



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>

2013

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Stéphanie SORDET

le mardi 29 octobre 2013

**CONSEQUENCES OSSEUSES DU COURT-CIRCUIT GASTRIQUE : REVUE DE LA
LITTERATURE ET ETUDE LONGITUDINALE SUR 2 ANS D'UNE COHORTE DE
21 PATIENTS**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Olivier ZIEGLER	Professeur	Président
Monsieur Georges WERYHA	Professeur	Juge
Monsieur Laurent BRUNAUD	Professeur	Juge
Monsieur Didier QUILLIOT	Professeur	Juge

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

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

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d’urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d’adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

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

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

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

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

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

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

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

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

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 (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

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

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Université de Montréal (Canada)

*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER,

Professeur de Nutrition,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Votre volonté de nous faire partager vos connaissances, votre intérêt pour notre formation et votre disponibilité ont rendu ces années d'internat extrêmement enrichissantes.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Georges WERYHA,

Professeur d'Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Votre volonté de nous faire partager vos connaissances, votre intérêt pour notre formation et votre disponibilité ont rendu ces années d'internat extrêmement enrichissantes.

Je vous remercie de m'avoir aidée dans la rédaction et la traduction de cette revue de la littérature. L'apprentissage à vos côtés fût grand.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD,

Professeur de Chirurgie générale,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Didier QUILLIOT,

Professeur de Nutrition,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Votre volonté de nous faire partager vos connaissances, votre intérêt pour notre formation et votre disponibilité ont rendu ces années d'internat extrêmement enrichissantes.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Marc KLEIN, Monsieur le Professeur Bruno GUERCI,

Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de vos connaissances.

A Madame le Docteur Michèle FLORIOT, Madame le Docteur Isabelle GOT, Monsieur le Docteur Philip BOHME, Madame le Docteur Stéphanie JELLIMAN, Madame le Docteur Aurélie MALGRAS, Praticiens Hospitaliers du Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition du CHU de NANCY,

Je vous remercie de m'avoir encadrée et de m'avoir apportée une formation de qualité tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Caroline BOURGEOIS-RICHARD, Madame le Docteur Amandine CHEVREMONT, Madame le Docteur Pauline CORBONNOIS,

Je vous remercie pour l'encadrement et les connaissances que vous m'avez apportés. Ce fût un plaisir de travailler à vos côtés.

A Madame le Docteur Véronique PASCAL-VIGNERON, Monsieur le Docteur Jérôme CHATELAIN, Madame le Docteur Christelle LANGBOUR-REMY, Praticiens Hospitaliers du Service d'Endocrinologie et Gynécologie médicale du CHU de NANCY,

Je vous remercie de m'avoir encadrée et de m'avoir apportée une formation de qualité tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Lélia GROZA, Madame le Docteur Eva FEIGERLOVA, Madame le Docteur Seray GENC,

Je vous remercie pour l'encadrement et les connaissances que vous m'avez apportés tout au long de mon internat. Ce fût un plaisir et un honneur de travailler à vos côtés. Je vous remercie pour votre soutien en toutes circonstances, votre humour et votre optimisme à toutes épreuves.

A Monsieur le Docteur Jean-Claude MAYER, Madame le Docteur Elodie MATHIAS, Praticiens Hospitaliers et Médecins du Service de Médecine Nucléaire du CHU de NANCY,

Je vous remercie pour toutes les connaissances en imageries thyroïdiennes et parathyroïdiennes que vous m'avez transmises. La réalisation de mon mémoire de DES d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, à vos côtés, a été un réel plaisir.

A Monsieur le Docteur Pierre CUNY, Madame le Docteur Thérèse CREA, Madame le Docteur Stéphanie MALVAUX, Praticiens Hospitaliers du Service de Diabétologie du CHR de THIONVILLE,

Je vous remercie pour l'encadrement et les connaissances que vous m'avez apportés.

A Madame le Docteur Catherine ALLARD, Monsieur le Docteur Philippe MIRGAINE, Monsieur le Docteur Achille OKAMBA, du Service de Néphrologie du CHR de METZ,

Je vous remercie de m'avoir initiée à votre spécialité.

A Monsieur le Docteur Michel MAIGNAN, Madame le Docteur IBBA-MULLER, Monsieur le Docteur Amine DRIAD, du Service de Médecine interne du CHU de NANCY,

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir votre spécialité.

A mes co-internes : Léa, Anne-Laure, Laurence, Mélanie, Ania et Laurène,

Je vous remercie pour ces années d'internat passées ensemble.

A Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT, du Service de Cancérologie du Centre Leclerc du CHU de DIJON,

Je vous remercie de m'avoir permis de choisir ma spécialité.

A Monsieur le Professeur Bruno VERGES, Madame le Docteur Catherine BRISARD, Madame le Docteur Maud BEACCO, Praticiens Hospitaliers du Service d'Endocrinologie et Diabétologie du CHU de DIJON,

Je vous remercie de m'avoir donné envie de choisir votre spécialité.

A mes parents chéris, A ma sœur adorée,

Votre amour immense et votre soutien inconditionnel me portent tous les jours.

A Mireille et Rémi,

Je vous remercie pour votre amour et de votre soutien.

SERMENT

« **A**u 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 MATIERES

1. INTRODUCTION	10
2. REVUE DE LA LITTERATURE	11
2.1. Risque fracturaire après bypass gastrique	11
2.2. Evolution de la densité minérale osseuse après bypass gastrique	12
2.3. Evolution des marqueurs biochimiques du remodelage osseux après bypass gastrique	16
2.4. Evolution du métabolisme phosphocalcique après bypass gastrique	20
2.5. Etudes interventionnelles	28
2.6. Conclusion	29
3. ETUDE LONGITUDINALE SUR 2 ANS D'UNE COHORTE DE 21 PATIENTS	30
3.1. Matériel et Méthodes	30
3.1.1. Patients	30
3.1.2. Méthodes	30
3.1.3. Mesures	32
3.1.4. Analyses statistiques	34
3.2. Résultats	35
3.2.1. Caractéristiques de la population	35
3.2.2. Evolution du métabolisme phosphocalcique après court-circuit gastrique	36

3.2.3. Evolution des marqueurs biochimiques du remodelage osseux	
après court-circuit gastrique	37
3.2.4. Evolution de la composition corporelle et de la densité minérale osseuse	
après court-circuit gastrique	39
3.2.5. Corrélations entre le métabolisme osseux, la composition corporelle et la densité minérale osseuse après court-circuit gastrique	42
3.3. Discussion	44
3.4. Conclusion	46
4. BIBLIOGRAPHIE	47
5. ANNEXES : REVUE DE LA LITTÉRATURE (VERSION ANGLAISE)	55

1. INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'obésité de l'adulte par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m². Sa prévalence mondiale a doublé entre 1980 et 2008. Elle concernait 502 millions d'individus en 2008, avec d'importantes disparités selon les pays [1]. L'obésité massive (IMC supérieur à 40 kg/m²) progresse le plus rapidement [2]. La gravité des répercussions de cette pandémie impose une réponse sociétale coordonnée [3]. La chirurgie bariatrique est le seul traitement efficace à long terme de l'obésité massive. Elle améliore, voir guérit les comorbidités associées à l'obésité massive. Elle diminue le risque de mortalité totale de près de 30 % sur 16 ans [4]. Le nombre total de chirurgie bariatrique dans le monde est passé de 146 000 à 340 000 par an entre 2003 et 2011. Ces chiffres sont en constante progression. La technique du bypass gastrique ou Roux-en-Y est l'intervention la plus réalisée dans le monde à ce jour [5]. Cette technique comporte une restriction drastique du volume gastrique avec une exclusion du fundus, de l'antrum et du duodénum. Le drainage biliaire et pancréatique se fait par une anse digestive d'environ 50 cm et transposée au pied d'une anse alimentaire de 80 à 150 cm. Ce court-circuit entraîne une maldigestion des macronutriments très modérée et une malabsorption qui touche particulièrement certains minéraux et micronutriments [6]. La composante neuro-hormonale assure l'efficacité du montage chirurgical [7]. Le bypass gastrique a une efficacité reconnue pour la réduction pondérale et l'amélioration du diabète de type 2. Toutefois, plusieurs observations isolées ont attiré l'attention sur le risque d'ostéomalacie et d'ostéoporose après bypass gastrique [8]. La diminution spectaculaire de la densité minérale osseuse au cours de l'année qui suit le bypass gastrique contraste avec l'absence apparente de risque de fracture à moyen terme chez les patients opérés. Dans une première partie, nous présenterons une revue de la littérature consacrée aux conséquences du bypass gastrique sur la santé osseuse. Puis, nous évaluerons

les modifications du métabolisme osseux et leurs corrélations au cours des deux premières années suivant un bypass gastrique dans une étude longitudinale rétrospective.

2. REVUE DE LA LITTERATURE

2.1. Risque fracturaire après bypass gastrique

Les risques d'ostéoporose et d'ostéomalacie clinique après bypass gastrique ont été signalés dès 1984 [8]. La compilation d'une dizaine d'observations a confirmé cette impression négative. Les événements musculo-squelettiques ont été rapportés 4 à 17 ans après la chirurgie bariatrique avec la prédominance de signes cliniques d'ostéomalacie [8-12]. Berarducci *et al.* ont rapporté 5 % de fractures à basse énergie au cours d'un suivi de 12 à 60 mois d'une cohorte de 167 patients d'âge moyen de 47 ans après bypass gastrique [13]. L'évolution du risque fracturaire à moyen terme après bypass gastrique a été étudiée par Lalmohamed *et al.* Ces auteurs ont publié les résultats d'une cohorte suivie pendant une durée moyenne de 2,2 ans [14]. Cette cohorte comportait 2 079 patients opérés d'une chirurgie bariatrique (âge moyen $44,6 \pm 11,1$ ans) et 10 442 patients témoins obèses appariés sur l'IMC et l'âge (âge moyen $44,9 \pm 11,2$ ans). Le risque relatif (RR) de fracture était de 0,89 (0,60 à 1,33 IC 95 %) pour l'ensemble des patients opérés. Le RR était minimal entre 25 et 60 mois. Au-delà de 60 mois de suivi, le RR atteignait 1,19. Cette augmentation n'était pas statistiquement significative mais pose clairement la question de l'existence d'un sur-risque fracturaire à long terme. Le type d'intervention de chirurgie bariatrique n'influait pas ce résultat. Les fractures ostéoporotiques et les fractures à haute énergie avaient des risques similaires. Le risque de fracture apparaissait lié à des facteurs de risque classiques: la prise d'anxiolytique, l'existence d'une maladie cérébrovasculaire et des antécédents de fractures prévalentes.

Au final, le bypass gastrique ne semble pas augmenter le risque de fracture ostéoporotique à moyen terme. Il semble même protecteur au cours des 5 premières années. A ce jour, aucune étude n'a évalué le risque fracturaire à long terme après bypass gastrique. On peut indirectement évaluer ce risque en considérant un score de risque fracturaire. Premaor *et al.* ont montré que l'algorithme FRAX peut être employé valablement chez la femme ménopausée obèse [15]. L'application du FRAX aux femmes ménopausées après bypass gastrique trouve un risque de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans à 3,1 % et un risque de fracture de hanche à 0,4 % [16]. Le risque fracturaire devient cliniquement décelable au-delà de 60 ans. Le caractère protecteur ou délétère de la chirurgie bariatrique vis-à-vis de ce risque devra être évalué sur des suivis de cohorte à long terme.

2.2. Evolution de la densité minérale osseuse après bypass gastrique

Le risque de fracture ostéoporotique peut être apprécié par deux paramètres biochimiques secondaires : la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et la mesure des marqueurs du remodelage osseux.

La DMO

Elle mesure la teneur en hydroxyapatites d'une pièce osseuse en projection surfacique. Les valeurs exprimées en g/cm^2 sont rattachées statistiquement à l'écart en déviation standard par rapport à la moyenne de la population jeune au pic de masse osseuse (T-score). Le T-score est associé au risque fracturaire pour la vie entière. Ce risque s'exprime cliniquement après l'âge de 60 ans.

Chez le sujet obèse

La DMO est volontiers élevée. Cette élévation prédomine au niveau du rachis lombaire en raison d'une arthrose diffuse. L'élévation de la DMO est également liée à la technique de

mesure. L'absorptiométrie biphotonique calcule la DMO en soustrayant l'atténuation des tissus mous de l'atténuation des tissus calcifiés. Les tissus mous fournissent le zéro de la mesure. Chez le sujet obèse, les tissus mous sont riches en graisses qui atténuent moins les rayons X que l'eau et le muscle. Le zéro de la méthode est donc plus faible. La DMO mesurée s'en trouve donc arithmétiquement augmentée. Les modifications de la composition corporelle au cours d'une perte de poids massive et rapide change la valeur du zéro de la densitométrie osseuse et peut donc expliquer en partie la diminution de la DMO au cours de l'amaigrissement [17].

Après bypass gastrique

L'impact du bypass gastrique sur la DMO a été analysé dans des études cas-témoins et des suivis longitudinaux de cohorte. Les études cas-témoins s'étendent de 1 à 10 ans après l'intervention. Elles posent des problèmes méthodologiques parfois rédhibitoires, particulièrement lorsque les patients et les témoins n'ont pas été appariés sur l'IMC ou la DMO préopératoires [18]. Dans l'étude de Goode *et al.*, la mesure de DMO de la colonne lombaire et du col fémoral a été faite 4 ans après bypass gastrique chez 44 patients et 65 témoins appariés sur l'IMC et l'âge [19]. La DMO lombaire était plus élevée chez les femmes opérées après la ménopause (+10,2% $p<0,05$). Le contenu minéral osseux (CMO) du col fémoral était plus bas chez les femmes ménopausées après bypass gastrique de 27% ($p<0,001$). Deux autres études ne trouvent pas de différence de DMO quelque soit le site de mesure 1 et 3,5 ans après chirurgie [20,21]. Les études comportant un suivi longitudinal des patients opérés ont une méthodologie plus robuste. Elles ont une durée limitée dans le temps atteignant au plus 3 ans de suivi. Le caractère massif de l'obésité ne permet pas de réaliser la DMO préopératoire sur des machines limitées à un poids maximal de 150 kg. En 2005, Johnson *et al.* suivent 226 patients opérés d'un bypass gastrique pendant 3 ans [22]. 91 d'entre eux n'ont eu qu'une mesure de la palette radiale. La DMO lombaire à 1 an diminue de

4,53 % (n=14, p<0,001). La DMO de la hanche à 1 an diminue de 9,27 % (n=22, p<0,001). La perte de la DMO de l'avant-bras est limitée à 0,55 % (p=0,03). Au-delà de la première année de suivi, les valeurs se stabilisent avec des variations non significatives d'année en année. Seules les valeurs de l'avant-bras montrent une diminution significative entre la première et la deuxième année. Dans une étude longitudinale de cohorte portant sur 59 patientes, Vilarrosa *et al.* ont montré une perte de DMO suivant un profil similaire : - 10,2 % au col fémoral et - 3,2 % au rachis lombaire au cours de la première année [16]. Cette perte osseuse précoce est maximale et significative. Les pertes constatées entre la première et la troisième année sont significatives au niveau de tous les sites quoique nettement plus lentes qu'au cours de la première année. La diminution de la DMO à 1 an est décrite dans 9 études (**Tableau 1**). Elles confirment toutes la précocité de la perte osseuse au niveau de la colonne lombaire et du col fémoral. La diminution du contenu minéral osseux du corps entier à 1 an est de - 3 à - 9,02 % [23,25]. Ceci démontre que la perte du tissu minéralisé touche de façon concomitante les compartiments osseux trabéculaire et cortical.

Les facteurs aggravants

Dans la population de femmes opérées d'un bypass gastrique, la perte de masse osseuse est un facteur de risque qui contribue à l'aggravation du risque fracturaire intrinsèque attaché à un âge plus élevé, à une ménopause non substituée et à une masse maigre initiale et finale plus basse [16]. Cette perte précoce de masse osseuse est multi-factorielle. Elle associe une diminution des contraintes mécaniques, des modifications hormonales digestives et adipocytaires. Néanmoins, une supplémentation vitamino-calcique à des doses physiologiques ne prévient pas totalement cette perte de masse osseuse.

Tableau 1 : Etudes longitudinales évaluant la densité minérale osseuse (DMO) après bypass gastrique

Auteurs, Année, Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Age en ans (moyenne ± écartype)	Durée de suivi (mois)	Supplémentation en calcium (mg/j) et en vitamine D (UI/j)	Variation de DMO (pourcentage ± écartype) après 9-12 mois selon le site, (p)	Variation de DMO (pourcentage ± écartype) après 24 mois ou 36 mois selon le site, (p)
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	prospective	15	?	9	≥1200 mg/j et ≥400-800 UI/j	Rachis lombaire : -3.3±2.6%, (p<0.01) Hanche : -7.8±4.8%, (p<0.001) Col fémoral : -5.1±7.1%, (p<0.01) Trochanter : -9.3±5.7%, (p<0.001) Corps entier : -1.6±2%, (p<0.05)	
Fleischer <i>et al</i> , 2008 [24]	prospective	23	20-64	12	si <50 ans : 1500 mg/j et 600 UI/j si >50 ans : 1800 mg/j et 800 UI/j	Hanche : -8%, (p<0.005) Col fémoral : -9.2%, (p<0.005) Rachis lombaire : (p=NS) Tiers distal du radius : (p=NS)	
Mahdy <i>et al</i> , 2008 [25]	prospective	70	35.03±8.88	12	1000 mg/j et 800 UI/j	Corps entier : -3.198%, (p=0.001)	
Carrasco <i>et al</i> , 2009 [26]	prospective	42	37.7±9.6	12	640-1000 mg/j et 400-800 UI/j	Corps entier : -3±2.1%, (p<0.001) Rachis lombaire : -7.4±6.8%, (p<0.001) Hanche : -10.5±5.6%, (p<0.001)	
Vilarrasa <i>et al</i> , 2009 [27]	prospective	62	45.3±8.9	12	1200 mg/j et 800 UI/j	Col fémoral : -10.2±5.7%, (p<0.005) Rachis lombaire : -3.2±4.4%, (p<0.005) Corps entier : (p=NS)	
Casagrande <i>et al</i> , 2012 [28]	prospective	22	37.2±9.6	12	500 mg/j et <100 UI/j	Rachis lombaire : -7.26%, (p<0,001) Col fémoral : - 8,78%, (p=0,003) Fémur : -8,59%, (p=0,001)	
Stein <i>et al</i> , 2013 [29]	prospective	14	45±10	12	si <50 ans : 1500 mg/j et 550-7143 UI/j si >50 ans : 1800 mg/j et 550-7143 UI/j	Hanche : -8.1±1.1%, (p<0.0001) Col fémoral : -7.9±1.5%, (p<0.003) Rachis lombaire : (p=NS) Tiers distal du radius : (p=NS)	
Von Mach <i>et al</i> , 2004 [30]	prospective	4	44.5±4.8	24	1000 mg/j et 800 UI/j		Après 24 mois : Corps entier : -3.5±1%, (p<0.05) Rachis : -12.8±3%, (p<0.05)
Johnson <i>et al</i> , 2005 [22]	prospective	226	Femmes : 38.6 Hommes : 43.4	36	500 mg/j et multivitamines 3/j	Avant-bras (n=91) : -0.55±2.43%, (p=0.03) Radius (n=23) : 1.85±4.06%, (p=0.008) Hanche (n=22) : -9.27±3.42%, (p<0.001) Rachis lombaire (n=14) : -4.53±3.83%, (p<0.001)	Après 24 mois : Avant-bras (n=31) : -3.62±3.56 %, (p<0.001) Radius (n=14) : 0.06±3.06%, (p=NS) Hanche (n=6) : -1.35±3.24 %, (p=NS) Rachis lombaire (n=6) : -0.32±2.42%, (p=NS) Après 36 mois : Tous sites : (p=NS)
Vilarrasa <i>et al</i> , 2011 [16]	prospective	59	46±8.2	36	1200 mg/j et 800 UI/j	Col fémoral : -10.2±5.7%, (p<0.05) Rachis lombaire : -3.2±4.4%, (p<0.05)	Après 36 mois : Col fémoral : -2.7±5.9% par rapport à 12 mois, (p<0.05) Rachis lombaire : -3.1±4.2% par rapport à 12 mois, (p<0.05)

2.3. Evolution des marqueurs biochimiques du remodelage osseux après bypass gastrique

Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont utilisés couramment en clinique afin d'évaluer l'impact des stress physique, métabolique et endocrinien sur la formation et la résorption osseuse. Les marqueurs de formation comportent l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines osseuses qui reflètent la minéralisation osseuse. Les marqueurs de résorption comportent les résidus du catabolisme du collagène dans le sang et/ou les urines (CTx, NTx, Pyridinoline, Déoxypyridinoline). Le bypass gastrique bouleverse rapidement des équilibres osseux installés progressivement. Les modifications des marqueurs de la formation et de la résorption osseuses accompagnent les changements brutaux de la DMO décrits précédemment. Les résultats des études cas-témoins et longitudinales sont résumés dans le **Tableau 2**. Les marqueurs de formation et de résorption sont significativement augmentés dès le troisième mois postopératoire. Ils continuent à augmenter après 6 et 12 mois. L'augmentation de la résorption osseuse est plus marquée que celle de la formation osseuse. A moyen terme, après 3 à 5 ans postopératoires, les marqueurs de la formation osseuse reviennent aux valeurs préopératoires. Seuls les marqueurs de résorption restent significativement augmentés. A 10 ans, Ott *et al.* confirment la normalisation de l'ostéocalcine mais trouvent une élévation des phosphatases alcalines totales qui pourrait être liée à l'installation d'un syndrome ostéomalacique [18]. Une supplémentation vitamino-calcique à des doses physiologiques ne prévient pas complètement ces altérations du remodelage osseux.

Tableau 2 : Etudes évaluant les marqueurs biochimiques du remodelage osseux après bypass gastrique

Auteurs, Année, Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Age en ans (moyenne ± écartype)	Durée de suivi (mois)	Supplémentation en calcium (mg/j) et en vitamine D (UI/j)	Variation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (pourcentage ± écartype) après 3 mois, (p)	Variation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (pourcentage ± écartype) après 6 mois, (p)	Variation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (pourcentage ± écartype) après 9-12 mois, (p)	Variation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (pourcentage ± écartype) après 18-24 mois ou 36 mois et plus (p)
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	Longitudinale prospective	15	?	9	≥1200 mg/j ≥400-800 UI/j	OC plasmatique : +20±37%, (p=NS) PALO plasmatiques : (p=NS) NTx urinaire : +174±168%, (p<0.01)		OC plasmatique : +24±50%, (p=NS) PALO plasmatiques : (p=NS) NTx urinaire : +319±187%, (p<0.001)	
Fleischer <i>et al</i> , 2008 [24]	Longitudinale prospective	23	20-64	12	si<50 ans : 1500 mg/j et 600 UI/j si >50 ans : 1800 mg/j et 800 UI/j	OC plasmatique : +18.2%, (p<0.01) NTx urinaire : +57%, (p<0.01)	OC plasmatique : +27.3%, (p<0.01) NTx urinaire : +86%, (p<0.01)	OC plasmatique : +39%, (p<0.01) NTx urinaire : +106%, (p<0.01)	
Riedt <i>et al</i> , 2006 [31]	Longitudinale prospective	21	43.9 ±10.4	6	1000 mg/j 800 UI/j		OC plasmatique : +45.2±29%, (p<0.0001) NTx plasmatique : +62.1±44.2%, (p<0.0001) PYD urinaire/24h : +163.9±234.8%, (p<0.0001) DPD urinaire/24h : +203.8±318.2%, (p=0.0099)		
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinale prospective	20	32.7 ±7.1	6	1500 mg/j 1200 UI/j		OC plasmatique : +58%, (p<0.0001) PALO plasmatiques : +15.5%, (p=0.04) NTx plasmatique : +82.7%, (p<0.0001)		
Mahdy <i>et al</i> , 2008 [25]	Longitudinale prospective	70	35.03 ±8.88	12	1000 mg/j 800 UI/j			PALO plasmatiques : (p=NS)	
Carlin <i>et al</i> , 2009 [33]	Longitudinale prospective	30	42.9 ±11.3	12	1500 mg/j 800 UI/j			PALO plasmatiques : +46.1%, (p<0.0001) NTx urinaire : +101.7%, (p<0.0001)	
Casagrande <i>et al</i> , 2012 [28]	Longitudinale prospective	22	37.2 ±9.6	12	500 mg/j <100 UI/j			PAL plasmatiques : (p=NS) NTx plasmatique : +132.9%, (p<0.001)	

Stein <i>et al</i> , 2013 [29]	Longitudinale prospective	14	45±10	12	si <50 ans : 1500 mg/j et 550-7143 UI/j si >50 ans : 1800 mg/j et 550-7143 UI/j			PALO plasmatiques : +20±7%, (p<0.02) CTx plasmatiques : +212±47%, (p<0.001)	
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	Cas-témoin	NO : 30 RYGB : 25	NO : 49±10 RYGB : 51±8	10.8±2.6	1200 mg/j 400-800 UI/j			OC plasmatique : +53% RYGB vs NO, (p<0.001) PALO plasmatiques : (p=NS) NTx urinaire : +288% RYGB vs NO, (p<0.001)	
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinale prospective	19	46.6±9	18	1500 mg/j 1200 UI/j				Après 18 mois : PALO plasmatiques : +28.8%, (p=0.0017) NTx plasmatique : +58.9%, (p<0.0001)
Von Mach <i>et al</i> , 2004 [30]	Cas-témoin	NO : 6 RYGB : 4	NO : 49±2.9 RYGB : 44.5 ±4.8	24	1000 mg/j 800 UI/j	OC plasmatique : (p=NS) DPD urinaire augmenté RYGB vs NO, (p<0.05)	OC plasmatique augmentée RYGB vs NO, (p<0.01) DPD urinaire : (p=NS)	OC plasmatique augmentée RYGB vs NO, (p<0.01) DPD urinaire augmenté RYGB vs NO, (p<0.05)	Après 24 mois : OC plasmatique augmentée RYGB vs NO, (p<0.01) DPD urinaire augmenté RYGB vs NO, (p<0.05)
Valderas <i>et al</i> , 2009 [20]	Cas-témoin	NO : 26 RYGB : 26	NO : 57.5 ±4.7 RYGB : 58 ±3.9	42±13	759 mg/j 176 UI/j				Après 36 mois et plus : PAL plasmatiques : (p=NS) CTx plasmatique : +65% RYGB vs NO, (p<0.01)
Goode <i>et al</i> , 2004 [19]	Cas-témoin	NO : 13 RYGB : 13	NO : 48±11 RYGB : 49±10	60	1200 mg/j 320 UI/j				Après 36 mois et plus : OC plasmatique : (p=NS) PYD urinaire : +150.7% RYGB vs NO, (p<0.001) DPD urinaire : +140% RYGB vs NO, (p<0.001)
Ott <i>et al</i> , 1992 [18]	Longitudinale rétrospective	14	45	120	?				Après 36 mois et plus : PAL plasmatiques augmentées (p=0.0001)

Ott <i>et al</i> , 1992 [18]	Cas-témoin	NO : 7 RYGB : 26	NO : 46 RYGB : 45	120	NO : Calcium : 1 patient multivitamines : 1 patient RYGB : Calcium : 8 patients Multivitamines : 10 patients				Après 36 mois et plus : OC plasmatique : (p=0.078) PAL plasmatiques : +38.6% RYGB vs NO, (p=0.018)
---------------------------------	------------	------------------------	-------------------------	-----	---	--	--	--	--

NS : non significatif. OC : Ostéocalcine. PALO : Phosphatases alcalines osseuses. PAL : Phosphatases alcalines. NTx : N-télopeptide du collagène de type I. CTx : C-télopeptide du collagène de type I. PYD : Pyridinoline. DPD : Déoxypyridinoline. NO : non opérés. RYGB : patients opérés d'un bypass gastrique.

2.4. Evolution du métabolisme phosphocalcique après bypass gastrique

Bilan calcique

Le bypass gastrique provoque une carence calcique significative. La restriction protéo-énergétique est accompagnée d'une restriction des apports calciques. L'anse alimentaire court-circuite le duodénum et le jéjunum proximal qui assurent l'absorption calcique la plus efficace. Néanmoins, la diminution de la solubilisation par perte d'acidité gastrique est sans doute le principal mécanisme. La mesure de l'absorption du calcium par une technique isotopique au calcium ^{43} montre une diminution d'un tiers de l'absorption digestive du calcium lorsque l'anse alimentaire est comprise entre 75 et 150 cm [31]. Dans cette étude, les taux de 17β œstradiol plasmatiques semblent être un facteur déterminant de l'absorption du calcium.

Les variations de la calcémie plasmatique à moyen terme ont été évaluées dans des études longitudinales de cohorte ou des études cas-témoins (**Tableau 3**). La baisse de la calcémie plasmatique est inexistante ou modérée mais n'est jamais cliniquement significative, en dehors des cas d'ostéomalacie avérés [18]. Dans l'ensemble des études longitudinales, la prévalence d'hypocalcémie varie entre 0 et 4 % [22,33,35,36,38,41,44,50-52]. Le paramètre biologique le plus sensible est la calciurie des 24 heures. Toutes les études montrent une diminution importante et significative de la calciurie des 24 heures 6 mois après l'intervention [24,31]. La calciurie tend à se normaliser au bout d'un an [23-25,28].

25 hydroxy-vitamine D

La carence en vitamine D revêt un caractère pandémique dans les populations développées de l'hémisphère nord. Elle est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire qui apparaît pour des taux plasmatiques de 25 hydroxy-vitamine D inférieurs à 30 ng/mL [53]. Cette carence est plus marquée chez les patients en attente de chirurgie bariatrique [54]. Les taux plasmatiques

de 25 hydroxy-vitamine D sont négativement corrélés à l'IMC et à la masse grasse [55]. Des taux plasmatiques inférieurs à 4 ng/mL sont fréquemment retrouvés chez les sujets obèses massifs. Ces valeurs s'expliquent par une anhélie relative, une carence d'apports alimentaires et un stockage périphérique accru de cette vitamine lipophile [56]. Le bypass gastrique s'accompagne d'une malabsorption des vitamines liposolubles et majore la carence d'apports alimentaires en vitamine D. 4 semaines après bypass gastrique, l'absorption de la vitamine D est diminuée d'un quart [57]. Une seule étude réalisée après bypass gastrique sans supplémentation en vitamine D montre une augmentation des taux plasmatiques à 1 mois de l'intervention puis une diminution progressive pendant les 2 ans suivants [47]. Ce résultat semble montrer la combinaison du relargage initial de vitamine D stockée au niveau de la graisse périphérique puis l'effet de la carence nutritionnelle progressive. Les effets biologiques d'une supplémentation physiologique en vitamine D de 400 à 1200 UI/j ont été rapportés dans 27 études (5 études cas-témoins, 22 études longitudinales d'une durée inférieure ou égale à 3 ans). L'ensemble de ces travaux sauf 3 montre l'incapacité d'une supplémentation physiologique à normaliser les taux plasmatiques de vitamine D (**Tableau 3**). Une supplémentation de 150 000 à 200 000 UI de vitamine D par mois est efficace [33,37,46]. Le cholécalciférol (vitamine D₃) a une puissance physiologique supérieure à l'ergocalciférol (vitamine D₂) mais les avantages de la vitamine D₃ en pratique clinique sont discutables [58]. La gravité de la carence en vitamine D est associée à 3 facteurs de risque : l'existence d'un déficit préopératoire en vitamine D, une couleur de peau noire, une anse alimentaire longue [38]. Une longueur de l'anse alimentaire supérieure à 100 cm est rapportée par Johnson *et al.* [59] alors qu'un seuil de 165 cm est proposé par Jin *et al.* [36]. L'interprétation de ces données doit être prudente car les connaissances au-delà de 3 ans sont inexistantes et que l'observance vis-à-vis de la supplémentation vitamino-calcique à long terme diminue avec le temps.

Parathormone

La parathormone est étroitement associée au métabolisme du calcium et de la vitamine D. Son taux plasmatique est également influencé par les taux de leptine circulante. Une hyperparathyroïdie secondaire modérée est rapportée dans la plupart des études (**Tableau 3**). Elle touche 17 à 43% des patients. Cette hyperparathyroïdie résiste à la supplémentation vitamino-calcique et à la perte pondérale. L'hyperparathyroïdie secondaire est maximale au cours des 3 premiers mois et renforce l'hypothèse de l'importance de la carence d'apports calciques dans ce phénomène multifactoriel [24,36].

Tableau 3 : Etudes évaluant les marqueurs anthropométriques et du métabolisme phosphocalcique après bypass gastrique

Auteurs, Année, Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Age en ans (moyenne ± écartype)	IMC (kg/m ²) (moyenne ± écartype)	Durée de suivi (mois)	Longueur de l'anse alimentaire (cm)	Perte de poids (kg) ou diminution de l'IMC (%) (moyenne ± écartype)	Supplémentation en calcium (mg/j) et en vitamine D (UI/j)	Variation de calcémie (pourcentage ± écartype), (p), Calcémie moyenne postopératoire (M, mg/dL), Prévalence hypocalcémie (P, %) Variation de calciurie des 24 heures (pourcentage ± écartype), (p)	Variation de 25-OH Vitamine D plasmatique (pourcentage ± écartype), (p), Valeur moyenne postopératoire (M, ng/mL)	Variation de PTH Plasmatique (pourcentage ± écartype), (p), Valeur moyenne postopératoire (M, pg/mL) Prévalence hyperparathyroïdie secondaire (P, %)
Riedt <i>et al</i> , 2006 [31]	Longitudinale prospective	21	43.9±10.4	52.7 ±8.3	6	75-150	38.5±8 kg	1000 mg/j 800 UI/j	calciurie des 24 heures : -39.3±38.5%, (p<0.0001)	+23.6±68.9%, (p=NS) M : 28.6±14.3	+3.4±45%, (p=NS) M : 77.2±28.3 P : 71% si PTH>65
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinale prospective	20	32.7±7.1	50.2 ±8.4	6	100	femmes : 33.1±7.4% hommes : 32.3±5%	1500 mg/j 1200 UI/j	0%, (p=NS) M : 9.4±0.4	+68.1%, (p<0.0001) M : 26.9±10.6	-9.2%, (p=NS) M : 30.5±7.5
Coupaye <i>et al</i> , 2013 [34]	Longitudinale prospective	202	40.5±10.3	45.9 ±6.5	6	150	30.7±8.1 kg	125 mg/j 500 UI/j	+1.8%, (p<0.0001) M : 9.14	+70.1%, (p<0.0001) M : 22.8±11.3	-9.7%, (p=NS) M : 43.9±22.8 P : 17% si PTH>65
Goode <i>et al</i> , 2004 [19]	Longitudinale prospective	RYGB : 13 60 mois avant	49±10	34.2±7	6	?	30±10%	1200 mg/j 320 UI/j	(p=NS)	+13.5%, (p<0.001) M : 30.6	-10.8%, (p=NS) M : 86.6
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	Longitudinale prospective	15	?	48±6	9	75-150	36 kg	1200 mg/j 400-800 UI/j	3 mois : 0%, (p=NS) M : 9.1±0.4 calciurie des 24 heures : -41%, (p<0.05) 9 mois : 0%, (p=NS) M : 9.1±0.3 calciurie des 24 heures : (p=NS)	3 mois : +30.2%, (p=NS) M : 25±10.1 9 mois : +15.1%, (p=NS) M : 22.1±11.7	3 mois : -11.6%, (p=NS) M : 61±21 9 mois : -14.5%, (p=NS) M : 59±30
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	Cas-témoin	NO : 30 RYGB : 25	NO : 49±10 RYGB : 51±8	NO : 48±7 RYGB : 32±5	10.8 ±2.6	75-150	?	1200 mg/j 400-800 UI/j	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.1±0.4 calciurie des 24 heures : RYGB vs NO, (p=NS)	RYGB vs NO, (p=NS) M : 22±7	RYGB vs NO, (p=NS) M : 67±26
Carlin <i>et al</i> , 2006 [35]	Longitudinale prospective	108	46±9	47±5	12	100-150	43 kg	1500 mg/j 800 UI/j	-1.7%, (p=0.001) M : 9.55±0.3 P : 0%	+18.7%, (p=0.004) M : 24.1±10	-1.3%, (p=NS) M : 76±41 P : 39% si PTH>75
Jin <i>et al</i> , 2007 [36]	Longitudinale rétrospective	140	44.7±0.8	49.2 ±0.7	12	75-165	?	1000 mg/j 400-800 UI/j	-1.1%, (p=NS) M : 9.2±0.05 P : 0%	-0.4%, (p=NS) M : 26.4±1.6	+46.6%, (p=0.0174) M : 43.1±3.3 P : 20% si PTH>53

Nelson <i>et al</i> , 2007 [37]	Longitudinale rétrospective	55	43.8±10.7	51.8 ±9.8	12	?	50.1±16.5 kg	≥ 1000 mg/j 710 UI/j		+36.1%, (p<0.001) M : 34.2	
Fleischer <i>et al</i> , 2008 [24]	Longitudinale prospective	23	20-64	47±1.3	12	150	45±2 kg	si <50 ans : 1500 mg/j et 600 UI/j si >50 ans : 1800 mg/j et 800 UI/j	3 mois : 0%, (p=NS) M : 9.6±0.04 calciurie des 24 heures : -42.8%, (p<0.01) 6 mois : -1%, (p=NS) M : 9.5±0.05 calciurie des 24 heures : -30.4%, (p<0.01) 12 mois : -1%, (NS) M : 9.5±0.06 calciurie des 24 heures : (p=NS)	3 mois : +9.9%, (p=NS) M : 25.6±1.8 6 mois : +9.9%, (p=NS) M : 25.6±1.4 12 mois : +10.7%, (p=NS) M : 25.8±1.8	3 mois : +16.3%, (p<0.01) M : 50±5 6 mois : -2.3%, (p=NS) M : 42±5 12 mois : 0%, (p=NS) M : 43±3
Mahdy <i>et al</i> , 2008 [25]	Longitudinale prospective	70	35.03 ±8.88	48.06 ±7.3	12	?	42.5 kg	1000 mg/j 800 UI/j	-1.6%, (p=NS) M : 9.06±0.38 calciurie des 24 heures : -0.7%, (p=NS)	+5.5%, (p=NS) M : 21.05±2.81	+6.4%, (p=NS) M : 63.7±4.12
Vilarrasa <i>et al</i> , 2009 [27]	Longitudinale prospective	62	45.3±8.9	43.9 ±4.2	12	?	34.7±7.2%	1200 mg/j 800 UI/j	+13%, (p<0.005) M : 10.4	+6%, (p=NS) M : 23.3	+14.9%, (p=NS) M : 51.4
Carlin <i>et al</i> , 2009 [33]	Longitudinale prospective	30	42.9±11.3	50.9 ±6.6	12	100	47.2 kg	1500 mg/j 800 UI/j	-2.1%, (p=NS) M : 9.2±1.3 P : 0%	-17.8%, (p=NS) M : 15.2±7.5	+2.7%, (p=NS) M : 74.3±26.9
Jin <i>et al</i> , 2009 [38]	Longitudinale rétrospective	145	44±10	49.5	12	75-165	?	1000 mg/j 400-800 UI/j	-2.4%, (p<0.001) M : 9.16±0.4 P : 4%	-2.7%, (p=NS) M : 25	+59.6%, (p<0.001) M : 43.9 P : 26% si PTH>53
Aasheim <i>et al</i> , 2009 [39]	Longitudinale prospective	31	35±7	54.8 ±3.2	12	150	29.7%	1000 mg/j 400 UI/j	(p=NS)	Augmentation (p<0.001) M : <30	(p=NS)
Signori <i>et al</i> , 2010 [40]	Longitudinale rétrospective	123	46.6±10.4	49.9±8	12	100-150	46 kg	1200-1500 mg/j 1200-2000 UI/j	-1.8%, (p=0.02) M : 10.9±9.4	+30.8%, (p<0.001) M : 29.7±14.1	M : 61.3±49.2 P : 33.3% si PTH>62
Flores <i>et al</i> , 2010 [41]	Longitudinale prospective	222	44.1±10.2	46.4 ±4.9	12	?	?	1200 mg/j 800 UI/j si PTH>70	+2.1%, (p=0.001) M : 9.5±0.4 P : 0%	+18.4%, (p=0.001) M : 25.2	-12.8%, (p=0.001) M : 57.2±19 P : 30 % si PTH>70
Pramyothin <i>et al</i> , 2011 [42]	Longitudinale prospective	17	47.8±13.5	48.7 ±8.1	12	100	54.8 kg	2500 UI/j		+13.4%, (p=NS) M : 26.2±5.36	
Casagrande <i>et al</i> , 2012 [28]	Longitudinale prospective	22	37.2±9.6	44.4±5	12	150	43.3 kg	500 mg/j <100 UI/j	-1.1%, (p=NS) M : 9.2±0.4 calciurie des 24 heures : -6.6%, (p=NS)	+34.2%, (p=NS) M : 15.7	+37.8%, (p=0.026) M : 62.7±28.9

Stein <i>et al</i> , 2013 [29]	Longitudinale prospective	14	45±10	44±5	12	150	30±8%	si <50 ans : 1500 mg/j et 550-7143 UI/j si >50 ans : 1800 mg/j et 550-7143 UI/j	-2.3±1.1%, (p=NS)	(p=NS)	+32±12%, (p<0.04)
Beckman LM <i>et al</i> , 2013 [43]	Longitudinale prospective	20	48±2	48±1	12	150	45±1 kg	? mg/j 229-760 UI/j		+52.6%, (p<0.001) M : 29±2	
Gomez <i>et al</i> , 2009 [21]	Cas-témoin	NO : 25 RYGB : 41	NO : 48±7.6 RYGB : 46±9.2	NO : 44.5±3.6 RYGB : 31±5.1	12	?	?	1200 mg/j Multivitamines 1/j	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.46	RYGB vs NO, (p=NS) M : 19.9	+36.7% RYGB vs NO, (p=0.027) M : 58.6
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinale prospective	19	46.6±9	47.2±6.6	18	100	femmes : 41.3±5.4% hommes : 40.4±9.7%	1500 mg/j 1200 UI/j	-6.1%, (p=0.03) M : 9.2±0.6	+44.6%, (p<0.0001) M : 25.6±6.8	+24.8%, (p=NS) M : 45.3±16.1
Avgerinos <i>et al</i> , 2007 [44]	Longitudinale rétrospective	444	39.5	?	24	50	?	1200 mg/j 800 UI/j	(p=NS) P : 0%		P : 43% si PTH>55
DiGiorgi <i>et al</i> , 2008 [45]	Longitudinale rétrospective	403	41	49.5±8.7	24	?	?	1200 mg/j 800-1200 UI/j	3 mois : -2.2%, (p=NS) M : 9±0.8 6 mois : -1.1%, (p=NS) M : 9.1±0.4 12 mois : -2.2%, (p=NS) M : 9±0.4 24 mois : -2.2%, (p=NS) M : 9±0.3	3 mois : +52.9%, (p=NS) M : 26±10 6 mois : +41.2%, (p<0.05) M : 24±11 12 mois : +47%, (p<0.05) M : 25±12 24 mois : +41.2%, (p=NS) M : 24±12	3 mois : +13.9%, (p=NS) M : 49±22 6 mois : +16.3%, (p=NS) M : 50±27 12 mois : +25.6%, (p=NS) M : 54±20 24 mois : +65.1%, (p=NS) M : 71±60
Goldner <i>et al</i> , 2009 [46]	Longitudinale prospective	13	48.2±11.8	52.5±9	24	50-100 ou 101-150	6 mois : 36.4±9.6 kg 12 mois : 52.2±18 kg 24 mois : 53.4±17.8 kg	2000 mg/j 800 UI/j	6 mois : +2.2%, (p=NS) 12 mois : +5.3%, (p=NS) 24 mois : +1.3%, (p=NS)	6 mois : +28.2%, (p=0.04) 12 mois : +57.5%, (p=NS) 24 mois : +123.8%, (p=NS)	6 mois : -35.1%, (p=NS) 12 mois : -19.3%, (p=NS) 24 mois : -23.8%, (p=NS)

Lin <i>et al</i> , 2011 [47]	Longitudinale prospective	10	33.8±1.7	48±0.9	24	?	34.9%	? mg/j < 200 UI/j		1 mois : +20.5%, (p=0.004) M : 30.8 6mois : +6.1%, (p=NS) M : 27.1 24 mois : -19.9%, (p=NS) M : 20.4	
Johnson <i>et al</i> , 2005 [22]	Longitudinale prospective	226	Femmes : 38.6 Hommes : 43.4	50.5	36	?	?	500 mg/j Multivitamine 3/j	1 an : -6.1%, (p=NS) M : 9.2 2 ans : -10.2%, (p=NS) M : 8.8 P: 0.44%	1 an : +35.9%, (p=NS) M : 34.4 2 ans : +39.9%, (p=NS) M : 35.4	1 an : +5.7%, (p=NS) M : 63.1 2 ans : +8.4%, (p=NS) M : 64.7
Sanchez-Hernandez <i>et al</i> , 2005 [48]	Longitudinale prospective	64	45±10.9	48.2 ±0.9	36	60	35.9±1.4 kg	0 mg/j 0 UI/j à 3 ans	0%, (p=NS) M : 9.6	+29.2%, (p= 0.003) M : 13.6	-43%, (p=0.001) M : 62.8
Vilarrasa <i>et al</i> , 2011 [16]	Longitudinale prospective	59	46±8.2	43.9 ±4.2	36	?	30.1%	1200 mg/j 800 UI/j	1 an : +2.6%, (p<0.05) M : 9.46 3 ans : -2.5%, (p<0.05 par rapport aux valeurs à 12 mois) M : 9.22	1 an : +6%, (p=NS) M : 23.4 3 ans : -35.3%, (p<0.05 par rapport aux valeurs à 12 mois) M : 15.1	1 an : +14.9%, (p=NS) M : 51.43 3 ans : +49.1%, (p<0.05 par rapport aux valeurs à 12 mois) M : 76.67
Ybarra <i>et al</i> , 2005 [49]	Cas-témoin	NO : 80 RYGB : 64	NO : 44±4.6 RYGB : 42±4.5	NO : 43.7 ±7.7 RYGB : 37.4±9	36	?	43.2±7.5 kg	0 mg/j 0 UI/j au moment de l'étude	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.58	RYGB vs NO, (p=NS) M : 13.5	RYGB vs NO, (p=NS) M : 86.67
Valderas <i>et al</i> , 2009 [20]	Cas-témoin	NO : 26 RYGB : 26	NO : 57.5±4.7 RYGB : 58±3.9	NO : 29.2 ±4.1 RYGB : 29.5 ±3.8	42±13	150	32.3%	759 mg/j 176 UI/j	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.4±0.4	RYGB vs NO, (p=NS) M : 18.8±7.6	+27.7% RYGB vs NO, (p<0.05) M : 68.3±35 P : 35 % RYGB si PTH >67
Goode <i>et al</i> , 2004 [19]	Cas-témoin	NO : 13 RYGB : 13	NO : 48±11 RYGB : 49±10	NO : 33.3±7 RYGB : 34.2±7	60	?	30±10%	1200 mg/j 320 UI/j	RYGB vs NO,(p=NS)	RYGB vs NO, (p=NS) M : 27 6 mois : RYGB vs NO, (p=NS) M : 30.6	+200% RYGB vs NO, (p<0.001) M : 97.1 6 mois : +184.4% RYGB vs NO, (p<0.001) M : 86.7

Ott <i>et al</i> , 1992 [18]	Cas-témoin	NO : 7 RYGB : 26	NO : 46 RYGB : 45	?	120	?	NO : 9.8 kg RYGB : 41.2 kg	NO : Calcium : 1 patient multivitamines : 1 patient RYGB : Calcium : 8 patients Multivitamines : 10 patients	-6.5% RYGB vs NO, (p=0.002) M : 8.6	-32.3% RYGB vs NO, (p=0.008) M : 24.3±1.6	RYGB vs NO, (p=NS)
---------------------------------	------------	---------------------	----------------------	---	-----	---	-------------------------------	---	---	--	--------------------

NS : non significatif. NO : non opérés. RYGB : patients opérés d'un bypass gastrique.

2.5. Etudes interventionnelles

L'ensemble des modifications du tissu osseux et du métabolisme phosphocalcique décrites ci-dessus est lié à la restriction protéo-énergétique des apports alimentaires, à la malabsorption qui affecte les vitamines liposolubles et le calcium, et à l'altération de la régulation des adipokines et des hormones digestives. Les études d'intervention restent parcellaires et se limitent à des durées inférieures ou égales à 3 ans. Une supplémentation calcique de 500 à 1500 mg/j empêche l'apparition d'hypocalcémies significatives. Le citrate de calcium est mieux absorbé que le carbonate de calcium en l'absence d'acidité gastrique [60]. Un apport de vitamine D compris entre 150 000 et 200 000 UI par mois permet de normaliser les taux plasmatiques de 25 hydroxy-vitamine D [33,46]. La supplémentation même à des doses supra-physiologiques ne permet pas de corriger totalement l'hyperparathyroïdie secondaire [33,46]. Dans une étude d'intervention d'un an, Carlin *et al.* ont comparé les effets d'une supplémentation vitamino-calcique physiologique avec les effets de cette dose physiologique associée à une ampoule de 50 000 UI de vitamine D par semaine. Dans le groupe recevant 50 000 UI par semaine, la perte de masse osseuse au niveau de la hanche a été réduite d'un tiers avec une diminution significative de la prévalence de l'hypertension artérielle [33]. Le manque d'études d'intervention contrôlées et le faible recul sur les conséquences osseuses du bypass gastrique fait prévaloir la prudence et la raison dans le suivi des patients opérés.

2.6. Conclusion

Le bypass gastrique active le remodelage osseux et provoque une perte de masse osseuse très significative au cours de la première année postopératoire. Pourtant, sur le plan clinique, la supplémentation vitamino-calcique permet de stabiliser la situation à moindre coût. Le risque fracturaire n'apparaît pas augmenté au bout de 7 ans. Il devra être évalué lorsque les premiers patients entreront dans la période de risque ostéoporotique maximal au-delà de 60 ans. Des suivis cliniques et biologiques sont indispensables aux 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème} et 24^{ème} mois postopératoires puis annuellement [61]. La qualité du résultat à long terme dépend de l'éducation thérapeutique du patient [62]. Un apport de 1000 mg de calcium par jour et d'une ampoule de 100 000 UI de vitamine D par mois sont une base de départ qui sera adaptée en fonction de l'évolution de la calcémie, de la parathormone, de la vitamine D et de la DMO. Au-delà de 5 ans et en l'absence d'événement clinique intercurrent, l'évaluation du risque osseux sera celle de toute personne qui avance en âge avec un facteur de risque supplémentaire lié à la chirurgie bariatrique. Le médecin et son patient doivent être avertis de la valeur sémiologique de la fracture incidente. La première fracture a une valeur de fracture sentinelle qui annonce l'entrée dans la cascade fracturaire et doit déclencher une prise en charge raisonnée et adaptée.

3. ETUDE LONGITUDINALE SUR 2 ANS D'UNE COHORTE DE 21 PATIENTS

3.1. Matériel et Méthodes

3.1.1. Patients

Nous avons examiné rétrospectivement les données de 21 patients obèses opérés d'un court-circuit gastrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Brabois de Nancy entre Janvier 2010 et Juin 2011. Tous les patients opérés répondaient aux critères NIH (National Institutes of Health) de chirurgie bariatrique et étaient âgés de 18 à 65 ans. Les patients inclus avaient bénéficié d'une mesure préopératoire de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X (poids maximal préopératoire de 125 kg). Un suivi d'au moins 2 ans dans le service de Diabétologie, Maladies métaboliques, Nutrition du CHU Brabois de Nancy était nécessaire. Nous avons exclu les patients qui présentaient un facteur confondant interférant avec le métabolisme osseux (insuffisance rénale chronique avec clairance MDRD inférieure à 60 mL/min, insuffisance hépatique, hyperparathyroïdie primaire, sarcoïdose ou autre granulomatose, maladie métabolique osseuse, dysthyroïdie déséquilibrée, tabagisme actif, éthylisme chronique, traitements par corticoïdes, œstrogénothérapie substitutive, bisphosphonates, anticonvulsivants, diurétiques, lithium). Deux chirurgiens expérimentés de notre centre ont réalisé toutes les interventions de court-circuit gastrique avec une anse alimentaire comprise entre 100 à 150 cm.

3.1.2. Méthodes

Tous les patients étaient évalués avant la chirurgie, à 3, 6, 12, 18 et 24 mois après court-circuit gastrique. A chaque consultation, les informations démographiques, les antécédents médicaux, les traitements et les données anthropométriques (poids, taille, IMC) étaient recueillis. Lors de chaque visite, les taux plasmatiques de calcium total, d'albumine, de phosphore, de créatinine, de transaminases hépatiques et de phosphatases alcalines totales

étaient mesurés. La 25 hydroxy-vitamine D plasmatique était dosée en préopératoire, puis tous les 6 mois au cours du suivi postopératoire. Les taux plasmatiques de parathormone (PTH) étaient déterminés tous les 6 mois en postopératoire. L'ostéocalcine plasmatique et la calciurie des 24 heures étaient mesurés à 12 et 24 mois ou à 18 et 30 mois après l'intervention. Tous les dosages biologiques, à l'exception de la calciurie des 24 heures, étaient effectués dans le laboratoire de notre centre. Un taux plasmatique de 25 hydroxy-vitamine D inférieur à 20 ng/mL était considéré comme déficient ; entre 20 et 30 ng/mL comme insuffisant. Une hyperparathyroïdie secondaire était définie par une concentration plasmatique de PTH intacte supérieure à 88 pg/mL ou de PTH 1-84 supérieure à 36,8 pg/mL. Les déficits préopératoires en vitamine D étaient systématiquement supplémentés par 100 000 UI de cholécalciférol (Uvedose®) tous les mois pendant 3 mois. Après l'intervention, une supplémentation systématique par Azinc Optimal® 1 comprimé par jour (60 mg de calcium et 100 UI de cholécalciférol) était instaurée. Nous recommandions également une consommation d'au moins 3 produits laitiers quotidiens. En cas de déficit postopératoire en vitamine D, nous renforçons la supplémentation systématique par 100 000 UI de cholécalciférol (Uvedose®) tous les mois pendant 3 mois. La fréquence de la supplémentation en vitamine D était ensuite adaptée aux taux plasmatiques de 25 hydroxy-vitamine D. La découverte d'une hyperparathyroïdie secondaire entraînait un renforcement des apports calciques alimentaires par carbonate de calcium (500 à 1000 mg/j). Nous avons également évalué par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) la masse grasse totale (MG), la masse maigre totale (MM), la densité minérale osseuse (DMO) du corps entier, du rachis total, du bassin et le contenu minéral osseux (CMO) du corps entier, avant la chirurgie, à 12 et 24 mois ou à 18 et 30 mois en postopératoire. Les DMO du col fémoral total et du rachis lombaire étaient seulement mesurées à 12 et 24 mois ou à 18 et 30 mois après l'intervention.

3.1.3. Mesures

Lors de chaque consultation, le poids et la taille étaient mesurés. L'IMC était calculé par le rapport du poids (kg) sur la taille au carré (m²) et arrondi au dixième le plus proche. Les mesures plasmatiques de calcium total, d'albumine, de phosphore, de créatinine, de transaminases hépatiques et de phosphatases alcalines totales étaient réalisées par un automate (AU 2700 Beckman Coulter). La calcémie totale était corrigée par l'albuminémie à l'aide de la formule suivante :

calcémie corrigée (mmol/L) = calcémie totale (mmol/L) - 0,02 (albuminémie (g/L) + 1 - 40).

La 25 hydroxy-vitamine D était dosée sur sérum par immunoessai utilisant une technique par compétition et par chimioluminescence (réactif DiaSorin, Stillwater, MN, USA) (coefficient de variation intra-essai <8%, inter-essai ≤12%). Avant Juin 2012, la PTH intacte 2^{ème} génération était déterminée sur sérum par immunoessai utilisant une technique sandwich par chimioluminescence (réactif Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) (coefficient de variation intra-essai <3%, inter-essai <6%). Après Juin 2012, la PTH 1-84 était mesurée sur sérum par immunoessai utilisant une technique sandwich par chimioluminescence (réactif DiaSorin, Stillwater, MN, USA) (coefficient de variation intra-essai <5%, inter-essai <6%). La proportion de fragments de PTH non-(1-84) détectée par le dosage de 2^{ème} génération est inconnue chez les patients obèses. Des calculs de corrélations entre les valeurs de PTH issues des 2 techniques de dosage étaient impossibles. Le suivi évolutif des valeurs de PTH au cours du temps ne pouvait être réalisé. L'ostéocalcine plasmatique était dosée par immunofluorescence (réactif B.R.A.H.M.S KRYPTOR, Hennigsdorf, Germany) (coefficient de variation intra-essai <3%, inter-essai <7%). Toutes les DEXA préopératoires étaient effectuées avec Lunar Prodigy DF+ 14844 GE Healthcare. Pour 12 patients, les DEXA après l'intervention étaient réalisées avec le même appareil (Lunar iDXA ME+ 200665 GE

Healthcare) (erreurs de reproductibilité < 1,3%). La conservation de calibrations identiques entre différents modèles d'un même fabricant permettait de comparer directement les mesures issues des 2 modèles Lunar. Pour 9 patients, les DEXA postopératoires étaient déterminées avec des appareils différents (Lunar iDXA ME+ 200665 GE Healthcare, ou Hologic QDR 4500 A S/N 45328, ou Hologic Discovery A S/N 83097). Les mesures du col fémoral total et du rachis lombaire issues des modèles Hologic étaient converties dans le système Lunar à l'aide des équations de standardisation universelle [63,64] :

$$\text{sDMO rachis lombaire} = 1,0550 \times (\text{DMO Hologic} - 0,972) + 1,0436$$

$$\text{sDMO rachis lombaire} = 0,9683 \times (\text{DMO Lunar} - 1,100) + 1,0436$$

$$\text{sDMO col fémoral total} = (1,087 \times \text{DMO Hologic} + 0,019)$$

$$\text{sDMO col fémoral total} = (0,939 \times \text{DMO Lunar} - 0,023)$$

Les DMO, CMO et MG du corps entier issues des modèles Hologic étaient converties dans le système Lunar à l'aide des équations de corrélation suivantes [65] :

$$\text{DMO corps entier Lunar} = 0,120 + 0,914 \times \text{DMO Hologic}$$

$$\text{CMO corps entier Lunar} = - 135,22 + 1,220 \times \text{CMO Hologic}$$

$$\text{MG (\%) corps entier Lunar} = - 4,706 + 1,276 \times \text{MG (\%) Hologic}$$

3.1.4. Analyses statistiques

Tous les résultats étaient exprimés en valeurs moyennes $\pm$ déviation standard. Les différences au cours du temps étaient analysées par un test de Student. Les relations entre le métabolisme osseux, la composition corporelle et la densité minérale osseuse après court-circuit gastrique étaient évaluées par des coefficients de corrélation de Pearson. Tous les tests statistiques étaient considérés comme significatifs en cas de p inférieur à 0,05. Les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel SAS 9.3. (SAS Institute Inc, Cary, NC).

3.2. Résultats

3.2.1. Caractéristiques de la population

Le **Tableau 4** résume les caractéristiques initiales des 21 patients obèses opérés d'un court-circuit gastrique. Notre population était composée de 18 femmes (85,7%) et de 3 hommes (14,3%). L'âge moyen était de $42,8 \pm 7,9$ ans. L'IMC et le poids moyens préopératoires étaient respectivement de $40,7 \pm 4,3$ kg/m² et de $108,6 \pm 9,1$ kg. 90,5% de la population était d'origine ethnique blanche. 4 patientes étaient ménopausées avec une durée moyenne de ménopause de $4,3 \pm 3,1$ ans. Une patiente présentait un antécédent d'anneau gastrique retiré 9 mois avant le court-circuit gastrique. L'anse alimentaire du montage chirurgical mesurait entre 100 et 120 cm chez 11 patients (52,4%) et 150 cm chez 10 patients (47,6%).

Tableau 4 : Caractéristiques initiales de la population (n=21)

Variables		Effectif	Pourcentage (%)	Moyenne	Déviati on standard
Age (ans)		21		42,8	7,9
Sexe					
	Femme	18	85,7		
	Homme	3	14,3		
Poids préopératoire (kg)		21		108,6	9,1
IMC préopératoire (kg/m ²)		21		40,7	4,3
Ethnie					
	Blanc	19	90,5		
	Noir	1	4,75		
	Maghreb	1	4,75		
Ménopause					
	Non	17	81		
	Oui	4	19		
Durée ménopause (ans)		3		4,3	3,1
Anneau gastrique					
	Non	20	95,2		
	Oui	1	4,8		
Anse alimentaire (cm)					
	100-120	11	52,4		
	150	10	47,6		

3.2.2. Evolution du métabolisme phosphocalcique après court-circuit gastrique

Le poids était significativement réduit de 34 kg (31,3%, $p<0,0001$) à 12 mois postopératoire et de 33,6 kg (30,9%, $p<0,0001$) à 24 mois (**Tableau 5**). L'IMC était significativement diminué de $12,8 \text{ kg/m}^2$ (31,4%, $p<0,0001$) 12 mois après l'intervention et de $12,6 \text{ kg/m}^2$ (30,9%, $p<0,0001$) 24 mois après la chirurgie. La calcémie corrigée n'était pas significativement modifiée après court-circuit gastrique ($p=0,53$). Au cours des 24 mois de suivi, 3 patients ont présenté une hypocalcémie modérée d'une valeur moyenne de $86,8 \pm 1,5 \text{ mg/L}$. 12 mois après l'intervention, la calciurie des 24 heures était basse à $145,1 \pm 61,3 \text{ mg/j}$ ($n=7$) sans changement significatif entre la première et la deuxième année postopératoire ($p=0,55$). Sous supplémentation, la 25 hydroxy-vitamine D plasmatique tendait à augmenter 24 mois après court-circuit gastrique ($p=0,07$). En préopératoire, tous les patients ($n=12$) présentaient un taux plasmatique de 25 hydroxy-vitamine D inférieur à 30 ng/mL . A 2 ans, 13 (61,9%) patients restaient carencés en vitamine D dont 8 (38,1%) avec un déficit inférieur à 20 ng/mL . Au cours des 24 mois de suivi, 2 patients (9,5%) ont présenté une hyperparathyroïdie secondaire modérée (1 patient avec une PTH à $90,7 \text{ pg/mL}$ selon l'ancienne technique de dosage à 3 mois postopératoire et 1 patient avec une PTH à $44,9 \text{ pg/mL}$ selon la nouvelle technique de dosage 18 mois après l'intervention).

3.2.3. Evolution des marqueurs biochimiques du remodelage osseux après court-circuit gastrique

Les phosphatases alcalines totales plasmatiques étaient significativement augmentées à 3 mois (+28,4%, $p=0,01$), à 6 mois (+29,9%, $p=0,01$) et à 12 mois postopératoire (+22,7%, $p=0,04$). Au-delà de la première année, leurs taux revenaient aux valeurs préopératoires. Au cours des 24 mois de suivi, 3 patients ont présenté un taux plasmatique de phosphatases alcalines totales supérieur à la normale. L'ostéocalcine plasmatique n'était pas significativement modifiée entre la première et la deuxième année postopératoire ($p= 0,39$) (**Tableau 5**). Au cours des 2 ans de suivi, un taux plasmatique d'ostéocalcine supérieur à la normale (moyenne : $51,4 \pm 11,7$ ng/mL) était retrouvé chez 17 patients dont 13 avec un taux supérieur à 40,3 ng/mL.

Tableau 5 : Evolution du métabolisme phosphocalcique et des marqueurs biochimiques du remodelage osseux après court-circuit gastrique

Variables	Préopératoire		3 mois postopératoire			6 mois postopératoire			12 mois postopératoire			18 mois postopératoire			24 mois postopératoire		
	N	moyenne ± SD*	N	moyenne ± SD*	p	N	moyenne ± SD*	p	N	moyenne ± SD*	p	N	moyenne ± SD*	p	N	moyenne ± SD*	p
Poids (kg)	21	108,6±9,1	18	88,6±9,8	<0,0001	19	77,3±11,1	<0,0001	21	74,6±12,4	<0,0001	19	73,8±13,7	<0,0001	21	75±13,3	<0,0001
IMC (kg/m²)	21	40,7±4,3	18	33,7±4,2	<0,0001	19	29,1±4,5	<0,0001	21	27,9±4,7	<0,0001	19	27,6±5	<0,0001	21	28,1±5,2	<0,0001
Calcémie corrigée (mg/L)	20	93,8±3,8	20	93,9±4	0,88	20	94,2±3,4	0,69	21	93,7±3,3	0,98	20	94,2±3,2	0,66	20	93,1±2,5	0,53
Calciurie /24h (mg/j)	0		0			0			7	145,1±61,3					6	172,5±96,3	0,55
25OH-Vitamine D plasmatique (ng/mL)	12	18,3±7,2	7	22,1±10	0,34	13	19,4±10	0,75	21	21,1±9,6	0,37	20	23,3±9,9	0,13	21	25±11	0,07
Phosphatases alcalines totales plasmatiques (UI/L)	21	71,8±22,4	21	92,2±27,5	0,01	19	93,3±29,8	0,01	21	88,1±27,7	0,04	20	84,8±23,8	0,08	21	82,9±25,2	0,14
Ostéocalcine plasmatique (ng/mL)	0		0			0			21	41±14,3					16	36,8±15,3	0,39

3.2.4. Evolution de la composition corporelle et de la densité minérale osseuse après court-circuit gastrique

La masse grasse était significativement réduite de 52% ($p < 0,0001$) à 12 mois de la chirurgie sans modification significative entre la première et la deuxième année postopératoire ($p = 0,61$) (**Tableau 6**). La masse maigre tendait à diminuer au cours de la première année (-8,3%, $p = 0,052$) avant de se stabiliser. Au cours de la première année postopératoire, les CMO du corps entier, DMO du corps entier et DMO du bassin étaient significativement diminués respectivement de 11,9% ($p = 0,009$), de 6,06% ($p = 0,019$) et de 14,9% ($p < 0,0001$). Au-delà de la première année, leurs valeurs se stabilisent. Aucune modification significative de la DMO du rachis total n'était observée. Concernant les DMO du col fémoral total et du rachis lombaire, aucune différence statistique n'était retrouvée entre la première et la deuxième année postopératoire.

Tableau 6 : Evolution de la composition corporelle et de la densité minérale osseuse après court-circuit gastrique

Variables	Préopératoire		12-18 mois postopératoires			24-30 mois postopératoires		
	N	moyenne±SD*	N	moyenne±SD*	p	N	moyenne±SD*	p
Masse Grasse (g)	21	52150,3±4770,8	21	25037,7±8714,4	<0,0001	21	26497,3±9546	0,61
Masse Maigre (g)	21	51666±7118,4	21	47390±6705,2	0,052	21	47386,8±7657,1	0,999
CMO Corps entier (g)	21	3027,8±436,5	21	2666,9±419,1	0,009	21	2635,4±461,8	0,82
DMO Corps entier (g/cm²)	21	1,288±0,095	21	1,21±0,113	0,019	21	1,191±0,134	0,63
DMO Rachis total (g/cm²)	21	1,19±0,16	16	1,17±0,158	0,68	14	1,159±0,187	0,843
DMO Bassin (g/cm²)	21	1,27±0,11	16	1,08±0,127	<0,0001	14	1,013±0,128	0,143
DMO Col fémoral total (g/cm²)	0		21	1,101±0,184		21	1,077±0,2	0,69
DMO Rachis lombaire (g/cm²)	0		21	1,247±0,167		21	1,22±0,176	0,637

3.2.5. Corrélations entre le métabolisme osseux, la composition corporelle et la densité minérale osseuse après court-circuit gastrique

Le poids était significativement corrélé au CMO du corps entier ($r=0,62$, $p<0,0001$), à la DMO du corps entier ($r=0,53$ $p<0,0001$), et à la DMO du bassin ($r=0,698$, $p<0,0001$) (**Tableau 7**). Le CMO du corps entier était significativement corrélé à la masse maigre ($r=0,65$, $p<0,0001$). La DMO du bassin était significativement corrélée à la masse grasse ($r=0,64$, $p<0,0001$) et à la masse maigre ($r=0,53$, $p<0,0001$). Les taux plasmatiques de phosphatases alcalines totales tendaient à être corrélés aux valeurs plasmatiques d'ostéocalcine ($r=0,46$ $p=0,002$). Aucune autre corrélation statistique significative n'était observée.

Tableau 7 : Corrélations entre le métabolisme osseux, la composition corporelle et la densité minérale osseuse après court-circuit gastrique

Variables	Perte poids (kg)	Poids (kg)	IMC postopératoire (kg/m ²)	Anse alimentaire (cm)	Masse Grasse (g)	Masse Maigre (g)	CMO Corps entier (g)	DMO Corps entier (g/cm ²)	DMO Rachis total (g/cm ²)	DMO Bassin (g/cm ²)	DMO Col fémoral total (g/cm ²)	DMO Rachis lombaire (g/cm ²)	25 OH-Vitamine D (ng/mL)	PTH ancien dosage (pg/mL)	PTH nouveau dosage (pg/mL)	PAL Totales (UI/L)	Ostéocalcine (ng/mL)
Perte Poids (kg)		NC	NC	NC	r=0,127 p=0,4	r=-0,03 p=0,86	r=-0,04 p=0,78	r=-0,08 p=0,59	r=-0,2 p=0,28	r=-0,27 p=0,15	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Poids (kg)	NC		r=0,9 p<0,0001	r=0,17 p=0,46	r=0,94 p<0,0001	r=0,68 p<0,0001	r=0,62 p<0,0001	r=0,53 p<0,0001	r=0,27 p=0,05	r=0,698 p<0,0001	r=0,336 p=0,06	r=0,341 p=0,056	r=-0,33 p=0,0006	r=0,45 p=0,002	r=-0,184 p=0,49	r=-0,11 p=0,204	r=-0,009 p=0,96
IMC postopératoire (kg/m ²)	NC	r=0,9 p<0,0001		r=0,29 p=0,198	r=0,94 p<0,0001	r=0,43 p=0,001	r=0,49 p=0,0002	r=0,52 p<0,0001	r=0,35 p=0,01	r=0,69 p<0,0001	r=0,45 p=0,01	r=0,481 p=0,005	r=-0,345 p=0,0004	r=0,41 p=0,005	r=-0,154 p=0,57	r=-0,1 p=0,26	r=-0,07 p=0,64
Anse alimentaire (cm)	NC	r=0,17 p=0,46	r=0,29 p=0,198		r=0,09 p=0,68	r=0,025 p=0,91	r=0,27 p=0,23	r=0,31 p=0,17	r=0,3 p=0,185	r=0,37 p=0,098	NC	NC	r=0,35 p=0,26	NC	NC	r=0,07 p=0,75	NC
Masse Grasse (g)	r=0,127 p=0,4	r=0,94 p<0,0001	r=0,94 p<0,0001	r=0,09 p=0,68		r=0,31 p=0,01	r=0,4 p=0,0007	r=0,41 p=0,0006	r=0,27 p=0,05	r=0,64 p<0,0001	r=0,21 p=0,25	r=0,26 p=0,145	r=-0,346 p=0,02	r=0,51 p=0,02	r=-0,32 p=0,39	r=-0,2 p=0,14	r=-0,235 p=0,238
Masse Maigre (g)	r=-0,03 p=0,86	r=0,68 p<0,0001	r=0,43 p=0,001	r=0,025 p=0,91	r=0,31 p=0,01		r=0,65 p<0,0001	r=0,48 p<0,0001	r=0,12 p=0,38	r=0,53 p<0,0001	r=0,34 p=0,05	r=0,205 p=0,26	r=-0,31 p=0,04	r=0,115 p=0,63	r=-0,77 p=0,015	r=-0,335 p=0,014	r=0,32 p=0,1
CMO Corps entier (g)	r=-0,04 p=0,78	r=0,62 p<0,0001	r=0,49 p=0,0002	r=0,27 p=0,23	r=0,4 p=0,0007	r=0,65 p<0,0001		r=0,8 p<0,0001	r=0,65 p<0,0001	r=0,72 p<0,0001	r=0,6 p=0,0002	r=0,67 p<0,0001	r=-0,34 p=0,02	r=0,04 p=0,87	r=-0,62 p=0,07	r=-0,25 p=0,06	r=-0,13 p=0,51
DMO Corps entier (g/cm ²)	r=-0,08 p=0,59	r=0,53 p<0,0001	r=0,52 p<0,0001	r=0,31 p=0,17	r=0,41 p=0,0006	r=0,48 p<0,0001	r=0,8 p<0,0001		r=0,78 p<0,0001	r=0,79 p<0,0001	r=0,8 p<0,0001	r=0,84 p<0,0001	r=-0,43 p=0,003	r=0,048 p=0,84	r=-0,52 p=0,147	r=-0,31 p=0,023	r=-0,31 p=0,11
DMO Rachis total (g/cm ²)	r=-0,2 p=0,28	r=0,27 p=0,05	r=0,35 p=0,01	r=0,3 p=0,185	r=0,27 p=0,05	r=0,12 p=0,38	r=0,65 p<0,0001	r=0,78 p<0,0001		r=0,53 p<0,0001	r=0,76 p<0,0001	r=0,91 p<0,0001	r=-0,29 p=0,056	r=-0,02 p=0,93	r=-0,54 p=0,134	r=-0,14 p=0,32	r=-0,47 p=0,014
DMO Bassin (g/cm ²)	r=-0,27 p=0,15	r=0,698 p<0,0001	r=0,69 p<0,0001	r=0,37 p=0,098	r=0,64 p<0,0001	r=0,53 p<0,0001	r=0,72 p<0,0001	r=0,79 p<0,0001	r=0,53 p<0,0001		r=0,88 p<0,0001	r=0,798 p<0,0001	r=-0,27 p=0,07	r=-0,3 p=0,19	r=-0,43 p=0,25	r=-0,37 p=0,007	r=-0,23 p=0,24
DMO Col fémoral total (g/cm ²)	NC	r=0,336 p=0,06	r=0,45 p=0,01	NC	r=0,21 p=0,25	r=0,34 p=0,05	r=0,6 p=0,0002	r=0,8 p<0,0001	r=0,76 p<0,0001	r=0,88 p<0,0001		r=0,78 p<0,0001	r=-0,29 p=0,1	r=-0,29 p=0,22	r=-0,4 p=0,28	r=-0,24 p=0,18	r=-0,12 p=0,55
DMO Rachis lombaire (g/cm ²)	NC	r=0,341 p=0,056	r=0,481 p=0,005	NC	r=0,26 p=0,145	r=0,205 p=0,26	r=0,67 p<0,0001	r=0,84 p<0,0001	r=0,91 p<0,0001	r=0,798 p<0,0001	r=0,78 p<0,0001		r=-0,39 p=0,025	r=-0,047 p=0,84	r=-0,52 p=0,15	r=-0,32 p=0,07	r=-0,32 p=0,1
25 OH-Vitamine D (ng/mL)	NC	r=-0,33 p=0,0006	r=-0,345 p=0,0004	r=0,35 p=0,26	r=-0,346 p=0,02	r=-0,31 p=0,04	r=-0,34 p=0,02	r=-0,43 p=0,003	r=-0,29 p=0,056	r=-0,27 p=0,07	r=-0,29 p=0,1	r=-0,39 p=0,025		r=-0,28 p=0,17	r=-0,17 p=0,53	r=-0,07 p=0,48	r=-0,02 p=0,9
PTH ancien dosage (pg/mL)	NC	r=0,45 p=0,002	r=0,41 p=0,005	NC	r=0,51 p=0,02	r=0,115 p=0,63	r=0,04 p=0,87	r=0,048 p=0,84	r=-0,02 p=0,93	r=-0,3 p=0,19	r=-0,29 p=0,22	r=-0,047 p=0,84	r=-0,28 p=0,17			r=0,26 p=0,08	r=-0,23 p=0,27
PTH nouveau dosage (pg/mL)	NC	r=-0,184 p=0,49	r=-0,154 p=0,57	NC	r=-0,32 p=0,39	r=-0,77 p=0,015	r=-0,62 p=0,07	r=-0,52 p=0,147	r=-0,54 p=0,134	r=-0,43 p=0,25	r=-0,4 p=0,28	r=-0,52 p=0,15	r=-0,17 p=0,53			r=0,25 p=0,34	r=0,02 p=0,95
PAL Totales (UI/L)	NC	r=-0,11 p=0,204	r=-0,1 p=0,26	r=0,07 p=0,75	r=-0,2 p=0,14	r=-0,335 p=0,014	r=-0,25 p=0,06	r=-0,31 p=0,023	r=-0,14 p=0,32	r=-0,37 p=0,007	r=-0,24 p=0,18	r=-0,32 p=0,07	r=-0,07 p=0,48	r=0,26 p=0,08	r=0,25 p=0,34		r=0,46 p=0,002
Ostéocalcine (ng/mL)	NC	r=-0,009 p=0,96	r=-0,07 p=0,64	NC	r=-0,235 p=0,238	r=0,32 p=0,1	r=-0,13 p=0,51	r=-0,31 p=0,11	r=-0,47 p=0,014	r=-0,23 p=0,24	r=-0,12 p=0,55	r=-0,32 p=0,1	r=-0,02 p=0,9	r=-0,23 p=0,27	r=0,02 p=0,95	r=0,46 p=0,002	

3.3. Discussion

Notre étude confirme l'existence d'un bouleversement rapide du métabolisme osseux après court-circuit gastrique. Les CMO du corps entier, DMO du corps entier et DMO du bassin sont significativement diminués lors de la première année postopératoire, avant de se stabiliser par la suite. Ces changements brutaux de la DMO s'accompagnent d'une augmentation significative des phosphatases alcalines totales plasmatiques au cours de la première année suivant la chirurgie. Les modifications observées du métabolisme osseux contrastent avec des perturbations du métabolisme phosphocalcique qui restent modérées et contrôlées par une supplémentation adaptée en vitamine D et en calcium.

Ces résultats sont concordants avec ceux observés dans la littérature. Une diminution de la DMO un an après court-circuit gastrique est décrite dans 9 études (**Tableau 1**). La DMO du corps entier est réduite à un an de - 1,6 à - 3,2 % [23,25,26]. La DMO de la hanche est diminuée à un an de - 7,8 à -10,5 % [22-24,26,29]. La diminution du CMO du corps entier à 1 an est de - 3 à - 9,02 % [23,25]. Toutefois, les pourcentages de diminution observés dans notre étude au niveau de ces sites apparaissent plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature. Un effectif de petite taille et l'utilisation d'équations de corrélation entre le système Hologic et Lunar peuvent expliquer ces variations.

La diminution spectaculaire de la DMO au cours de l'année qui suit le court-circuit gastrique contraste avec l'absence apparente de risque de fracture à moyen terme chez les patients opérés [14]. Ces résultats soulèvent la question de la persistance d'une perte de masse osseuse au-delà de la première année postopératoire. A ce jour, seules deux études ont évalué la densité minérale osseuse au-delà de l'année suivant un court-circuit gastrique [16,22]. Leurs résultats sont discordants. Johnson *et al.* rapportait une stabilisation des valeurs de DMO au-delà de la première année de suivi [22]. Seules les valeurs de l'avant-bras montraient une

diminution significative entre la première et la deuxième année. Dans une seconde étude, Vilarrasa *et al.* décrivait la persistance d'une perte significative de DMO entre la première et la troisième année postopératoire avec des diminutions nettement plus lentes qu'au cours de la première année [16]. Néanmoins, 22% (13/59) des patientes de cette cohorte étaient ménopausées représentant un facteur confondant pouvant être à l'origine d'un biais de mesure. Comme Johnson *et al.*, nous constatons une stabilisation des valeurs de la DMO de tous les sites au-delà de la première année postopératoire.

Cette perte précoce de la DMO s'accompagne d'une augmentation précoce et significative des marqueurs de la formation et de la résorption osseuses (**Tableau 2**). Nous observons, en accord avec la littérature, une élévation significative de 28,4% des phosphatases alcalines totales plasmatiques dès le troisième mois postopératoire qui persiste au cours de la première année. Leur taux reviennent ensuite, aux valeurs préopératoires.

Ces modifications observées du métabolisme osseux contrastent avec des perturbations du métabolisme phosphocalcique qui restent modérées et contrôlées par une supplémentation adaptée en vitamine D et en calcium (**Tableau 3**). Ces résultats soulèvent la question des mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette perte précoce de masse osseuse après court-circuit gastrique. Les modifications de la composition des tissus mous au cours d'une perte de poids massive et rapide changent la valeur du zéro de la densitométrie osseuse et peuvent expliquer en partie la diminution de la DMO au cours de la première année postopératoire. Une diminution des contraintes mécaniques induite par l'amaigrissement a été évoquée [24]. Toutefois, l'absence de modification significative de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux chez les patients opérés d'un anneau gastrique permet de penser que ce mécanisme est peu impliqué dans la perte précoce de masse osseuse après court-circuit gastrique [29,30,45]. Les modifications hormonales adipocytaires et digestives induites par le court-circuit gastrique semblent donc avoir un rôle prédominant.

Notre étude a l'avantage d'assurer un suivi longitudinal sur 2 ans permettant de réaliser une comparaison des données à l'échelle de chaque patient. Toutefois, l'absence de suivi évolutif des valeurs de PTH, l'utilisation d'équations de corrélation entre le système Hologic et Lunar et un effectif de petite taille constituent les limites de ce travail.

3.4. Conclusion

Le court-circuit gastrique bouleverse rapidement l'équilibre osseux. Les diminutions du CMO du corps entier, des DMO du corps entier et du bassin apparaissent maximales la première année postopératoire. Elles semblent ensuite, se stabiliser au-delà de la première année. Parallèlement, les marqueurs du remodelage osseux augmentent dès le troisième mois postopératoire. Ces modifications du métabolisme osseux contrastent avec des perturbations du métabolisme phosphocalcique qui restent modérées et contrôlées par une supplémentation adaptée en vitamine D et en calcium. Les modifications de la composition corporelle au cours d'une perte de poids massive et rapide changent la valeur du zéro de la densitométrie osseuse et peuvent expliquer en partie la diminution de la DMO au cours de la première année postopératoire. Les modifications hormonales adipocytaires et digestives induites par le court-circuit gastrique semblent avoir un rôle prédominant dans la perte précoce de la masse osseuse. Les modifications de la DMO et l'évaluation du risque fracturaire après court-circuit gastrique devront être évaluées sur des suivis de cohorte à long terme.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al; for the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980 : systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-67.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307(5): 491-7.
3. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide : a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev* 2011; 12: 131-41.
4. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al, for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
5. Buchwald H, Oien DM. Metabolic Bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013; 23: 427-36.
6. Shah M, Simha V, and Garg A. Review : Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4223-31.
7. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2479-85.
8. Crowley LV, Seay J, Mullin G. Late effects of gastric bypass for obesity. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 850-60.

9. Goldner WS, O'Dorisio TM, Dillon JS, Mason EE. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 685-92.
10. Collazo-Clavell ML, Jimenez A, Hodgson SF, Sarr MG. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. *Endocr Pract* 2004; 10: 195-8.
11. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329: 57-61.
12. Al-Shoha A, Qiu S, Palnitkar S, Rao S. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *Endocr Pract* 2009; 15: 528-33.
13. Berarducci A, Haines K, Murr MM. Incidence of bone loss, falls, and fractures after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Appl Nurs Res* 2009; 22: 35-41.
14. Lalmohamed A, De Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom : population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5085.
15. Premaor M, Parker RA, Cummings S, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group. Predictive value of FRAX for fracture in obese older women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 188-95.
16. Vilarrasa N, San Jose P, Garcia I, et al. Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass : 3-year follow-up. *Obes Surg* 2011; 21: 465-72.
17. Weryha G, Leclère J, Régent D. Bone densitometry : technical principles and practical value. *Ann Endocrinol* 1991; 52: 298-304.
18. Ott MT, Fanti P, Malluche HH, et al. Biochemical evidence of metabolic bone disease in women following Roux-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1992; 2: 341-8.

19. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery : effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12: 40-7.
20. Valderas JP, Velasco S, Solari S, et al. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19: 1132-8.
21. Gomez JM, Vilarrasa N, Masdevall C, et al. Regulation of bone mineral density in morbidly obese women : a cross-sectional study in two cohorts before and after bypass surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 345-50.
22. Johnson JM, Maher JW, Samuel I, et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1106-11.
23. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1061-5.
24. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extend of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3735-40.
25. Mahdy T, Atia S, Farid M, et al. Effect of Roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity : Mansoura experiences. *Obes Surg* 2008; 18: 1526-31.
26. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 41-6.

27. Vilarrasa N, Gomez JM, Elio I, et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg* 2009; 19: 860-6.
28. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2012; 22: 1287-92.
29. Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 541-9.
30. Von Mach MA, Stoeckli R, Bilz S, et al. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metab* 2004; 53: 918-21.
31. Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM, et al. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity* 2006; 14: 1940-8.
32. Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery : correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 159-66.
33. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass : a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 444-9.
34. Coupaye M, Breuil MC, Rivière P, et al. Serum vitamin D increases with weight loss in obese subjects 6 months after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2013; 23: 486-93.
35. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Effect of gastric bypass surgery on vitamin D nutritional status. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 638-42.
36. Jin J, Robinson AV, Hallowell PT, et al. Increases in parathyroid hormone (PTH) after gastric bypass surgery appear to be of a secondary nature. *Surg* 2007; 142: 914-20.

37. Nelson ML, Bolduc LM, Toder ME, et al. Correction of preoperative vitamin D deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 434-7.
38. Jin J, Stellato TA, Hallowell PT, et al. Utilization of preoperative patient factors to predict postoperative vitamin D deficiency for patients undergoing gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1052-7.
39. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT, et al. Vitamin status after bariatric surgery : a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 15-22.
40. Signori C, Zalesin KC, Franklin B, et al. Effect of gastric bypass on vitamin D and secondary hyperparathyroidism. *Obes Surg* 2010; 20 : 949-52.
41. Flores L, Martinez Osaba MJ, Andreu A, et al. Calcium and vitamin D supplementation after gastric bypass should be individualized to improve or avoid hyperparathyroidism. *Obes Surg* 2010; 20: 738-43.
42. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, et al. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity* 2011; 19: 2228-34.
43. Beckman LM, Earthman CP, Thomas W, et al. Serum 25(OH) vitamin D concentration changes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity* 2013; 21: 1-8.
44. Avgerinos DV, Leitman M, Martinez RE, et al. Evaluation of markers for calcium homeostasis in a population of obese adults undergoing gastric bypass operations. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 294-7.
45. DiGiorgi M, Daud A, Inabnet WB, et al. Markers of bone and calcium metabolism following gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2008; 18: 1144-8.

46. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, et al. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass : a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg* 2009; 19: 173-9.
47. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity* 2011; 19: 588-94.
48. Sanchez-Hernandez J, Ybarra J, Gich I, et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism : a prospective study. *Obes Surg* 2005; 15: 1389-95.
49. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 330-5.
50. Diniz MdF, Diniz MTC, Sanches SRA, et al. Elevated serum parathormone after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 1222-6.
51. Youssef Y, Richards WO, Sekhar N, et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc* 2007; 21: 1393-6.
52. Fish E, Beverstein G, Olson D, et al. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res* 2010; 164: 198-202.
53. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.

54. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1320-6.
55. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-9.
56. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
57. Aarts E, Van Groningen L, Horst R, et al. Vitamin D absorption : consequences of gastric bypass surgery. *Europ J Endocrinol* 2011; 164: 827-32.
58. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
59. Johnson JM, Maher JW, Denaria EJ, et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006; 243: 701-5.
60. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19: 1256-61.
61. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(Suppl 1): S1-70.

62. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, et al. Medical follow up after bariatric surgery : nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab* 2009; 35: 544-57.
63. Hui SL, Gao S, Zhou XH, et al. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1463-70.
64. Lu Y, Fuerst T, Hui S, et al. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos Int* 2001; 12: 438-44.
65. Fan B, Wu XP, Levine MA, et al. P127 Cross calibration of whole body scans between GE-Lunar and Hologic systems. *J Clin Densitom* 2009; 12: 385.

5. ANNEXES : REVUE DE LA LITTERATURE (VERSION ANGLAISE)

Bone consequences of gastric bypass

Stéphanie Sordet, M.D.^{1,2}, Didier Quilliot, M.D., PhD², Demba Diedhiou, M.D.^{1,4}, Laurent Brunaud, M.D., PhD³, Olivier Ziegler, M.D., PhD², Georges Weryha, M.D., PhD¹.

¹ Department of Endocrinology, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-les-Nancy,

² Department of Nutrition, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-les-Nancy,

³ Department of Hepatobiliary, Digestive and Endocrine Surgery, Nancy University Hospital,

Vandoeuvre-les-Nancy,

⁴ Department of Internal Medicine, Dakar University Hospital, Senegal.

Correspondence to:

Pr Georges WERYHA, M.D., PhD

Department of Endocrinology and Bone Metabolism

Nancy University Hospital

Rue du Morvan

54500 VANDOEUVRE

Phone : +33 3 83 15 34 39

Fax. : +33 3 83 15 34 40

Email : g.weryha@chu-nancy.fr

Neither of the authors have a conflict of interest.

Abstract

Bariatric surgery is one answer to the global epidemic of obesity. Gastric bypass account for the majority of interventions worldwide, but causes acute metabolic changes that have a profound effect on bone metabolic balance. However, although the risk of osteoporotic fracture is widely considered a problem in the medium and long term, follow-up studies in the medium term do not seem to confirm the need for concern, even though the loss of bone mineral density is marked during the first year, particularly at the upper end of the femur. Variations in bone mineral density are related to changes in bone mineral content and the composition of soft tissues used to derive the reference density. Bone metabolism is affected by protein-energy malnutrition, and malabsorption of calcium and vitamin D. Secondary hyperparathyroidism is resistant to physiological intakes of vitamin D and supplementation of dietary calcium. Other mediators of adipose tissue and aspects of digestive tract function are also involved in bone metabolism. The best known is leptin, which has contradictory effects depending on whether it is of central or peripheral action. Long-term follow-up and controlled cohort studies are needed to assess the impact of gastric bypass on bone in ageing men and women. Patient education is the key to compliance and monitoring.

Keywords

Gastric bypass, obesity surgery, bone metabolism, bone loss, fracture risk, osteoporosis.

Introduction

The World Health Organization defines obesity in adults as a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m^2 . The worldwide prevalence of obesity doubled between 1980 and 2008, and at the end of that period it affected 502 million people globally, with significant differences between countries [1]. The fastest growth is in morbid obesity (BMI greater than 40 kg/m^2) [2]. The profound impact of the obesity pandemic requires a coordinated public health response [3]. Bariatric surgery is the only effective long-term treatment for morbid obesity, ameliorating comorbidities associated with morbid obesity, and reducing the risk of mortality by nearly 30% over 16 years [4]. The total number of bariatric surgical procedures carried out in the world rose from 146000 per year in 2003 to 340000 per year in 2011, and the numbers continue to increase [5]. The technique of gastric bypass or Roux-en-Y is the most commonly performed procedure in the world today [5]. Its use drastically reduces gastric volume, with exclusion of the fundus, the antrum and duodenum. Biliary and pancreatic drainage is achieved via a digestive limb of approximately 50 cm transposed with the base of an 80 to 150 cm alimentary limb. This bypass causes moderate maldigestion of macronutrients but has a pronounced malabsorption on certain minerals and micronutrients [6]. The neuro-hormonal component ensures the effectiveness of the surgical procedure [7]. Gastric bypass is recognized as a means of reducing weight and improving type 2 diabetes mellitus. However, several isolated observations have drawn attention to the risk of subsequent osteomalacia and osteoporosis [8]. The dramatic decrease in bone mineral density seen during the year following gastric bypass contrasts with the apparent absence of fracture risk in the medium term. This review considers the effects of gastric bypass on bone health.

Fracture risk after gastric bypass

The risks of clinical osteoporosis and osteomalacia after gastric bypass were first reported in 1984 [8], when a compilation of about ten observations confirmed negative clinical impressions. Musculoskeletal events were shown to occur 4 to 17 years after bariatric surgery, with clinical signs of osteomalacia predominating [8-12]. Berarducci *et al.* reported a 5% risk of low-energy fractures during follow-up of 12 to 60 months in a cohort of 167 patients with a mean age of 47 years after gastric bypass [13]. The evolution of fracture risk in the medium term after gastric bypass was studied by Lalmohamed *et al.*, who published the results of a cohort followed for a median of 2.2 years [14]. This cohort included 2079 patients who underwent bariatric surgery (mean age 44.6 ± 11.1 years) and 10 442 obese controls matched for BMI and age (mean age 44.9 ± 11.2 years). The relative risk (RR) of fracture was 0.89 (95% CI: 0.60-1.33) for all surgical patients. The RR was minimal between 25 and 60 months, but beyond 60 months of follow-up it reached 1.19. This increase was not statistically significant but clearly raises the question of the existence of an excess risk of fractures in the long term. The type of bariatric surgery did not influence the result. The risks of osteoporotic and high-energy fractures were similar. The likelihood of fracture appeared to be related to conventional risk factors: anxiolytic medication, the presence of cerebrovascular disease and a history of prevalent fractures.

Gastric bypass does not appear to increase the risk of osteoporotic fracture in the medium term. It even seems protective during the first 5 years. To date, no study has evaluated the long-term fracture risk after gastric bypass. With regard to fracture risk scores, Premaor *et al.* showed that the FRAX risk algorithm has validity in obese postmenopausal women [15]. Application of FRAX to postmenopausal women after gastric bypass reveals a risk of major osteoporotic fracture at 10 years of 3.1% and of hip fracture of 0.4% [16].

Fracture risk becomes clinically detectable beyond 60 years. The protective or adverse effect of bariatric surgery vis-à-vis this risk should be assessed by long-term follows-up of cohorts.

Changes in bone mineral density after gastric bypass

The risk of osteoporotic fracture can be assessed using measurement of two secondary biochemical parameters: bone mineral density (BMD) and bone turnover markers.

Bone mineral density

BMD refers to the hydroxyapatite content of bone surface. The values, expressed in g/cm^2 , are statistically related to the difference in standard deviation from the mean peak bone mass in the young population (T-score). The T-score is associated with lifetime fracture risk, which is expressed clinically after the age of 60.

Obese subjects

BMD is beneficially high in obesity. The elevation principally affects the lumbar spine due to generalized osteoarthritis. Increased BMD is also related to the measurement technique used. In biphotonic absorptiometry, BMD is calculated by subtracting the attenuation of soft tissue from that of calcified tissue. The soft tissues provide the zero measurement. In obese subjects, soft tissues are rich in fats that reduce X-rays less than do water and muscle. The zero of the method is lower and the BMD measured is thereby higher. The changes in body composition that occur during a massive and rapid loss of weight alter the value of zero in bone densitometry and may partly explain the decrease in BMD during weight loss [17].

After gastric bypass

The impact of gastric bypass on BMD has been analyzed in case-control and longitudinal cohort studies. Case-control studies, which range from 1 year to 10 years after surgery, pose methodological problems, sometimes prohibitive ones, particularly when patients and controls are not matched for BMI and preoperative BMD [18]. Goode *et al.* measured BMD at the lumbar spine and femoral neck 4 years after gastric bypass in 44 patients and 65 controls matched for age and BMI [19]. Lumbar spine BMD was higher among postmenopausal operated women (+10.2%, $p<0.05$). The bone mineral content (BMC) of the femoral neck was lower by 27% in postmenopausal women after gastric bypass surgery ($p<0.001$). Two other studies found no difference regardless of the BMD measurement site 1 and 3.5 years after surgery [20,21].

Longitudinal follow-up studies of operated patients have a more robust methodology, and involve follow-up periods of up to 3 years. Preoperative BMD measurement is limited to patient weighing no more than 150 kg. In 2005, Johnson *et al.* followed 226 patients for 3 years after gastric bypass [22]. 91 of them were only measured for total forearm. Lumbar spine BMD at 1 year decreased by 4.53% ($n=14$, $p<0.001$). Hip BMD at 1 year decreased by 9.27% ($n=22$, $p<0.001$). Forearm BMD loss was limited to 0.55% ($p=0.03$). Beyond the first year of follow-up, values stabilized with no significant variations from year to year. Only the forearm showed a significant decrease between the first and second year. In a longitudinal cohort study of 59 patients, Vilarrasa *et al.* showed BMD loss following a similar pattern: -10.2% at the femoral neck and -3.2% at the lumbar spine during the first year [16]. This early bone loss is greatest and significant. Losses recorded between the first and third years are significant at all sites, though much slower than in the first year. The decrease in BMD at 1 year was described in 9 studies (**Table 1**), all of which confirmed the precocity of bone loss at the lumbar spine and femoral neck. The decrease in bone mineral content of the whole body

in 1 year was -3 to -9.02% [23,25]. This demonstrates that the loss of mineralized tissue concomitantly affected trabecular and cortical bone compartments.

Aggravating factors

In the population of women operated on for gastric bypass, loss of bone mass is a risk factor that contributes to the worsening of the intrinsic fracture risk associated with a higher age, a menopausal status without hormone replacement and lower initial and final lean body mass [16]. This early bone loss is multifactorial, involving lower mechanical stress, digestive and adipose hormonal changes. Nevertheless, vitamin D and calcium supplementation at physiological doses does not completely prevent the loss of bone mass.

Changes in biochemical markers of bone turnover after gastric bypass

Biochemical markers of bone turnover are commonly used clinically to assess the impact of physical, metabolic and endocrine stress on bone formation and resorption. Formation markers include osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase, which reflect bone mineralization. Resorption markers comprise residues of collagen catabolism in the plasma and/or urine (CTx, NTx, pyridinoline, deoxypyridinoline). Gastric bypass rapidly disrupts bone balance that was gradually achieved. Changes in markers of bone formation and resorption accompany abrupt changes in BMD described above. The results of case-control and longitudinal studies are summarized in **Table 2**. Markers of formation and resorption were significantly increased in the third postoperative month, and continued to increase at 6 and 12 months. Increased bone resorption was greater than bone formation. In the medium term, 3-5 years postoperatively, markers of bone formation returned to preoperative values.

Only resorption markers were significantly increased. At 10 years, Ott *et al.* confirmed normalization of osteocalcin but found elevated total alkaline phosphatase that could be related to the onset of an osteomalacia syndrome [18]. Vitamin D and calcium supplementation at physiological doses does not completely prevent these changes in bone remodeling.

Evolution of bone mineral metabolism after gastric bypass

Calcium balance

Gastric bypass causes significant calcium deficiency. Protein-energy restriction is accompanied by a restriction of calcium intake. The alimentary limb bypasses the duodenum and proximal jejunum, which provide the most effective calcium absorption. However, the decrease in calcium solubilization due to lost gastric acidity is probably the main mechanism. Measuring calcium absorption using the calcium 43 isotope technique revealed a one-third reduction in intestinal absorption of calcium when the alimentary limb was between 75 and 150 cm [31]. In this study, plasma 17β oestradiol seemed to be a determining factor in the absorption of calcium.

Variations in plasma calcium levels in the medium term have been evaluated in longitudinal cohorts and case-control studies (**Table 3**). The decrease in plasma calcium was absent or mild, and never clinically significant, except in cases of proven osteomalacia [18]. In all the longitudinal studies, the prevalence of hypocalcemia varied between 0 and 4% [22,33,35,36,38,41,44,50-52]. The most sensitive biological parameter was 24-hour urinary calcium, with all studies showing a marked and significant decrease 6 months after surgery [24,31]. Urinary calcium tended to normalize after 1 year [23-25,28].

25-hydroxyvitamin D

Vitamin D deficiency is of pandemic proportions in the developed northern hemisphere. It is responsible for a secondary hyperparathyroidism that appears at plasma 25-hydroxyvitamin D levels below 30 ng/mL [53]. This deficiency is more pronounced among patients waiting for bariatric surgery [54]. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D are negatively correlated with BMI and fat mass [55]. Plasma levels below 4 ng/mL are common among morbid obese subjects. These values can be explained by insufficient exposure to sunlight, deficient dietary intake and increased storage of this fat-soluble vitamin [56]. Gastric bypass is associated with a malabsorption of fat-soluble vitamins that reinforces the lack of dietary vitamin D. Four weeks after gastric bypass, vitamin D absorption was reduced by a quarter [57]. One study after gastric bypass without vitamin D supplementation showed an increase in plasma levels at 1 month followed by a gradual decrease over the subsequent 2 years [47]. This pattern probably reflects the initial release of vitamin D stored in peripheral fat, and then the effects of progressive nutritional deficiency. The biological effects of physiological vitamin D supplementation from 400 to 1200 IU/d have been reported in 27 studies (five case-controls and 22 longitudinal studies of no more than 3 years in duration). All but three of the investigations confirmed the inability of physiological supplementation to normalize plasma levels of vitamin D (**Table 3**). Supplementation with 150000 to 200000 IU of vitamin D per month is effective [33,37,46]. Cholecalciferol (vitamin D₃) has a physiological effectiveness greater than that of ergocalciferol (vitamin D₂), but the benefits of vitamin D₃ in clinical practice are questionable [58]. The severity of vitamin D deficiency is associated with three risk factors: the presence of preoperative vitamin D deficiency, black skin color, and a long alimentary limb [38]. An alimentary limb of more than 100 cm was reported by Johnson *et al.* [59] whereas Jin *et al.* proposed a threshold of 165 cm [36]. However, these data must be

interpreted with caution because we have no information beyond 3 years, and compliance with vitamin D and calcium supplementation diminishes with time over the long term.

Parathyroid hormone

Parathyroid hormone is closely related to the metabolism of calcium and vitamin D, and its plasma level is also influenced by circulating leptin concentrations. Most studies report moderate secondary hyperparathyroidism (**Table 3**), with 17-43% of patients being affected. This hyperparathyroidism is resistant to vitamin D and calcium supplements and weight loss. Secondary hyperparathyroidism is highest during the first 3 months and supports the hypothesis that lack of calcium intake is important in this multifactorial phenomenon [24,36].

Interventional studies

All the changes in bone and mineral metabolism described above are related to protein-energy restriction of food intake, malabsorption affecting fat-soluble vitamins and calcium, and altered regulation of adipokines and digestive hormones. Interventional studies are fragmented and limited in duration to no more than 3 years. Calcium supplements of 500 to 1500 mg/d prevented significant hypocalcemia. Calcium citrate is better absorbed than calcium carbonate in the absence of gastric acid [60]. Vitamin D supplementation of between 150000 and 200000 IU per month helps to normalize plasma 25-hydroxyvitamin D [33,46]. Supplementation, even at supra-physiological doses, does not totally correct secondary hyperparathyroidism [33,46]. In a 1-year intervention study, Carlin *et al.* compared the effects of a physiological dose of supplementation with calcium and vitamin D to those of vitamin D 50000 IU per week. In the group receiving 50000 IU per week, bone loss at the hip was

reduced by a third, with a significant decrease in the prevalence of hypertension [33]. The lack of controlled studies of intervention and our poor understanding of the impact of gastric bypass on bone suggest prudence and reason in the monitoring of patients operated.

Conclusion

Gastric bypass activates bone remodeling and causes a very significant loss of bone mass during the first postoperative year. At the clinical level, vitamin D and calcium supplementation helps to stabilize the situation at relatively low cost. Fracture risk does not appear to increase beyond 7 years, but it will be further evaluated when the first patients enter the period of maximum osteoporotic risk beyond the age of 60 years. Clinical and biological monitoring is essential at months 3, 6, 12, 18 and 24 postoperatively, and then annually [61]. The quality of long-term outcome depends on patient education [62]. An intake of 1000 mg of calcium per day and 100000 IU of vitamin D per month is a starting point that can be adapted according to changes in serum calcium, parathyroid hormone, vitamin D and BMD. Beyond five years, and in the absence of intercurrent clinical events, bone may be evaluated as in anyone of advancing age, with additional risk factors related to bariatric surgery. The doctor and patient should be warned of the semiotic value of incident fracture. The first fracture is a sentinel event that heralds a sequence of fractures and should trigger rational and appropriate management.

Neither of the authors have a conflict of interest.

References

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al; for the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980 : systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-67.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307(5): 491-7.
3. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide : a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev* 2011; 12: 131-41.
4. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al, for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
5. Buchwald H, Oien DM. Metabolic Bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013; 23: 427-36.
6. Shah M, Simha V, and Garg A. Review : Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4223-31.
7. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2479-85.
8. Crowley LV, Seay J, Mullin G. Late effects of gastric bypass for obesity. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 850-60.

9. Goldner WS, O'Dorisio TM, Dillon JS, Mason EE. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 685-92.
10. Collazo-Clavell ML, Jimenez A, Hodgson SF, Sarr MG. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. *Endocr Pract* 2004; 10: 195-8.
11. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329: 57-61.
12. Al-Shoha A, Qiu S, Palnitkar S, Rao S. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *Endocr Pract* 2009; 15: 528-33.
13. Berarducci A, Haines K, Murr MM. Incidence of bone loss, falls, and fractures after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Appl Nurs Res* 2009; 22: 35-41.
14. Lalmohamed A, De Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom : population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5085.
15. Premaor M, Parker RA, Cummings S, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group. Predictive value of FRAX for fracture in obese older women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 188-95.
16. Vilarrasa N, San Jose P, Garcia I, et al. Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass : 3-year follow-up. *Obes Surg* 2011; 21: 465-72.
17. Weryha G, Leclère J, Régent D. Bone densitometry : technical principles and practical value. *Ann Endocrinol* 1991; 52: 298-304.
18. Ott MT, Fanti P, Malluche HH, et al. Biochemical evidence of metabolic bone disease in women following Roux-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1992; 2: 341-8.

19. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery : effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12: 40-7.
20. Valderas JP, Velasco S, Solari S, et al. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19: 1132-8.
21. Gomez JM, Vilarrasa N, Masdevall C, et al. Regulation of bone mineral density in morbidly obese women : a cross-sectional study in two cohorts before and after bypass surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 345-50.
22. Johnson JM, Maher JW, Samuel I, et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1106-11.
23. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1061-5.
24. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extend of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3735-40.
25. Mahdy T, Atia S, Farid M, et al. Effect of Roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity : Mansoura experiences. *Obes Surg* 2008; 18: 1526-31.
26. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 41-6.

27. Vilarrasa N, Gomez JM, Elio I, et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg* 2009; 19: 860-6.
28. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2012; 22: 1287-92.
29. Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 541-9.
30. Von Mach MA, Stoeckli R, Bilz S, et al. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metab* 2004; 53: 918-21.
31. Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM, et al. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity* 2006; 14: 1940-8.
32. Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery : correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 159-66.
33. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass : a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 444-9.
34. Coupaye M, Breuil MC, Rivière P, et al. Serum vitamin D increases with weight loss in obese subjects 6 months after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2013; 23: 486-93.
35. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Effect of gastric bypass surgery on vitamin D nutritional status. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 638-42.
36. Jin J, Robinson AV, Hallowell PT, et al. Increases in parathyroid hormone (PTH) after gastric bypass surgery appear to be of a secondary nature. *Surg* 2007; 142: 914-20.

37. Nelson ML, Bolduc LM, Toder ME, et al. Correction of preoperative vitamin D deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 434-7.
38. Jin J, Stellato TA, Hallowell PT, et al. Utilization of preoperative patient factors to predict postoperative vitamin D deficiency for patients undergoing gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1052-7.
39. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT, et al. Vitamin status after bariatric surgery : a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 15-22.
40. Signori C, Zalesin KC, Franklin B, et al. Effect of gastric bypass on vitamin D and secondary hyperparathyroidism. *Obes Surg* 2010; 20 : 949-52.
41. Flores L, Martinez Osaba MJ, Andreu A, et al. Calcium and vitamin D supplementation after gastric bypass should be individualized to improve or avoid hyperparathyroidism. *Obes Surg* 2010; 20: 738-43.
42. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, et al. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity* 2011; 19: 2228-34.
43. Beckman LM, Earthman CP, Thomas W, et al. Serum 25(OH) vitamin D concentration changes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity* 2013; 21: 1-8.
44. Avgerinos DV, Leitman M, Martinez RE, et al. Evaluation of markers for calcium homeostasis in a population of obese adults undergoing gastric bypass operations. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 294-7.
45. DiGiorgi M, Daud A, Inabnet WB, et al. Markers of bone and calcium metabolism following gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2008; 18: 1144-8.

46. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, et al. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass : a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg* 2009; 19: 173-9.
47. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity* 2011; 19: 588-94.
48. Sanchez-Hernandez J, Ybarra J, Gich I, et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism : a prospective study. *Obes Surg* 2005; 15: 1389-95.
49. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 330-5.
50. Diniz MdF, Diniz MTC, Sanches SRA, et al. Elevated serum parathormone after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 1222-6.
51. Youssef Y, Richards WO, Sekhar N, et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc* 2007; 21: 1393-6.
52. Fish E, Beverstein G, Olson D, et al. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res* 2010; 164: 198-202.
53. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.

54. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1320-6.
55. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-9.
56. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
57. Aarts E, Van Groningen L, Horst R, et al. Vitamin D absorption : consequences of gastric bypass surgery. *Europ J Endocrinol* 2011; 164: 827-32.
58. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
59. Johnson JM, Maher JW, Denaria EJ, et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006; 243: 701-5.
60. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19: 1256-61.
61. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(Suppl 1): S1-70.

62. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, et al. Medical follow up after bariatric surgery : nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab* 2009; 35: 544-57.

Table 1 : Longitudinal studies assessing bone mineral density (BMD) after gastric bypass

Authors, Year, Reference	Study design	Number of subjects	Age (years) (mean±ecartype)	follow-up periods (month)	Calcium (mg/d) and vitamin D (IU/d) supplementation	Variations in BMD (percentage ± ecartype) after 9-12 months according to site, (p)	Variations in BMD (percentage ± ecartype) after 24 or 36 months according to site, (p)
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	prospective	15		9	≥1200 mg/d and ≥400-800 IU/d	Lumbar spine : -3.3±2.6%, (p<0.01) Hip : -7.8±4.8%, (p<0.001) Femoral neck : -5.1±7.1%, (p<0.01) Trochanter : -9.3±5.7%, (p<0.001) Total body : -1.6±2%, (p<0.05)	
Fleischer <i>et al</i> , 2008 [24]	prospective	23	20-64	12	if <50 years : 1500 mg/d and 600 IU/d if >50 years : 1800 mg/d and 800 IU/d	Hip : -8%, (p<0.005) Femoral neck : -9.2%, (p<0.005) Lumbar spine : (p=NS) One third distal radius : (p=NS)	
Mahdy <i>et al</i> , 2008 [25]	prospective	70	35.03±8.88	12	1000 mg/d and 800 IU/d	Total body : -3.198%, (p=0.001)	
Carrasco <i>et al</i> , 2009 [26]	prospective	42	37.7±9.6	12	640-1000 mg/d and 400-800 IU/d	Total body : -3±2.1%, (p<0.001) Lumbar spine : -7.4±6.8%, (p<0.001) Hip : -10.5±5.6%, (p<0.001)	
Vilarrasa <i>et al</i> , 2009 [27]	prospective	62	45.3±8.9	12	1200 mg/d and 800 IU/d	Femoral neck : -10.2±5.7%, (p<0.005) Lumbar spine : -3.2±4.4%, (p<0.005) Total body : (p=NS)	
Casagrande <i>et al</i> , 2012 [28]	prospective	22	37.2±9.6	12	500 mg/d and <100 IU/d	Lumbar spine : -7.26%, (p<0,001) Femoral neck : - 8,78%, (p=0,003) Total femur : -8,59%, (p=0,001)	
Stein <i>et al</i> , 2013 [29]	prospective	14	45±10	12	if <50 years : 1500 mg/d and 550-7143 IU/d if >50 years : 1800 mg/d and 550-7143 IU/d	Hip : -8.1±1.1%, (p<0.0001) Femoral neck : -7.9±1.5%, (p<0.003) Lumbar spine : (p=NS) One third distal radius : (p=NS)	
Von Mach <i>et al</i> , 2004 [30]	prospective	4	44.5±4.8	24	1000 mg/d and 800 IU/d		After 24 months : Total body : -3.5±1%, (p<0.05) Spine : -12.8±3%, (p<0.05)
Johnson <i>et al</i> , 2005 [22]	prospective	226	Women : 38.6 Men : 43.4	36	500 mg/d and multivitamin 3/d	Forearm (n=91) : -0.55±2.43%, (p=0.03) Radius (n=23) : 1.85±4.06%, (p=0.008) Hip (n=22) : -9.27±3.42%, (p<0.001) Lumbar spine (n=14) : -4.53±3.83%, (p<0.001)	After 24 months : Forearm (n=31) : -3.62±3.56 %, (p<0.001) Radius (n=14) : 0.06±3.06%, (p=NS) Hip (n=6) : -1.35±3.24 %, (p=NS) Lumbar spine (n=6) : -0.32±2.42%, (p=NS) After 36 months : All sites : (p=NS)

Vilarrasa <i>et al</i> , 2011 [16]	prospective	59	46±8.2	36	1200 mg/d and 800 IU/d	Femoral neck : -10.2±5.7%, (p<0.05) Lumbar spine : -3.2±4.4%, (p<0.05)	After 36 months : Femoral neck : -2.7±5.9% in comparison with 12 months, (p<0.05) Lumbar spine : -3.1±4.2% in comparison with 12 months, (p<0.05)
------------------------------------	-------------	----	--------	----	------------------------	---	--

NS : no significant, n : number of subjects

Table 2 : Studies assessing biochemical markers of bone turnover after gastric bypass

Authors, Year, Reference	Study design	Number of subjects	Age (years) (mean± ecartype)	follow-up periods (month)	Calcium (mg/d) and vitamin D (IU/d) supplementation	Variations in biochemical markers of bone turnover (percentage ± ecartype) after 3 months, (p)	Variations in biochemical markers of bone turnover (percentage ± ecartype) after 6 months, (p)	Variations in biochemical markers of bone turnover (percentage ± ecartype) after 9-12 months, (p)	Variations in biochemical markers of bone turnover (percentage ± ecartype) after 18-24 months or 36 months and more, (p)
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	Longitudinal prospective	15		9	≥1200 mg/d ≥400-800 IU/d	Plasma OC : +20±37%, (p=NS) Plasma BAP : (p=NS) Urinary NTx : +174±168%, (p<0.01)		Plasma OC : +24±50%, (p=NS) Plasma BAP : (p=NS) Urinary NTx : +319±187%, (p<0.001)	
Fleischer <i>et al</i> , 2008 [24]	Longitudinal prospective	23	20-64	12	if < 50 years : 1500 mg/d and 600 IU/d if > 50 years : 1800 mg/d and 800 IU/d	Plasma OC : +18.2%, (p<0.01) Urinary NTx : +57%, (p<0.01)	Plasma OC : +27.3%, (p<0.01) Urinary NTx : +86%, (p<0.01)	Plasma OC : +39%, (p<0.01) Urinary NTx : +106%, (p<0.01)	
Riedt <i>et al</i> , 2006 [31]	Longitudinal prospective	21	43.9 ±10.4	6	1000 mg/d 800 IU/d		Plasma OC : +45.2±29%, (p<0.0001) Plasma NTx : +62.1±44.2%, (p<0.0001) 24-hour urinary PYD : +163.9±234.8%, (p<0.0001) 24-hour urinary DPD : +203.8±318.2%, (p=0.0099)		
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinal prospective	20	32.7 ±7.1	6	1500 mg/d 1200 IU/d		Plasma OC : +58%, (p<0.0001) Plasma BAP : +15.5%, (p=0.04) Plasma NTx : +82.7%, (p<0.0001)		
Mahdy <i>et al</i> , 2008 [25]	Longitudinal prospective	70	35.03 ±8.88	12	1000 mg/d 800 IU/d			Plasma BAP : (p=NS)	
Carlin <i>et al</i> , 2009 [33]	Longitudinal prospective	30	42.9 ±11.3	12	1500 mg/d 800 IU/d			Plasma BAP : +46.1%, (p<0.0001) Urinary NTx : +101.7%, (p<0.0001)	
Casagrande <i>et al</i> , 2012 [28]	Longitudinal prospective	22	37.2 ±9.6	12	500 mg/d <100 IU/d			Plasma AP : (p=NS) Urinary NTx : +132.9%, (p<0.001)	

Stein <i>et al</i> , 2013 [29]	Longitudinal prospective	14	45±10	12	if < 50 years : 1500 mg/d and 550-7143 IU/d if > 50 years : 1800 mg/d and 550-7143 IU/d			Plasma BAP : +20±7%, (p<0.02) Plasma CTx : +212±47%, (p<0.001)	
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	case-control	NO : 30 RYGB : 25	NO : 49±10 RYGB : 51±8	10.8±2.6	1200 mg/d 400-800 IU/d			Plasma OC : +53% RYGB vs NO, (p<0.001) Plasma BAP : (p=NS) Urinary NTx : +288% RYGB vs NO, (p<0.001)	
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinal prospective	19	46.6±9	18	1500 mg/d 1200 IU/d				After 18 months : Plasma BAP : +28.8%, (p=0.0017) Plasma NTx : +58.9%, (p<0.0001)
Von Mach <i>et al</i> , 2004 [30]	case-control	NO : 6 RYGB : 4	NO : 49±2.9 RYGB : 44.5±4.8	24	1000 mg/d 800 IU/d	Plasma OC : (p=NS) Urinary DPD increased in RYGB vs NO, (p<0.05)	Plasma OC increased in RYGB vs NO, (p<0.01) Urinary DPD : (p=NS)	Plasma OC increased in RYGB vs NO, (p<0.01) Urinary DPD increased in RYGB vs NO, (p<0.05)	After 24 months : Plasma OC increased in RYGB vs NO, (p<0.01) Urinary DPD increased in RYGB vs NO, (p<0.05)
Valderas <i>et al</i> , 2009 [20]	case-control	NO : 26 RYGB : 26	NO : 57.5±4.7 RYGB : 58±3.9	42±13	759 mg/d 176 IU/d				After 36 months and more : Plasma AP : (p=NS) Plasma CTx : +65% RYGB vs NO, (p<0.01)
Goode <i>et al</i> , 2004 [19]	case-control	NO : 13 RYGB : 13	NO : 48±11 RYGB : 49±10	60	1200 mg/d 320 IU/d				After 36 months and more : Plasma OC : (p=NS) Urinary PYD : +150.7% RYGB vs NO, (p<0.001) Urinary DPD : +140% RYGB vs NO, (p<0.001)
Ott <i>et al</i> , 1992 [18]	Longitudinal retrospective	14	45	120					After 36 months and more : Plasma AP increased (p=0.0001)

Ott <i>et al</i> , 1992 [18]	case-control	NO : 7 RYGB : 26	NO : 46 RYGB : 45	120	NO : Calcium : 1 patient multivitamin : 1 patient RYGB : Calcium : 8 patients Multivitamin : 10 patients				After 36 months and more : Plasma OC : (p=0.078) Plasma AP : +38.6% RYGB vs NO, (p=0.018)
---------------------------------	--------------	------------------------	-------------------------	-----	---	--	--	--	--

NS : no significant. OC : Osteocalcin. BAP : Bone specific alkaline phosphatase. AP : alkaline phosphatase. NTx : N-telopeptide of type 1 collagen. CTx : C-telopeptide of type 1 collagen. PYD : Pyridinoline. DPD : Deoxypyridinoline. NO : no operated. RYGB : patients operated on for gastric bypass. vs : versus.

Table 3 : Studies assessing anthropometric markers and markers of bone mineral metabolism after gastric bypass

Authors, Year, Reference	Study design	Number of subjects	Age (years) (mean±ecartype)	BMI (kg/m ²) (mean±ecartype)	follow-up periods (month)	Alimentary limb length (cm)	Weight loss (kg) or decrease in BMI (%) (mean±ecartype)	Calcium (mg/d) and vitamin D (IU/d) supplementation	Variations in plasma calcium (percentage ±ecartype), (p), Postoperatively mean plasma calcium (M, mg/dL), Prevalence of hypocalcemia (P, %) Variations in 24-h urinary calcium (percentage ±ecartype), (p)	Variations in plasma 25-hydroxyvitamin D (percentage ±ecartype), (p), Postoperatively mean value (M, ng/mL)	Variations in plasma PTH (percentage ±ecartype), (p), Postoperatively mean value (M, pg/mL) Prevalence of secondary hyperparathyroidism (P, %)
Riedt <i>et al</i> , 2006 [31]	Longitudinal prospective	21	43.9±10.4	52.7±8.3	6	75-150	38.5±8 kg	1000 mg/d 800 IU/d	24-h urinary calcium : -39.3±38.5%, (p<0.0001)	+23.6±68.9%, (p=NS) M : 28.6±14.3	+3.4±45%, (p=NS) M : 77.2±28.3 P : 71% if PTH>65
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinal prospective	20	32.7±7.1	50.2±8.4	6	100	women : 33.1±7.4% men : 32.3±5%	1500 mg/d 1200 IU/d	0%, (p=NS) M : 9.4±0.4	+68.1%, (p<0.0001) M : 26.9±10.6	-9.2%, (p=NS) M : 30.5±7.5
Coupaye <i>et al</i> , 2013 [34]	Longitudinal prospective	202	40.5±10.3	45.9±6.5	6	150	30.7±8.1 kg	125 mg/d 500 IU/d	+1.8%, (p<0.0001) M : 9.14	+70.1%, (p<0.0001) M : 22.8±11.3	-9.7%, (p=NS) M : 43.9±22.8 P : 17% if PTH>65
Goode <i>et al</i> , 2004 [19]	Longitudinal prospective	RYGB : 13 60 months before	49±10	34.2±7	6		30±10%	1200 mg/d 320 IU/d	(p=NS)	+13.5%, (p<0.001) M : 30.6	-10.8%, (p=NS) M : 86.6
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	Longitudinal prospective	15		48±6	9	75-150	36 kg	1200 mg/d 400-800 IU/d	3 months : 0%, (p=NS) M : 9.1±0.4 24-h urinary calcium : -41%, (p<0.05) 9 months : 0%, (p=NS) M : 9.1±0.3 24-h urinary calcium : (p=NS)	3 months : +30.2%, (p=NS) M : 25±10.1 9 months : +15.1%, (p=NS) M : 22.1±11.7	3 months : -11.6%, (p=NS) M : 61±21 9 months : -14.5%, (p=NS) M : 59±30
Coates <i>et al</i> , 2004 [23]	case-control	NO : 30 RYGB : 25	NO : 49±10 RYGB : 51±8	NO : 48±7 RYGB : 32±5	10.8±2.6	75-150		1200 mg/d 400-800 IU/d	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.1±0.4 24-h urinary calcium : RYGB vs NO, (p=NS)	RYGB vs NO, (p=NS) M : 22±7	RYGB vs NO, (p=NS) M : 67±26

Carlin <i>et al</i> , 2006 [35]	Longitudinal prospective	108	46±9	47±5	12	100-150	43 kg	1500 mg/d 800 IU/d	-1.7%, (p=0.001) M : 9.55±0.3 P : 0%	+18.7%, (p=0.004) M : 24.1±10	-1.3%, (p=NS) M : 76±41 P : 39% if PTH>75
Jin <i>et al</i> , 2007 [36]	Longitudinal retrospective	140	44.7±0.8	49.2 ±0.7	12	75-165		1000 mg/d 400-800 IU/d	-1.1%, (p=NS) M : 9.2±0.05 P : 0%	-0.4%, (p=NS) M : 26.4±1.6	+46.6%, (p=0.0174) M : 43.1±3.3 P : 20% if PTH>53
Nelson <i>et al</i> , 2007 [37]	Longitudinal retrospective	55	43.8±10.7	51.8 ±9.8	12		50.1±16.5 kg	≥ 1000 mg/d 710 IU/d		+36.1%, (p<0.001) M : 34.2	
Fleischer <i>et al</i> , 2008 [24]	Longitudinal prospective	23	20-64	47±1.3	12	150	45±2 kg	if <50 years : 1500 mg/d and 600 IU/d if >50 years : 1800 mg/d and 800 IU/d	3 months : 0%, (p=NS) M : 9.6±0.04 24-h urinary calcium : -42.8%, (p<0.01) 6 months : -1%, (p=NS) M : 9.5±0.05 24-h urinary calcium : -30.4%, (p<0.01) 12 months : -1%, (NS) M : 9.5±0.06 24-h urinary calcium : (p=NS)	3 months : +9.9%, (p=NS) M : 25.6±1.8 6 months : +9.9%, (p=NS) M : 25.6±1.4 12 months : +10.7%, (p=NS) M : 25.8±1.8	3 months : +16.3%, (p<0.01) M : 50±5 6 months : -2.3%, (p=NS) M : 42±5 12 months : 0%, (p=NS) M : 43±3
Mahdy <i>et al</i> , 2008 [25]	Longitudinal prospective	70	35.03 ±8.88	48.06 ±7.3	12		42.5 kg	1000 mg/d 800 IU/d	-1.6%, (p=NS) M : 9.06±0.38 24-h urinary calcium : -0.7%, (p=NS)	+5.5%, (p=NS) M : 21.05±2.81	+6.4%, (p=NS) M : 63.7±4.12
Vilarrasa <i>et al</i> , 2009 [27]	Longitudinal prospective	62	45.3±8.9	43.9 ±4.2	12		34.7±7.2%	1200 mg/d 800 IU/d	+13%, (p<0.005) M : 10.4	+6%, (p=NS) M : 23.3	+14.9%, (p=NS) M : 51.4
Carlin <i>et al</i> , 2009 [33]	Longitudinal prospective	30	42.9±11.3	50.9 ±6.6	12	100	47.2 kg	1500 mg/d 800 IU/d	-2.1%, (p=NS) M : 9.2±1.3 P : 0%	-17.8%, (p=NS) M : 15.2±7.5	+2.7%, (p=NS) M : 74.3±26.9
Jin <i>et al</i> , 2009 [38]	Longitudinal retrospective	145	44±10	49.5	12	75-165		1000 mg/d 400-800 IU/d	-2.4%, (p<0.001) M : 9.16±0.4 P : 4%	-2.7%, (p=NS) M : 25	+59.6%, (p<0.001) M : 43.9 P : 26% if PTH>53
Aasheim <i>et al</i> , 2009 [39]	Longitudinal prospective	31	35±7	54.8 ±3.2	12	150	29.7%	1000 mg/d 400 IU/d	(p=NS)	Increase (p<0.001) M : <30	(p=NS)
Signori <i>et al</i> , 2010 [40]	Longitudinal retrospective	123	46.6±10.4	49.9±8	12	100-150	46 kg	1200-1500 mg/d 1200-2000 IU/d	-1.8%, (p=0.02) M : 10.9±9.4	+30.8%, (p<0.001) M : 29.7±14.1	M : 61.3±49.2 P : 33.3% if PTH>62
Flores <i>et al</i> , 2010 [41]	Longitudinal prospective	222	44.1±10.2	46.4 ±4.9	12			1200 mg/d 800 IU/d if PTH>70	+2.1%, (p=0.001) M : 9.5±0.4 P : 0%	+18.4%, (p=0.001) M : 25.2	-12.8%, (p=0.001) M : 57.2±19 P : 30 % if PTH>70

Pramyothin <i>et al</i> , 2011 [42]	Longitudinal prospective	17	47.8±13.5	48.7 ±8.1	12	100	54.8 kg	2500 IU/d		+13.4%, (p=NS) M : 26.2±5.36	
Casagrande <i>et al</i> , 2012 [28]	Longitudinal prospective	22	37.2±9.6	44.4±5	12	150	43.3 kg	500 mg/d <100 IU/d	-1.1%, (p=NS) M : 9.2±0.4 24-h urinary calcium : -6.6%, (p=NS)	+34.2%, (p=NS) M : 15.7	+37.8%, (p=0.026) M : 62.7±28.9
Stein <i>et al</i> , 2013 [29]	Longitudinal prospective	14	45±10	44±5	12	150	30±8%	if <50 years : 1500 mg/d and 550-7143 IU/d if >50 years : 1800 mg/d and 550-7143 IU/d	-2.3±1.1%, (p=NS)	(p=NS)	+32±12%, (p<0.04)
Beckman LM <i>et al</i> , 2013 [43]	Longitudinal prospective	20	48±2	48±1	12	150	45±1 kg	229-760 IU/d		+52.6%, (p<0.001) M : 29±2	
Gomez <i>et al</i> , 2009 [21]	case-control	NO : 25 RYGB : 41	NO : 48±7.6 RYGB : 46±9.2	NO : 44.5 ±3.6 RYGB : 31±5.1	12			1200 mg/d Multivitamin 1/d	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.46	RYGB vs NO, (p=NS) M : 19.9	+36.7% RYGB vs NO, (p=0.027) M : 58.6
Bruno <i>et al</i> , 2010 [32]	Longitudinal prospective	19	46.6±9	47.2 ±6.6	18	100	women : 41.3±5.4% men : 40.4±9.7%	1500 mg/d 1200 IU/d	-6.1%, (p=0.03) M : 9.2±0.6	+44.6%, (p<0.0001) M : 25.6±6.8	+24.8%, (p=NS) M : 45.3±16.1
Avgerinos <i>et al</i> , 2007 [44]	Longitudinal retrospective	444	39.5		24	50		1200 mg/d 800 IU/d	(p=NS) P : 0%		P : 43% if PTH>55
DiGiorgi <i>et al</i> , 2008 [45]	Longitudinal retrospective	403	41	49.5 ±8.7	24			1200 mg/d 800-1200 IU/d	3 months : -2.2%, (p=NS) M : 9±0.8 6 months : -1.1%, (p=NS) M : 9.1±0.4 12 months : -2.2%, (p=NS) M : 9±0.4 24 months : -2.2%, (p=NS) M : 9±0.3	3 months : +52.9%, (p=NS) M : 26±10 6 months : +41.2%, (p<0.05) M : 24±11 12 months : +47%, (p<0.05) M : 25±12 24 months : +41.2%, (p=NS) M : 24±12	3 months : +13.9%, (p=NS) M : 49±22 6 months : +16.3%, (p=NS) M : 50±27 12 months : +25.6%, (p=NS) M : 54±20 24 months : +65.1%, (p=NS) M : 71±60
Goldner <i>et al</i> , 2009 [46]	Longitudinal prospective	13	48.2±11.8	52.5±9	24	50-100 or 101-150	6 month : 36.4±9.6 kg 12 month : 52.2±18 kg 24 month : 53.4±17.8 kg	2000 mg/d 800 IU/d	6 months : +2.2%, (p=NS) 12 months : +5.3%, (p=NS) 24 months : +1.3%, (p=NS)	6 months : +28.2%, (p=0.04) 12 months : +57.5%, (p=NS) 24 months : +123.8%, (p=NS)	6 months : -35.1%, (p=NS) 12 months : -19.3%, (p=NS) 24 months : -23.8%, (p=NS)

Lin <i>et al</i> , 2011 [47]	Longitudinal prospective	10	33.8±1.7	48±0.9	24		34.9%	< 200 IU/d		1 month : +20.5%, (p=0.004) M : 30.8 6 months : +6.1%, (p=NS) M : 27.1 24 months : -19.9%, (p=NS) M : 20.4	
Johnson <i>et al</i> , 2005 [22]	Longitudinal prospective	226	Women : 38.6 Men : 43.4	50.5	36			500 mg/d Multivitamin 3/d	1 year : -6.1%, (p=NS) M : 9.2 2 years : -10.2%, (p=NS) M : 8.8 P: 0.44%	1 year : +35.9%, (p=NS) M : 34.4 2 years : +39.9%, (p=NS) M : 35.4	1 year : +5.7%, (p=NS) M : 63.1 2 years : +8.4%, (p=NS) M : 64.7
Sanchez-Hernandez <i>et al</i> , 2005 [48]	Longitudinal prospective	64	45±10.9	48.2 ±0.9	36	60	35.9±1.4 kg	0 mg/d 0 UI/d at 3 years	0%, (p=NS) M : 9.6	+29.2%, (p= 0.003) M : 13.6	-43%, (p=0.001) M : 62.8
Vilarrasa <i>et al</i> , 2011 [16]	Longitudinal prospective	59	46±8.2	43.9 ±4.2	36		30.1%	1200 mg/d 800 IU/d	1 year : +2.6%, (p<0.05) M : 9.46 3 years : -2.5%, (p<0.05 in comparison with 12 months) M : 9.22	1 year : +6%, (p=NS) M : 23.4 3 years : -35.3%, (p<0.05 in comparison with 12 months) M : 15.1	1 year : +14.9%, (p=NS) M : 51.43 3 years : +49.1%, (p<0.05 in comparison with 12 months) M : 76.67
Ybarra <i>et al</i> , 2005 [49]	case-control	NO : 80 RYGB : 64	NO : 44±4.6 RYGB : 42±4.5	NO : 43.7 ±7.7 RYGB : 37.4±9	36		43.2±7.5 kg	0 mg/d 0 IU/d	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.58	RYGB vs NO, (p=NS) M : 13.5	RYGB vs NO, (p=NS) M : 86.67
Valderas <i>et al</i> , 2009 [20]	case-control	NO : 26 RYGB : 26	NO : 57.5±4.7 RYGB : 58±3.9	NO : 29.2 ±4.1 RYGB : 29.5 ±3.8	42±13	150	32.3%	759 mg/d 176 IU/d	RYGB vs NO, (p=NS) M : 9.4±0.4	RYGB vs NO, (p=NS) M : 18.8±7.6	+27.7% RYGB vs NO, (p<0.05) M : 68.3±35 P : 35 % RYGB if PTH >67
Goode <i>et al</i> , 2004 [19]	case-control	NO : 13 RYGB : 13	NO : 48±11 RYGB : 49±10	NO : 33.3±7 RYGB : 34.2±7	60		30±10%	1200 mg/d 320 IU/d	RYGB vs NO, (p=NS)	RYGB vs NO, (p=NS) M : 27 6 months : RYGB vs NO, (p=NS) M : 30.6	+200% RYGB vs NO, (p<0.001) M : 97.1 6 months : +184.4% RYGB vs NO, (p<0.001) M : 86.7

Ott <i>et al</i> , 1992 [18]	case-control	NO : 7 RYGB : 26	NO : 46 RYGB : 45		120		NO : 9.8 kg RYGB : 41.2 kg	NO : Calcium : 1 patient multivitamin : 1 patient RYGB : Calcium : 8 patients Multivitamin : 10 patients	-6.5% RYGB vs NO, (p=0.002) M : 8.6	-32.3% RYGB vs NO, (p=0.008) M : 24.3±1.6	RYGB vs NO, (p=NS)
---------------------------------	--------------	------------------------	-------------------------	--	-----	--	----------------------------------	--	---	---	--------------------

NS : no significant. NO : no operated. RYGB : patients operated on for gastric bypass. vs : versus.

VU

NANCY, le **3 octobre 2013**

Le Président de Thèse

Professeur O. ZIEGLER

NANCY, le **4 octobre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6657

NANCY, le 15/10/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Le court-circuit gastrique ou Roux-en-Y gastric bypass est l'intervention de chirurgie bariatrique la plus réalisée dans le monde. L'objectif de notre étude était d'évaluer les modifications du métabolisme osseux et leurs corrélations au cours des deux premières années suivant un court-circuit gastrique. **Matériel et Méthodes** : Nous avons examiné rétrospectivement les données de 21 patients obèses opérés d'un court-circuit gastrique et suivis pendant au moins 2 ans dans le service de Diabétologie, Maladies métaboliques, Nutrition du CHU Brabois de Nancy. **Résultats** : Deux ans après l'intervention, la perte de poids était de 33,6 kg (30,9%) ($p < 0,0001$). La calcémie corrigée n'était pas significativement modifiée ($p = 0,53$). Sous supplémentation, le taux plasmatique de 25 hydroxy-vitamine D tendait à augmenter 24 mois après court-circuit gastrique ($p = 0,07$). 2 patients (9,5%) ont présenté une hyperparathyroïdie secondaire modérée. Toutefois, les phosphatases alcalines totales plasmatiques augmentent significativement dès le troisième mois postopératoire. Au cours de la première année postopératoire, les CMO du corps entier, DMO du corps entier et DMO du bassin étaient significativement diminués respectivement de 11,9% ($p = 0,009$), de 6,06% ($p = 0,019$) et de 14,9% ($p < 0,0001$). Au-delà de la première année, leurs valeurs se stabilisent. Les DMO du rachis total, du col fémoral total et du rachis lombaire n'étaient pas significativement modifiées. **Conclusion** : Le court-circuit gastrique bouleverse rapidement l'équilibre osseux. Ces modifications du métabolisme osseux contrastent avec des perturbations du métabolisme phosphocalcique qui restent modérées et contrôlées par une supplémentation adaptée en vitamine D et en calcium. Les modifications de la DMO et l'évaluation du risque fracturaire après court-circuit gastrique devront être évaluées sur des suivis de cohorte à long terme.

TITRE EN ANGLAIS

Bone consequences of gastric bypass : Review and 2 year follow-up longitudinal study of 21 patients.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2013

MOTS CLEFS : chirurgie bariatrique, court-circuit gastrique, métabolisme osseux, risque fracturaire, densité minérale osseuse, obésité massive.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
