

# Exploration et gestion des hypoglycémies après chirurgie bariatrique/métabolique

Pr Michael JOUBERT – Endocrinologie-Diabétologie – CHU Caen



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



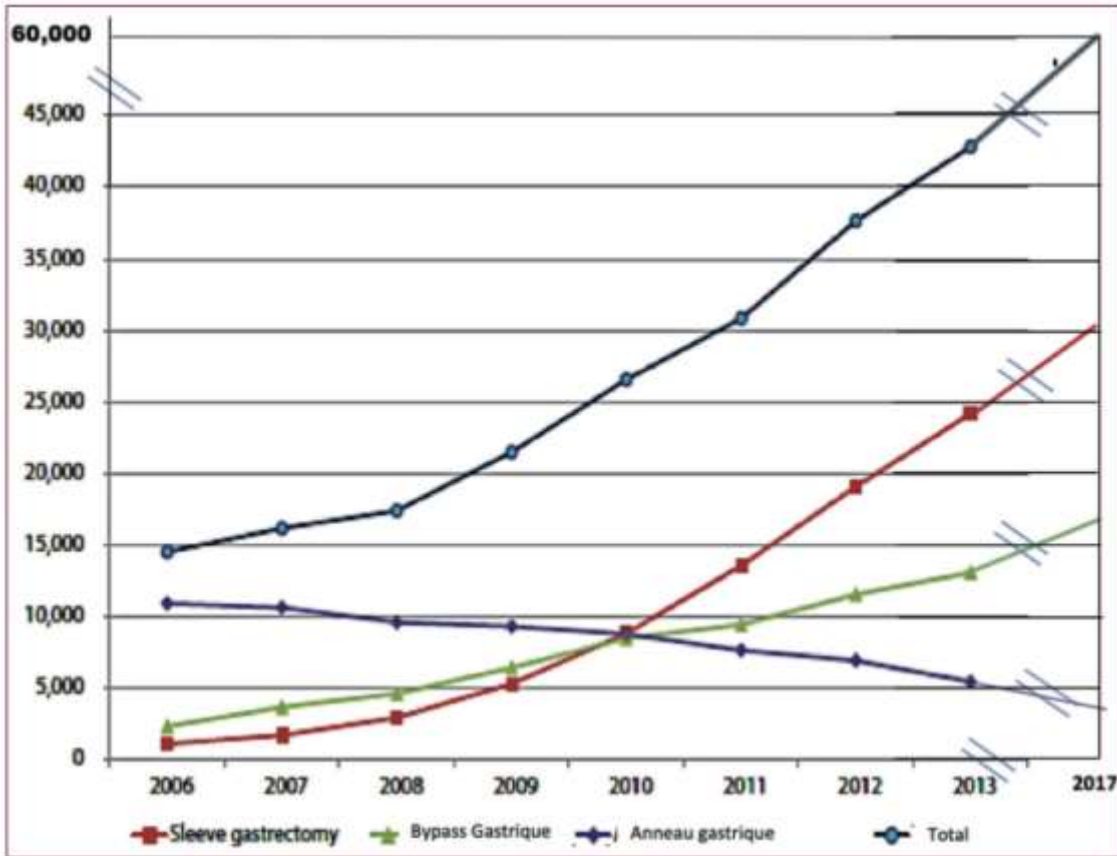
# Déclaration d'intérêts

- Michael Joubert déclare être consultant, orateur et/ou avoir des partenariats scientifiques avec :

- Abbott
- Air Liquide Santé International
- Amgen
- Astrazeneca
- Bayer
- BMS
- Boehringer-Ingelheim
- Dexcom
- Glooko
- Lifescan

- Lilly
- Medtronic
- MSD
- Nestle HomeCare
- Novonordisk
- Orkyn
- Roche Diabetes
- Sanofi
- Vitalaire
- Voluntis

# Epidémiologie chirurgie bariatrique en France



- + de 60 000 chirurgies bariatriques par an
- Répartition des techniques chirurgicales :
  - 50% Sleeve gastrectomie (SG)
  - 30% Gastric By-Pass (GBP)
  - 20% autres
- Ratio Homme/Femme : 25/75%
- À ce jour, 650 000 patients auraient été opérés en France (1% de la population !)
- Hypoglycémies : **0,1 à 75 % des patients**

1. Médecine des Maladies Métaboliques. 2019;13(8):677-86.

2. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Oct;7(10):786-795.

3. Obesity (Silver Spring). 2016 June ; 24(6): 1210–1211

# Fréquence des hypoglycémies après Bypass

## Prevalence of Hypoglycemia after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery

Method of Ascertainment	Prevalence	Reference
Hospitalization	0.1–1%	Marsk <sup>a</sup> , Gribsholt <sup>b</sup> , Lee <sup>c</sup>
Clinical recognition	0.4–7.6%	Gribsholt <sup>b</sup> , Kellogg <sup>d</sup>
Severe hypoglycemia requiring assistance (self-report)	11.6%	Lee <sup>e</sup>
Symptoms (survey) OGTT glucose below 50–60 mg/dl	33–38%, or 0.1% 10% to 68%	Gribshall <sup>b</sup> , Lee <sup>e</sup> , Sarwar <sup>f</sup> Pigeyre <sup>g</sup> , Roslin <sup>h</sup>
MMTT glucose below 55 mg/dl	22–29%	Kefurt <sup>i</sup> , Goldfine <sup>j</sup>
CGMS sensor glucose below 55 mg/dl	75%	Kefurt <sup>i</sup>

### Données CGM :

- Fréquence des hypoglycémies : GBP = SG
- Variabilité : GBP > SG

# Facteurs prédictifs

- Préopératoires

- Sexe féminin
- Plus jeune âge
- IMC plus faible
- Absence de diabète
- Histoire d'hypoglycémies réactionnelles
- HbA1c plus basse
- glycémie plus basse post-HGPO
- QT long à l'ECG en pré-op
  - Risque de mutations KCNQ1 et KCNH1 (hyperinsulinisme et hypersécrétion de GLP1)

- Post-opératoires

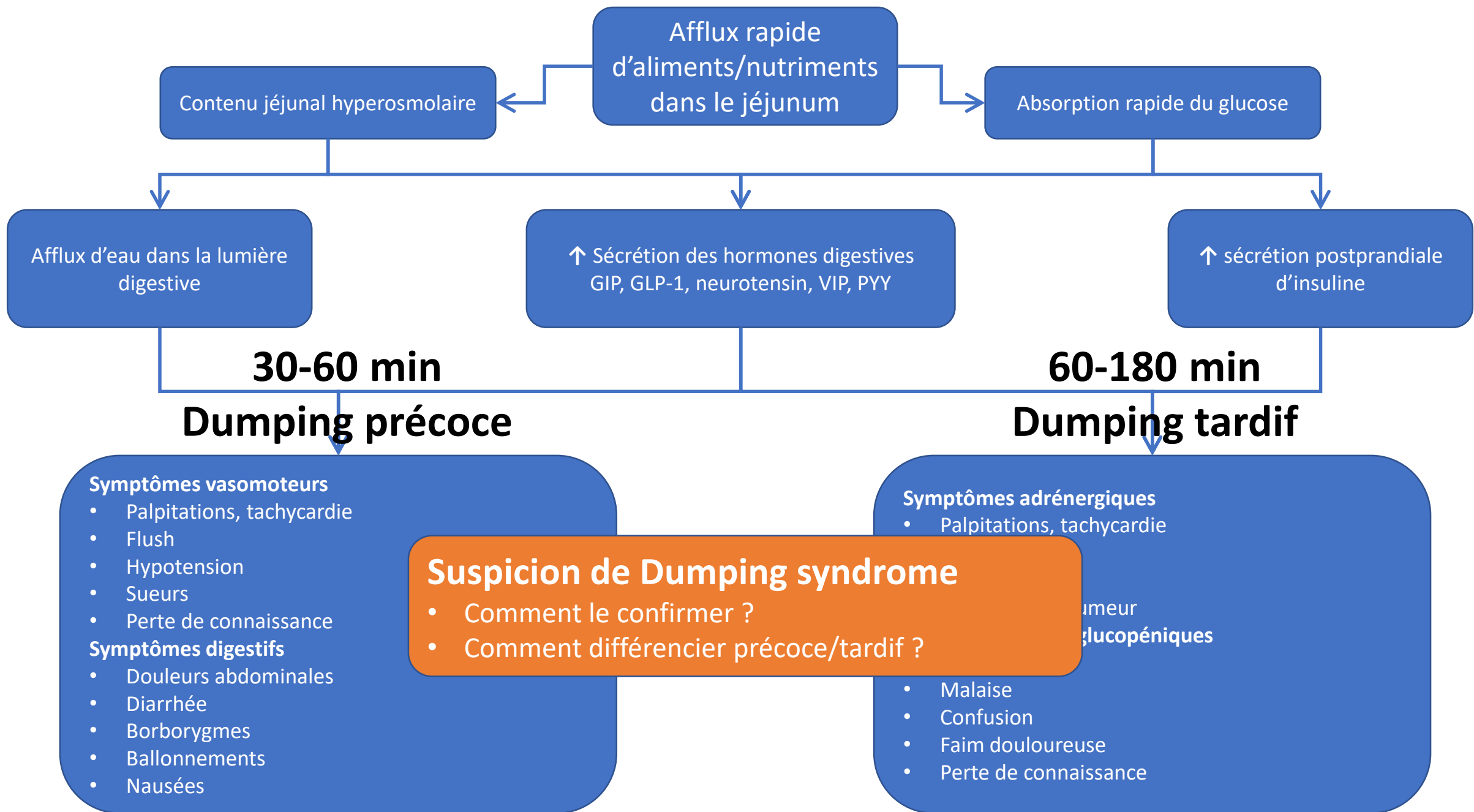
- Perte d'excès de poids plus importante

# Intrication hypoglycémies/dumping syndrome

Severity rating of symptoms suggestive of hypoglycemia and early dumping syndrome after sleeve gastrectomy (n = 122)

Follow-up n (%)	Dumping			
	No	Mild	Moderate	Severe
Hypoglycemia				
No	32 (26.23)	9 (7.38)	0	0
Mild	39 (31.97)	41 (33.61)	0	0
Moderate	1 (.82)	0	0	0
Severe	0	0	0	0

Evaluation of these symptoms is based on the Edinburgh Hypoglycemia Scoring System (EHSS) and the Dumping Rating Scale (DSRS).



**Suspicion de Dumping syndrome**

- Comment le confirmer ?
- Comment différencier précoce/tardif ?

# Explorations diagnostiques

- Scores cliniques (Sigstad, Arts) : non validés, peu discriminants
- Exploration vidange gastrique
  - Méthode isotopique : pas d'évaluation de la phase précoce, pas de normes
  - Autres méthodes (breath test, écho, vidéocapsule) : peu évaluées
- Mesures de la glycémie :
  - Glycémie veineuse ciblée (à jeun, post-prandiale) ou random
    - < 50 mg/dL : très évocatrice de dumping tardif (hypoglycémie réactionnelle)
  - Glycémies capillaires
    - Déconseillées du fait de leur faible précision dans les valeurs basses
  - CGM
    - Non indiqué pour établir le diagnostic
    - Utile pour explorer finement la fréquence et les triggers des malaises
- **Test de provocation +++**

# Test de provocation

- HGPO ou Mixed Meal Tolerance (MMT) test ?
  - HGPO : Risque de sur-diagnostic
  - MMT : Risque de sous-diagnostic ; potentiel problème de tolérance digestive
- Les dernières recommandations internationales préconisent **HGPO 75g**
  - À réaliser après 12 heures de jeûne
  - Mesures avant, puis toutes les 30' pendant 180' de :
    - Pression artérielle
    - Fréquence cardiaque
    - Glycémie veineuse
    - Hématocrite

## → Interprétation HGPO 75g:

- ✓ À 30 min :  $\uparrow$  FC  $>$  10 bpm et/ou  $\uparrow$  Hématocrite  $>$  3% → **Dumping précoce**
- ✓ Entre 60 et 180 min : glycémie veineuse  $<$  50 mg/dL → **Dumping tardif**

# Diagnostic différentiel ?

## • Dumping précoce

- Sténoses digestives
- Hernies internes
- Pathologie ulcéreuse
- Pathologie vésiculaire
- Colopathie fonctionnelle
- ...

➔ Évaluation digestive +++

## • Dumping tardif

- Insulinome (hypoglycémies au delà des 3 heures post-prandiales)
- Autres causes d'hypoglycémies
  - Insuffisance anté-hypophysaire
  - Insuffisance surrénalienne
  - Pathomimies
  - ...

➔ Évaluation endocrinologique +++

# Traiter les hypoglycémies

- Prendre 4 morceaux de sucre ou jus, ou confiture...
- Attention, en cas de traitement par acarbose, seul le glucose est efficace rapidement (attention au sucrose/fructose)
- Éducation de l'entourage à l'utilisation du glucagon SC ou nasal
- Compléter chaque resucrage par une collation contenant des glucides à faible indice glycémique et des lipides

# Eviter les hypoglycémies : diététique +++

- Glucides : max 30g pour les repas et 15g pour les collations
- Privilégier les aliments à indice glycémique bas
- Éviter les aliments à indice glycémique élevé
- Inclure des lipides dans chaque repas/collation
- Veiller à une ration protidique quotidienne de 0,9g/kg
- Apport alimentaire fractionné toutes les 3-4 heures
- Manger lentement (30 min), bien mâcher et éviter de boire 30 à 60 min autour d'un repas
- Éviction de l'alcool
- Éviction de la caféine
- Maintenir les compléments alimentaires post chir bariatrique

## Macronutriments:

- Glucides 30%
- Lipides 45-50%
- Protides 20-25%

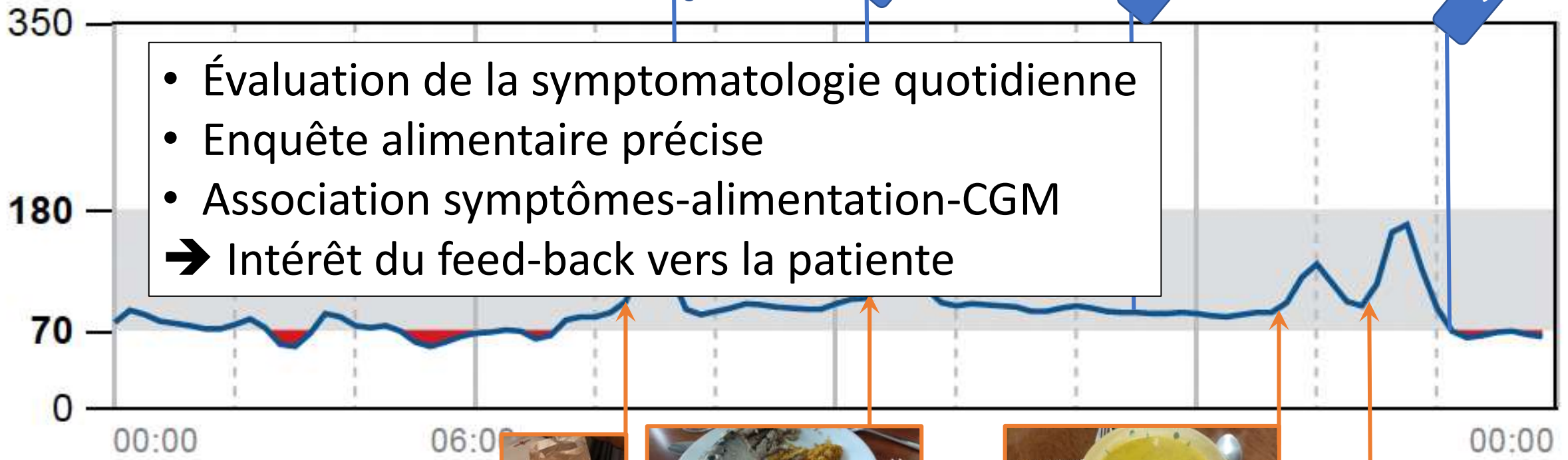


Céphalées + sueurs

Faim + sueurs

Sueurs + palpitations

Sueurs + vertiges



- Évaluation de la symptomatologie quotidienne
  - Enquête alimentaire précise
  - Association symptômes-alimentation-CGM
- ➔ Intérêt du feed-back vers la patiente



# En cas d'échec de la diététique

- Traitements médicamenteux (sans AMM) : souvent décevants
  - Inhibiteurs alpha-glucosidase (tolérance digestive)
  - Analogues de la somatostatine (tolérance digestive, diabète)
  - Sulfamide hyperglycémiant (œdèmes, hirsutisme, diabète)
  - Autres (inh. calciques, incrétines, gliflozines...) : très faible niveau de preuve

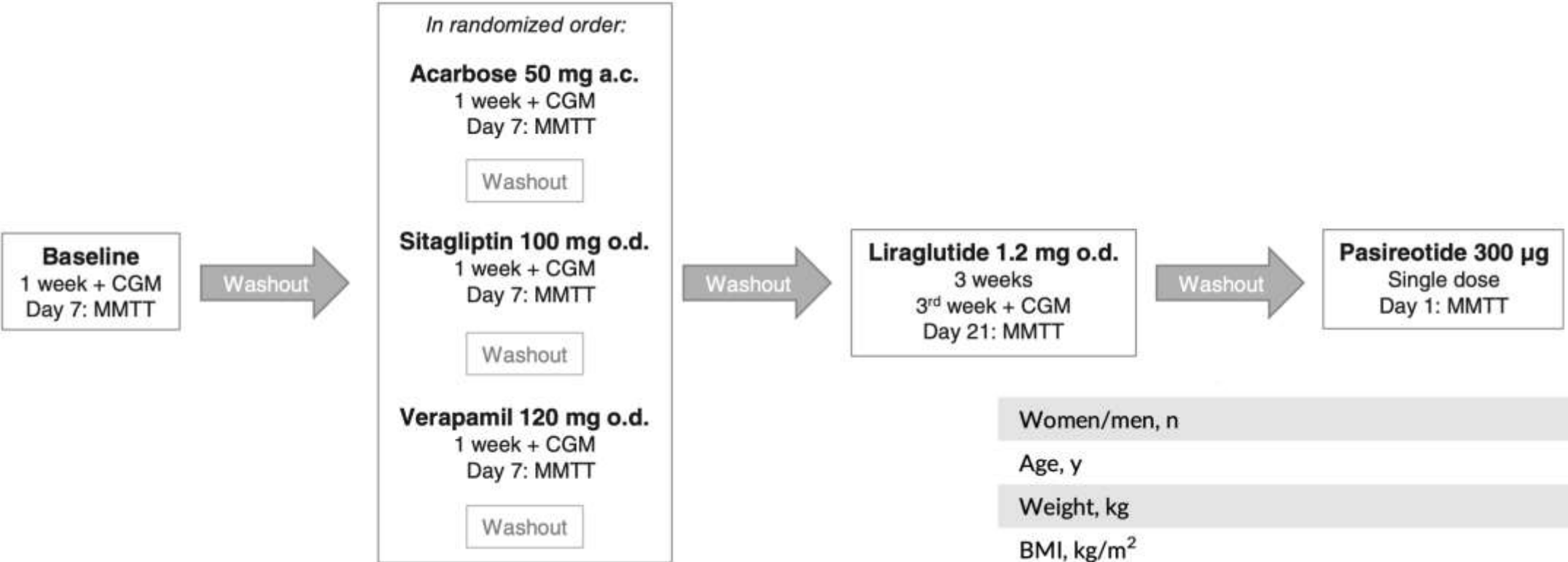
Sheehan A et al. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4469-82

Nat Rev Endocrinol. 2020;16(8):448-66

van Beek AP et al. Obes Rev. 2017;18(1):68-85.

Ohrstrom CC et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(9):2142-51

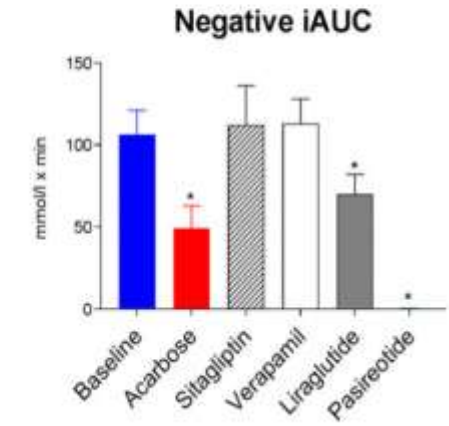
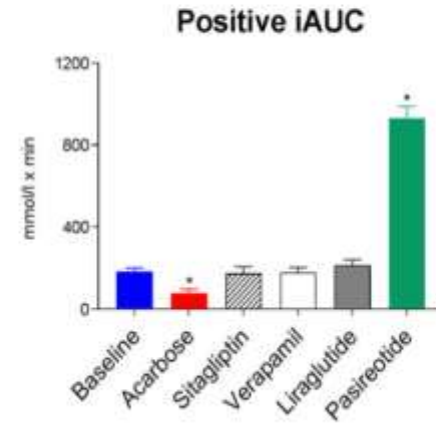
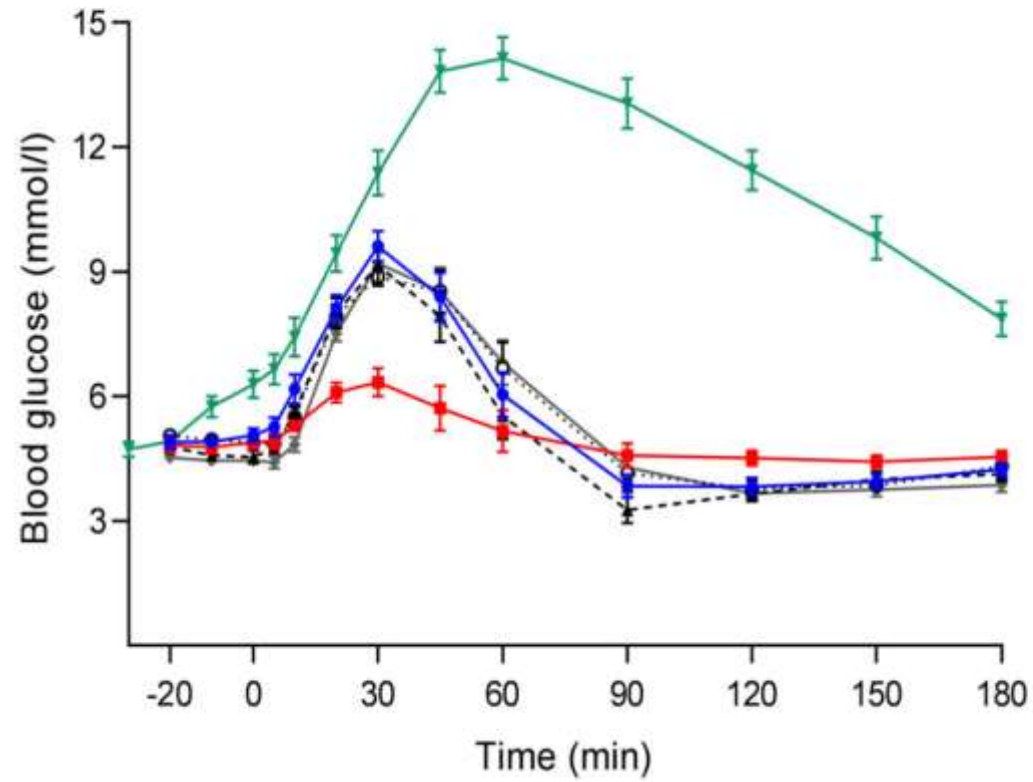
# Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide



Women/men, n	11/0
Age, y	44 (32-57)
Weight, kg	82 (51.6-103)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29 (20-35)
Time since RYGB, y	6 (2.5-9)
BMI loss, units	13 (6-19)
Weight loss, %	31 (16-47)
HbA1c, mmol/mol	34 (28-38)
1/HOMA-IR	1.8 (1.0-2.9)

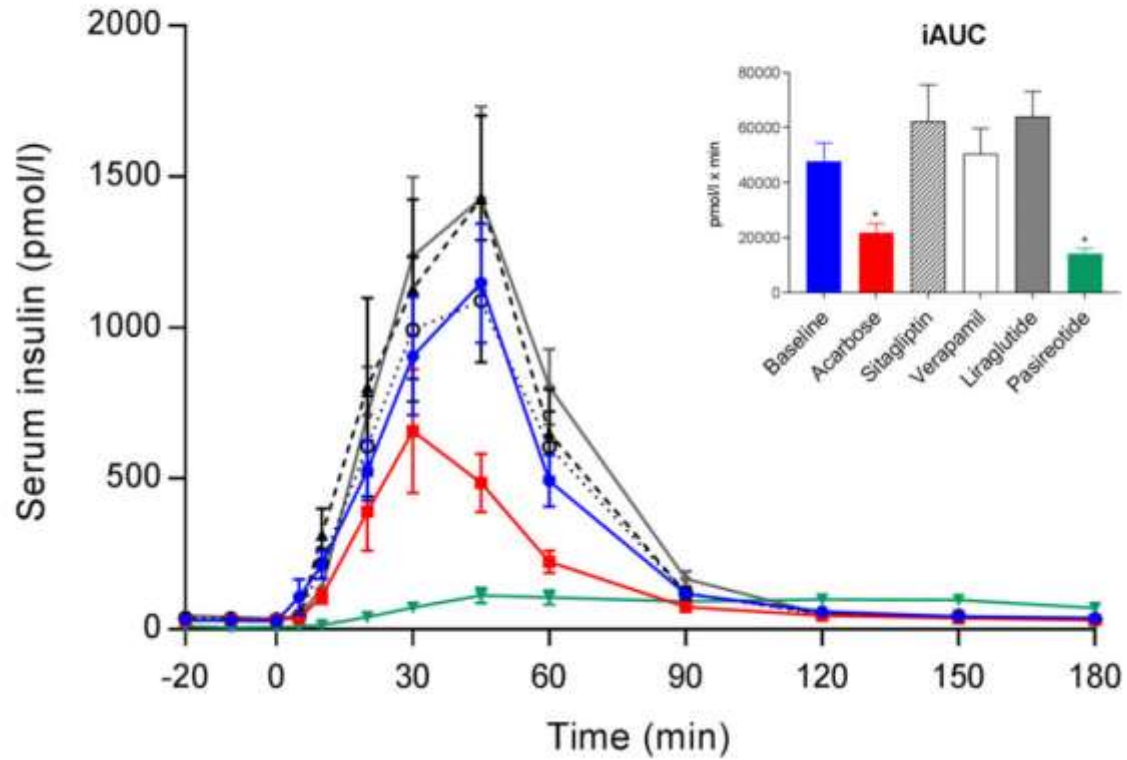
(A)

### Glucose



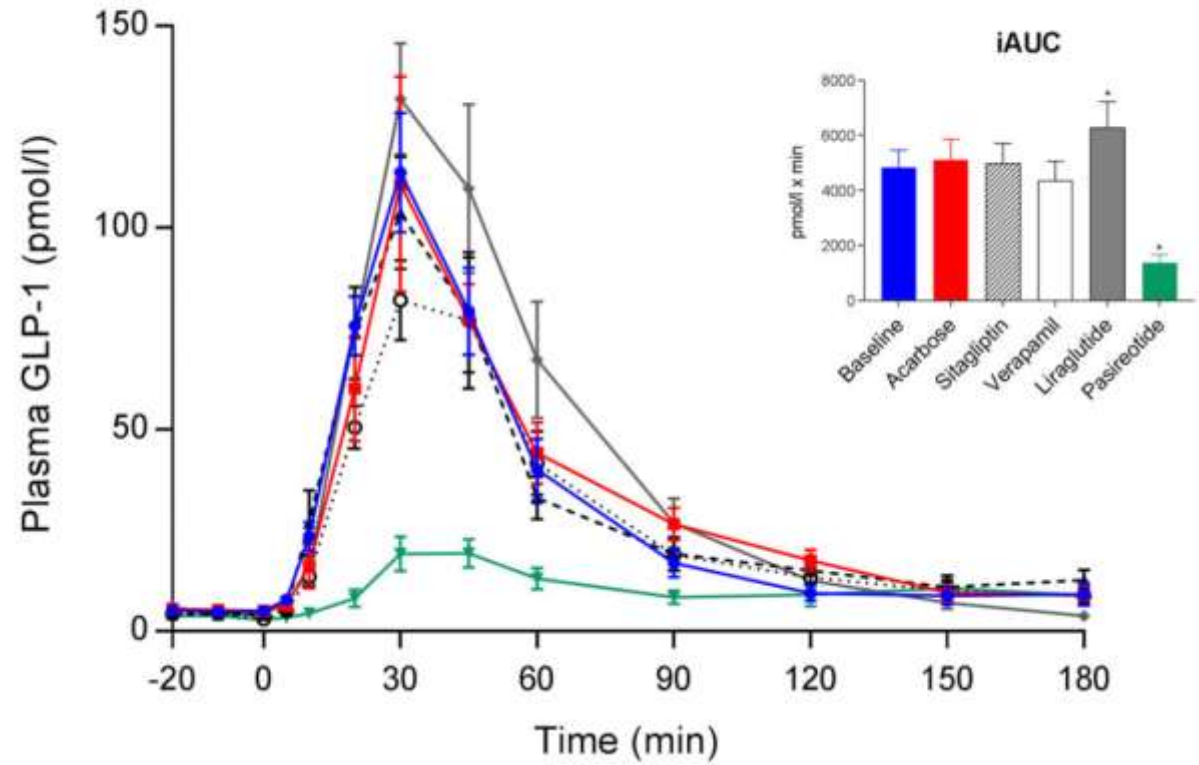
(B)

### Insulin



(E)

### GLP-1



# En cas d'échec de la diététique

- Traitements médicamenteux (sans AMM) : souvent décevants
  - Inhibiteurs alpha-glucosidase (tolérance digestive)
  - Analogues de la somatostatine (tolérance digestive, diabète)
  - Sulfamide hyperglycémiant (œdèmes, hirsutisme, diabète)
  - Autres (inh. calciques, incrétines, gliflozines...) : très faible niveau de preuve
  - **Antagoniste R $\alpha$  GLP1 (pas d'accès en France pour le moment)**

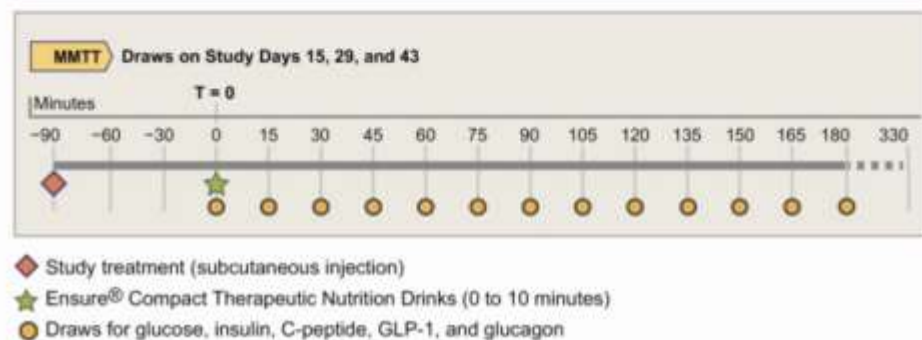
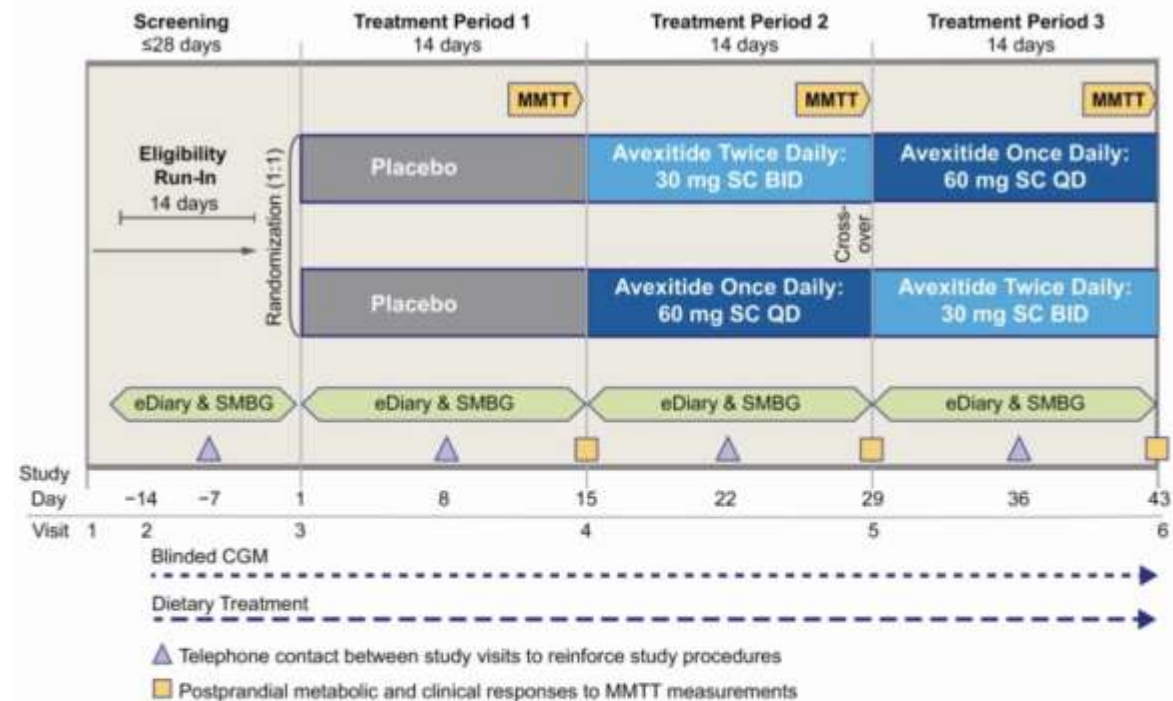
Sheehan A et al. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4469-82

Nat Rev Endocrinol. 2020;16(8):448-66

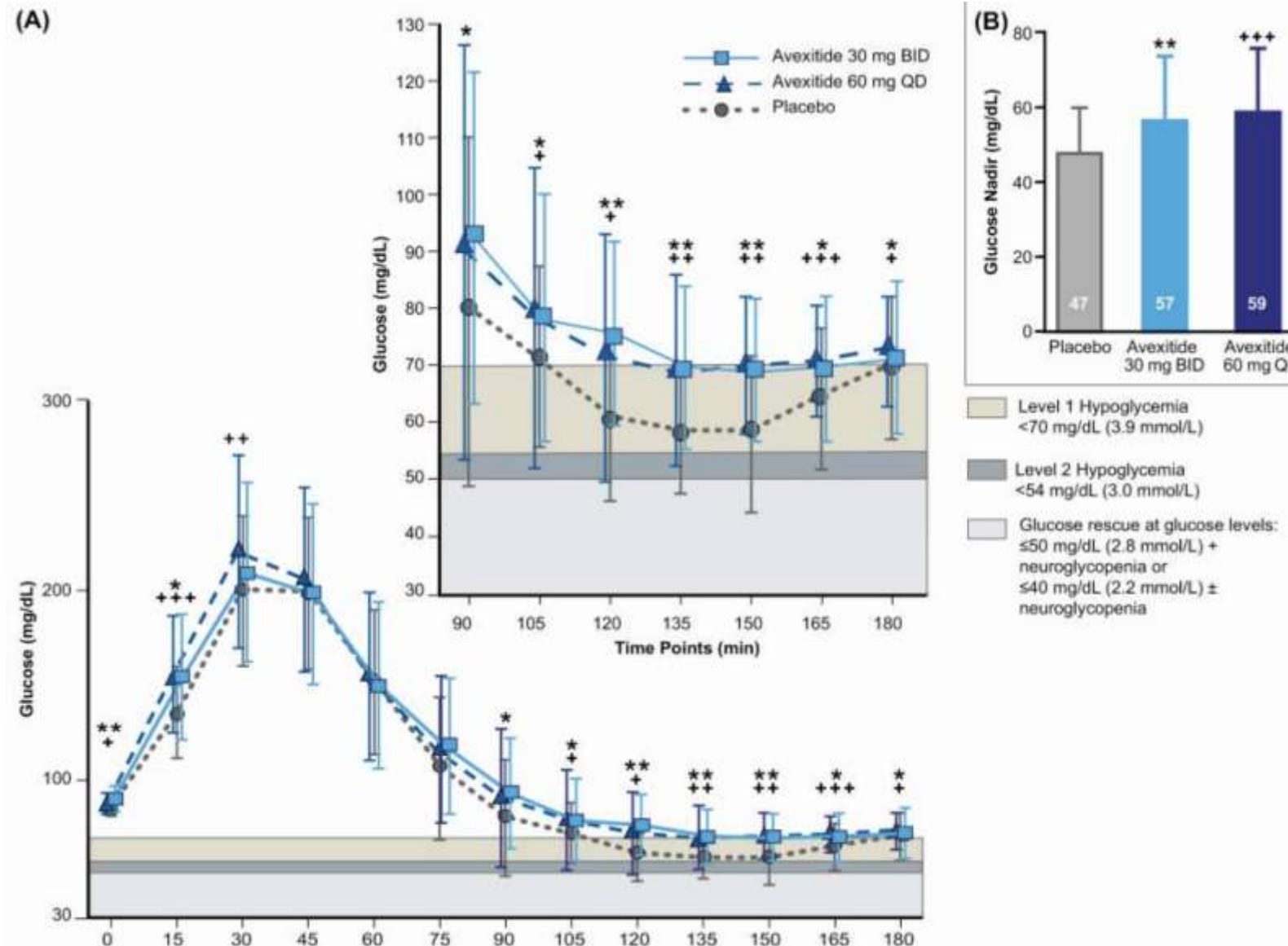
van Beek AP et al. Obes Rev. 2017;18(1):68-85.

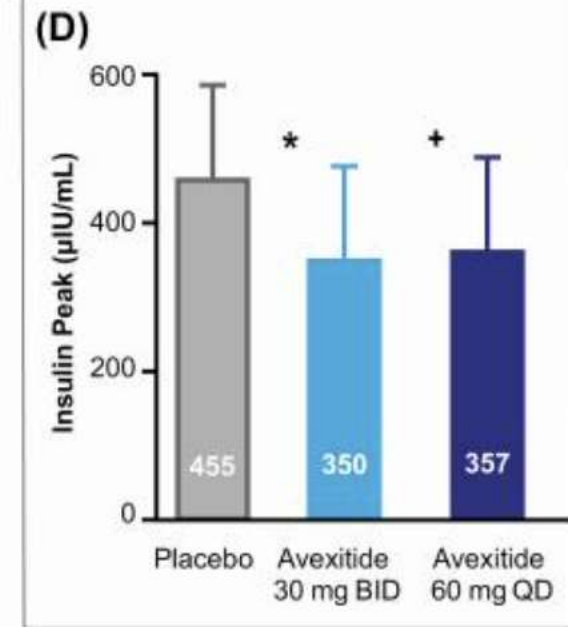
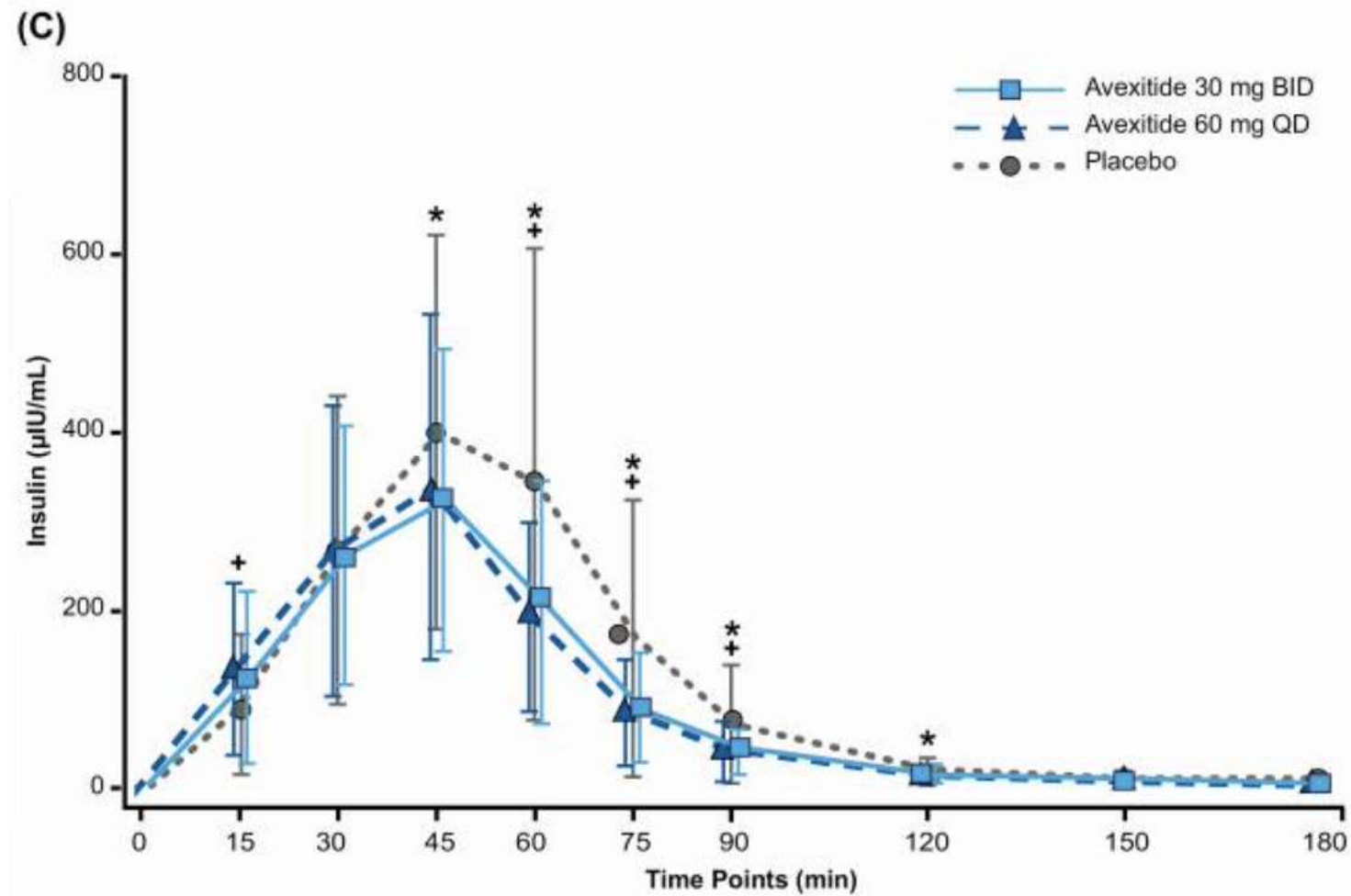
Ohrstrom CC et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(9):2142-51

# PREVENT: A Randomized, Placebo-controlled Crossover Trial of Avexitide for Treatment of Postbariatric Hypoglycemia



Characteristic	Total (N = 18)
<b>Demographic/Anthropomorphic characteristic</b>	
Sex, female, n (%)	18 (100)
Age, mean (SD), years	44.3 (10.0)
Race, n (%)	
Asian	1 (5.6)
White	17 (94.4)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (11.1)
Not Hispanic or Latino	16 (88.9)
Weight, mean (SD), kg	81.23 (12.6)
BMI, mean (SD), kg/m <sup>2</sup>	29.6 (4.1)
<b>Clinical baseline/history</b>	
Time since RYGB, mean (SD), months	93.5 (54.2)
Pre-RYGB weight, mean (SD), kg	128.5 (21.9)
Time to first experience of postprandial hypoglycemia, mean (SD), months	35.7 (44.9)
History of LOC due to PBH, n (%)	8 (44.4)
History of seizure due to PBH, n (%)	2 (11.1)
History of hospitalization due to PBH, n (%)	3 (16.7)
Frequency of symptoms of hypoglycemia	
Daily, n (%)	7 (38.9)
Weekly, n (%)	10 (55.6)
Monthly, n (%)	1 (5.6)
History of type 2 DM before RYGB, n (%)	0
Following medical nutrition therapy, n (%)	18 (100)
History of pharmacotherapy for PBH, n (%)	15 (83.0)
History of surgery for PBH, n (%)	3 (16.7)





Preferred term	Number (%) of patients			Overall (N = 18)
	Treatment			
	Placebo (N = 18)	Avexitide 30 mg twice daily (N = 18)	Avexitide 60 mg once daily (N = 18)	
All TEAEs	14 (77.8)	7 (38.9)	13 (72.2)	16 (88.9)
Injection site bruising	7 (38.9)	0	1 (5.6)	7 (38.9)
Headache	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (27.8)
Nausea	4 (22.2)	2 (11.1)	3 (16.7)	4 (22.2)
Dizziness	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (11.1)
Injection site pain	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (11.1)
Migraine	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)

# En cas d'échec de la diététique

- Traitements médicamenteux (sans AMM) : souvent décevants
  - Inhibiteurs alpha-glucosidase (tolérance digestive)
  - Analogues de la somatostatine (tolérance digestive, diabète)
  - Sulfamide hyperglycémiant (œdèmes, hirsutisme, diabète)
  - Autres (inh. calciques, incrétines, gliflozines...) : très faible niveau de preuve
  - Antagoniste R<sub>c</sub> GLP1 (pas d'accès en France pour le moment)
- **En dernier recours :**
  - **Nutrition entérale continue**
  - **Réversion du montage chirurgical**
  - **Pancréatectomie partielle**

Sheehan A et al. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4469-82

Nat Rev Endocrinol. 2020;16(8):448-66

van Beek AP et al. Obes Rev. 2017;18(1):68-85.

Ohrstrom CC et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(9):2142-51

# Conclusion

- Les patients présentant des hypoglycémies postchirurgie bariatrique sont nombreux
- Le diagnostic est souvent complexe, de même que la distinction entre le dumping précoce et les hypoglycémies
- L'HGPO 75g en milieu spécialisé est l'examen de choix pour l'orientation diagnostic
- Les mesures diététiques représentent la pierre angulaire du traitement
- Leur mise en œuvre est difficile et nécessite une évaluation diététique fine et un suivi rapproché
- Les traitements médicamenteux sont souvent peu efficaces, mal tolérés
- Avexitide (GLP1 Rc Antagoniste) sera le premier traitement spécifiquement développé pour cette indication
- Les solutions de dernier recours (support nutritionnel, chirurgie) sont lourdes et agressives

**Merci pour votre attention**