

Guérison ou rémission du diabète de type 2 : est-ce possible ?

Bernard BAUDUCEAU, Lyse BORDIER

►► [Suite de la page 3](#)

Définition de la rémission

La conférence de consensus de l'American Diabetes Association (ADA) définit la rémission du diabète comme une normalisation prolongée des glycémies en l'absence de traitement hypoglycémiant⁽¹⁾. Le choix de ce terme souligne le fait qu'il ne s'agit pas d'une guérison définitive du diabète, puisque le niveau glycémique peut s'élever à nouveau dans le temps, notamment à l'occasion d'une reprise de poids. Une surveillance prolongée est donc nécessaire pour dépister une récurrence et instaurer rapidement un traitement si cela s'avère nécessaire. L'ADA définit ainsi la rémission du diabète par la constatation d'une HbA_{1c} en permanence inférieure à 6,5 % (48 mmol/mol) pendant trois mois après l'arrêt de tout traitement antihyperglycémiant⁽¹⁾.

L'HbA_{1c} doit être dosée avec une technique de référence standardisée. Son taux peut être sous-estimé en cas d'hémoglobino-pathie, d'hémolyse, d'anémie ou de transfusion et surestimée du fait d'une splénectomie, d'alcoolisme et de carence en folates ou en vitamine B12. Dans ces cas où les résultats de l'HbA_{1c} sont discutables, le « *glucose management indicator* » ou GMI (< 6,5 %) évalué par la mesure en continu du glucose ou de la glycémie à jeun (< 1,26 g/L ou < 7 mmol/L) peuvent être utilisés pour définir la rémission.

L'hyperglycémie provoquée par une charge orale en glucose de 75 grammes n'a pas été retenue du fait de la lourdeur de sa réalisation et de sa variabilité.

Si la normalisation glycémique est obtenue après une modification du mode de vie, un délai de 6 mois après le début de l'intervention non médicamenteuse et de 3 mois après l'arrêt de tout traitement est nécessaire pour définir une rémission.

L'utilisation des classes médicamenteuses, notamment celles qui permettent d'obtenir une perte de poids significative, peut parvenir à un excellent équilibre glycémique, mais un délai de 3 mois est nécessaire après l'arrêt du traitement pour parler de rémission. Après une chirurgie métabolique, cette durée est également de 3 mois, mais avec 3 mois supplémentaires après l'arrêt de toute thérapeutique antihyperglycémiant.

Les différents moyens pour obtenir une rémission

Une rémission peut être observée, avec des fréquences variables, par des mesures habituellement

réalisées en soins courants, après des mesures diététiques drastiques ou après une chirurgie bariatrique.

Rémission en soins courants

La rémission du diabète est rarement observée dans les études réalisées en soins courants, mais plusieurs enquêtes ont permis d'en préciser la fréquence.

Une étude rétrospective à partir de la base de données de la Kaiser Permanente Northern California a été menée à partir de 2005, chez 122 781 patients suivis pour un diabète de type 2⁽²⁾. Ces participants avaient en moyenne 61 ans, 47 % étaient des femmes et 51 % n'étaient pas d'origine caucasienne. L'ancienneté du diabète était de 5,9 ans et l'HbA_{1c} en moyenne de 7,4 %. En l'absence de traitement médicamenteux, la rémission du diabète était considérée comme partielle si l'HbA_{1c} était située entre 5,7 et 6,4 % depuis au moins un an, complète si l'HbA_{1c} était inférieure à 5,7 % depuis la même période, et prolongée si la rémission était complète pendant au moins 5 ans.

Dans l'ensemble de la cohorte, des rémissions partielles, complètes ou prolongées étaient respectivement observées dans 1,47 %, 0,14 % et 0,007 % des cas. Après ajustement sur les caractéristiques démographiques et cliniques, les facteurs associés à la rémission du diabète étaient l'âge de plus de 65 ans, l'origine afro-américaine, une ancienneté du diabète de moins de 2 ans, une HbA_{1c} initiale < 5,7 % et l'absence de prise de médicament antihyperglycémiant au début du suivi.

Une étude anglaise a été menée à partir du registre national du diabète, qui regroupait 2 297 700 patients⁽³⁾. La rémission était définie par la mesure de deux HbA_{1c} < 6,5 % à 26 semaines d'intervalle, sans traitement durant les 90 jours précédents. L'incidence globale de la rémission était de 9,7 pour 1 000 patients-année, mais de 44,9 pour 1 000 patients-année chez 75 610 (3,3 %) personnes dont le diagnostic de diabète avait été posé dans l'année. Parmi les patients présentant un diabète de moins de 2 ans, avec une diminution de 10 % de l'IMC, une HbA_{1c} < 7 %, sans traitement ou recevant uniquement de la metformine, le taux de rémission s'élevait à 83,2 pour 1 000 patients-année. Les facteurs associés à la rémission étaient la courte évolution du diabète, une HbA_{1c} et un IMC initialement plus faibles, une perte de poids plus importante, une origine caucasienne, le sexe féminin et un niveau socio-économique élevé.

Parmi les participants en rémission, 8,9 % présentaient à nouveau les critères du diabète dans les 190 jours suivants. Ces patients avaient une moindre diminution de l'IMC (0,6 % versus 2,6 % pour ceux qui restaient en rémission) et recevaient moins souvent des antihyperglycémiants à l'inclusion (48,3 % versus 66,7 %).

L'essai ADDITION-cambridge avait pour objectif de dépister les patients diabétiques et de les prendre en charge soit de façon intensive (groupe « intervention ») soit en soins courants (groupe « contrôle »)⁽⁴⁾. Le groupe « intervention » faisait l'objet d'un bilan annuel, de consultations plus fréquentes, d'un support éducatif et d'une prise en charge attentive des facteurs de risque cardiovasculaire, tandis que le groupe « contrôle » bénéficiait d'un traitement de routine. Une étude prospective d'une durée de 5 ans a été menée chez 867 patients issus de cet essai dont le diagnostic de diabète était récent⁽⁵⁾. Le taux de rémission à 5 ans (défini par une HbA_{1c} < 6,5 % sans traitement) était de 30 %. Les participants qui avaient perdu plus de 10 % de leur poids dans la première année après le diagnostic avaient plus de chance de présenter une rémission du diabète après ces 5 ans de suivi. Une perte de poids précoce dans l'histoire de la maladie diabétique augurait donc favorablement des chances de rémission du diabète.

Ces études en vraie vie montrent que la rémission du diabète est rare, mais possible en cas de perte de poids significative et précoce dès le diagnostic de la maladie.

Rémission après une modification drastique du mode de vie

L'étude Look AHEAD est un essai contrôlé randomisé portant sur les effets d'une amélioration intensive du mode de vie et de la perte de poids chez les adultes atteints de diabète de type 2 sur l'incidence des maladies cardiovasculaires⁽⁶⁾.

Une étude ancillaire s'est intéressée à la rémission du diabète. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe « intervention intensive de perte de poids » soit dans le groupe « soutien et éducation »⁽⁷⁾. Le groupe « intensif » faisait l'objet d'un suivi régulier portant sur un apport alimentaire réduit à 1 200 à 1 800 kcal/j, une diminution de l'apport en graisses totales et saturées tandis que les niveaux d'activité physique étaient majorés jusqu'à 175 min/semaine. La rémission partielle était définie en l'absence de traitement antihyperglycémiant par une glycémie à jeun située entre 100 et 126 mg/dl et une HbA_{1c} entre 5,7 % et 6,5 % et la rémission complète par une glycémie à jeun < 100 mg/dl et une HbA_{1c} < 5,7 %.

L'analyse portait sur 4 503 patients dont l'ancienneté du diabète était en moyenne de 5 ans.

La perte de poids était plus importante dans le groupe intensif : 8,6 % la première année et 4,7 % la quatrième année versus respectivement 0,7 % et 0,8 % pour le groupe « soutien et éducation ». La rémission du diabète était plus fréquente dans le groupe intensif : 11,5 % la première année et 7,3 % la quatrième année versus 2 % à ces deux moments dans le groupe « soutien et éducation ».

En analyse multivariée, la rémission était significativement associée à une moindre ancienneté du diabète (moins de 2 ans), à un IMC plus faible, à l'absence de traitement par insuline et à une perte de poids plus importante. Cependant, dans le groupe « intensif », un tiers des patients redevenait diabétiques tous les ans versus 50 % dans le groupe « soutien et éducation ».

DiRECT est une étude ouverte randomisée réalisée en médecine générale en Écosse et dans une région du nord-est de l'Angleterre auprès de 306 patients dont l'ancienneté de diabète était de 3 ans. L'objectif était d'évaluer si une prise en charge intensive sur le plan pondéral permettait d'obtenir une rémission du diabète de type 2 en soins courants⁽⁸⁾. Les patients étaient randomisés soit dans le bras « contrôle » qui correspond à la prise en charge selon les règles de bonne pratique, soit dans le bras « intensif ». Celui-ci comportait une phase de remplacement total de l'alimentation par un régime très restrictif de moins de 900 kcal/jour pendant 3 à 5 mois, suivi d'une phase de réintroduction alimentaire pendant 2 à 8 semaines, puis d'un programme de maintien de la perte de poids à long terme avec un soutien rapproché. Dans ce bras, les traitements antidiabétiques et antihypertenseurs étaient interrompus au début de l'étude.

Une perte de plus de 15 kg était observée chez 24 % des patients du groupe intensif et rémission du diabète survenait chez 46 % des patients. En revanche, aucun participant du groupe contrôle n'était parvenu à cette perte de poids et seuls 4 % étaient en rémission.

Aucun cas de rémission du diabète n'a été obtenu chez les participants qui n'avaient pas perdu de poids au bout d'un an. En revanche, une rémission était observée chez 7 % des personnes avec une perte de poids de 0 à 5 kg, chez 34 % de ceux qui avaient perdu 5 à 10 kg, chez 57 % des participants qui avaient perdu 10 à 15 kg et chez 86 % en cas de perte de poids de plus de 15 kg. Ainsi, la rémission du diabète était bien corrélée à la réduction pondérale. L'acceptabilité du programme était jugée satisfaisante, mais 21 % des personnes sortaient prématurément du groupe intensif pour des raisons sociales.

Parmi les 149 patients du groupe intervention, 95 ont accepté un suivi plus léger, mais prolongé de 3 ans et ont constitué le groupe « extension », tandis que

les 54 autres participants constituaient le groupe « non-extension »⁽⁹⁾. Le groupe « extension » obtenait une perte de poids de 6,1 kg et 13 % des personnes étaient en rémission après 5 ans.

DIADDEM-I (*Diabetes Intervention Accentuating Diet and Enhancing Metabolism-I*) est une étude réalisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer si une prise en charge intensive permettait d'obtenir une perte de poids et une rémission d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué (moins de 3 ans). L'étude a été réalisée en médecine générale au Qatar dans 2 groupes de 79 patients diabétiques et obèses. Les participants ont été randomisés dans un groupe contrôle correspondant aux soins usuels ou dans un groupe intervention avec une modification intensive du mode de vie. Ces mesures comportaient une phase de 12 semaines de réduction stricte des apports alimentaires avec un remplacement total de l'alimentation par des préparations de repas à faible teneur en énergie (800 kcal/jour), suivie d'une réintroduction alimentaire progressive associée à un soutien à l'activité physique, puis d'une période de maintien des résultats pondéraux obtenus. Au bout d'un an, la perte de poids était de 11,98 kg versus 3,98 kg dans le groupe témoin (p < 0,0001) et 21 % des participants du groupe intensif avaient obtenu une perte de poids de plus de 15 % versus 1 % du groupe témoin (p < 0,0001). La rémission du diabète, définie par une HbA_{1c} < 6,5 % en l'absence de traitement depuis 3 mois, était observée chez 61 % du groupe intervention versus 12 % du groupe témoin (p < 0,0001). Les autres facteurs de risque cardiovasculaire, la qualité de vie, la sédentarité et l'activité physique étaient également améliorés⁽¹⁰⁾.

Au total, ces modifications drastiques du mode de vie sont efficaces à court terme pour obtenir une perte de poids et une rémission du diabète de type 2. Cette rémission est corrélée à l'importance de la perte de poids, au caractère récent du diabète, à l'absence de traitement par insuline et à un faible niveau initial de l'HbA_{1c}, traduisant une conservation partielle de l'insulinosécrétion. Toutefois, les mesures imposées paraissent difficiles à maintenir sur le long terme et ces études de courte durée peuvent faire craindre la survenue d'un « effet yoyo » avec une reprise pondérale et une récurrence du diabète.

Chirurgie métabolique

L'étude SOS qui fait référence, est un essai prospectif de cohorte apparié, mené dans 25 services chirurgicaux et 480 centres de soins de santé primaires en Suède. Parmi les participants recrutés entre le 1^{er} septembre 1987 et le 31 janvier 2001, 260 des 2 037 patients témoins et 343 des 2 010 patients opérés présentaient initialement un



Guérison ou rémission du diabète de type 2 : est-ce possible ?

Bernard BAUDUCEAU, Lyse BORDIER

►► Suite de la page 4

diabète de type 2⁽¹¹⁾. Les techniques réalisées consistaient en la mise en place d'un anneau gastrique chez 61 personnes, la réalisation d'une sleeve-gastrectomie dans 227 cas et d'un bypass chez 55 patients. La rémission du diabète était définie par une glycémie < 110 mg/dL en l'absence de tout traitement antihyperglycémiant.

Le taux de rémission du diabète 2 ans après l'intervention chirurgicale était de 72,3 % chez les patients opérés *versus* 16,4 % dans le groupe contrôle. Après 15 ans de suivi, ce pourcentage de rémission diminuait dans les 2 groupes, mais restait supérieur chez les personnes opérées 30,4 % *versus* 6,5 %.

L'étude STAMPEDE est un essai clinique contrôle en ouvert dont l'objectif était d'évaluer le devenir à 5 ans de 150 patients âgés en moyenne de 40 ans en situation d'obésité (IMC moyen : 37 kg/m²) et présentant un diabète de type 2 dont près de la moitié recevait une insulinothérapie (ancienneté moyenne du diabète 8,4 ans et HbA_{1c} de 9,2 %). Les patients étaient randomisés dans trois groupes pour recevoir un traitement médical intensif du diabète seul, associé à une sleeve-gastrectomie ou un bypass gastrique⁽¹²⁾. Le critère primaire d'évaluation reposait sur l'obtention d'une HbA_{1c} ≤ 6 % avec ou sans traitement antidiabétique, ce qui ne correspond pas tout à fait à la définition de la rémission.

La perte de poids moyenne à 5 ans était de 5,3 kg dans le bras traitement médical, de 18,6 kg en cas de sleeve-gastrectomie et de 23,2 kg dans le groupe bras bypass gastrique.

L'HbA_{1c} diminuait de 2,1 % chez les patients opérés *versus* 0,3 % dans le bras traitement médical, mais aucun cas d'aggravation de la rétinopathie n'a été observé dans les groupes « chirurgie ». Le critère primaire d'évaluation était atteint chez 5 % des patients du bras traitement médical seul, chez 23 % des patients du bras sleeve et chez 29 % des patients du bras bypass (p = 0,01). Une durée de diabète inférieure à 8 ans et la randomisation dans le groupe de bypass gastrique étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants permettant l'obtention d'une HbA_{1c} ≤ 6 %.

Ainsi, les deux procédures chirurgicales étaient supérieures au traitement médical seul pour obtenir une rémission du diabète et permettaient également une amélioration du profil lipidique et de la qualité de vie.

Un essai contrôlé randomisé en ouvert a été mené dans un centre italien de diabétologie chez des

patients vivant avec un diabète de type 2 évoluant depuis au moins 5 ans avec une HbA_{1c} ≥ 7 % et un IMC ≥ 35 kg/m². Les patients ont été randomisés en 3 groupes de 20 personnes pour bénéficier soit d'un traitement médical, soit d'une intervention chirurgicale de type bypass ou d'une dérivation bilio-pancréatique. Le critère d'évaluation primaire reposait sur le taux de rémission du diabète à 2 ans, défini comme une HbA_{1c} ≤ 6,5 % et une glycémie à jeun ≤ 5,6 mmol/L sans traitement pharmacologiquement actif depuis 1 an.

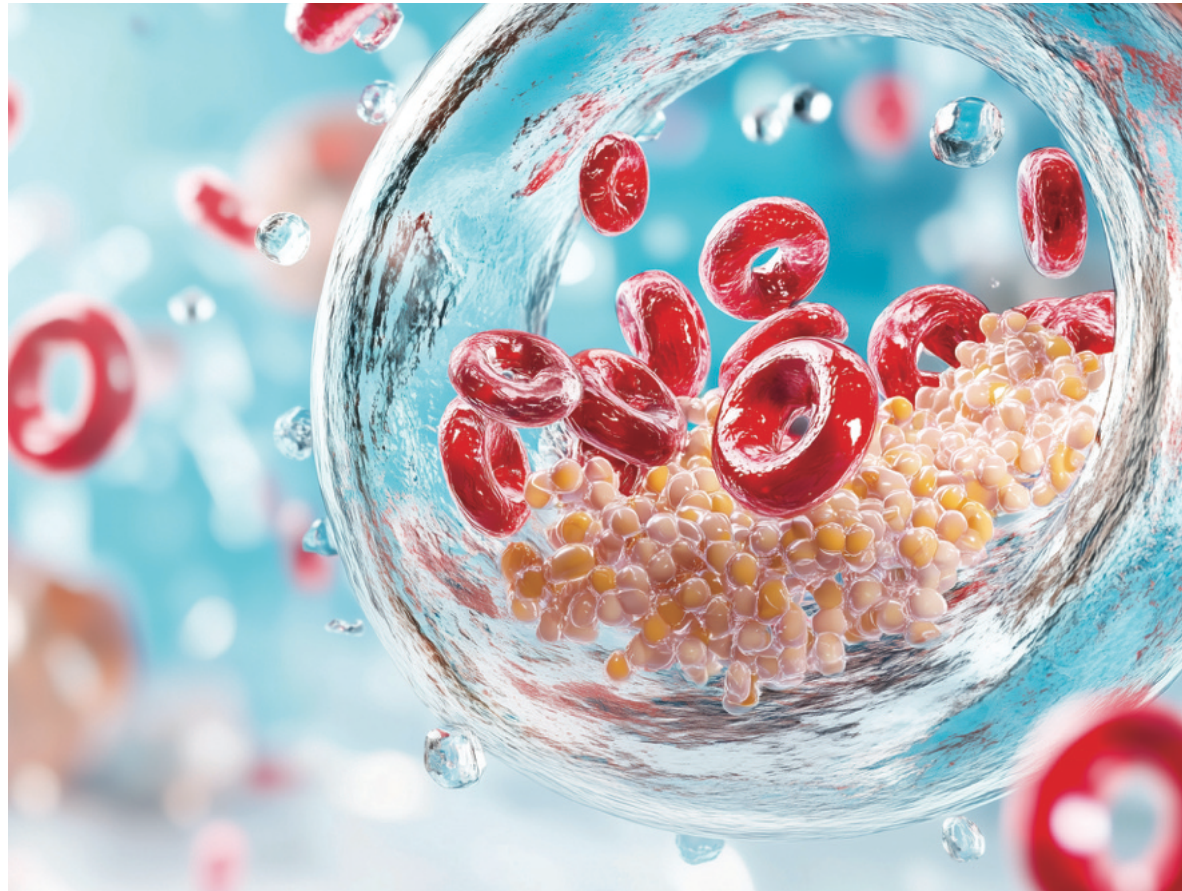
Une perte de poids de 10 kg était notée dans le bras médical, de 37 kg dans le bras bypass et de 44,7 kg dans le bras dérivation bilio-pancréatique. Aucun patient du groupe médical n'a présenté de rémission du diabète à 5 ans alors qu'elle était notée dans 37 % des cas du groupe bypass et dans 63 % du groupe dérivation bilio-pancréatique. Après 10 ans de suivi de cette même étude, le taux de rémission passait à 5,5 % dans le bras médical (un patient du bras médical a secondairement été opéré), *versus* 25 % dans le bras bypass et 50 % dans le bras dérivation bilio-pancréatique⁽¹³⁾.

Ces différentes techniques chirurgicales sont donc à ce jour les plus performantes pour obtenir la rémission du diabète. Ces résultats ont conduit la HAS et la Société Francophone du Diabète avec certaines réserves, à inclure la chirurgie métabolique dans les solutions thérapeutiques des patients vivant avec un diabète de type 2 en situation d'obésité de grade 1 (IMC 30,0-34,9 kg/m²) lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints en dépit d'une prise en charge optimale⁽¹⁴⁾. Cette approche thérapeutique chirurgicale ne doit être engagée qu'après une décision multidisciplinaire et une information du patient dans le cadre de la décision médicale partagée. L'intervention chirurgicale doit être réalisée dans des centres possédant une bonne expertise et nécessite une surveillance post-opératoire prolongée pour ajuster le traitement du diabète et éviter la survenue de carences alimentaires et vitaminiques.

Prédiction de la rémission après chirurgie métabolique

Plusieurs scores ont été proposés pour prédire la rémission du diabète de type 2 après chirurgie métabolique.

Le score DiaRem a été développé par une équipe américaine à



partir d'une étude rétrospective menée chez 2 300 patients opérés par bypass. Ce score tient compte de 4 paramètres : l'âge du patient, l'HbA_{1c}, l'utilisation initiale d'insuline et le type de traitement antidiabétique.

Ce score a été modifié par une équipe française en ajoutant deux paramètres (l'ancienneté du diabète et le nombre de traitements antihyperglycémiant) et en pondérant les différents critères pour parvenir à un score plus pertinent : Ad-DiaRem⁽¹⁵⁾.

Une étude rétrospective monocentrique plus récente réalisée chez des patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'une intervention de chirurgie bariatrique a permis d'établir le score « 5y-Ad-DiaRem ». Les paramètres pris en compte comportent la durée d'évolution du diabète, le nombre de traitements antidiabétiques et l'HbA_{1c} préopératoire ainsi qu'un an après l'intervention, le nombre de traitements, la glycémie à jeun, le pourcentage de perte de poids et le statut diabétique. Ce score est plus performant que les deux précédents pour prédire la rémission du diabète avec 26,7 % de sensibilité, 98 % de spécificité et 80 % de valeur prédictive positive⁽¹⁶⁾.

Les effets de la rémission du diabète

La rémission, même temporaire, du diabète de type 2 exerce un effet favorable sur les complications de la maladie.

Dans le suivi à long terme de l'étude SOS, l'incidence cumulée des complications microvasculaires du diabète était réduite de 56 % dans le groupe « chirurgie » par rapport au groupe témoin. L'incidence des complications macrovasculaires était également diminuée de 32 % chez les patients ayant fait l'objet d'une chirurgie bariatrique⁽¹¹⁾.

Dans une étude rétrospective fondée sur une base de santé de Cleveland, 2 287 patients traités pour un diabète de type 2 ayant bénéficié d'une chirurgie métabolique ont été appariés à 11 435 sujets contrôles non opérés. Chez ces patients, suivis pendant 3,9 ans, le critère primaire d'évaluation était le MACE 6 points (mortalité toute cause, événement coronaire, AVC, Insuffisance cardiaque, néphropathie et fibrillation auriculaire). Par rapport au groupe témoin, l'incidence MACE 6 points diminuait de 39 % chez les patients opérés et celle du MACE 3 points (mortalité, IDM et AVC non fatal) était réduite de 62 %⁽¹⁷⁾.

Dans l'étude menée par Mingrone et coll., le risque cardiovasculaire diminuait de 50 % à 5 ans dans les bras chirurgie *versus* celui du traitement médical, tandis que la prescription des médicaments hypolipémiants et des antihypertenseurs était réduite. Après

10 ans de suivi, le risque des complications du diabète était diminué de 93 % dans le bras chirurgie *versus* le bras médical⁽¹³⁾.

Malgré la rémission du diabète, une mémoire de l'exposition antérieure à l'hyperglycémie persiste et le patient peut développer, alors même qu'il est en rémission, des complications micro et macroangiopathiques du diabète. Une surveillance régulière est donc nécessaire pour les dépister et le contrôle de facteurs de risque cardiovasculaire reste également indispensable⁽¹⁾. Enfin, le diabète peut réapparaître en cas de reprise du poids, de stress, d'exposition à des thérapeutiques favorisant, comme les corticoïdes ou enfin en raison du déclin progressif de la fonction bêta. Le contrôle au moins une fois par an de l'HbA_{1c} est donc recommandé pour ne pas méconnaître la récurrence de la maladie, puisque la rémission ne signifie pas la guérison du diabète⁽¹⁾.

CONCLUSION

- La définition de la rémission du diabète de type 2 est aujourd'hui bien établie par la publication de ses critères par l'ADA. Elle comprend à la fois une normalisation glycémique et un délai suffisant sans thérapeutique médicamenteuse. Une rémission peut être obtenue par une modification radicale du mode de vie, mais le suivi au long cours de mesures contraignantes en limite la pérennité. Ainsi, le traitement le plus efficace reste la chirurgie métabolique, en particulier la dérivation bilio-pancréatique. Les facteurs favorables permettant d'augurer une rémission sont la faible ancienneté du diabète, une HbA_{1c} initialement peu élevée, un faible nombre d'antihyperglycémiant en l'absence d'insulinothérapie ainsi qu'une perte de poids importante après l'intervention.
- Les nouvelles classes médicamenteuses, notamment les simples ou doubles agonistes des récepteurs du GLP-1 permettent d'obtenir une perte de poids significative et une normalisation glycémique, mais qui ne se maintiennent qu'au prix de la poursuite du traitement, ce qui ne constitue donc pas réellement une rémission.
- La rémission du diabète exerce un impact favorable sur les complications de la maladie en réduisant leur incidence sans les faire disparaître en raison de l'exposition antérieure à l'hyperglycémie. Cependant, la réapparition du diabète est toujours possible, notamment en cas de reprise de poids si bien qu'une surveillance prolongée est indispensable⁽¹⁾. ♦