



HAL
open science

Hypoglycémie avec signes de neuroglucopénie après gastric-bypass, incidence et facteurs prédictifs

Rébecca Bienvenot

► **To cite this version:**

Rébecca Bienvenot. Hypoglycémie avec signes de neuroglucopénie après gastric-bypass, incidence et facteurs prédictifs. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298345

HAL Id: hal-03298345

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298345v1>

Submitted on 18 Oct 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2019 FACULTÉ DE
MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième
cycle de Médecine spécialisée d'Endocrinologie, Diabétologie,
Nutrition et Maladies Métaboliques

par

Rébecca BIENVENOT

Le 26 septembre 2019

**HYPOGLYCEMIE AVEC SIGNES DE
NEUROGLUCOPENIE APRES GASTRIC-BYPASS,
INCIDENCE ET FACTEURS PREDICTIFS.**

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Bruno GUERCI

Juges :

M. le Professeur Laurent BRUNAUD

M. le Professeur Didier QUILLIOT directeur de Thèse

M. le Professeur Marc KLEIN



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Pr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur
Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE -
Alain BERTRAND - Pierre BEY -

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques
BORRELLY - Michel BOULANGE -

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude
BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE -
François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre
DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD -
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -
Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude
HURIET -

Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques
LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe
MANGIN -

François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre
MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ -

Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis
PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU -
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT -
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER -
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François
STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé
VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre
VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie
GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE
FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François
PLENAT -

Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT -
Professeur Olivier ZIEGLER

**45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET
HYGIÈNE**

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI -
Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

**4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de
communication*)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE,
IMMUNOLOGIE**

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier
PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse
RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE
D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE
MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
- Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

**54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET
REPRODUCTION**

**4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie
médicale*)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;
gynécologie médicale*)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE
GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY
(1982)

*Centre de Médecine Préventive,
Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie
GALETTI (1982)

*Brown University, Providence
(U.S.A)*

Professeure Mildred T.
STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

*Université de Pennsylvanie
(U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK
(1996)

*Université d'Helsinki
(FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville

Professeur Brian
BURCHELL (2007)

*Université de Dundee
(Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng
ZHOU (2009)

*Université de Wuhan
(CHINE)*

Professeur David
ALPERS (2011)

Université de

(U.S.A)

Professeur Théodore H.
SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg
(R.F.A)

Professeur Mashaki
KASHIWARA (1996)

Research Institute for
Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

(VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET
(2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON
(2005)

Institute of Technology, Atlanta
(USA)

Washington (U.S.A)

Professeur Martin
EXNER (2012)

Université de Bonn
(ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

Professeur des universités - Praticien Hospitalier de Nutrition et Diabétologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions pour la richesse de votre enseignement et votre bienveillance. Vous nous avez transmis une partie de vos connaissances et de votre passion pour la diabétologie et plus particulièrement les nouvelles technologies.

Votre implication auprès de vos patients et de votre service est un exemple que nous souhaitons suivre au cours de notre carrière. Nous vous sommes reconnaissants pour votre volonté d'intégrer les internes à la recherche clinique.

Nous vous remercions d'accepter de juger notre travail et nous espérons que vous y trouverez le témoignage de notre profond respect.

A notre maître et membre du Jury

Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de chirurgie digestive

Vous nous faites l'honneur de votre présence pour juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

A notre maître et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Didier QUILLIOT

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Nutrition

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer de diriger ce travail.

Pour votre soutien au cours de l'élaboration et de la rédaction de cette thèse,

Pour vos conseils et l'ensemble des connaissances en nutrition que vous transmettez avec passion,

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre maître et membre du Jury

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur des universités – Praticien Hospitalier d'endocrinologie

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Nous vous remercions pour l'ensemble des connaissances acquises à vos côtés dans le domaine de l'endocrinologie ainsi que pour votre soutien et vos tours de magie.

A mes maîtres

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Monsieur le Professeur Bernard GOICHOT

Monsieur le Professeur Alain PRADIGNAC

A l'ensemble des praticiens qui ont participé à notre formation.

Au Docteur MALGRAS et au Docteur MICHOT, pour votre enseignement de qualité dans cette belle spécialité qu'est la nutrition,

Au Docteur BÖHME, Docteur GOT, Docteur SCHOUMACKER-LEY, Docteur JELLIMANN, Docteur FLORIOT, Docteur LOUIS, Docteur GROZA, Docteur LERMANN, Docteur DUSSELIER et Docteur DESROZIER pour votre investissement dans notre formation en diabétologie,

Au Docteur DEMARQUET, Docteur FEIGERLOVA, Docteur PANESCU et Docteur AUBERT pour votre disponibilité et votre passion contagieuse pour l'endocrinologie,

Au Docteur LEGAGNEUR, Docteur RENARD et Anne pour leur formation en pédiatrie,

Veillez trouver ici l'expression de nos respectueux sentiments.

A ma famille

A mon chéri Kévin, qui m'a soutenue et encouragée durant l'ensemble de mes études. Merci, je t'aime.

A mes parents, pour leur soutien indéfectible et leur amour.

A mon frère Kinou, pour son humour et ses conseils si précieux.

A mon frère Bekou, pour sa bonne humeur, son optimisme et ses oreilles.

A ma sœur, Kinette pour son aide lors de l'élaboration de cette thèse et aussi pour être depuis toujours un modèle pour moi.

A ma mamie Mimi, pour toujours m'encourager dans l'ensemble de mes projets.

A mon filleul Martin, pour être le plus mignon du monde.

A la famille Dietrich, pour leur gentillesse et leur bienveillance depuis tant d'années.

A l'ensemble de mes proches, qui me font l'honneur d'être présent pour ce jour particulier.

A mes amis

A mes collègues et amis Endocrinologues : Marie-Laure, Sophie, Pierre, Caroline, Hélène, Perrine, Rahima, Cécile, Sonia, Sarah, La Floque, Ioana et Arnaud

Lucie, merci pour ces trois mois bien trop courts partagés avec toi et bien trop riche en « cooking »,

Julie et Nicolas merci pour tous ces fous-rires en formation,

Mazou, merci pour ton humour très particulier,

Meliha, merci à toi sœur jumelle bosniaque pour ta bonne humeur,

Marie-ange, merci d'avoir repris avec sérieux le flambeau de référente des internes,

A Malorie, qui a su m'épauler et bien me faire rigoler tout au long de l'internat. Merci de m'avoir fait profiter de tes qualités humaines.

A tous mes co-internes qui ont rendu mon premier semestre riche en joie, rire et entre-aide : Amandine, l'une de mes plus belles rencontres à Nancy, merci pour ta bonne humeur et ton humour, Alexandra merci pour ton soutien, Joanna merci pour tous ces cafés, Pauline merci pour ta bienveillance, Béatrice merci pour ton gloss.

A Simon Vaillant, mon futur collègue avec qui j'ai hâte de travailler,

A l'ensemble de l'équipe de pédiatrie qui m'a accueilli à bras ouverts : Claire, Professeur Neuro et Sarah, et l'ensemble de l'équipe de diabétologie et d'hospitalisation de jour.

A l'ensemble de l'équipe de Strasbourg, pour leur qualités humaines et leur enseignement : Docteur HUBER-SOMME, Docteur CANEL, Docteur BALTZINGER, Docteur DALMAS, Docteur RUILLIER, Docteur DIALLO, Docteur TAQUET, Docteur LUCA, et l'ensemble des internes.

A l'ensemble des équipes avec qui j'ai eu l'honneur de travailler : à Nancy, à Metz et à Strasbourg,

A ma meilleure amie Cécile, je n'ai de mots pour décrire l'importance de t'avoir à mes côtés,

A ma Nony adorée, merci pour ta bonne humeur et ton soutien,

A tous mes amis qui me font l'honneur de leur présence pour cette thèse.

Serment

«Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque».

Table des matières

Liste des abréviations.....	22
Liste des tableaux et figures.....	23
Préambule.....	24
Article.....	37
Abstract.....	38
Introduction.....	39
Methods.....	41
Results.....	44
Discussion.....	47
References.....	52
Tables and figures.....	55
Conclusion.....	64
Références.....	65
Résumé.....	72

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RYGB : Roux en Y gastric-bypass

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

IMC : Indice de Masse Corporelle

MMT : Mixed Meal Test

GLP1 : Glucagon- like peptide

GIP : Glucose dependent insulintropic polypeptide

ATP : Adénosine triphosphate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

PEI : Prélèvements étagés d'insuline

MH : Moderate hypoglycaemia

NH : No-hypoglycaemia

SH : Severe hypoglycaemia

OGTT : Oral glucose tolerance test

BMI : Body mass index

OR : Odd ratio

IC : Intervalle de confiance

AGB : Ajustable gastric banding

CGM : Continuous glucose monitoring

NIPHS : Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia

AUC : Area under the curve

Liste des tableaux et figures

Tableau 1: Edinburgh Hypoglycaemia Scale.....	21
Tableau 2 : Caractéristiques biologiques et période d'apparition des hypoglycémies selon les causes.....	24
Figure 1 : Algorithme diagnostique selon Ceppa et al.....	26
Fig 1 : Flow Chart.....	55
Fig 2 : Kinetics of insulin and glucose concentration between patient with hypoglycaemia and false positive patient.....	56
Table 1 : Comparison between groups of patients with or without hypoglycaemia.....	57
Table 2 : Comparison between groups of patients without hypoglycaemia(NH), moderate hypoglycaemia(MH) and severe hypoglycaemia(SH)	58-59
Table 3 : Logistic regression for symptomatic hypoglycaemia(yes or no) in the whole population.....	60
Table 4 : Logistic regression for moderate hypoglycaemia.....	61
Table 5 : Logistic regression for severe hypoglycaemia.....	62
Table 6 : Comparison of mean values of OGTT parameters between patients with severe hypoglycaemia(n=101) and false positive patients(n=15).....	63

Preamble

This work consists of a presentation of the context at the origin of the work, of the article presenting the results obtained, of complements of results and of a conclusion.

Hypoglycémies réactionnelles après chirurgie bariatrique.

La prévalence de l'obésité ne cesse d'augmenter chaque année^{1,2}. En France, 6,5 millions de personnes sont considérées comme obèses, soit 14,5% de la population adulte. La proportion de sujets obèses a doublé depuis 1997. Au niveau mondial, selon l'OMS, cela concerne 1,4 milliard de personnes de 20 ans et plus. Surpoids et obésité représentent le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial, avec 2,8 millions de victimes chaque année.

En effet, nombreuses sont les complications entraînées par l'obésité avec entre autre le diabète de type 2, l'hypercholestérolémie, le syndrome d'apnée du sommeil, l'hypertension artérielle, les maladies vasculaires et le cancer²⁻⁴.

En cas d'échec des modifications du mode de vie, un traitement chirurgical bariatrique peut être proposé.

L'efficacité de cette chirurgie a été prouvée, d'où son succès actuel avec plus de 45 000 opérations par an en France. Mehaffey et al.⁵ ont publié en 2016 une étude sur 20 ans concernant plus de 1000 patients et ont mis en évidence un effet bénéfique au long terme d'une part sur la perte de poids (52% de perte d'excess body weight index à 10 ans) et aussi sur les comorbidités liées au poids.

Bien que la chirurgie soit performante pour la perte de poids et l'amélioration des comorbidités, elle présente également des risques.

Un des risques métaboliques de la chirurgie bariatrique est l'hypoglycémie réactionnelle.

I. Définition et prévalence

a) Définition

Le dumping syndrome est divisé en deux entités : le « early » dumping et le « late » dumping tous deux provenant de mécanismes différents⁶. Le « early » dumping arrive dans les 30 minutes après un repas et est le résultat du passage rapide de l'alimentation de la petite poche gastrique au jéjunum. L'alimentation hyperosmolaire entraîne un déplacement de fluides entre le plasma et l'intestin. Par conséquent, il en résulte une hypotension et une réponse sympathique⁷ puis une réaction hormonale notamment sérotoninergique qui accentue la séquestration splanchnique du flux vasculaire. Cette complication est fréquente immédiatement en post-opératoire, avec environ 80% des patients la signalant⁸. Certains patients voient le « early » dumping comme une chance leur permettant de limiter leurs apports alimentaires⁹.

Le « late » dumping, soit l'hypoglycémie réactionnelle est en lien avec la consommation de glucides entraînant une réponse hyper insulinémique. L'hypoglycémie apparaît généralement entre 1 à 3 heures après le repas. Son délai

d'apparition post-chirurgical est retardé de plusieurs mois voire plusieurs années. Cette complication concerne principalement la chirurgie du Roux en Y gastrique-bypass. L'anneau gastrique et la sleeve gastrectomy, méthodes restrictives, n'ont pas habituellement cette complication. Cependant, certaines études retrouvent des symptômes similaires après ces chirurgies en cas de perte de poids importante.

Bairdain et al.¹⁰ ont montré que les patients ayant été opérés d'un anneau gastrique et ayant eu une perte de poids importante (entre 6 et 43 kilos) peuvent également développer des hypoglycémies réactionnelles dans un délai post-chirurgical moyen de 33 mois.

Concernant la sleeve gastrectomy, cette dernière a été associée à la survenue d'hypoglycémie asymptomatique après une HGPO à 75 grammes de glucose chez 33 à 37.5% des patients à un an post chirurgie^{11,12}.

A ce jour, il n'y pas de définition consensuelle des hypoglycémies après chirurgie bariatrique. Selon l'American Diabetes Association, une hypoglycémie correspond à tout épisode de baisse anormale du taux de glucose sanguin qui expose l'individu à un danger potentiel¹³.

Evidemment, la triade de Whipple, définition standard de l'hypoglycémie, peut être utilisée. Elle correspond à l'association des signes cliniques d'hypoglycémie, d'une glycémie < 0.50 g/l lors de l'apparition de ces signes et la correction des symptômes après correction du taux de glycémie.

Souvent, dans les études, la présence de signes cliniques d'hypoglycémie suffit au diagnostic. Ces signes peuvent être adrénergiques (tremblements, palpitations, anxiété, paresthésies) ou neuroglucopéniques (faiblesse, difficulté de concentration, malaise, coma, somnolence, irritabilité, changement de comportement).

A ces signes cliniques s'associe la preuve biologique d'un taux de glucose sanguin bas. La valeur seuil de ce taux varie grandement selon les études : 0,50g/l, 0,55g/l ou 0,60g/l. Il n'y a pas de valeur seuil définie en post chirurgical.

b) Prévalence

La fréquence des hypoglycémies varie elle aussi énormément selon les études avec des chiffres s'échelonnant entre 0,1% et 75%¹⁴. Ces valeurs très différentes s'expliquent principalement par la définition de l'hypoglycémie choisie par l'auteur.

Ainsi, la prévalence des hypoglycémies sévères, nécessitant une hospitalisation se situe entre 0,1 et 1%^{15,16}.

S'il faut que l'hypoglycémie soit objectivée médicalement, la prévalence augmente, entre 0,4 et 7,6%^{16,17}.

Lee et al.¹⁸ ont étudié la prévalence d'hypoglycémie nécessitant l'assistance d'un tiers, sur simple déclaration du patient, celle-ci s'élèverait à 11.6%.

Si seuls les symptômes cliniques suffisent au diagnostic la prévalence sera plus importante, entre 33 et 38%^{16,18}.

Le diagnostic d'hypoglycémie après HGPO serait de 10 à 68%^{19,20}.

Kefurt et al.²¹ se sont intéressés d'une part à la prévalence du diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle après Mixed Meal Test s'élevant à 22-29% mais surtout à celle de la mesure continue du glucose qui serait de 75%.

c) Facteurs prédictifs

Plusieurs facteurs prédictifs ont été identifiés dans de nombreuses études, notamment : un âge jeune à la chirurgie²²⁻²⁵, un indice de masse corporel (IMC) plus bas en préopératoire^{24,26}, le sexe féminin²⁵, une perte de poids postopératoire plus importante^{22,23,25}, une meilleure tolérance au glucose pré-chirurgical (meilleure insulinosensibilité^{19,22,26}), des cellules bêta plus sensibles^{22,26}, ne pas être diabétique²³ et une élévation plus importante de l'insulinémie²³ à l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Cependant, ces données sont partielles et d'autres études sont nécessaires pour valider ces facteurs prédictifs.

II. Diagnostique

a) Les symptômes cliniques

Un premier élément du diagnostic est la présence de signes cliniques d'hypoglycémie. Bien entendu, la distinction entre symptômes adrénergiques (tremblements, palpitations, anxiété et paresthésies) et neuroglucopéniques (faiblesse, difficulté de concentration, malaise, coma, somnolence, irritabilité et changement de comportement) est importante, car elle juge de la gravité des hypoglycémies.

Une autre manière d'évaluer ces signes cliniques est la réalisation de questionnaire type. Aucun questionnaire n'a été conçu spécifiquement pour le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle mais de nombreux questionnaires existent pour le diagnostic de dumping syndrome.

En 1970, Sigstad a proposé un score de dumping appelé le Sigstad Dumping Score²⁷. Ce score à l'origine, était utilisé pour les patients avec gastrectomie partielle dans un contexte d'ulcère gastrique et après réalisation d'une HGPO. Avec le temps, ce score est maintenant utilisé et validé après chirurgie bariatrique pour le diagnostic de dumping syndrome aussi appelé « early dumping ». Il n'est pas validé pour le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle, bien qu'il soit fréquemment utilisé dans plusieurs études²⁸⁻³¹.

Arts et al. ont également proposé un questionnaire de diagnostic de dumping syndrome, dans lequel les symptômes de « early » et « late » dumping étaient notés sur

une échelle de Likert à 4 points. Ce questionnaire a été testé notamment pour mesurer l'efficacité du traitement par octréotide³², mais n'a jamais été validé.

Enfin, Mine et al.³³ ont utilisé un questionnaire auprès de patients opérés soit d'un ulcère gastrique soit d'un cancer gastrique. Ce questionnaire comporte 6 questions (sueur, somnolence, malaise, tremblements, perte de connaissance et faim), avec une réponse positive si l'échelle visuelle analogique pour au moins un symptôme était supérieure à 10mm. La prévalence d'hypoglycémie réactionnelle dans leur étude était de 38%. Ce questionnaire, n'a également jamais été validé.

Il n'y a donc aucune échelle spécifique pour les hypoglycémies réactionnelles après chirurgie bariatrique, motivant alors les auteurs à utiliser une échelle validée dans le domaine du diabète. L'une de ces échelles validées et conçues pour l'identification des hypoglycémies pour les patients atteints de diabète est l'Edinburgh Hypoglycaemia Scale (Tableau 1), se composant de 11 items.

Hepburn et Deary^{34,35} ont développé cette échelle et l'ont testé pour les patients atteints de diabète en fonction de leurs différents traitements.

Tableau 1: Edinburgh Hypoglycaemia Scale

Symptômes adrénergiques	Symptômes neuroglucopéniques	Malaise général
Sueur Palpitations Tremblements Faim	Confusion Somnolence Changement de comportement Difficulté d'élocution Incoordination	Céphalée Nausée

Au total, il n'y a aucun score validé pour cette complication. Il semble donc plus adapté de se baser sur l'interrogatoire du patient avec une recherche accrue des signes d'hypoglycémies et éventuellement la tenue d'un carnet alimentaire par le patient afin de trouver un lien entre symptômes et prise alimentaire.

b) Valeur de glycémie

Un autre élément du diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle est la notion d'une valeur biologique de glycémie basse. Pour rappel, il n'y a pas de valeur seuil validée pour le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle. Pour mettre en évidence cet élément, plusieurs méthodes existent.

La première est la mesure isolée sanguine veineuse du taux de glucose. Pour se faire, selon Whipple, la mesure du glucose veineux devra être double : une en hypoglycémie et l'autre en euglycémie afin de mettre en lien les symptômes cliniques avec la baisse

du taux sanguin de glucose et surtout la disparition des symptômes après normalisation de ce taux.

La deuxième possibilité est la mesure capillaire du glucose. Cette mesure ne suffit pas pour entrer dans la triade de Whipple et n'est pas validée par ailleurs. D'autant plus, qu'une étude semble montrer une large déviation entre la valeur retrouvée sur le lecteur et le taux de glucose veineux, pouvant conduire à de fausses conclusions³⁶.

La troisième possibilité est l'utilisation d'une mesure continue du glucose (CGM) dans le liquide interstitiel. Cette méthode est de plus en plus utilisée dans les études, car elle permet une analyse en continue du taux de glucose, donc sur de plus larges périodes. Ceci permet de mettre en évidence des hypoglycémies asymptomatiques. Kefurt et al²¹ ont montré que le CGM est plus efficace pour mettre en évidence des hypoglycémies en comparaison au Mixed Meal Test (MMT) (75% d'hypoglycémie diagnostiquée pour le CGM versus 29% pour le MMT). De plus, cette technique permet également d'anticiper d'éventuels épisodes d'hypoglycémie à venir pour ces patients³⁷. Son défaut réside principalement dans le fait qu'il y a un décalage des valeurs comparées au taux sanguin de glucose. De plus, son interprétation n'est possible que si le patient tient un carnet alimentaire mettant en lien les symptômes et leur heure de survenue mais aussi les prises alimentaires de la journée et leur contenu.

La quatrième est l'utilisation de test de provocation.

L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est l'un deux. Il consiste à l'ingestion de glucose par le patient et la mesure dans les 2 à 4 heures suivantes du taux sanguin de glucose et de l'insulinémie.

Pour l'HGPO, il n'y a pas de dose validée de glucose, bien que la plupart des auteurs utilisent 75g de glucose. Souvent, bien qu'un taux de glucose sanguin $<0.60\text{g/L}$ a été retrouvé pour plus de 70% des patients opérés d'un RYGB, la différence entre patients symptomatiques et asymptomatiques était faible^{20,38}.

Un autre test de provocation est le Mixed Meal Test (MMT). Ce test a été développé en partant du principe que l'ingestion isolée de 75g de glucose sans l'addition de macronutriments n'est pas physiologique. Le souci principal de ce test est l'absence de standardisation des repas ingérés. Certaines études utilisent des compléments nutritionnels oraux, d'autres des aliments solides types pain et confiture associés à du jus d'orange. Il est ainsi assez difficile de comparer les études. Son indication pour mettre en évidence les effets de la chirurgie sur le taux de glucose, d'insuline, d'incrétines et la résolution du diabète a été montré dans de nombreuses études^{17,30}. Mais sa performance dans le diagnostic des hypoglycémies réactionnelles reste à prouver.

III. Physiopathologie

La physiopathologie des hypoglycémies réactionnelles est à ce jour non connue. Plusieurs hypothèses probablement intriquées ont été développées.

a) Le rôle des incrétines

Actuellement, l'hypothèse du rôle central des incrétines est la plus développée^{39,40}.

Le RYGB entraîne des excursions glycémiques plus grandes après prise alimentaire avec un pic de glycémie plus important et plus rapide associé à un taux minimal de glucose plus faible⁴⁰⁻⁴².

L'arrivée rapide des nutriments dans le jéjunum après bypass gastrique entraîne une augmentation rapide de la glycémie et par conséquent de l'insulinémie entraînant une baisse rapide de la glycémie.

Les incrétines jouent un rôle important dans cette élévation de l'insulinémie.

Le glucagon-like peptide (GLP1) est sécrété par les cellules intestinales L en réponse à l'ingestion d'un repas. En présence de glucose, le GLP1 se lie au récepteur pancréatique des cellules bêta stimulant alors la sécrétion d'insuline. Il se fixe également sur les cellules alpha ce qui réduirait la sécrétion de glucagon⁴⁰.

Après bypass, avec l'arrivée rapide des nutriments dans la partie distale de l'iléon, la sécrétion de GLP1 et du glucose dépendent insulinotropic polypeptide (GIP) est majorée. Ceci suggérant que les hormones incrétines seraient responsables des hypoglycémies réactionnelles et éventuellement d'un développement anormal des îlots pancréatiques^{43,44}.

Nombreuses études ont mis en évidence l'élévation du taux de GLP1 en regard des hypoglycémies réactionnelles après RYGB. Les patients présentant cette complication ont des taux de GLP1 et de GIP plus élevés que les patients opérés sans hypoglycémies^{31,43}.

De plus, Salehi et al.⁴² ont montré que l'inhibition du GLP1 au niveau de son récepteur via peptide inhibiteur, permet de prévenir les hypoglycémies réactionnelles.

b) Le rôle du glucagon

Une autre hypothèse est l'altération de la réponse des cellules alpha après RYGB. Comparé à des patients non opérés, après RYGB, la prise alimentaire augmente la réponse du glucagon via des mécanismes inconnus^{31,45,46}. Cependant, la sécrétion de glucagon postprandiale pour les patients opérés est similaire qu'ils présentent ou non des hypoglycémies réactionnelles^{40,42}. En contraste, des études avec clamp hyperinsulinémique hypoglycémique avec des patients non diabétiques, avec ou sans RYGB⁴⁷, ou des patients non diabétiques avant et 6 mois post-opératoires⁴⁸ ont montré une réduction de la réponse au glucagon en cas d'hypoglycémie après RYGB.

c) Le rôle du microbiote

Certaines études supportent l'idée que le mécanisme d'hypoglycémie réactionnelle est principalement en lien avec une altération intestinale de l'absorption du glucose liée à une modification de la flore intestinale, du taux d'acides biliaires et de sa composition^{49,50}.

d) Le rôle de la ghréline

Une étude a montré un lien entre le taux de ghréline et l'apparition d'hypoglycémie réactionnelle. En effet, la ghréline étant une hormone de contre régulation de la sécrétion d'insuline et stimulant l'appétit, une baisse de la ghréline retrouvée pour les patients opérés versus des patients minces et obèses pourrait expliquer cette ascension de l'insuline et par conséquent la présence d'hypoglycémies réactionnelles⁵¹.

e) Une modification anatomique des cellules pancréatiques

Par le passé, l'analyse anatomopathologique des pancréatectomies après hypoglycémie a permis de démontrer des anomalies morphologiques pour ces patients comparés à des sujets contrôles, notamment une altération des fonctions des cellules bêta^{50,52}. Des études complémentaires réalisées sur des autopsies ont montré des résultats discordants sans modification de la masse des cellules bêta⁵³. D'autres études suggèrent une variabilité de la masse cellulaire bêta et des marqueurs de prolifération pour ces patients⁵⁴.

La question se pose concernant ces modifications anatomiques : sont-elles la conséquence des hypoglycémies ou bien la cause ?

Par ailleurs, nous ne pouvons pas ignorer les résultats décevants des pancréatectomies partielles, avec diminution de la masse cellulaire bêta, pour traiter les hypoglycémies réactionnelles⁵⁵. Ceci suggère que l'hypertrophie des cellules bêta n'est probablement pas la cause physiopathologique principale de cette complication.

Au total, nous ne savons pas la réelle physiopathologie des hypoglycémies réactionnelles post chirurgie bariatrique. Cette dernière est probablement multiple.

IV. Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle doit rester un diagnostic d'élimination. En effet, d'autres causes d'hypoglycémie ne doivent pas être oubliées.

On peut ainsi séparer les causes d'hypoglycémies en deux groupes : les causes endogènes et les causes exogènes. Les caractéristiques de ces différentes causes sont exposées au niveau du tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques et période d'apparition des hypoglycémies selon les causes.

	Causes endogènes		Causes exogènes	
	insulinome	Late dumping	Sulfamides hypoglycémiant	Injection d'insuline
glucose	<55mg/dL	<55mg/dL	<55mg/dL	<55mg/dL
insulinémie	élevée	élevée	élevée	élevée
C-peptide	élevée	élevée	élevée	abaissée
Dérivés sulfonylurés	négatif	négatif	positif	négatif
Période d'hypoglycémie	A jeun	postprandial	Après ingestion	Après injection

Parmi les causes exogènes, on note la prise d'alcool, certains médicaments (par exemple l'insuline, les sulfamides hypoglycémiant, la quinidine etc), la prise de toxique (comme par exemple la « mort au rat »), l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance rénale, la malnutrition sévère. Les déficits hormonaux peuvent aussi entraîner des hypoglycémies notamment l'insuffisance corticotrope chez l'adulte.

Des causes endogènes, deux étiologies ressortent particulièrement : l'insulinome et la nésioblastose.

L'insulinome est la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines pancréatiques mais reste rare avec une incidence de moins de 5 cas par million et par an. Cliniquement, cette tumeur entraîne des hypoglycémies principalement à jeun, ou à l'effort.

Pour en faire le diagnostic, il faut réaliser une épreuve de jeûne objectivant une hypoglycémie avec une insulinémie non adaptée. L'élimination de la prise cachée d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiant est indispensable au diagnostic.

S'en suivra une recherche topographique de la tumeur via écho-endoscopie ou scanner afin de guider l'exérèse chirurgicale de la tumeur, seul traitement efficace.

Sept cas de diagnostics d'insulinome après chirurgie bariatrique ont été décrit dans la littérature^{56,57}.

La nésioblastose chez l'adulte est plus rare et est une entité moins connue bien qu'elle ait été fréquemment retrouvée en cas d'analyse anatomopathologique pancréatique pour des patients opérés souffrant d'hypoglycémie réactionnelle après bypass.

Il s'agit d'une modification anatomique des îlots de Langerhans avec une hyperplasie des cellules bêta. Nombreuses études ont retrouvé cette anomalie^{44,52,58,59}.

En cas de résistance au traitement médical, la chirurgie peut être envisagée. En préopératoire, un examen est réalisé pour repérer la zone d'éventuelle hypertrophie de cellules bêta. La technique de prélèvements étagés d'insuline (PEI) dans le système pancréatique permet, grâce à une cartographie de vérifier si l'hypersécrétion d'insuline

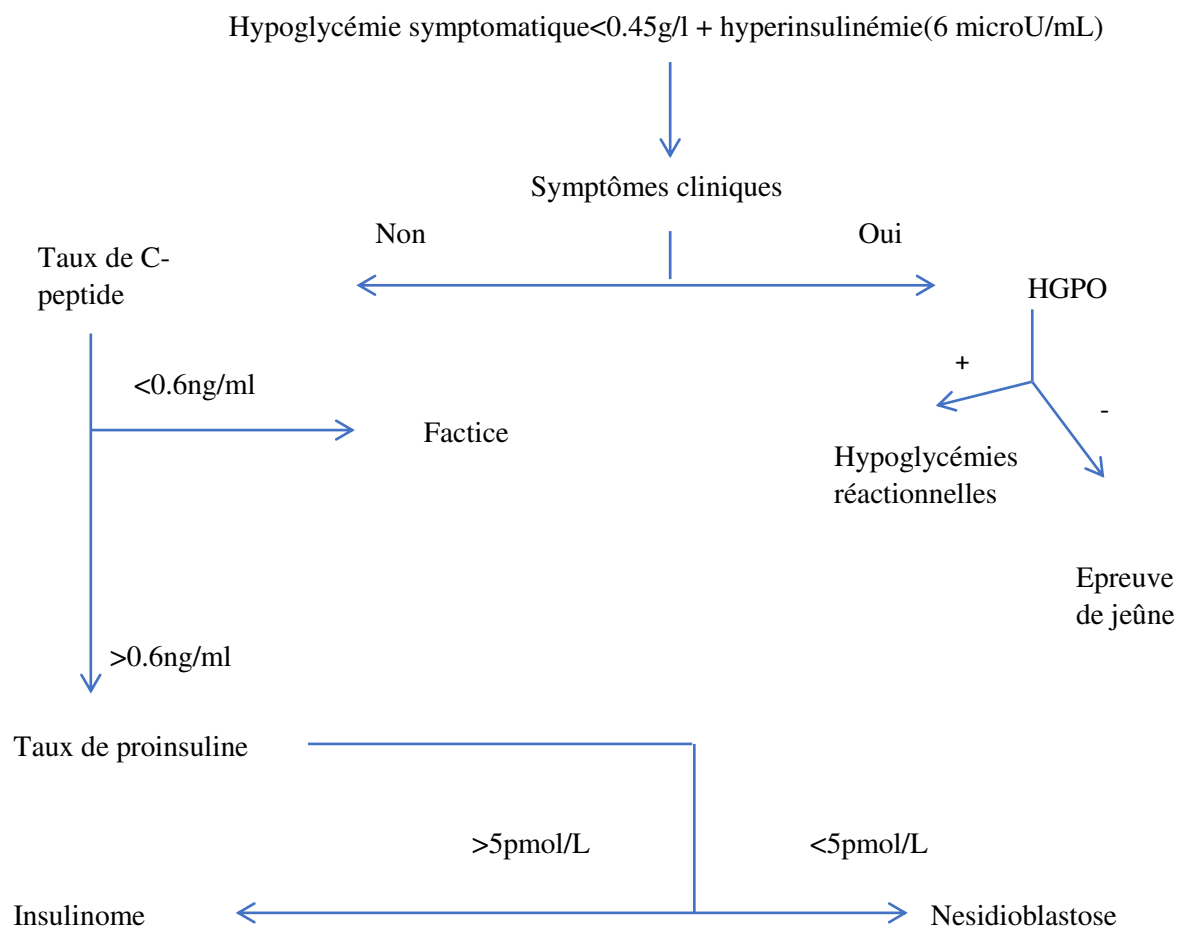
est diffuse ou localisée à une seule région du tissu pancréatique et donc de guider la chirurgie.

La stimulation calcique est également utilisée dans certaines études afin de confirmer le diagnostic⁶⁰.

Pour le moment, nous ignorons si la nésidioblastose est une cause d'hypoglycémie ou sa conséquence.

Ceppa et al.⁶¹ ont proposé un algorithme de diagnostic pour les hypoglycémies réactionnelles après une épreuve de jeûne et lorsque le patient est symptomatique.

Figure 1 : Algorithme diagnostique selon Ceppa et al.



V. Traitement

Les traitements pour les hypoglycémies ont évolué dans le temps et sont à adapter selon les résultats de leur mise en œuvre et les conséquences sur la qualité de vie du patient.

a) Mesures diététiques

Le premier traitement à mettre en œuvre est la modification des habitudes alimentaires du patient. Les conseils diététiques prodigués varient selon les sources.

Suhl et al.⁶² ont proposé un plan nutritionnel en 10 points pour prévenir les hypoglycémies : contrôler les portions avec une prise de glucides de 30 grammes/repas et 15 grammes/collation, privilégier les glucides à faible index glycémique, éviter les glucides à haut index glycémique, inclure des acides gras à chaque repas et collations à hauteur de 15 grammes/repas et 5 grammes/collation, avoir un apport protéique adapté, espacer les repas de 3 à 4 heures, éviter les repas liquides, éviter la prise d'alcool et de café et enfin maintenir un apport post-opératoire satisfaisant en vitamines et minéraux.

Récemment, une étude réalisée par Bantle et al.⁶³ a permis de mettre en évidence l'intérêt de sucre type fructose. Une consommation à chaque repas permettrait de limiter les excursions glycémiques postprandiales. Cependant, les effets métaboliques du fructose ne doivent pas être oubliés et une surveillance accrue de ces paramètres serait alors à prévoir.

b) Traitement médicamenteux

Plusieurs traitements médicamenteux ont été proposés pour cette complication.

La référence actuellement est l'inhibiteur de l'alpha-glucosidase par exemple l'acarbose.

Au niveau de la bordure en brosse de l'intestin, ils agissent par inhibition compétitive des alpha-glucosidases. Ils diminuent ainsi la dégradation des carbohydrates (dioligo- et polysaccharides) en monosaccharides absorbables et diminuent donc l'hyperglycémie postprandiale, sans entraîner d'hyperinsulinémie⁶⁴. L'acarbose permet notamment de limiter les hypoglycémies postprandiales et les excursions d'insuline⁶⁵. La dose recommandée serait de 25 à 100mg per os 3x/jours lors du repas pour atténuer les symptômes d'hypoglycémie⁶⁶. L'efficacité de ce traitement a également été confirmée avec mesure continue du glucose^{37,67,68}.

Ses effets secondaires les plus fréquents sont digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales).

Par le passé, d'autres thérapeutiques ont été employées notamment les inhibiteurs calciques comme le Vérapamil. La combinaison Acarbose et Vérapamil a été démontrée comme efficace pour le traitement des hypoglycémies réactionnelles⁶⁹.

Là aussi, ils présentent malheureusement des effets indésirables notables comme l'hypotension artérielle et les œdèmes des membres inférieurs.

Le Diazoxide, dont le mécanisme d'action est principalement en lien avec les pompes potassiques à ATP, permet de diminuer l'excrétion d'insuline par les cellules bêta. Son utilisation pour cette complication post chirurgicale a été décrite⁷⁰. Parmi ses effets secondaires on note l'hypotension, la rétention hydro-sodée et l'hirsutisme.

Certains traitements injectables ont également été testés.

Les analogues de la somatostatine ont un effet bien connu sur les insulinomes en diminuant la sécrétion d'insuline et le transit gastro-intestinal. Certaines études ont également trouvé un effet bénéfique de ce traitement pour les hypoglycémies réactionnelles⁷¹.

Certains auteurs ont testé l'injection d'insuline asparte en cas de diabète préexistant. Un cas clinique publié décrit un patient qui, malgré des mesures diététiques et la prise d'acarbose, n'avait aucune amélioration de ses symptômes hypoglycémiques. L'insuline asparte a été introduite en vue de limiter le pic initial d'hyperglycémie postprandial puis l'hypoglycémie plus tardive. Pour ce patient, l'insuline a permis de diminuer ses symptômes⁷². Ce cas rapporté est isolé et l'insuline n'a pas d'AMM dans cette indication.

L'injection de glucagon stimulant la sécrétion hépatique de glucose permettrait également d'éviter les hypoglycémies réactionnelles. Cependant, son action cesse une fois l'injection terminée et n'est donc pas une solution pérenne à domicile⁷³.

Enfin récemment dans une étude, cinq patients ont vu leurs symptômes d'hypoglycémie réactionnelle se tarir avec l'injection d'analogue du GLP1 en sous cutanée⁷⁴. Ceci serait en lien avec l'effet stabilisateur de la glycémie de cet analogue.

Ainsi, nombreux sont les traitements médicamenteux proposés. Cependant, aucun n'a montré à ce jour, une efficacité importante sans effets secondaires contraignants.

c) Traitement chirurgical

En cas de résistance aux mesures diététiques et au traitement médicamenteux, une prise en charge chirurgicale peut être envisagée.

Par le passé, la méthode chirurgicale majoritairement employée était la pancréatectomie totale ou partielle^{58,75}. Une étude a démontré une amélioration de la qualité de vie des patients, mais presque 90% des patients subissaient toujours des épisodes d'hypoglycémies⁵⁵. De plus, des réopérations étaient parfois nécessaires en cas de résection initialement incomplète^{43,59}. A ceci s'ajoute évidemment, en cas de pancréatectomie totale, la révélation d'un diabète iatrogène. Cette méthode n'est donc plus recommandée à l'heure actuelle.

La réversion du bypass est une alternative thérapeutique également proposée bien que les données de la littérature soient contradictoires^{76,77}. Lee et al.⁷⁷ ont reporté le cas de deux patients présentant des hypoglycémies réactionnelles et ayant bénéficiés de la réversion de leur bypass. Pour l'un des patients les symptômes se sont considérablement amoindris, ce qui n'était pas le cas du deuxième.

Enfin, la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation sur l'estomac exclu a montré des résultats intéressants⁷⁸. Un patient opéré d'un bypass et présentant des épisodes d'hypoglycémie sévère a ressenti une réelle amélioration de ses symptômes après la mise en place d'une nutrition entérale par gastrostomie placée dans l'estomac exclu⁷⁸. Les nutriments, arrivant au niveau de l'estomac exclu permettent de diminuer

le pic glycémique et l'insulinémie. Le pic de GLP1, de GIP et de glucagon était considérablement diminué pour ce patient après mise en route de la nutrition entérale. Ces résultats nourrissent l'idée que le GLP1 est un élément fondamental de la physiopathologie des hypoglycémies après bypass.

D'autres solutions chirurgicales ont été tentées comme la mise en place d'un anneau gastrique au niveau de l'anastomose proximale pour ralentir l'arrivée du bol alimentaire dans l'intestin grêle.

La solution chirurgicale est une option extrême à employer uniquement en cas d'échec des autres thérapeutiques et en cas d'hypoglycémie sévère.

VI. Conséquences

Les conséquences potentielles de cette complication sont multiples.

La première est bien sûr l'impact sur la qualité de vie des patients en général⁷⁹.

La deuxième est le risque d'hypoglycémie sévère avec coma hypoglycémique et les conséquences traumatiques d'hypoglycémie par exemple au volant⁸⁰.

Enfin, certaines études ont permis de mettre en lien la reprise de poids post chirurgicale et la présence d'hypoglycémies réactionnelles⁸¹. Ainsi les patients, présentant cette complication, de part les resucrages itératifs auraient une reprise de poids plus importante après leur nadir. Cette conséquence reste à confirmer.

Title: Hypoglycaemia with neuroglycopenic symptoms after gastric bypass, incidence and predictive factors.

Author names and affiliations:

BIENVENOT Rébecca*, SIRVEAUX Marie-Aude, BRUNAUD Laurent, QUILLIOT Didier**.

Correspondence address:

Université de Lorraine – CHRU Nancy Brabois Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

CIC EC 54 500 Vandœuvre-lès-Nancy

E mail: bienvenot.rebecca@gmail.com*; d.quilliot@chru-nancy.fr **

Keywords:

Bariatric surgery- hyperinsulinemic hypoglycaemia- oral glucose tolerance test

Abstract:

Background: One complication of Roux en Y bypass that has become increasingly recognized is the development of post-prandial hyperinsulinemic hypoglycaemia. Neuroglycopenia symptoms are the most important problem to detect and to manage, because of the risk of traumatism and dead.

Study Design: Symptoms of hypoglycaemia were systematically prospectively recorded in patients after gastric-bypass undergoing surgery between 2002 and 2017 classified in two groups: moderate hypoglycaemia (MH) with only autonomic symptoms and severe hypoglycaemia (SH) with neuroglucopenic symptoms. An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to confirm diagnostic for patients with neuroglucopenic symptoms and to screen high insulinsecretion.

Results: Among 2550 patients, we excluded diabetic patients (n=751, 29.4%) and all patients with a follow up less than 2 years (n=661, 36.7% of no-diabetic patients). 1138 patients were included (205 males and 933 females). 504 patients (44,2%) presented at least one episode of hypoglycaemia, 372 (32.6%) had moderate hypoglycaemia and 132 (11.6%) had severe hypoglycaemia. The mean time between surgery and the first hypoglycaemia was 25.5±21.3 months. Predictive values for SH were: the lower age (OR=1.01; IC95%(1.05-16.69); p=0.0007), lower BMI (OR=1.61; IC95%(1.17-2.22); p=0.0035), maximal weight loss (OR=1.04; IC95%=1.39-1.23); p=0.0106) and presurgery BMI (OR=0.78; IC95%(0.64-0.95) p=0.0112). 116 patients with severe hypoglycaemia had an OGTT that permits to confirm diagnosis of SH in 87% and diagnosis was refuted in 15 patients who had a nadir glycaemia above 0.6 g/L. 54.4% had plasma insulin concentration above 3 µU/mL with concomitant glycaemia below than 0.6g/L and 45% with a concomitant glycaemia below than 0.55g/L.

Conclusions: This retrospective real-world cohort study shows first that severe post-prandial hypoglycaemia with neuroglycopenic symptoms is very prevalent after gastric bypass (11.6%) with a mean time about 2 years. Patients with higher weight loss had a higher risk of severe hypoglycaemia. This study confirms the interest of OGTT to consolidate the diagnosis of hypoglycaemia and to screen patients with high insulinsecretion.

Hypoglycaemia with neuroglycopenic symptoms after gastric bypass, incidence and predictive factors.

Introduction :

Bariatric surgery has been shown to be the best treatment option for achieving a long term weight loss and improvement in obesity related diseases(1–3). The most commonly performed procedure in the world was Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), 45%; followed by sleeve gastrectomy (SG), 37%; and adjustable gastric banding (AGB), 10%. This survey indicated that there has been a constant increase in the total number of bariatric procedures performed worldwide over the past 10 years. Thus RYGB continues to be the gold standard procedure(4).

One complication that has become increasingly recognized in post-bariatric surgery patients is the development of post-prandial hyperinsulinemic hypoglycaemia, also called late dumping(5, 6).

Dumping is classically subdivided into early dumping and late dumping. In the same term, dumping, two entities resulting of different mechanisms(7).

Early dumping occurs within 30min after a meal and is the result of rapid emptying of food into the small bowel. Due to the hyperosmolality of the food, rapid fluid shifts occur from the plasma compartment into the bowel, resulting in hypotension and a sympathetic nervous system response(8). Early dumping develops mostly directly after bariatric operation. From the patient's perspective, dumping syndrome gives control over food intake; although the symptoms were unpleasant, patients considered dumping syndrome as a positive protection against over-consumption(9). Post-gastric bypass hypoglycaemia (late dumping) is a result of hyperinsulinaemic response after carbohydrate ingestion, which usually occurs one to three hours after a meal. It normally develops months to years after the operation. GLP-1r blockade prevented hypoglycaemia, normalized beta cell function and reversed neuroglycopenic symptoms(10).

Hypoglycaemia is defined by the American Diabetes Association as all episodes of an abnormally low plasma glucose concentration that expose an individual to potential harm(11). With regard to this hypoglycaemia, the nadir glucose concentration is not the only parameter, but neuroglycopenia symptom are the most important problem to

detect and to manage, because of the risk of traumatism and death. Frequent hypoglycaemic events could also lead to defective glucose counter-regulation and hypoglycaemia unawareness(12). The symptoms manifested range from mild to severe hypoglycemic symptoms such as lightheadedness, diaphoresis, flushing fatigue/weakness, dizziness, confusion, palpitations, anxiety, numbness of the lips, slurred speech, blurred vision and rarely more serious neurological manifestations, including tremors/shaking, loss of consciousness, focal neurological deficits, seizures or death(13). Fatal consequences such as motor vehicle accidents have resulted from these symptoms(14, 15). A few studies estimate the prevalence of hypoglycaemia. These estimate likely underreport the true prevalence of post-prandial hypoglycemia given that many patients with this condition are not being identified and most are apparently not hospitalized for this problem(16, 17). In clinical practice, detecting these severe hyperinsulinemic hypoglycaemia that could be fatal for the patient is decisive(13, 14, 16, 18–20).

To confirm the diagnosis and to investigate and manage it accordingly, as suggested by other authors, patients with hypoglycaemic symptoms and neuroglycopenic signs must have a provocative test as a Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and these results need to be carefully evaluated to avoid misdiagnosis, to detect inappropriately elevated levels of insulin and provide optimal management of patients after gastric bypass(13, 21–24).

In our center, since 2002, all patients who underwent a Roux-en-Y-bypass(RYGB), were systematically screening for hypoglycaemia symptoms. In case of severe hypoglycaemia with neuroglycopenic symptoms, an OGTT was done, to confirm diagnosis and to evaluate the insulinosecretion. We retrospectively analyse these data to evaluate 1) the incidence of hypoglycaemia with or without neuroglycopenic symptoms, 2) to determinate the predictive clinical parameters, 3) to analyse the interest of OGTT in patients with neuroglycopenic symptoms of hypoglycaemia.

Methods:

Data analysis and inclusion criteria (flow chart, fig 1).

We identified and analysed with clinical database all patients who underwent a Roux-en-Y-bypass (RYGB) in Nancy Brabois medical Center between April 2002 and June 2017. We excluded diabetic patients and all patients with a follow up less than 2 years.

1) Surgery procedure

Regardless of the surgical approach, all Roux-en-Y gastric bypasses were performed according to the method in Olbers et al(25). In Laparoscopic RYGBP patients, a side-to-side linear stapler gastrojejunal anastomosis was performed. For the Total Robotic-RYGBP, all patients had a robotically sutured gastrojejunostomy with a running Vicryl 3-0 suture. For details, TR-RYGBP technique using the da Vinci surgical system (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) is described elsewhere(26).

2) Preoperative parameters and during follow up and hypoglycaemia screening

We collected the following preoperative parameters: age, sex, weight, height, Body Mass Index ($BMI = \text{Weight}/\text{Height}^2$) and comorbidities, especially pre-diabetic status, defined as either a fasting blood glucose level between 1.00g/L and 1.25g/l (5.6-6.9 mmol/l) or a blood glucose level at two hour of a 75g OGTT between 1.40 et 2 g/l (7.8-11.1 mmol/l)(27).

Parameters collected after surgery were: nadir weight meaning lowest weight since surgery, nadir BMI meaning lowest BMI since surgery, time between surgery and nadir weight and maximal weight loss since surgery.

Patients were examined and interviewed systematically every 3 months in the first year after the surgery, every 6 months the second year, and then every year.

We did not use questionnaire as Sigstad's clinical diagnostic index which associates symptoms of early dumping syndrome and hypoglycaemia(28).

Definition of symptomatic hypoglycaemia:

- Occurs 1—4 h after a meal.

- The symptoms have been distinguished between
 - Moderate hypoglycaemia: Sympathetic reactive symptoms such as an irregular heart rhythm, fatigue, pale skin, shakiness, anxiety, sweating, hunger, irritability, tingling sensation around the mouth, crying out during sleep...
 - Severe hypoglycaemia: with neuroglycopenic symptoms such as confusion, abnormal behaviour or both, inability to complete routine tasks, seizures, loss of consciousness and visual disturbances, such as blurred vision.
 - Reversal of these symptoms when the blood glucose level is restored to normal.
 - A low plasma glucose measured at time of the symptoms permit to confirm diagnosis, but were not systematically collected
- 3) Collected data in case of hypoglycaemia
- Time period between bariatric surgery and the development of first sympathetic symptoms or neuroglycopenic event.
 - BMI and weight when the hypoglycaemia appeared
 - Type of hypoglycaemia symptoms

4) *OGTT Procedure.*

OGTT was done systematically in case of presence of neuroglycopenic symptoms. Patients were instructed to remain fasting 12 hours before OGTT, to remain fasting and prohibited from smoking during the test and to remain in the semi-seated position. OGTT was not performed during periods of physiological stress (infection, surgery, pregnancy, myocardial infarction, etc.). Medications that may interfere with glucose metabolism were also taken into consideration: loop diuretics, thiazides, corticosteroids, oestrogens, progestogens, danazol, β -blockers, and β 2-adrenergic agonists.

A catheter was inserted in a vein of the forearm. Fasting blood glucose level was measured before administering oral glucose. Afterwards, patients received an oral bolus of 75 g of glucose in 250 to 300 mL of water to be taken in less than 5 minutes. Blood glucose level and insulinemia at 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240

minutes were measured. Incremental area under the curve (AUC) was calculated for the time course of glucose and insulin concentration during the OGTT.

Confirmation of hypoglycaemia:

Post-load hypoglycaemia was defined by a blood glucose concentration inferior to 0.60 g/l (3.3 mmol/l) after 1 hour of OGTT(24). In case of glucose concentration above 0.60 g/L, diagnosis of hypoglycaemia was refuted.

We analysed the frequency of patients with insulinemia $> 3\mu\text{U/mL}$ with a concomitant serum glucose level of less than 55 mg/dL(3 mmol/l) describe by Service et al.(29) as the level defining hyperinsulinemic hypoglycaemia. None of the patients presented vomiting or did not drink the entire glucose load.

5) Biochemical analyses

Plasma concentrations of glucose were determined by the enzymatic or dry chemistry methods used on automata U 2700 Olympus Corporation, USA. Plasma insulin was determined by the kit MP Biomedicale (Solon, Ohio 44139, USA) for radioimmunoassay of insulin in serum or EDTA.

6) Statistical analysis

Statistical analyse were performed by JMP version of SAS (NY, USA).

Annually incidence rate of hypoglycaemia was calculated as the total number of reported cases of hypoglycaemia post-operatively divided by the total number of the specific bariatric procedure.

Results are expressed as mean ($\pm\text{SD}$, standart deviation), with data tested for normality by skewness and kurtosis tests. The 3 groups of patients were compared by using factorial analyses [2×2 analysis of variance (ANOVA)] and t student test with Bonferroni correction if the interaction was significant. Chi-square tests were used to compare the qualitative parameters. Pearson's correlation was used for testing 2-variable relations. Logistic multivariate linear regressions were performed to analyse the predicting effects of preoperative and post-operative clinical parameters. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used to analyse the glycaemia and insulinemia kinetics. P values of < 0.05 were considered significant.

Results:

Among 2550 patients with RYGB, we excluded diabetic patients (n=751, 29.4%) and all patients with a follow up less than 2 years (n=661, 25.9% and 36.7% of non-diabetic patients) (Fig 1). Finally, 1138 patients were included in our study, 205 males and 933 females. The mean preoperative weight was 124.2 ± 19.3 kg, mean preoperative BMI 45.1 ± 5.7 kg/m² and mean age 41.4 ± 10.6 years old. The mean nadir weight after surgery was 78.4 ± 15.9 kg, the mean nadir BMI 28.4 ± 5 kg/m² and the mean percentage of weight loss $36.8 \pm 8.9\%$.

504 patients (44.2%) presented at least one episode of hypoglycaemia, 372 (32.6%) had autonomic symptoms without neuroglycopenic symptom (moderate hypoglycaemia) and 132 (11.6%) had neuroglycopenic symptoms (severe hypoglycaemia). The mean delay between surgery and the first hypoglycaemia was 25.5 ± 21.3 months.

Annually Incidence rate of hypoglycaemia

Out of the 1138 patients, 29 presented at least one episode of hypoglycaemia in the first year after surgery (2.5%), 42 the second year (3.7%), 17 the third year (1.5%), 8 the fourth year (0.7%) and 7 the fifth year (0.6%).

Comparison between groups of patients with or without hypoglycaemia (Table 1):

The comparison of the 2 groups of subjects with or without hypoglycaemia showed that the hypoglycaemia group had significantly lower age at surgery (42.5 ± 10.9 vs 39.8 ± 10 years old, $p=0.049$) and lower minimal BMI (27.9 ± 4.6 vs 28.8 ± 5.2 kg/m², $p=0.003$) than did the no-hypoglycaemic group.

Comparison between groups of patients with moderate hypoglycaemia (MH), severe hypoglycaemia (SH) and no-hypoglycaemia (NH) (Table 2) showed that age, nadir weight and nadir BMI were significantly different among the 3 groups. Mean age at surgery was significantly lower in both MH (40.2 ± 10 years old, $p=0.0004$) and SH (38.5 ± 10.1 years old, $p=0.0004$) compared to NH group (42.5 ± 10.9 years old). Mean nadir weight and nadir BMI were both significantly lower in the SH than in NH group (75.6 ± 14.7 kg compared to 79.4 ± 15.9 kg, $p= 0.0159$ for nadir weight and 26.8 ± 4.6 kg/m² compared to the NH group 28.9 ± 5.2 kg/m², $p=0.0042$ for nadir BMI). Weight

at first hypoglycaemia tended to be lower in the SH group than in MH group, the difference was significant for BMI at the time of first hypoglycaemia in the SH group than in MH group (29.6 ± 5.2 kg/m² vs 30.1 ± 5.3 kg/m², $p=0.030$) whereas there is no significant difference for time to first hypoglycaemia.

Logistic regression models were performed to analyse the predictive effects of significant parameters on the hypoglycaemic status, hypoglycaemia yes or no (Table 3). This analyse showed that a younger age at surgery (OR=1.02; IC95%(1.01-1.04); $p < 0.0001$), a lower nadir BMI (OR=1.29; IC95%(1.04-1.6); $p=0.0199$) and a higher weight loss since surgery (OR=1.11; IC95(1.01-1.23); $p = 0.0330$) were independent predictive factors for hypoglycaemia. Pre-surgery BMI and sex weren't predictive factors.

Logistic regression models were performed to analyse the predictive effects of significant parameters on severe hypoglycaemia (yes or no) risk (Table 4). This analyse showed that age at surgery (OR=1.01; IC95%(1.05-16.69); $p=0.0007$), lower BMI (OR=1.61; IC95%(1.17-2.22); $p=0.0035$), maximal weight loss (OR=1.04; IC95%=1.39-1.23); $p=0.0106$) and pre-surgery BMI (OR=0.78; IC95%(0.64-0.95) $p=0.0112$) were predictive factors for severe hypoglycaemia.

For moderate hypoglycaemia, logistic regression showed that only age at surgery (OR=3.088; IC95% (1.59-6.04); $p= 0.0009$) was associated with a higher risk of moderate hypoglycaemia.

Oral glucose tolerance test

On 132 patients presenting severe hypoglycaemia (neuroglycopenic symptoms), 16 could not do the OGTT. 116 (87.8%) patients had this test. At the time of OGTT, mean age was 42.5 ± 10.6 years old. The mean weight (80.9 ± 15.6 kg) and the mean BMI of 29.6 ± 4.9 kg/m² were significantly higher than the nadir values (nadir mean weight 75.6 ± 14.7 kg, nadir mean BMI 26.8 ± 4.6 kg/m²). Mean time between surgery and OGTT was 25.5 ± 21.3 months.

Nadir and maximal values of glycaemia and insulinemia during OGTT

The mean maximal value of glycaemia was 1.9 ± 0.49 g/l at mean time 36.6 ± 14 minutes. Mean nadir value of glycaemia was 0.43 ± 0.13 g/l at mean time of $136.1 \pm$

42.5 min. Mean maximal value of insulinemia during test was $193.3 \pm 103 \mu\text{U/mL}$ at mean time of 43.9 ± 19.8 minutes and the mean nadir value $3.78 \pm 2.2 \mu\text{U/mL}$ at mean time of 210 ± 38.5 minutes.

Among these 116 patients, 15 patients had a nadir value of glycaemia above 0.6 g/L refuting the diagnosis of hypoglycaemia. OGTT permitted to confirm the diagnosis of hypoglycaemia in 101 cases on 116 (87%).

Among this group of 101 patients, 55 (54.4%) had plasma insulin concentration above $3 \mu\text{U/mL}$ with concomitant glycaemia below than 0.60g/L and 46 with a concomitant glycaemia below than 0.55 g/L.

Comparison between patients with or without hypoglycaemia during OGTT (Table 5)

Patients with hypoglycaemia during OGTT (n=101) had a significant lower mean weight than patients without hypoglycaemia (n=15) (80.6 ± 23.6 kg vs 90.9 ± 23.5 kg, $p=0.027$), significant lower mean BMI (29.6 ± 5.2 kg/m² vs 34.2 ± 7.8 kg/m², $p=0.032$) and a significant mean nadir BMI (27.4 ± 4.5 kg/m² vs 30.3 ± 4.5 kg/m², $p=0.030$). Mean nadir insulinemia and mean nadir glycaemia were both significantly lower for patient with hypoglycaemia than without ($3.6 \pm 2 \mu\text{U/mL}$ vs $5 \pm 2.6 \mu\text{U/mL}$, $p=0.014$ and 0.39 ± 0.009 g/l vs 0.68 ± 0.007 g/l, $p < 0.0001$, respectively). AUC of insulinemia was significantly higher in hypoglycaemic group ($p=0.040$) whereas maximal insulinemia tended to be higher but this difference was not significant (0.056). AUC of glycaemia was also significantly higher in hypoglycemic group ($p=0.048$).

Kinetic of insulin concentrations and glycaemic concentrations were significantly different between patients with hypoglycaemia and patients without hypoglycaemia. The interaction between kinetics of insulin concentrations and groups of patients was significantly different ($F = 4.35$, $p = 0.0392$) with a significant higher insulin concentration in the hypoglycaemic group than in the group without, and significantly different for kinetics of glucose concentrations (Fisher test: $F = 10.9633$, $p = 0.0012$) with a significant higher insulin concentration in the hypoglycaemic group than in group without, (Figure 2).

Comparison between patients with or without symptoms during OGTT

Among 116 patients that underwent an OGTT, 68 (58.6%) patients didn't present any symptoms during the test. 48 (41.4%) patients had symptoms of hypoglycaemia during OGTT, 19 (16.4%) had autonomic symptoms and 29 (25%) neuroglycopenic symptoms. Comparison of characteristics among these 3 groups was not significant for clinical characteristics and OGTT values.

Discussion:

This retrospective real-world cohort study show first that severe post-prandial hypoglycaemia with neuroglycopenic symptoms is very prevalent after gastric bypass (11.6%) with a mean time about 2 years after the surgery. A younger age at surgery, lower nadir BMI, a higher weight loss and lower pre-surgery BMI were the predictive factors associated with severe hypoglycaemia.

Secondly, this study showed the interest of OGTT that permitted to confirm the diagnosis of hypoglycaemia in 87% of cases. These patients had a higher insulinemia during OGTT than patients without hypoglycaemia. Half of them had an insulinemia above 3 μ U/mL with concomitant glycaemia below 0.55g/L defining the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemic syndrome that represent 4% of this whole gastric bypass cohort.

The occurrence of hypoglycaemia is classically associated with weight regain as Varma and al.(30) suggested it in their study. Out of 454 (40.6%) individuals that responded to a questionnaire, those with a weight regain \geq 10% reported significantly more hypoglycaemia symptoms than the one without weight regain (40.6% vs 29.0%). In our study, contrary to what is expected, patients with severe hypoglycaemia lost more weight than patients without symptoms of hypoglycaemia.

As suggested by the Salehi and al(31) study, we find that these patients have higher insulin concentrations that could be explained by the incretin effect of GLP1. Indeed, these authors have shown that patients with reactive hypoglycaemia have higher insulin concentrations than non-symptomatic patients and a higher effect of a GLP1 (exendin) antagoniste, suggest a greater effect of this entero-hormone. As GLP1 is

linked with a satietogen effect. We can assume that these two effects are therefore linked.

In our study, patient with hypoglycaemia were younger. This result was also find by Nielsen and al(32) in their population-based cohort of RYGB patients in Denmark. Hypoglycaemia was diagnose with the Edinburgh Hypoglycemia Scoring System. In total, 6.6% (95/1429) experienced moderate or severe symptoms of hypoglycaemia and younger age seemed to increase its risk (OR .59 (95% CI: .93-2.72) when comparing patient under 35 years old to patients over 45 years old.

A large cohort study was undertaken to characterize the incidence of hypoglycaemia in post RYGB patients, analyzing data of 275618 patients who had undergone RYGB (n = 145582), laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) (n = 100106), or sleeve gastrectomy(SG) (n = 29930). They reported an incidence of hypoglycaemia at 0.1% (n = 82) for RYGB, 0.01% (n = 15) for LAGB, and 0.02% (n = 7) for SG, respectively. However, this incidence was evaluated on self-reported hypoglycaemia, which could have underestimated it. If the diagnostic criteria focus on severe hypoglycaemia, the incidence varies between 0,1% and 1%(16).

With the rising incidence of bariatric surgeries, we believe that the most clinically relevant point is to be able to recognize risk factors for neuroglycopenia in post-RYGB patients and to investigate and manage it accordingly to avoid traumatism and mortality risks. In Surgery for obesity related disease, Roslin(15) described the death in a car crash of a patient with neuroglycopenic symptoms after bariatric surgery.

Diagnosis of hypoglycaemia is based on a classic triad (Whipple triad) associating with clinical signs of sympathetic stimulation and signs of neuroglycopenia, low blood glucose and correction of symptoms during resurfacing. The diagnosis of post-gastric bypass hypoglycaemia is not clear yet and can be established using different diagnostic modalities such as questionnaires, blood sampling, glucose sensing and provocation tests.

The utility of self-questionnaire is discussed. Sigstad's clinical diagnostic index associate symptoms of early dumping syndrome and hypoglycaemia and is not discriminant for hypoglycaemia screening(28). With the Edinburgh questionnaire, Lee J and al.(33) reported 32.4% of high suspicion of hypoglycaemia in a cohort of 450 patients. Nevertheless, this questionnaire carries risks of confusion between dumping syndrome and hyperinsulinemic hypoglycaemia. The prevalence reported in this study

is close to those found in our cohort since they reported 52 cases of severe hypoglycaemia in 450 patients. However, more than half of these patients did not answer to this self-questionnaire.

Systematic screening by continuous glucose monitoring (CGM) is less interesting. The prevalence of hypoglycaemia recorded with this technique is very high (75%) but 50% of them are asymptomatic(34). Continuous glucose monitoring is therefore interesting for the purpose of therapeutic education and to evaluate the effectiveness of management. For exemple, Kefurt and al. used continuous glucose monitoring to evaluate the impact of dietary modification for 40 patients on glycaemic excursion. On one side, CGM detected hypoglycemic episodes of <55 mg/dL or <3.05 mmol/L in 75% of the patients and it also detected nocturnal hypoglycaemic episodes in 15 (38%) of the patients. On the other side, the mixt meal test indicated hypoglycaemia in only 29% of the patients.

Similarly, systematically performed OGTT reports a very high incidence of non-symptomatic hypoglycaemia, as in the general population. In fact, the study by Lev-Ran and al(35) shows that 13.5% of a cohort of 650 healthy subjects had a blood glucose <3mmol (0.55g / L) in the 3 hours following the ingestion of 75 g of glucose and 10% had a blood glucose <2.6 mmol / L (0.47g / L).

After gastric bypass, the occurrence of hypoglycaemia after systematic OGTT varies a lot depending on the threshold used to define hypoglycaemia and duration of the test. In the Pigeyre M and al(36) study on 351 patients, 10.4% presented hypoglycaemia during OGTT 12 month after surgery. In our study, the median onset of hypoglycaemia was 120 min, consequently some studies(36) occult therefore more than half of the hypoglycaemias. Roslin and al(23) found reactive hypoglycaemia in 43 of 63 patients(68%). Post-load hypoglycaemia as defined by a 2 h glucose concentration <60 mg/dl was detected in 50% of patients in the Itariu and al(24) study, where surprisingly, most patients reported no complaints at all.

The interest of the carbohydrate load test is therefore essentially to confirm the diagnosis of hypoglycaemia in patients with suggestive signs, including signs of neuroglucopenia.

To this end, meal tests appear more physiological, since they contain high glycaemic index carbohydrates. Nevertheless, in few studies, this loading dose varies from 40 to

100 g and the sensitivity of the test also varies according to the threshold chosen (<0.5 or <0.6 g/L) and the carbohydrate dose.

In Salehi and al study(37), following ingestion of the test meal composed of 57g of glucose, blood glucose fell to <2.8 mmol/L in 9 of 11 symptomatic hypoglycaemic subjects, within 60–150 min; 2 of 12 asymptomatic subjects had a glucose level <2.8 mmol/L within 100–120 min. Whereas, the same autor, conducted another study with also 57g of glucose, 3/29 patients with no prior history of postprandial hypoglycaemia, developed asymptomatic hypoglycaemia (blood glucose <2.78 mmol/L) and among the 24 subjects with a history of postprandial neuroglycopenic symptoms, 12 had glucose nadirs <2.78 mmol/L after meal consumption(31).

In practice, as we show in this work, these provocation tests are useful in case of strong clinical suspicion with a history of neuroglycopenic symptoms. The OGTT, in this study, disproves the diagnosis of hypoglycaemia in 13% of patients with suspected severe hypoglycaemia. In these patients, to explore another cause of discomfort seem necessary (orthostatic hypotension, cardiac arrhythmias...).

In our study, 46 patients had an insulinemia > 3 μ UI / Ml with concomitant glycaemia below than 0.55g/ L. That could suspect a Nesidioblastosis or Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)(38, 39). A selective arterial calcium stimulation indicative test of pancreatic beta-cell hyperfunction is allowed to confirm this diagnosis, but was not done in these patients. However, hyperfunction of beta cells and hypertrophy of these cells, related to the effects of GLP1 is strongly suspected.

Although the pathophysiology is still unclear, several hypotheses have been advanced to explain this phenomenon including: rapid glucose absorption from the gut due to loss of the reservoir function of the stomach, enhanced insulin secretion as a result of increased GLP-1 secretion or action, and greater insulin action due the increased insulin sensitivity associated with massive weight loss(31).

Craig and al.(10) conducted a double-blinded crossover study including 8 participants with confirmed hypeinsulinemic hypoglycaemia that were assigned in random order to intravenous infusion of the GLP-1 receptor (GLP-1r) antagonist. Exendin (9-39) (Ex-9), or placebo during an OGTT on two separate days. The result showed that the GLP-1r blockade prevented hypoglycaemia in 100% of individuals, normalised beta cell function and reversed neuroglycopenic symptoms.

This supports the fact that GLP1 plays a major role in hyperinsulinemic hypoglycaemia.

GLP1 may be involved in hypoglycaemia because it majors the use of glucose for the body tissues, it suppressed insulin secretion when glycaemia is lower and it diminished the response of glucagon at the same time(31, 38–40).

Our study has several important limitations, the most important being the fact that it is a retrospective study based on clinical reports. Event though, research for clinical symptoms of hypoglycaemia must have been done at each doctor's appointment, we can't certified this. It may be possible that the incidence is underestimated or that symptoms may have been misled as hypoglycaemia signs instead of other cause.

Also, the fact that 661 patients were excluded from the study because of a follow up of less than 2 year may also impact our results. It is very common after bariatric study to have a high percentage of missed data, with annual failure rates of 6% to 11% reported(41, 42). Furthermore, "significant results" from 1 in 3 trials could have been nonsignificant had follow-up been complete(41).

To finish, the symptoms were only distincted between neuroglycopenic (severe hypoglycaemia) and autonomic (moderate hypoglycaemia) and the exact type of symptoms weren't described: irregular heart rhythm, fatigue, pale skin, shakiness, anxiety, sweating, hunger, irritability, tingling sensation around the mouth, crying out during sleep or confusion, abnormal behaviour or both, such as the inability to complete routine tasks, visual disturbances, such as blurred vision, seizures, Loss of consciousness. It would have been interesting to compare the symptoms and their impact on quality of life. Also, it would have permitted to propose another cause when hypoglycaemia wasn't confirmed.

Conclusion:

Hypoglycaemia is a very common complication of RYGB and must be researched and treated. OGTT is an effective test to confirm this diagnostic. Finding the predictive factors for neuroglycopenic hypoglycaemia after RYGB appears fundamental to prevent its effect on global life quality and its mortal risks.

References :

1. Mehaffey JH, LaPar DJ, Clement KC, et al. 10-Year Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Ann. Surg.*; 2016;264:121–126.
2. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. [Internet]. *BMJ* [Internet].; 2013;347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806364/>. Accessed July 22, 2019.
3. Pories WJ, Mehaffey JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. *Surg. Clin. North Am.*; 2011;91:821–836, viii.
4. DeMaria EJ, Pate V, Warthen M, Winegar DA. Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surgery for Obesity and Related Diseases.*; 2010;6:347–355.
5. Stefater MA, Kohli R, Inge TH. Advances in the surgical treatment of morbid obesity. *Mol. Aspects Med.*; 2013;34:84–94.
6. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, et al. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *European Journal of Endocrinology.*; 2012;166:951–955.
7. Berg P, McCallum R. Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Digestive Diseases and Sciences.*; 2016;61:11–18.
8. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.*; 2017;18:68–85.
9. Laurenus A, Engström M. Early dumping syndrome is not a complication but a desirable feature of Roux-en-Y gastric bypass surgery: Patients' perspective on dumping syndrome. *Clinical Obesity.*; 2016;6:332–340.
10. Craig CM, Liu L-F, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia.*; 2017;60:531–540.
11. Cryer PE. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes.*; 2008;57:3169–3176.
12. Rossi G, Lapaczewski P, Diamond MP, et al. Inhibitory Effect of Pregnancy on Counterregulatory Hormone Responses to Hypoglycemia in Awake Rat. *Diabetes.*; 1993;42:1440–1445.
13. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.*; 2008;4:492–499.

14. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 2007;92:4678–4685.
15. Roslin MS. Why it matters. A paired editorial for “Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test.” *Surg Obes Relat Dis.*; 2015;11:569–572.
16. Sarwar H, Chapman WH, Pender JR, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.*; 2014;24:1120–1124.
17. Halperin F, Patti ME, Skow M, et al. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes.*; 2011;2011:869536.
18. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia.*; 2010;53:2307–2311.
19. Nadelson J, Epstein A. A rare case of noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *Case Rep Gastrointest Med.*; 2012;2012:164305.
20. Zumkeller W. Nesidioblastosis. *Endocr. Relat. Cancer.*; 1999;6:421–428.
21. Pigeyre M, Vauris C, Raverdy V, et al. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg Obes Relat Dis.*; 2015;11:573–577.
22. Halverson JD, Kramer J, Cave A, et al. Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery.*; 1982;92:235–240.
23. Roslin M, Damani T, Oren J, et al. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc.*; 2011;25:1926–1932.
24. Itariu BK, Zeyda M, Prager G, Stulnig TM. Insulin-like growth factor 1 predicts post-load hypoglycemia following bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS ONE.*; 2014;9:e94613.
25. Olbers T, Fagevik-Olsén M, Maleckas A, Lönroth H. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic vertical banded gastroplasty for obesity. *Br J Surg.*; 2005;92:557–562.
26. Sanchez BR, Mohr CJ, Morton JM, et al. Comparison of totally robotic laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and traditional laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.*; 2005;1:549–554.
27. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes.*; 2015;6:296–303.
28. Ramadan M, Loureiro M, Laughlan K, et al. Risk of Dumping Syndrome after Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: Early Results of a Multicentre Prospective Study. *Gastroenterol Res Pract.*; 2016;2016:2570237.

29. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*; 2005;353:249–254.
30. Varma S, Clark JM, Schweitzer M, et al. Weight regain in patients with symptoms of post-bariatric surgery hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis.*; 2017;13:1728–1734.
31. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered Islet Function and Insulin Clearance Cause Hyperinsulinemia in Gastric Bypass Patients With Symptoms of Postprandial Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.*; 2014;99:2008–2017.
32. Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, et al. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.*; 2016;12:1562–1568.
33. Lee CJ, Brown TT, Schweitzer M, et al. The incidence and risk factors associated with developing symptoms of hypoglycemia after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.*; 2018;14:797–802.
34. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, et al. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.*; 2015;11:564–569.
35. Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes.*; 1981;30:996–999.
36. Pigeyre M, Vauris C, Raverdy V, et al. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg Obes Relat Dis.*; 2015;11:573–577.
37. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes.*; 2011;60:2308–2314.
38. Clancy TE, Moore FD, Zinner MJ. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J. Gastrointest. Surg.*; 2006;10:1116–1119.
39. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care.*; 2006;29:1554–1559.
40. Moreira RO, Moreira RBM, Machado NAM, et al. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg.*; 2008;18:1618–1621.
41. Akl EA, Briel M, You JJ, et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ.*; 2012;344:e2809.
42. Zhang Y, Flórez ID, Colunga Lozano LE, et al. A systematic survey on reporting and methods for handling missing participant data for continuous outcomes in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.*; 2017;88:57–66.

Fig 1: Flow Chart

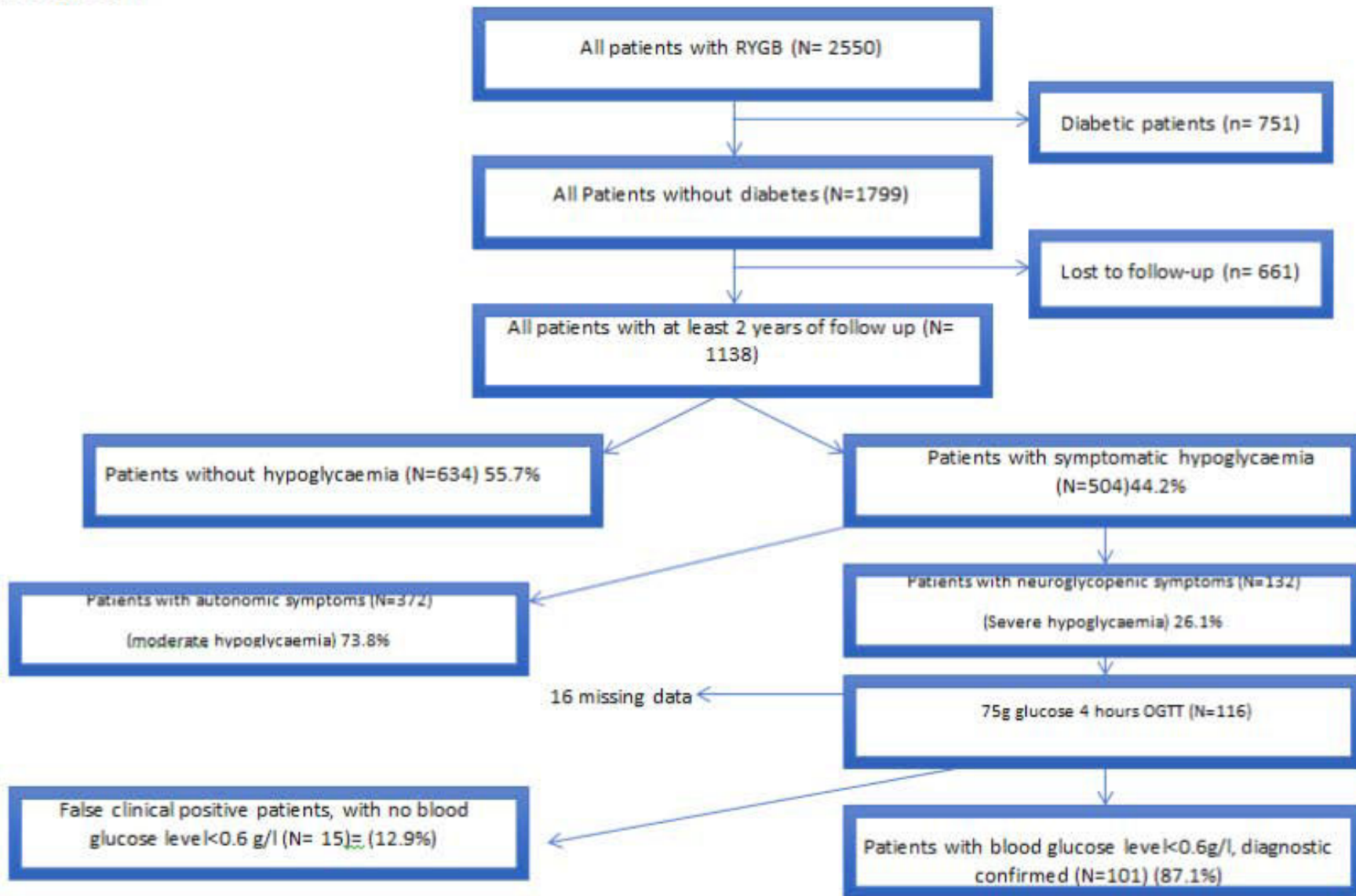
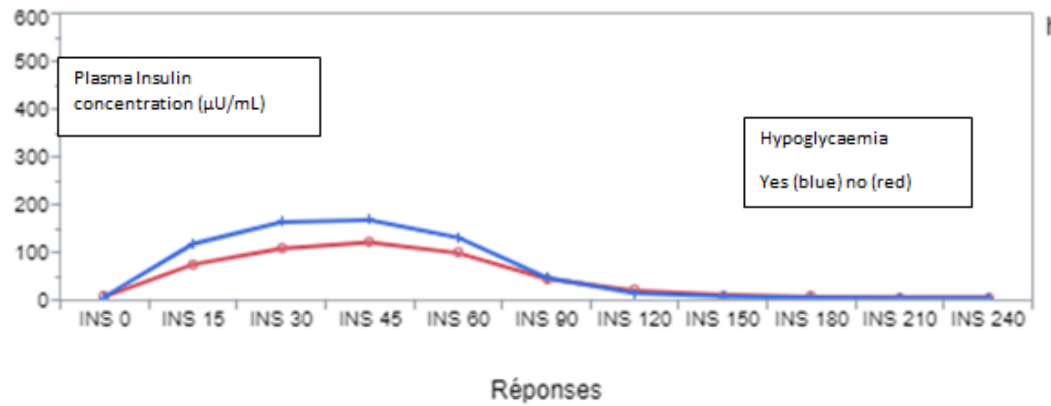
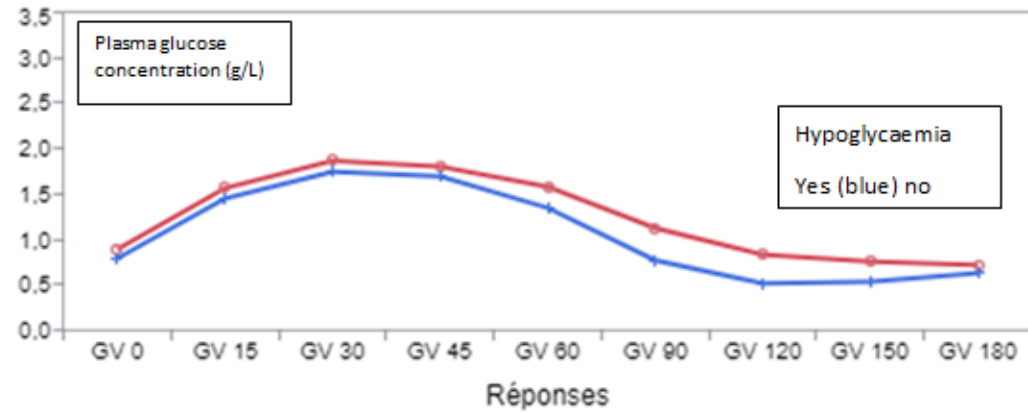


Fig 2: Kinetics of insulin and glucose concentration between patient with hypoglycemia and false positive patient.



Kinetics of insulin concentrations were significantly different between patients with hypoglycaemia and false positive patients: Fisher test: 0.0385, exact F = 4.35, p= 0.0392



Kinetics of glucose concentrations were significantly different between patients with hypoglycaemia and false positive patients: Fisher test: 0.0961692 exact F = 10.9633, p= 0.001

Tables :

Table 1: Comparison between groups of patients with or without hypoglycaemia.

BMI : Body Mass Index

	No hypoglycaemia N=634	Symptomatic hypoglycaemia N=504	P (student test) and Chi ²
	Mean value	Mean value	
Sex-ratio (Male/Female)	120/514	86/418	NS
Age at surgery (year)	42.5 ± 10.9	39.8 ± 10	0.049
Weight before surgery (kg)	125.1 ± 18.6	122.9 ± 20	NS
Height(meter)	1.659 ± 0.08	1.657 ± 0.08	NS
BMI before surgery (kg/m²)	45.4 ± 5.7	44.7 ± 5.6	NS
Lower weight (kg)	79.4 ± 15.9	76.9 ± 15.6	NS
Minimal BMI (kg/m²)	28.8 ± 5.2	27.9 ± 4.6	0.003
Maximal weight loss (%)	36.4 ± 8.9	37.3 ± 8.7	NS

Table 2: Comparison between groups of patients without hypoglycaemia (NH) moderate (MH) or severe hypoglycaemia (SH).

Values are means \pm SD and %

	No hypoglycaemia (NH) N= 634	Moderate hypoglycaemia (MH) N=372	Severe hypoglycaemia (SH) N=132	Statistical analysis	
				Pair comparison adjusted P student)	P Anova 3 groups comparison Chi ²
Sex-ratio (Male/Female)	120/514	67/305	19/113	-	NS
Age at surgery (year)	42.5 \pm 10.9	40.2 \pm 10	38.5 \pm 10.1	NH vs SH = 0.0004 NH vs MH = 0.0004 MH vs SH = NS	< 0.0001
Weight before surgery (kg)	125 \pm 18.6	122.9 \pm 19.5	123.6 \pm 21.6	-	NS
Height (meter)	1.659 \pm 0.08	1.656 \pm 0.08	1.657 \pm 0.08	-	NS
BMI before surgery (kg/m ²)	45.4 \pm 5.7	44.7 \pm 5.2	44.9 \pm 6.9	-	0.109
Weight at first hypoglycaemia (kg)	-	83.1 \pm 18	81.2 \pm 15.7	0.010	-

BMI at first hypoglycaemia (kg/m ²)	-	30.1 ± 5.3	29.6 ± 5.2	0.030	-
Lower weight after surgery (kg)	79.4 ± 15.9	75.7 ± 14.7	28.8 ± 5.2	NH vs SH = 0.0053 NH vs MH = NS MH vs SH =NS	0.0104
Lower BMI after surgery (kg/m ²)	28.8 ± 5.2	28.1 ± 4.6	27.4 ± 4.6	NH vs SH = 0.0014 NH vs MH = NS MH vs SH = 0.0261	0.0017
Maximal weight loss (%)	36.4 ± 8.9	36.9 ± 8.7	38.4 ± 8.8	-	0.0626
Time to first hypo (months)	-	23 ± 20.8	26.3 ± 21.7	NS	-
BMI at OGTT (kg/m ²)	-	29.7 ± 6.1	29.5 ± 5.2	MH vs SH = 0.011	-

Moderate hypoglycaemia (MD) was defined by presence of hypoglycaemia with autonomic symptoms without neuroglucopenic symptom. Severe hypoglycaemia (SH) was defined by presence of hypoglycaemia with neuroglucopenic symptom. BMI: body mass index, OGTT: oral glucose tolerance test.

Table 3: Logistic regression for symptomatic hypoglycaemia (yes or no) in the whole population

Whole model test: $\text{Chi}^2 = 30.85$ $p < 0.0001$

Term	Estimate	Std Error	Chi²	Odds Ratio*	Lower 95%	Upper 95%	Prob> ChiSq
Intercept	-5.97	1.96	9.24	1.0245	1.0128	1.0365	0.0024
Age (years)	0.0242	0.00590	16.93	1.024588	1.0128	1.036514	<.0001
Lower BMI	0.2562	0.11009	5.42	1.292137	1.041351	1.603318	0.0199
Max weight loss	0.1075	0.05043	4.55	1.113539	1.008737	1.22923	0.0330
Presurgery BMI	-0.1335	0.06978	3.66	0.874999	0.763137	1.003257	0.0557
SEX	-0.0238	0.08066	0.09				0.7678

*Unit Odds ratio per unit of regressor

BMI: body mass index

Table 4: Logistic regression for moderate hypoglycaemia.

Whole model test: $\text{Chi}^2 = 18.5$ $p = 0.0024$

Term	Estimate	Std Error	Chi ²	Odds Ratio	Lower 95%	Upper 95%	Prob> ChiSq
Intercept	-3.479	2.1635	2.59				NS
Age (years)	0.0212	0.0064	11.02	3.088	1.592	6.035	0.0009
Max weight loss	0.0464	0.0559	0.69	18.275	0.0189	17706	NS
Lower BMI	0.1125	0.1221	0.85	96.606	0.0056	1663748	NS
Presurgery BMI	-0.0391	0.0778	0.25	0.259	0.0013	52.337	NS
SEX	0.01535	0.0867	0.03				NS

*Unit Odds ratio per unit of regressor

BMI: body mass index

Table 5: Logistic regression for severe hypoglycaemia.

Whole model test: $\text{Chi}^2 = 29.6$ $p < 0.0001$

Term	Estimate	Std Error	Chi²	Odds Ratio	Lower 95%	Upper 95%	Prob> ChiSq
Intercept	-8.600	3.029	8.06				0.0045
Age (years))	0.0334	0.0098	1.03	1.0145	1.0545	16.697	0.0007
Lower BMI	0.4745	0.1624	8.53	1.6072	1.1678	2.219	0.0035
Max weight loss	0.1866	0.0730	1.205	1.0433	1.3927	1.233	0.0106
Presurgery BMI	-0.2516	0.0992	6.43	0.7775	0.6391	0.94644	0.0112
SEX	-0.0406	0.1409	0.08				0.7728

*Unit Odds ratio per unit of regressor

BMI: body mass index

Table 6: Comparison of mean values of OGTT parameters between patients with severe hypoglycaemia (n=101) and false positive patients (n=15).

	No hypoglycaemia at OGTT n=15	Hypoglycaemia at OGTT n=101	P Mann-Whitney
Weight when first hypoglycaemia	90.9 ± 23.5	80.6 ± 14.9	0.027
BMI when first hypoglycaemia	34.1 ± 7.8	29.7 ± 5.2	0.032
Weight when OGTT	90.6 ± 22.4	79.6 ± 14	0.013
BMI when OGTT	34.1 ± 7.6	28.9 ± 4.8	0.008
Lower glycaemia during OGTT	0.68 ± 0.07	0.39 ± 0.09	<0.0001
Maximal glycaemia during OGTT	2.1 ± 0.56	1.9 ± 0.47	NS
Minimal insulinemia during OGTT	5 ± 2.6	3.6 ± 2	0.027
Maximal insulinemia during OGTT	156.6 ± 105	198.7 ± 102	0.056
Lower BMI since surgery	30.3 ± 4.5	27.4 ± 4.5	0.036

NS= statistically not significant, BMI: body mass index, OGTT: oral glucose tolerance test.

Conclusion :

L'hypoglycémie réactionnelle après Roux-En-Y gastric-bypass est une complication de la chirurgie qui, de par son impact sur la qualité de vie du patient, nécessite qu'on la dépiste, la traite et la prévienne.

La définition, physiopathologie, le diagnostic et l'incidence ne sont pas clairement établis pour cette entité.

L'une des composantes de cette complication est l'hypoglycémie avec signes de neuroglucopénie pouvant entraîner des accidents mortels et dont le diagnostic rapide est indispensable.

Par cette étude, nous avons mis en évidence une prévalence importante de cette complication (44,2%), notamment pour sa partie neuroglucopénique (11,6%). Ce constat implique la recherche systématique pour chaque patient après un RYGB des signes évoquant une hypoglycémie. De plus, nous avons identifié des facteurs prédictifs notamment un âge jeune à la chirurgie, un IMC plus faible en pré-chirurgical, une perte de poids plus importante en post-chirurgicale et enfin un IMC minimum en post-chirurgicale plus faible pour l'hypoglycémie avec signes neuroglucopéniques. Cette complication doit donc être bien connue du patient, particulièrement des patients à risque. Ces facteurs prédictifs pourraient être des éléments de discussion pré-chirurgicale, rentrants dans la balance bénéfice risque lors des réunions de concertation pluridisciplinaires, et ce particulièrement en cas de métier à risque du patient.

Par ailleurs, 46 de nos patients présentaient des résultats à l'HGPO pouvant faire évoquer une nésiodioblastose et apporter des éléments à la recherche d'une physiopathologie exacte.

Enfin, notre étude a démontré l'intérêt de l'HGPO pour confirmer le diagnostic d'hypoglycémie (87% des cas). Ainsi, en cas de signes neuroglucopéniques résistants aux mesures hygiéno-diététiques et avec une HGPO concordante, un traitement plus invasif pourra être proposé.

Au total, il semble indispensable de mieux connaître cette complication fréquente du RYGB afin de comprendre sa physiopathologie exacte, de trouver une définition claire, un arbre diagnostic type et enfin le traitement le plus adapté possible permettant une amélioration de la qualité de vie du patient et une limitation des risques mortels.

Références

1. Flegal, K. M., Kruszon-Moran, D., Carroll, M. D., Fryar, C. D. & Ogden, C. L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* **315**, 2284–2291 (2016).
2. Hruby, A. & Hu, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* **33**, 673–689 (2015).
3. Scherer, P. E. & Hill, J. A. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium. *Circ. Res.* **118**, 1703–1705 (2016).
4. Włodarczyk, M. & Nowicka, G. Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, (2019).
5. Mehaffey, J. H. *et al.* 10-Year Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Ann. Surg.* **264**, 121–126 (2016).
6. Berg, P. & McCallum, R. Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Dig. Dis. Sci.* **61**, 11–18 (2016).
7. van Beek, A. P., Emous, M., Laville, M. & Tack, J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management: Dumping syndrome. *Obes. Rev.* **18**, 68–85 (2017).
8. Ahmad, A. *et al.* Prevalence of Dumping Syndrome After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Comparison with Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg.* **29**, 1506–1513 (2019).
9. Laurenus, A. & Engström, M. Early dumping syndrome is not a complication but a desirable feature of Roux-en-Y gastric bypass surgery: Patients' perspective on dumping syndrome. *Clin. Obes.* **6**, 332–340 (2016).
10. Bairdain, S. *et al.* Laparoscopic adjustable gastric banding and hypoglycemia. *Case Rep. Endocrinol.* **2013**, 671848 (2013).
11. Papamargaritis, D. *et al.* Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes. Surg.* **22**, 1600–1606 (2012).
12. Natoudi, M. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and glucose metabolism: a new perspective. *Surg. Endosc.* **28**, 1027–1033 (2014).
13. Cryer, P. E. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes* **57**, 3169–3176 (2008).
14. Goldfine, A. B. & Patti, M. E. How common is hypoglycemia after gastric bypass? *Obes. Silver Spring Md* **24**, 1210–1211 (2016).
15. Marsk, R., Jonas, E., Rasmussen, F. & Näslund, E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia* **53**, 2307–2311 (2010).

16. Gribsholt, S. B., Pedersen, A. M., Svensson, E., Thomsen, R. W. & Richelsen, B. Prevalence of Self-reported Symptoms After Gastric Bypass Surgery for Obesity. *JAMA Surg.* **151**, 504–511 (2016).
17. Kellogg, T. A. *et al.* Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **4**, 492–499 (2008).
18. Lee, C. J. *et al.* Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes. Silver Spring Md* **23**, 1079–1084 (2015).
19. Pigeyre, M. *et al.* Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **11**, 573–577 (2015).
20. Roslin, M. *et al.* Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg. Endosc.* **25**, 1926–1932 (2011).
21. Kefurt, R. *et al.* Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **11**, 564–569 (2015).
22. Raverdy, V. *et al.* Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann. Surg.* **264**, 878–885 (2016).
23. Vaurs, C. *et al.* Post-prandial hypoglycemia results from a non-glucose-dependent inappropriate insulin secretion in Roux-en-Y gastric bypassed patients. *Metabolism.* **65**, 18–26 (2016).
24. Nielsen, J. B., Pedersen, A. M., Gribsholt, S. B., Svensson, E. & Richelsen, B. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **12**, 1562–1568 (2016).
25. Lee, C. J., Brown, T. T., Schweitzer, M., Magnuson, T. & Clark, J. M. The incidence and risk factors associated with developing symptoms of hypoglycemia after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **14**, 797–802 (2018).
26. Nannipieri, M. *et al.* Risk Factors for Spontaneously Self-Reported Postprandial Hypoglycemia After Bariatric Surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 3600–3607 (2016).
27. Sigstad, H. A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal. *Acta Med. Scand.* **188**, 479–486 (1970).
28. Banerjee, A., Ding, Y., Mikami, D. J. & Needleman, B. J. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg. Endosc.* **27**, 1573–1578 (2013).

29. Frantzides, C. T. *et al.* A survey of dumping symptomatology after gastric bypass with or without lesser omental transection. *Obes. Surg.* **21**, 186–193 (2011).
30. Laurenius, A., Werling, M., Le Roux, C. W., Fändriks, L. & Olbers, T. More symptoms but similar blood glucose curve after oral carbohydrate provocation in patients with a history of hypoglycemia-like symptoms compared to asymptomatic patients after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.* **10**, 1047–1054 (2014).
31. Salehi, M., Prigeon, R. L. & D'Alessio, D. A. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes* **60**, 2308–2314 (2011).
32. Arts, J. *et al.* Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **7**, 432–437 (2009).
33. Mine, S. *et al.* Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg.* **211**, 628–636 (2010).
34. Deary, I. J., Hepburn, D. A., MacLeod, K. M. & Frier, B. M. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* **36**, 771–777 (1993).
35. Hepburn, D. A. *et al.* Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care* **14**, 949–957 (1991).
36. Boettcher, C. *et al.* Accuracy of blood glucose meters for self-monitoring affects glucose control and hypoglycemia rate in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* **17**, 275–282 (2015).
37. Hanaire, H. *et al.* Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes. Surg.* **20**, 126–129 (2010).
38. Kim, S. H. *et al.* Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes. Surg.* **19**, 1550–1556 (2009).
39. Service, G. J. *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* **353**, 249–254 (2005).
40. Goldfine, A. B. *et al.* Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 4678–4685 (2007).
41. Salehi, M., Gastaldelli, A. & D'Alessio, D. A. Altered Islet Function and Insulin Clearance Cause Hyperinsulinemia in Gastric Bypass Patients With Symptoms of Postprandial Hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 2008–2017 (2014).
42. Salehi, M., Gastaldelli, A. & D'Alessio, D. A. Blockade of glucagon-like

peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology* **146**, 669-680.e2 (2014).

43. Patti, M. E. *et al.* Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* **48**, 2236–2240 (2005).

44. Cummings, D. E. Gastric bypass and nesidioblastosis--too much of a good thing for islets? *N. Engl. J. Med.* **353**, 300–302 (2005).

45. Jørgensen, N. B. *et al.* Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with Type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **303**, E122-131 (2012).

46. Laferrère, B. *et al.* Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 2479–2485 (2008).

47. Salehi, M., Woods, S. C. & D'Alessio, D. A. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obes. Silver Spring Md* **23**, 2046–2052 (2015).

48. Abrahamsson, N. *et al.* Gastric Bypass Reduces Symptoms and Hormonal Responses in Hypoglycemia. *Diabetes* **65**, 2667–2675 (2016).

49. Liou, A. P. *et al.* Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci. Transl. Med.* **5**, 178ra41 (2013).

50. Patti, M.-E. *et al.* Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obes. Silver Spring Md* **17**, 1671–1677 (2009).

51. Cummings, D. E. *et al.* Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* **346**, 1623–1630 (2002).

52. Service, G. J. *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* **353**, 249–254 (2005).

53. Meier, J. J., Butler, A. E., Galasso, R. & Butler, P. C. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care* **29**, 1554–1559 (2006).

54. Patti, M.-E. *et al.* Heterogeneity of Proliferative Markers in Pancreatic β -Cells of Patients with Severe Hypoglycemia Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Acta Diabetol.* **54**, 737–747 (2017).

55. Vanderveen, K. A. *et al.* Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery* **148**, 1237–1245; discussion 1245-1246 (2010).

56. Zagury, L., Moreira, R. O., Guedes, E. P., Coutinho, W. F. & Appolinario, J. C. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes. Surg.* **14**, 120–123 (2004).

57. Mulla, C. M. *et al.* Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. *Obes. Surg.* **26**, 874–881 (2016).
58. Alvarez, G. C., Faria, E. N., Beck, M., Girardon, D. T. & Machado, A. C. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy as treatment for nesidioblastosis after gastric bypass surgery. *Obes. Surg.* **17**, 550–552 (2007).
59. Clancy, T. E., Moore, F. D. & Zinner, M. J. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **10**, 1116–1119 (2006).
60. Vilarrasa, N. *et al.* Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and Management Experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obes. Facts* **9**, 41–51 (2016).
61. Ceppa, E. P. *et al.* Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.* **8**, 641–647 (2012).
62. Suhl, E., Anderson-Haynes, S.-E., Mulla, C. & Patti, M.-E. Medical Nutrition Therapy for Post-Bariatric Hypoglycemia: Practical Insights. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.* **13**, 888–896 (2017).
63. Bantle, A. E., Wang, Q. & Bantle, J. P. Post-Gastric Bypass Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Fructose is a Carbohydrate Which Can Be Safely Consumed. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 3097–3102 (2015).
64. Valderas, J. P. *et al.* Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes. Surg.* **22**, 582–586 (2012).
65. McLoughlin, J. C., Buchanan, K. D. & Alam, M. J. A glycoside-hydrolase inhibitor in treatment of dumping syndrome. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 603–605 (1979).
66. Hasegawa, T. *et al.* Long-term effect of alpha-glucosidase inhibitor on late dumping syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 1201–1206 (1998).
67. Ritz, P. *et al.* Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol. Ther.* **14**, 736–740 (2012).
68. Nadelson, J. & Epstein, A. A rare case of noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *Case Rep. Gastrointest. Med.* **2012**, 164305 (2012).
69. Moreira, R. O., Moreira, R. B. M., Machado, N. A. M., Gonçalves, T. B. & Coutinho, W. F. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes. Surg.* **18**, 1618–1621 (2008).
70. Gonzalez-Gonzalez, A., Delgado, M. & Fraga-Fuentes, M. D. Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.* **9**, e18-19 (2013).

71. Myint, K. S. *et al.* Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur. J. Endocrinol.* **166**, 951–955 (2012).
72. Schoenberger, J. L. *et al.* Insulin in the medical management of postprandial hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Case Rep. Endocrinol.* **2012**, 427565 (2012).
73. Halperin, F., Patti, M. E. & Goldfine, A. B. Glucagon treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Obes. Silver Spring Md* **18**, 1858–1860 (2010).
74. Abrahamsson, N., Engström, B. E., Sundbom, M. & Karlsson, F. A. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur. J. Endocrinol.* **169**, 885–889 (2013).
75. Mathavan, V. K. *et al.* Management of postgastric bypass noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia. *Surg. Endosc.* **24**, 2547–2555 (2010).
76. Dapri, G., Cadière, G. B. & Himpens, J. Laparoscopic reconversion of Roux-en-Y gastric bypass to original anatomy: technique and preliminary outcomes. *Obes. Surg.* **21**, 1289–1295 (2011).
77. Lee, C. J. *et al.* Hormonal Response to a Mixed-Meal Challenge After Reversal of Gastric Bypass for Hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, E1208–E1212 (2013).
78. McLaughlin, T., Peck, M., Holst, J. & Deacon, C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 1851–1855 (2010).
79. Emous, M., Wolffenbuttel, B. H. R., Totté, E. & van Beek, A. P. The short- to mid-term symptom prevalence of dumping syndrome after primary gastric-bypass surgery and its impact on health-related quality of life. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **13**, 1489–1500 (2017).
80. Roslin, M. S. Why it matters. A paired editorial for ‘Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test’. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **11**, 569–572 (2015).
81. Varma, S. *et al.* Weight regain in patients with symptoms of post-bariatric surgery hypoglycemia. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatric Surg.* **13**, 1728–1734 (2017).

VU

NANCY, le **23 août 2019**
Le Président de Thèse

NANCY, le **05 septembre 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno GUERCI

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10854

NANCY, le **06 septembre 2019**
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME :

Introduction : Une des complications majeures du Roux en Y gastrique bypass est l'apparition d'hypoglycémies hyperinsulinémiques post-prandiales. Le dépistage et la prise en charge des hypoglycémies avec symptômes de neuroglycopenie sont particulièrement cruciaux en raison du risque de traumatismes et de décès.

Méthode : Les symptômes d'hypoglycémie ont été systématiquement dépistés de manière prospective chez tous les patients opérés d'un gastrique-bypass entre 2002 et 2017. Ils ont été classés en deux groupes: hypoglycémie modérée (HM) avec uniquement des symptômes de stimulation sympathique et hypoglycémie sévère (HS) avec symptômes neuroglycopeniques. Une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été réalisée pour confirmer le diagnostic chez les patients présentant des symptômes neuroglycopeniques et pour dépister une sécrétion élevée d'insuline.

Résultats: Parmi les 2550 patients, nous avons exclu les patients diabétiques (n = 751, 29,4%) et tous les patients avec un suivi inférieur à 2 ans (n = 661, 36,7% des patients non diabétiques). 1138 patients ont été inclus (205 hommes et 933 femmes). 504 patients (44,2%) ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie, 372 (32,6%) des hypoglycémies modérées et 132 (11,6%) des hypoglycémies sévères. Le délai moyen entre la chirurgie et la première hypoglycémie était de $25,5 \pm 21,3$ mois. Les valeurs prédictives pour HS étaient : l'âge plus faible (OR = 1,01; IC95% (1,05-16,69); p = 0,0007), un IMC plus faible (OR = 1,61; IC95% (1,17-2,22); p = 0,0035), la perte de poids maximale (OR = 1,04; IC95% = 1,39-1,23); p = 0,0106) et un IMC plus faible avant la chirurgie (OR = 0,78; IC95% (0,64-0,95) p = 0,0112). 116 patients présentant des hypoglycémies sévères avaient une HGPO qui permettait de confirmer le diagnostic d'HS (soit 87% des cas) et le diagnostic a été réfuté chez 15 patients présentant une glycémie de nadir supérieure à 0,6 g / L. 54,4% avaient une concentration plasmatique d'insuline supérieure à 3 $\mu\text{U} / \text{mL}$ avec glycémie concomitante inférieure à 0,60 g / L et 45% avec une glycémie concomitante inférieure à 0,55 g / L.

Conclusion: Cette étude montre que la prévalence des hypoglycémies sévères avec symptômes neuroglycopeniques est très élevée après gastrique bypass (11,6%). Les patients présentant la perte de poids la plus importante et l'IMC le plus faible sont ceux à plus haut risque. Cette étude confirme l'intérêt de l'HGPO pour confirmer le diagnostic et pour dépister les patients présentant une sécrétion d'insuline anormalement élevée.

Titre en anglais: Hypoglycaemia with neuroglycopenic symptoms after gastric bypass, incidence and predictive factors.

Thèse médecine spécialisée: Endocrinologie, diabète et maladie métaboliques. Année 2019.

Mots clefs: Chirurgie bariatrique - hypoglycémie réactionnelle - hyperglycémie provoquée orale.

Intitulé et adresse : UNIVERSITE DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy 9, Avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
