Obesity Surgery*. 2008;18(12):1526-1531. doi:10.1007/s11695-008-9653-1
22. Yu EW, Bouxsein ML, Putman MS, et al. Two-Year Changes in Bone Density After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(4):1452-1459. doi:10.1210/jc.2014-4341
23. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus*. 2018;2(3):121-133. doi:10.1002/jbm4.10048
24. Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Bone Mass and Microarchitecture Occur Early and Particularly Impact Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(6):975-986. doi:10.1002/jbmr.3371
25. Lindeman KG, Greenblatt LB, Rourke C, Bouxsein ML, Finkelstein JS, Yu EW. Longitudinal 5-Year Evaluation of Bone Density and Microarchitecture After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4104-4112. doi:10.1210/jc.2018-01496
26. Bredella MA, Greenblatt LB, Eajazi A, Torriani M, Yu EW. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. *Bone*. 2017;95:85-90. doi:10.1016/j.bone.2016.11.014
27. Vilarrasa N, de Gordejuela AGR, Gómez-Vaquero C, et al. Effect of Bariatric Surgery on Bone Mineral Density: Comparison of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 2013;23(12):2086-2091. doi:10.1007/s11695-013-1016-x
28. Nogués X, Goday A, Peña MJ, et al. Pérdida de masa ósea tras gastrectomía tubular: estudio prospectivo comparativo con el bypass gástrico. *Cirugía Española*. 2010;88(2):103-109. doi:10.1016/j.ciresp.2010.04.008

29. Ruiz-Tovar J, Oller I, Priego P, et al. Short- and mid-term changes in bone mineral density after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013;23(7):861-866. doi:10.1007/s11695-013-0866-6
30. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009;19(1):41-46. doi:10.1007/s11695-008-9638-0
31. obesity_surgery_-_guidelines.pdf.
32. Carey JJ, Delaney MF, Love TE, et al. DXA-Generated Z-Scores and T-Scores May Differ Substantially and Significantly in Young Adults. *Journal of Clinical Densitometry.* 2007;10(4):351-358. doi:10.1016/j.jocd.2007.06.001
33. Tothill P, Laskey MA, Orphanidou CI, van Wijk M. Anomalies in dual energy X-ray absorptiometry measurements of total-body bone mineral during weight change using Lunar, Hologic and Norland instruments. *The British Journal of Radiology.* 1999;72(859):661-669. doi:10.1259/bjr.72.859.10624323
34. Bosy-Westphal A, Later W, Schautz B, et al. Impact of Intra- and Extra-Osseous Soft Tissue Composition on Changes in Bone Mineral Density With Weight Loss and Regain. *Obesity.* 2011;19(7):1503-1510. doi:10.1038/oby.2011.40
35. Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2014;2(2):165-174. doi:10.1016/S2213-8587(13)70183-9
36. Yu EW. Bone Metabolism After Bariatric Surgery. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(7):1507-1518. doi:10.1002/jbmr.2226
37. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporosis International.* 2014;25(2):423-439. doi:10.1007/s00198-013-2480-9

38. Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *International Journal of Obesity*. 2012;36(11):1373-1379. doi:10.1038/ijo.2012.115
39. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, Baldock PA, Center JR. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms: Bariatric surgery and bone. *Obesity Reviews*. 2013;14(1):52-67. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01050.x
40. Campanha-Versiani L, Pereira DAG, Ribeiro-Samora GA, et al. The Effect of a Muscle Weight-Bearing and Aerobic Exercise Program on the Body Composition, Muscular Strength, Biochemical Markers, and Bone Mass of Obese Patients Who Have Undergone Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2017;27(8):2129-2137. doi:10.1007/s11695-017-2618-5
41. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):672-682. doi:10.1002/jbmr.2707
42. Wei J-H, Lee W-J, Chong K, et al. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obesity Surgery*. 2018;28(3):798-804. doi:10.1007/s11695-017-2932-y
43. Carrasco F, Basfi-fer K, Rojas P, et al. Changes in Bone Mineral Density After Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass: Relationships with Variations in Vitamin D, Ghrelin, and Adiponectin Levels. *Obesity Surgery*. 2014;24(6):877-884. doi:10.1007/s11695-014-1179-0
44. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):727-741. doi:10.1016/j.soard.2016.12.018
45. Kim J, Brethauer S, ASMBS Clinical Issues Committee, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee, Position Statement. Metabolic bone changes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(2):406-411. doi:10.1016/j.soard.2014.03.010

Tables:

	RYGB	SG	p value
N	47	28	
Age, year	44.4 ± 10.6	47.3 ± 11.5	0.22
Sex/menopause status			0.23
Men	15 (32%)	6 (21%)	
Non-menopausal women	22 (47%)	11 (39%)	
Menopausal women	10 (21%)	11 (39%)	
Smoking, yes	11 (23%)	8 (29%)	0.41
Physical activity score, x/20	10.3 ± 4.7	11.7 ± 4.6	0.27
Initial BMI, kg/m²	48.2 ± 7.7	49 ± 11.6	0.58
Initial weight, kg	134.9 ± 25.2	134.2 ± 32.9	0.40
Pre-op BMI, kg/m²	46.1 ± 7.4	45.4 ± 10.1	0.3
Pre-op weight, kg	128.9 ± 24.7	124.3 ± 26.2	0.22
Score ASA			0.42
1	11 (23%)	5 (18%)	
2	30 (64%)	16 (57%)	
3	6 (13%)	7 (25%)	
Comorbidity, yes			
Hypertension	24 (51%)	12 (43%)	0.33
Diabetes	10 (21%)	7 (25%)	0.46
Arthralgia	35 (74%)	23 (82%)	0.32
Sleep apnea	20 (43%)	14 (50%)	0.35
Gastroesophageal reflux	17 (36%)	8 (29%)	0.34
aBMD lumbar spine, g/cm²	1.317 ± 0.152	1.211 ± 0.181	< 0.01
aBMD femoral neck, g/cm²	1.108 ± 0.139	1.063 ± 0.138	0.21
aBMD total hip, g/cm²	1.192 ± 0.139	1.113 ± 0.135	0.01
aBMD whole-body, g/cm²	1.298 ± 0.126	1.245 ± 0.116	0.06

Table 1 Clinical characteristics at baseline. Data are presented as mean ± SD or number (%). RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass. SG = Sleeve Gastrectomy. aBMD = areal Bone Mineral Density. ASA = American Society of Anesthesiologists.

	RYGB group	SG group	p value
Albumin, g/L	41.4 ± 3	41.5 ± 2.6	0.99
Calcium, mmol/L	2.36 ± 0.1	2.35 ± 0.07	0.84
Calcium corrected for albumin, mmol/L	2.32 ± 0.13	2.32 ± 0.07	0.83
Phosphorus, mmol/L	1.04 ± 0.13	1.13 ± 0.17	0.02
Calcium to phosphorus ratio	2.3 ± 0.29	2.12 ± 0.31	0.02
Creatinine, µmol/L	62.7 ± 11.8	60.9 ± 13.8	0.45
GFR, CKD-EPI, mL/min/1.73 ²	105.5 ± 13.6	104.9 ± 11.7	0.63
PTH, pg/mL, (12-88)	47.7 ± 19.2	53.3 ± 19	0.26
25-OH Vitamin D, ng/mL (30-90)	18.5 ± 9	16.7 ± 7.1	0.6
PAL, UI/L	69.4 ± 17.6	76 ± 25.3	0.47
CRP, mg/L	9.6 ± 9	8.7 ± 8.5	0.76
Glycaemia, mmol/L	5.7 ± 1.4	5.5 ± 1.2	0.84
Insulin, µUI/mL	17.9 ± 11.2	18.1 ± 12.5	0.88
HOMA IR (<2)	4.6 ± 3.7	4.5 ± 3.5	0.88

Table 2 Biological baseline characteristics (pre-op). Data are presented as mean ± SD. Normal range in parentheses. RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass. SG = Sleeve Gastrectomy. GFR = Glomerular Filtration Rate.

RYGB	Baseline	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
aBMD lumbar spine, g/cm ²	1.317 ± 0.152	1.308 ± 0.167	1.280 ± 0.219 ^a	1.295 ± 0.154 ^a	1.288 ± 0.160 ^{a, b}
aBMD femoral neck, g/cm ²	1.108 ± 0.139	1.061 ± 0.139 ^a	1.034 ± 0.133 ^a	1.022 ± 0.134 ^a	1.016 ± 0.126 ^{a, b}
aBMD total hip, g/cm ²	1.192 ± 0.139	1.121 ± 0.141 ^a	1.080 ± 0.135 ^a	1.076 ± 0.136 ^a	1.068 ± 0.131 ^{a, b}
aBMD whole-body, g/cm ²	1.298 ± 0.126	1.293 ± 0.127	1.261 ± 0.123 ^a	1.258 ± 0.127 ^a	1.252 ± 0.120 ^{a, b}

Table 3: Areal Bone Mineral Density (aBMD) at baseline and after Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB). Data are presented as mean ± SD. ^a p < 0.05 for comparison versus baseline. ^b p < 0.05 for comparison year 4 versus year 1.

SG	Baseline	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
aBMD lumbar spine, g/cm ²	1.211 ± 0.181	1.228 ± 0.200	1.207 ± 0.213	1.214 ± 0.236	1.214 ± 0.241 ^b
aBMD femoral neck, g/cm ²	1.063 ± 0.138	1.023 ± 0.141 ^a	0.996 ± 0.144 ^a	0.977 ± 0.156 ^a	0.991 ± 0.146 ^{a, b}
aBMD total hip, g/cm ²	1.113 ± 0.135	1.064 ± 0.152 ^a	1.038 ± 0.156 ^a	1.025 ± 0.155 ^a	1.041 ± 0.152 ^{a, b}
aBMD whole-body, g/cm ²	1.245 ± 0.116	1.244 ± 0.120	1.233 ± 0.128	1.224 ± 0.147	1.224 ± 0.152

Table 4: Areal Bone Mineral Density (aBMD) at baseline and after Sleeve Gastrectomy (SG). Data are presented as mean ± SD. ^a p < 0.05 for comparison versus baseline. ^b p < 0.05 for comparison year 4 versus year 1.

	<i>RYGB baseline</i>	<i>SG baseline</i>	<i>RYGB year 4</i>	<i>SG year 4</i>
<i>Z score lumbar spine</i>	<i>1.4 ± 1.4</i>	<i>0.6 ± 1.8^b</i>	<i>1.5 ± 1.5</i>	<i>1.1 ± 2.1</i>
<i>Z score femoral neck</i>	<i>1.4 ± 1.1</i>	<i>1.1 ± 1.1</i>	<i>0.9 ± 1.1^a</i>	<i>0.9 ± 1.2^a</i>
<i>Z score total hip</i>	<i>1.8 ± 1.1</i>	<i>1.3 ± 1.3^b</i>	<i>1.0 ± 1.1^a</i>	<i>1.0 ± 1.2^a</i>
<i>Z score whole body</i>	<i>2.1 ± 1.5</i>	<i>1.9 ± 1.2</i>	<i>1.8 ± 1.4</i>	<i>2.1 ± 1.2</i>

Table 5: Z score at baseline and year 4. Data are presented as mean ± SD. RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass.

SG = Sleeve Gastrectomy. ^a $p < 0.05$ for comparison between baseline in the same group. ^b $p < 0.05$ between RYGB group and SG group at the same time.

	<i>RYGB baseline</i>	<i>SG baseline</i>	<i>RYGB 1Y</i>	<i>SG 1Y</i>	<i>RYGB 4Y</i>	<i>SG 4Y</i>
<i>Albumin, g/L</i>	<i>41.4 ± 3</i>	<i>41.5 ± 2.6</i>	<i>40.8 ± 3.0</i>	<i>39.2 ± 3.4^b</i>	<i>40 ± 4.3^a</i>	<i>39.9 ± 3.9^a</i>
<i>Calcium, mmol/L</i>	<i>2.36 ± 0.1</i>	<i>2.35 ± 0.07</i>	<i>2.36 ± 0.12</i>	<i>2.32 ± 0.08</i>	<i>2.32 ± 0.11</i>	<i>2.31 ± 0.10^a</i>
<i>Calcium corrected from albumin, mmol/L</i>	<i>2.32 ± 0.13</i>	<i>2.32 ± 0.07</i>	<i>2.34 ± 0.10</i>	<i>2.34 ± 0.07</i>	<i>2.32 ± 0.08</i>	<i>2.31 ± 0.09</i>
<i>Phosphorus, mmol/L</i>	<i>1.04 ± 0.13</i>	<i>1.13 ± 0.17^b</i>	<i>1.13 ± 0.16</i>	<i>1.26 ± 0.16^b</i>	<i>1.10 ± 0.15^a</i>	<i>1.11 ± 0.13</i>
<i>Calcium to phosphorus ratio</i>	<i>2.3 ± 0.29</i>	<i>2.12 ± 0.31^b</i>	<i>2.14 ± 0.33</i>	<i>1.88 ± 0.26^b</i>	<i>2.15 ± 0.38^a</i>	<i>2.11 ± 0.26</i>
<i>PTH, pg/mL, (12-88)</i>	<i>47.7 ± 19.2</i>	<i>53.3 ± 19</i>	<i>44.8 ± 16.9</i>	<i>40.1 ± 13.6</i>	<i>55.5 ± 17.4^a</i>	<i>46.6 ± 11.4^{a,b}</i>
<i>25-OH Vitamin D, ng/mL (30-90)</i>	<i>18.5 ± 9</i>	<i>16.7 ± 7.1</i>	<i>26.3 ± 6.9</i>	<i>23.8 ± 6.0</i>	<i>23.9 ± 8.1^a</i>	<i>24.8 ± 7.0^a</i>
<i>PAL, UI/L</i>	<i>69.4 ± 17.6</i>	<i>76 ± 25.3</i>	<i>73.0 ± 19.7</i>	<i>70.0 ± 23.9</i>	<i>71.2 ± 16.7</i>	<i>72.9 ± 23.8</i>

Table 6: Calciotropic biological characteristic evolution. Data are presented as mean ± SD. RYGB = Roux-en-Y

Gastric Bypass. SG = Sleeve Gastrectomy. ^a p for comparison between baseline in the same group. ^b $p < 0.05$ between RYGB group and SG group at the same time.

	RYGB baseline	SG baseline	RYGB 1Y	SG 1Y	RYGB 4Y	SG 4Y
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	62.7 $\pm$ 11.8	60.9 $\pm$ 13.8	58.7 $\pm$ 12.2	57.6 $\pm$ 12.6	59.4 $\pm$ 11.4^a	60.1 $\pm$ 10.4
GFR CKD-EPI, mL/min/1.73m²	105.5 $\pm$ 13.6	104.9 $\pm$ 11.7	109 $\pm$ 14	108 $\pm$ 12	107 $\pm$ 13	103 $\pm$ 9
CRP, mg/L	9.6 $\pm$ 9	8.7 $\pm$ 8.5	2.9 $\pm$ 5.4	3.7 $\pm$ 4.8	2.4 $\pm$ 3.1^a	4.6 $\pm$ 4.2^{a, b}
Glycaemia, mmol/L	5.7 $\pm$ 1.4	5.5 $\pm$ 1.2	4.8 $\pm$ 1.1	4.8 $\pm$ 0.7	4.9 $\pm$ 0.7^a	4.9 $\pm$ 0.7^a
Insulin, $\mu\text{UI/mL}$	17.9 $\pm$ 11.2	18.1 $\pm$ 12.5	5.7 $\pm$ 3.6	6.7 $\pm$ 5.7	6.2 $\pm$ 2.4^a	10.0 $\pm$ 13.4^a
HOMA IR (<2)	4.6 $\pm$ 3.7	4.5 $\pm$ 3.5	1.5 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 1.5	1.3 $\pm$ 0.6^a	2.2 $\pm$ 2.9^a

Table 7: metabolic biological characteristic evolution. Data are presented as mean $\pm$ SD. RYGB = Roux-en-Y

Gastric Bypass. SG = Sleeve Gastrectomy. GFR = Glomerular Filtration Rate. ^a p for comparison between baseline in the same group. ^b p < 0.05 between RYGB group and SG group at the same time.

Figures:

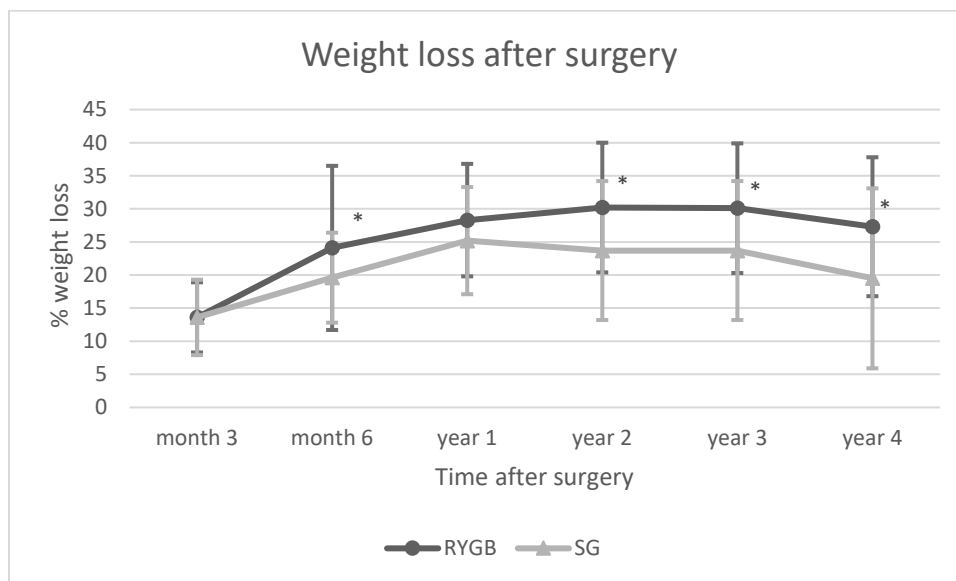


Figure 1: weight loss after surgery. Data are presented as mean $\pm$ SD. RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass. SG = Sleeve Gastrectomy. * $p < 0.05$ between RYGB group and SG group.

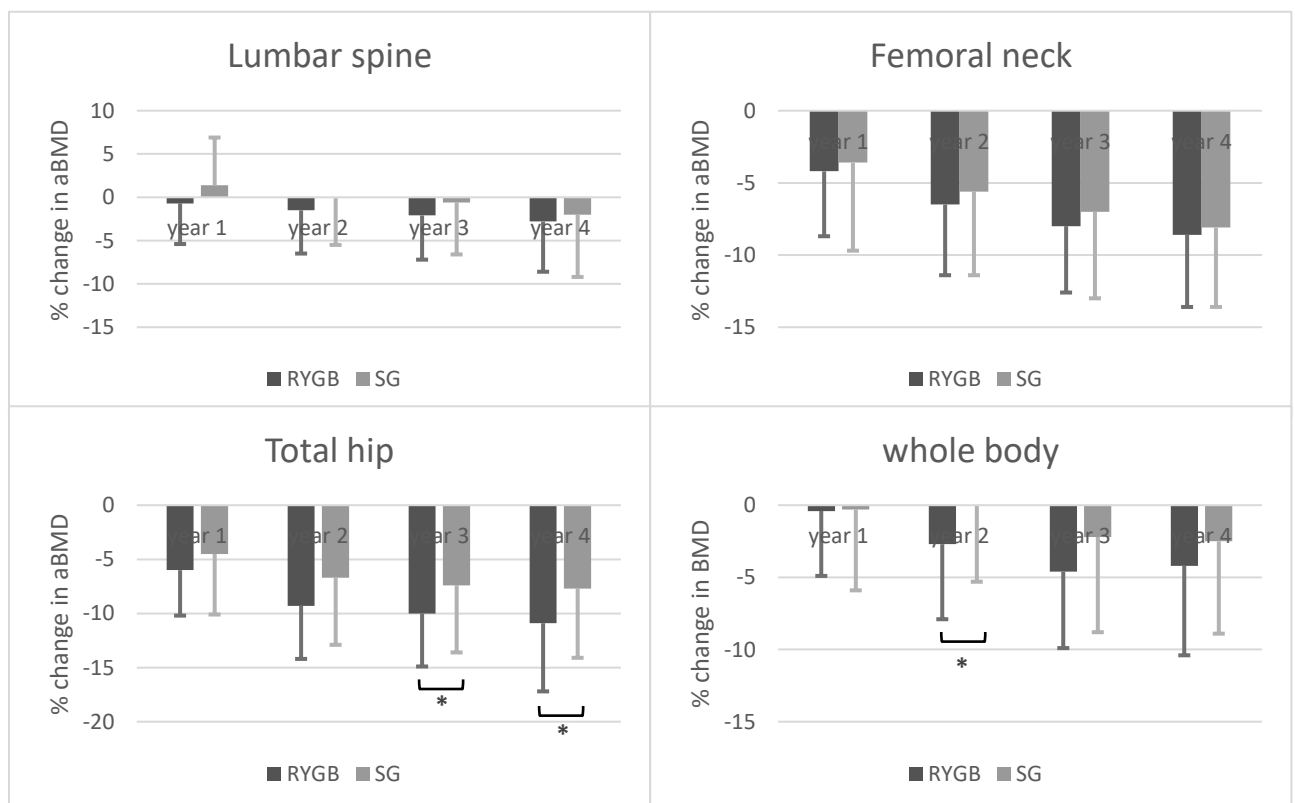


Figure 2: Data are presented as mean $\pm$ SD. RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass. SG = Sleeve Gastrectomy. aBMD = areal Bone Mineral Density. * $p < 0.05$ between RYGB group and SG group.

PARTIE III : CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Les données sur les effets osseux de la chirurgie bariatrique à long terme sont encore imparfaitement connues. La plupart des études concernent les RYGB et la durée de suivi n'y excède rarement 1 ou 2 ans. Seules 4 études ont comparé les évolutions de DMO après SG ou RYGB et le suivi n'allait pas au-delà d'une année. Alors que la SG est désormais la chirurgie bariatrique la plus réalisée, il est nécessaire d'avoir plus d'informations sur les effets osseux à long terme de cette chirurgie ayant la réputation d'avoir moins d'effets secondaires.

Concernant les 47 patients ayant bénéficié d'un RYGB, notre étude rapporte une diminution de la DMO à 4 ans de $2,8 \% \pm 5,8$ à la colonne vertébrale, de $8,6 \% \pm 5$ au col fémoral, de $10,9 \% \pm 6,3$ à la hanche totale et de $4,2 \% \pm 6,2$ au corps entier ($p < 0,05$ pour toutes les comparaisons avec les DMO de base). Pour tous les sites de mesure, la DMO à 4 ans était également significativement plus basse qu'à 1 an ($p < 0,05$).

Concernant les 28 patients ayant bénéficié d'une SG, les DMO au col fémoral et à la hanche totale à 4 ans étaient significativement plus basses qu'avant et qu'un an après la chirurgie ($p < 0,05$). La perte osseuse à 4 ans était de $8,1 \% \pm 5,5$ pour le col fémoral et de $7,7 \% \pm 6,4$ pour la hanche totale. La DMO à la colonne vertébrale était significativement plus basse à 4 ans qu'à 1 an ($-3,4\% \pm 7,2$ ($p < 0,05$)) mais n'était pas significativement différente avec la DMO avant chirurgie. La DMO corps entier n'a pas varié significativement au cours du suivi.

La cinétique de perte osseuse observée dans les deux groupes concorde avec les données de la littérature retrouvant une perte osseuse plus importante lors des deux premières années de suivi et non seulement la première année. A noter que la perte osseuse est probablement sous-

estimée par le fait que les DMO de départ sont probablement plus élevées en réalité et que la perte de poids démasque l'artefact qui abaisse artificiellement les valeurs de DMO en pré opératoire.

Lorsque l'on compare les pertes osseuses des deux groupes, aucune différence significative n'est retrouvée hormis sur la hanche totale avec une différence significative qui apparaît à 3 et 4 ans de la chirurgie.

Trois éléments auraient pu concourir à une perte osseuse plus importante dans le groupe RYGB.

Tout d'abord, la perte de poids a été significativement plus importante dans le groupe RYGB que dans le groupe SG ($27,4 \% \pm 10,5$ versus $19,5 \% \pm 13,6$ ($p < 0,01$), respectivement).

Ensuite, les DMO pré opératoires étaient plus élevées dans le groupe RYGB que dans le groupe SG (cf article) or l'effet de régression à la moyenne de la perte osseuse rend compte d'une perte osseuse plus importante en cas de masse osseuse plus importante au départ.

Enfin, malgré une élévation des taux de vitamine D après supplémentation observée dans les deux groupes, la PTH a modestement augmenté dans le groupe RYGB tandis que celle-ci a discrètement diminué dans le groupe SG ($p < 0,05$ dans chaque groupe).

D'un autre côté, les patients du groupe SG avaient tendance à être plus âgés et être plus souvent des femmes ménopausées (cf article) ce qui peut concourir à une perte osseuse plus importante.

Outre le fait de répondre à l'objectif initial, cette étude permet d'avoir un regard sur notre pratique.

Il est intéressant de noter que la prise en charge médicale initiale d'environ 1 an, avant chirurgie bariatrique, permet une perte de poids cliniquement significative. Dans le groupe

RYGB, le poids moyen passe de $134,9 \pm 25,2$ kg, soit un IMC moyen de $48,2 \pm 7,7$ kg/m² à $128,9 \pm 24,7$ kg ($p < 0,05$), soit un IMC moyen de $46,1 \pm 7,4$ kg/m². Dans le groupe SG, le poids moyen passe de $134,2 \pm 32,9$ kg, soit un IMC moyen de $49 \pm 11,6$ kg/m² à $124,3 \pm 26,2$ kg ($p < 0,05$), soit un IMC moyen de $45,4 \pm 10,1$ kg/m². A noter que nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le pourcentage de perte de poids lors du suivi préopératoire et le pourcentage de perte de poids lors des 4 années suivant l'intervention ($r = 0,0632$, $p = 0,5950$ pour la population entière, $r = 0,1500$, $p = 0,3253$ pour le groupe RYGB et $r = 0,0401$, $p = 0,8394$ pour le groupe SG).

Bien que les niveaux de PTH s'élèvent de presque 20% à 4 ans de la réalisation d'un RYGB dans notre étude, notre supplémentation soigneuse en vitamine D permet d'avoir moins de 10% des patients avec une PTH au-dessus de la norme à la fin du suivi dans ce groupe et une diminution significative des niveaux de PTH dans le groupe SG. La plupart des études rapportent en effet des taux plus élevés d'hyperparathyroïdie secondaire avant comme après BS. Cette évolution croisée des niveaux de PTH alors que les niveaux de vitamine D augmentent dans les 2 groupes concorde avec l'impact différent des montages chirurgicaux sur la physiologie d'absorption calcique qui a lieu principalement dans le duodénum et le jéjunum.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'évolution des paramètres biologiques et la perte osseuse. En revanche, nous avons retrouvé une corrélation négative entre le score d'activité physique à 1 an et la perte osseuse au col fémoral et à la hanche totale à 4 ans ($r = -0,317$, $p = 0,016$) et $r = -0,290$, $p = 0,029$, respectivement).

Notre étude n'a pas la prétention, ni le design nécessaire pour élucider totalement les mécanismes de la perte osseuse mais elle apporte un argument en faveur du rôle de l'activité physique dans la prévention de la perte osseuse.

Ces résultats apportent également des éléments en faveur de la nécessité de maintenir un suivi rigoureux au long court après chirurgie bariatrique, et ce, quelque soit la procédure chirurgicale. En effet, hormis à la hanche, la perte osseuse après SG est comparable à celle observée après RYGB dans notre population rigoureusement et régulièrement suivi.

Nous avons comme perspectives de poursuivre le suivi de cette cohorte pour augmenter la durée de suivi, recueillir la survenue d'événement fracturaire, analyser les évolutions en termes de composition corporelle et calculer rétrospectivement les TBS à chaque temps du suivi.

References / Bibliography

1. Obesity and overweight. WHO 2018.http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#_W8uIPSFxddw_pdfmyurl.pdf.
2. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Children and adults body mass index in France in 2015. Results of the Esteban study and trends since 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(13):234-41.
3. obepi_2012.pdf.
4. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016;388(10046):776–786.
5. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Nov;16(11):1330–8.
6. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S, et al. Relationship of Weight, Height, and Body Mass Index With Fracture Risk at Different Sites in Postmenopausal Women: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res*. 2014 Feb;29(2):487–93.
7. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med*. 2011 Nov;124(11):1043–50.
8. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):294–300.
9. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A Meta-Analysis of the Association of Fracture Risk and Body Mass Index in Women. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):223–33.
10. Sadeghi O, Saneei P, Nasiri M, Larijani B, Esmailzadeh A. Abdominal Obesity and Risk of Hip Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr Int Rev J*. 2017 Sep;8(5):728–38.
11. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones*. 2018 Jun;17(2):205–17.
12. Ward M, Prachand V. Surgical treatment of obesity. *Gastrointest Endosc*. 2009 Nov;70(5):985–90.
13. Brunaud L, Nomine-Criqui C, Fouquet T, Sirveaux M-A, Reibel N, Quilliot D. Les techniques chirurgicales bariatriques. *Presse Médicale*. 2018 May;47(5):447–52.
14. Disse E, Pasquer A, Espalieu P, Poncet G, Gouillat C, Robert M. Greater Weight Loss with the Omega Loop Bypass Compared to the Roux-en-Y Gastric Bypass: a Comparative Study. *Obes Surg*. 2014 Jun;24(6):841–6.

15. Lee W-J, Almalki O. Recent advancements in bariatric/metabolic surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017 Sep;1(3):171–9.
16. Brunaud L. Bariatric surgery: Are we responsible but not guilty? *J Visc Surg.* 2017 Sep;154(4):225–6.
17. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg.* 2017 Sep;27(9):2279–89.
18. Hazart J. ÉVOLUTION DU RECOURS À LA CHIRURGIE BARIATRIQUE EN FRANCE ENTRE 2008 ET 2014 / EVOLUTION OF BARIATRIC SURGERY PRACTICE IN FRANCE BETWEEN 2008 AND 2014. :9.
19. Chirurgie de l'obésité : 20 fois plus d'interventions depuis 1997 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/chirurgie-de-l-obesite-20-fois-plus-d-interventions-depuis-1997>
20. Adams TD, Halverson RC, LaMonte MJ, Hunt SC. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2007;9.
21. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg.* 2016 Nov 1;151(11):1046.
22. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg.* 2019 Jan;29(1):3–14.
23. Golzarand M, Toolabi K, Farid R. The bariatric surgery and weight losing: a meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults. *Surg Endosc.* 2017 Nov;31(11):4331–45.
24. 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.
25. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS, et al. Association Between Bariatric Surgery and Long-term Survival. *JAMA.* 2015 Jan 6;313(1):62.
26. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis: CARDOSO et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(9):1223–32.
27. Zhang Q, Chen Y, Li J, Chen D, Cheng Z, Xu S, et al. A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk: Bariatric surgery and fracture. *Obes Rev.* 2018 May;19(5):728–36.
28. Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Jul 27;i3794.

29. Nakamura KM, Haglund EGC, Clowes JA, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Melton LJ, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Jan;25(1):151–8.
30. Yu EW, Lee MP, Landon JE, Lindeman KG, Kim SC. Fracture Risk After Bariatric Surgery: Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding. *J Bone Miner Res*. 2017 Jun;32(6):1229–36.
31. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, Badia MD, Restuccia N, Olivero-Rivera L, et al. The Decline in Hip Bone Density after Gastric Bypass Surgery Is Associated with Extent of Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3735–40.
32. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, Shah J, Pietrobon R, Worni M, et al. Changes in Bone Mineral Density in Women Following 1-Year Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2012 Aug;22(8):1287–92.
33. Stein EM, Carrelli A, Young P, Bucovsky M, Zhang C, Schroppe B, et al. Bariatric Surgery Results in Cortical Bone Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):541–9.
34. Shanbhogue VV, Støving RK, Frederiksen KH, Hanson S, Brixen K, Gram J, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):685–93.
35. Vilarrasa N, San José P, García I, Gómez-Vaquero C, Medina Miras P, de Gordejuela AGR, et al. Evaluation of Bone Mineral Density Loss in Morbidly Obese Women After Gastric Bypass: 3-Year Follow-Up. *Obes Surg*. 2011 Apr;21(4):465–72.
36. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1061–5.
37. Mahdy T, Atia S, Farid M, Adulatif A. Effect of Roux-en Y Gastric Bypass on Bone Metabolism in Patients with Morbid Obesity: Mansoura Experiences. *Obes Surg*. 2008 Dec;18(12):1526–31.
38. Yu EW, Bouxsein ML, Putman MS, Monis EL, Roy AE, Pratt JSA, et al. Two-Year Changes in Bone Density After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1452–9.
39. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus*. 2018 May;2(3):121–33.
40. Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, Stewart L, Rogers SJ, Kim TY, et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Bone Mass and Microarchitecture Occur Early and Particularly Impact Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res*. 2018 Jun;33(6):975–86.
41. Lindeman KG, Greenblatt LB, Rourke C, Bouxsein ML, Finkelstein JS, Yu EW. Longitudinal 5-Year Evaluation of Bone Density and Microarchitecture After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4104–12.
42. Ruiz-Tovar J, Oller I, Priego P, Arroyo A, Calero A, Diez M, et al. Short- and mid-term changes in bone mineral density after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2013 Jul;23(7):861–6.
43. Bredella MA, Greenblatt LB, Eajazi A, Torriani M, Yu EW. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. *Bone*. 2017 Feb;95:85–90.

44. Carrasco F, Basfi-fer K, Rojas P, Valencia A, Csendes A, Codoceo J, et al. Changes in Bone Mineral Density After Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass: Relationships with Variations in Vitamin D, Ghrelin, and Adiponectin Levels. *Obes Surg*. 2014 Jun;24(6):877–84.
45. Vilarrasa N, de Gordejuela AGR, Gómez-Vaquero C, Pujol J, Elio I, San José P, et al. Effect of Bariatric Surgery on Bone Mineral Density: Comparison of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2013 Dec;23(12):2086–91.
46. Nogués X, Goday A, Peña MJ, Benaiges D, de Ramón M, Crous X, et al. Pérdida de masa ósea tras gastrectomía tubular: estudio prospectivo comparativo con el bypass gástrico. *Cir Esp*. 2010 Aug;88(2):103–9.
47. Glüer C-C. 30 years of DXA technology innovations. *Bone*. 2017 Nov;104:7–12.
48. Yu EW, Bouxsein ML, Roy AE, Baldwin C, Cange A, Neer RM, et al. Bone Loss After Bariatric Surgery: Discordant Results Between DXA and QCT Bone Density. *J Bone Miner Res*. 2014 Mar;29(3):542–50.
49. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res*. 2014 Mar;29(3):518–30.
50. Marceau P. Does Bone Change After Biliopancreatic Diversion? *J Gastrointest Surg*. 2002 Oct;6(5):690–8.
51. Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes*. 2012 Nov;36(11):1373–9.
52. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, Baldock PA, Center JR. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms: Bariatric surgery and bone. *Obes Rev*. 2013 Jan;14(1):52–67.
53. Guney E, Kisakol G, Ozgen G, Yilmaz C, Yilmaz R, Kabalak T. Effect of Weight Loss on Bone Metabolism: Comparison of Vertical Banded Gastroplasty and Medical Intervention. *Obes Surg*. 2003 Jun 1;13(3):383–8.
54. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *BoneKEy-Osteovision* [Internet]. 2002 Jul 30 [cited 2019 Jan 20]; Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1138/2002055>
55. Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer J-M. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):1184–8.
56. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, Csendes A, Rebolledo A, Codoceo J, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2009 Jan;19(1):41–6.
57. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin Receptor Signaling in Osteoblasts Regulates Postnatal Bone Acquisition and Body Composition. *Cell*. 2010 Jul;142(2):309–19.

58. Shanbhogue VV, Finkelstein JS, Bouxsein ML, Yu EW. Association Between Insulin Resistance and Bone Structure in Nondiabetic Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):3114–22.
59. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1993 Oct;265(4):E655–9.
60. Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, et al. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2294–300.
61. Kim TY, Schwartz AV, Li X, Xu K, Black DM, Petrenko DM, et al. Bone Marrow Fat Changes After Gastric Bypass Surgery Are Associated With Loss of Bone Mass. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2239–47.
62. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int.* 2014 Feb;25(2):423–39.
63. Kazakia GJ, Tjong W, Nirody JA, Burghardt AJ, Carballido-Gamio J, Patsch JM, et al. The influence of disuse on bone microstructure and mechanics assessed by HR-pQCT. *Bone.* 2014 Jun;63:132–40.
64. Muschitz C, Kocijan R, Marterer C, Nia AR, Muschitz GK, Resch H, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):891–901.
65. Campanha-Versiani L, Pereira DAG, Ribeiro-Samora GA, Ramos AV, de Sander Diniz MFH, De Marco LA, et al. The Effect of a Muscle Weight-Bearing and Aerobic Exercise Program on the Body Composition, Muscular Strength, Biochemical Markers, and Bone Mass of Obese Patients Who Have Undergone Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2017;27(8):2129–37.
66. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Zendeli A, Pirker T, Geiger C, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2016 Mar;31(3):672–82.
67. Xanthakos SA. Nutritional Deficiencies in Obesity and After Bariatric Surgery. *Pediatr Clin North Am.* 2009 Oct;56(5):1105–21.
68. Dagan SS, Zelber-Sagi S, Webb M, Keidar A, Raziel A, Sakran N, et al. Nutritional Status Prior to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery. *Obes Surg.* 2016 Sep;26(9):2119–26.
69. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep 1;72(3):690–3.
70. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, Mantzoros C, El Hajj Fuleihan GA. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism.* 2016 Apr;65(4):574–85.
71. Al-Mutawa A, Al-Sabah S, Anderson AK, Al-Mutawa M. Evaluation of Nutritional Status Post Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-5-Year Outcomes. *Obes Surg.* 2018 Jun;28(6):1473–83.

72. Wei J-H, Lee W-J, Chong K, Lee Y-C, Chen S-C, Huang P-H, et al. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obes Surg*. 2018 Mar;28(3):798–804.
73. Wolf E, Utech M, Stehle P, Büsing M, Stoffel-Wagner B, Ellinger S. Preoperative micronutrient status in morbidly obese patients before undergoing bariatric surgery: results of a cross-sectional study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2015 Oct;11(5):1157–63.
74. Sánchez A, Rojas P, Basfi-fer K, Carrasco F, Inostroza J, Codoceo J, et al. Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2016 Feb;26(2):361–8.
75. Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM, Field MP, Shapses SA. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Silver Spring Md*. 2006 Nov;14(11):1940–8.
76. Schafer AL, Weaver CM, Black DM, Wheeler AL, Chang H, Szefc GV, et al. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically After Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status: INTESTINAL CALCIUM ABSORPTION DECREASES AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY. *J Bone Miner Res*. 2015 Aug;30(8):1377–85.
77. Valderas JP, Velasco S, Solari S, Liberona Y, Viviani P, Maiz A, et al. Increase of Bone Resorption and the Parathyroid Hormone in Postmenopausal Women in the Long-term after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2009 Aug;19(8):1132–8.
78. Johnson J, Maher J, Samuel I, Heitshusen D, Doherty C, Downs R. Effects of Gastric Bypass Procedures on Bone Mineral Density, Calcium, Parathyroid Hormone, and Vitamin D. *J Gastrointest Surg*. 2005 Nov 1;9(8):1106–11.
79. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009 Jul;5(4):444–9.
80. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan GE-H. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism [Internet]*. 2019 Jan [cited 2019 Jan 20]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049519300058>

SERMENT D'HYPOCRATTE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ANNEXE

Résumé en français de l'article :

Introduction : La densité minérale osseuse (DMO) diminue les premières années suivant la réalisation d'une chirurgie bariatrique mais les effets à long terme sur le squelette sont encore mal connus et les comparaisons entre gastrectomie en gouttière (SG) et court-circuit gastrique en Y à la Roux (RYGB) sont rares. L'objectif de cette étude est d'évaluer et de comparer les évolutions de DMO dans les 4 années suivant la réalisation d'un RYGB ou d'une SG.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle longitudinale sur des patients obèses ayant bénéficiés d'une SG ou d'un RYGB entre novembre 2007 et octobre 2014 au CHU de Bordeaux. La DMO surfacique du corps entier et celle à la hanche, au col du fémur et à la colonne vertébrale ont été mesurées par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) avant et annuellement après SG ou RYGB durant 4 ans. Des paramètres biologiques métaboliques et phosphocalciques ont également été recueilli aux mêmes temps du suivi.

Résultats : 47 patients ayant bénéficié d'un RYGB et 28 patients ayant bénéficié d'une SG ont été inclus. 4 ans après RYGB, la DMO à la colonne vertébrale avait diminué de $2,8 \% \pm 5,8$, celle du col fémoral de $8,6 \% \pm 5$, celle à la hanche totale de $10,9 \% \pm 6,3$ et celle du corps entier de $4,2 \% \pm 6,2$ ($p < 0,05$ pour toutes les comparaisons avec les DMO de base). Pour tous les sites de mesure, la DMO à 4 ans était également significativement plus basse qu'à 1 an ($p < 0,05$). Dans le groupe SG, la DMO au col fémoral et à la hanche totale à 4 ans étaient significativement plus basse qu'avant et qu'un an après la chirurgie ($p < 0,05$). La perte osseuse à 4 ans étaient de $8,1 \% \pm 5,5$ pour le col fémoral et de $7,7 \% \pm 6,4$ pour la hanche totale. La DMO à la colonne vertébrale était significativement plus basse à 4 ans qu'à 1 an ($3,4\% \pm 7,2$ ($p < 0.05$)) mais pas en comparaison avec celle de base. La DMO corps

entier n'a pas varié significativement au cours du suivi. Malgré une élévation des taux de vitamine D après supplémentation observés dans les deux groupes, la PTH a modestement augmentée dans le groupe RYGB tandis celui-ci a discrètement diminué dans le groupe SG ($p < 0,05$ dans chaque groupe).

Conclusion : La perte osseuse après RYGB et SG continue après la 1ère année mais celle-ci diminue au-delà de la deuxième année. La perte osseuse à 4 ans est le plus souvent comparable pour les deux procédures exceptées à la hanche.

Score d'activité physique (AP) (sur 20 points)

Condition physique (CP) (sur 10 points)

- test de marche (sur 5 points) :
 - 0 = D parcourue < D limite
 - 1 = D limite < D parcourue < D limite + 20m
 - 2 = D limite + 20m < D parcourue < D prédite – 20m
 - 3 = D prédite – 20m < D parcourue < D prédite
 - 4 = D prédite < D parcourue < D prédite + 20m
 - 5 = D prédite + 20m < D parcourue
- test équilibre (sur 2 points) :
 - 0 = T < 10s
 - 1 = 10s < T < 30s
 - 2 = 30s < T
- test force (sur 2 points) :
 - 0 = T < 10s
 - 1 = 10s < T < 30s!!
 - 2 = 30s < T
- souplesse (sur 1 point) :
 - 0 = d > 3cm
 - 1 = 3cm > d

Modes de déplacements (MD) (sur 5 points) :

- déplacements véhiculés :
 - 0 = voiture
 - 1 = transports en commun
- déplacements à pieds ou/et à vélo :
 - 0 = jamais
 - 1 = de temps en temps
 - 2 = au moins une fois par semaine
- escaliers ou ascenseur :
 - 0 = ascenseur
 - 1 = escaliers
- se garer ou prendre les transports au plus près / se garer ou prendre les transports au plus loin :
 - 0 = au plus près
 - 1 = au plus loin

Activités physiques pratiquées (AP) (sur 5 points), en terme de fréquence pour une durée minimale de 30min:

- 0 = jamais
- 1 = de temps en temps
- 2 = 1 à 2 fois par semaine
- 3 = 3 à 4 fois par semaine
- 4 = 5 à 6 fois par semaine
- 5 = tous les jours