

Rémission du diabète de type 2 : une vue d'ensemble

Akshay Jain, M.D., FRCPC, FACE, CCD, ECNU, DABOM

À propos de l'auteur



Le Dr Akshay Jain est le premier médecin canadien à être titulaire d'une triple certification accordée par les Conseils américains en endocrinologie, médecine interne et médecine de l'obésité. Il est le seul Canadien à avoir remporté en 2022 le prix « Rising Star in Endocrinology » décerné par l'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) et à figurer parmi les 25 meilleurs médecins de la liste « 25 Top Rising Stars of Medicine » (2020) de Medscape. Il exerce à Surrey, en Colombie-Britannique. Il parle couramment 6 langues dont l'anglais, l'hindi, le gujarati, le marathi, le marwari et l'urdu. En 2022, il a remporté le prix des 25 meilleurs immigrants canadiens.

Affiliations

Division d'endocrinologie et du métabolisme, Université de la Colombie-Britannique
TLC Diabetes and Endocrinology, Surrey, Colombie-Britannique

Introduction

Dans ma pratique, l'une des questions les plus fréquentes que mes patients atteints de diabète de type 2 (DT2) me posent est celle-ci : « Comment puis-je me débarrasser de cette maladie? »

Le principal sujet de discussion des praticiens concernant le DT2 est la nature chronique et irréversible de cette maladie. Toutefois, depuis peu, le nombre croissant de données probantes disponibles fait naître de nouveaux espoirs quant à la rémission du diabète.

Le besoin de rémission

Le diabète est l'une des affections dont la prise en charge est la plus coûteuse dans le secteur médical. Le fardeau mondial des coûts médicaux liés au diabète devrait s'élever à 1028 milliards de dollars d'ici 2030 et à 1054 milliards de dollars d'ici 2045.¹

Le diabète est actuellement la 15^e cause la plus fréquente de réduction de l'espérance de vie;² les populations défavorisées sur le plan socio-économique et exposées à un risque élevé sont plus affectées que la population générale.³

Le diabète touche des millions de Canadiens; selon les dernières données, environ 10 % des adultes canadiens ont reçu un diagnostic de diabète. De plus,

en combinaison avec le diabète non diagnostiqué ou le prédiabète, la prévalence augmente et atteint environ 30 %.⁴ Le coût de la prise en charge du diabète comprend à la fois les coûts directs (y compris le coût des médicaments, des fournitures nécessaires aux tests, des visites aux fournisseurs de soins de santé) et les coûts indirects (dont la perte de jours de travail, la diminution de la productivité au travail, la diminution de la productivité chez les chômeurs, l'handicap associé au diabète menant au chômage et les décès prématurés attribués au diabète en raison de la perte de main-d'œuvre). Ce qui précède ne tient même pas compte des ramifications sur la santé mentale qui résultent du diagnostic, ainsi que de la prise en charge continue d'une maladie chronique telle que le diabète. Il est donc très clair que la rémission du diabète peut comporter des avantages considérables d'un point de vue bio-psycho-socio-économique.

Définition de la rémission

Selon les dernières lignes directrices de pratique clinique (LDPC) de Diabète Canada, la rémission du diabète de type 2 est définie comme l'atteinte des seuils spécifiés d'hémoglobine glyquée (A1c) sans l'utilisation de médicaments antihyperglycémiques pendant au moins 3 mois. La rémission vers la forme

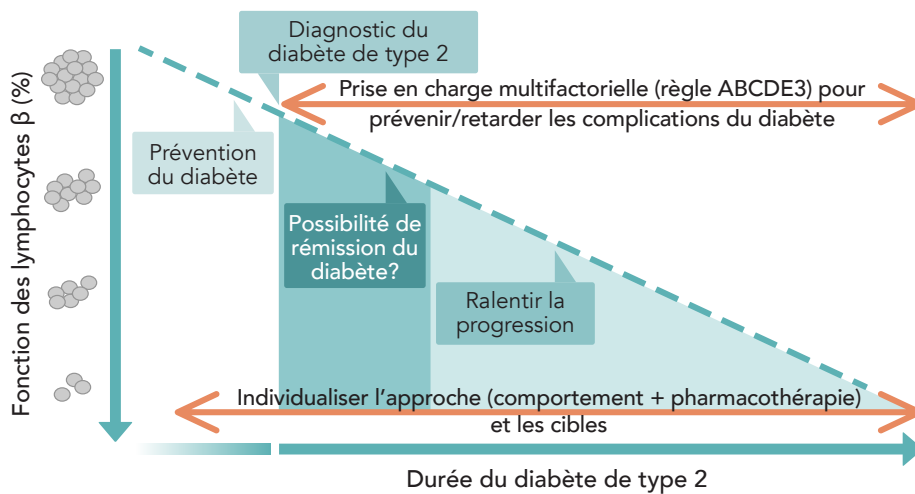


Figure 1 : Objectifs et approches possibles du diabète de type 2.

Réimpression du Canadian Journal of Diabetes, Vol 46, no. 8, Jin et al, Remission of Type 2 Diabetes: User's Guide, p.762-774 (2022), avec la permission d'Elsevier.

prédiabétique est définie comme étant un taux d'A1c compris entre 6,0 % et 6,4 %; la rémission vers des concentrations normales de glucose est définie comme étant un taux d'A1c inférieur à 6,0 %.⁵

Bien qu'il existe des modalités telles que la greffe de cellules d'îlots de Langerhans pour le diabète de type 1, il est important de noter que le présent article porte sur la rémission du diabète de type 2, qui est plus clairement établie dans un ensemble croissant de données probantes scientifiques.

Qui peut obtenir une rémission?

Selon l'étude sur le diabète UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), la fonction des lymphocytes B d'une personne au moment du diagnostic du DT2 a diminué d'environ 50 %.⁶ Ensuite, le déclin de la fonction des cellules β se poursuit à un rythme annuel d'environ 4 % à 7 %.⁷

La probabilité d'obtenir une rémission est plus élevée chez les personnes qui ont reçu récemment un diagnostic de diabète et est inversement proportionnelle au nombre d'années écoulées depuis le diagnostic. Les

personnes qui prennent peu d'antihyperglycémiant, à faibles doses, et parviennent à un contrôle glycémique satisfaisant sont également plus susceptibles d'obtenir une rémission que les personnes prenant des doses très élevées d'insuline ou plusieurs antihyperglycémiant. Les LDPC indiquent que la rémission peut être envisagée chez les personnes atteintes de DT2 qui souhaitent tenter une rémission, qui n'ont pas de troubles alimentaires ou mentaux importants, qui n'ont pas d'indication impérieuse pour la prise d'un ou de plusieurs antihyperglycémiant en vue d'un bienfait rénal ou cardiovasculaire, et peuvent prendre part à des interventions comportementales liées à la santé (restriction calorique, exercices physiques) avec ou sans chirurgie bariatrique.⁵

Comment obtenir la rémission

La réponse succincte à la question essentielle « Comment obtenir une rémission? » est la suivante : principalement par une perte pondérale saine. Toutefois, cela peut ne pas être facilement réalisable. Parmi les diverses

recommandations des LDPC sur la rémission du diabète, seules 2 d'entre elles obtiennent le Grade A, Niveau 1A. Toutes deux impliquent une perte de poids : chirurgie bariatrique pour les personnes chez qui elle est appropriée et régime hypocalorique aboutissant à une perte pondérale avec ou sans augmentation importante de l'activité physique.⁵

Chirurgie bariatrique

De nombreuses données sont à l'appui d'une amélioration significative du contrôle glycémique grâce à la chirurgie bariatrique, avec des résultats favorables tant au niveau de la perte pondérale consécutive à la chirurgie que des effets indépendants du poids, notamment : l'activation des hormones gastro-intestinales qui influent sur la sécrétion d'insuline; la modification de la vitesse et du site d'absorption des nutriments; l'augmentation de la communication entre l'intestin et le cerveau concernant les préférences et le comportement alimentaires; et la modification des acides biliaires et des bactéries qui influencent la sensibilité périphérique à l'insuline et le contrôle glycémique.⁸

Les LDPC recommandent la chirurgie bariatrique pour les personnes atteintes de diabète et présentant un IMC ≥ 35 . Toutefois, les lignes directrices actuelles de l'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) sur la chirurgie bariatrique préconisent la chirurgie pour les personnes atteintes d'une maladie métabolique et présentant un IMC de 30 à 34,9 kg/m². Et surtout, les lignes directrices recommandent de reconsidérer les seuils d'IMC chez les personnes d'origine asiatique, de sorte qu'une chirurgie métabolique et bariatrique devrait être proposée aux personnes dont l'IMC est de 27,5 kg/m².⁹

Régimes alimentaires hypocaloriques

La majorité des données relatives à l'apport nutritionnel faible en calories associé à une intervention comportementale sont limitées par le manque de robustes essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) dont le critère d'évaluation principal prédéfini était spécifiquement la rémission du diabète.

Toutefois, les résultats de quatre ECRA importants (DiRECT, DIADEM-I, U-TURN et LookAHEAD) ont été déterminants pour proposer les mesures suivantes : régimes alimentaires hypocaloriques (800 à 850 kcal/jour) composés de substituts de repas pendant une période de trois à cinq mois afin d'obtenir une perte pondérale supérieure à 15 kg, suivis d'une réintroduction d'aliments structurés et d'une augmentation de l'activité physique pour maintenir la perte de poids. Ces mesures s'appliquent aux adultes, hormis les femmes enceintes, dont l'IMC se situe entre 27 et 45 kg/m², qui sont atteints de DT2 depuis moins de 6 ans, dont le taux d'hémoglobine A1c est inférieur à 12 %, et qui n'utilisent pas d'insuline.⁵ Un énoncé de position formulé récemment par Diabète Canada reconnaît que les régimes alimentaires à faible teneur en glucides favorisent la perte de poids, améliorent la capacité d'atteindre les cibles glycémiques et/ou réduisent l'utilisation potentielle de traitements antihyperglycémiques.

Afin de limiter le risque de reprise de poids, il est recommandé de formuler un plan diététique personnalisé pour chaque patient atteint de DT2 avec l'aide d'un diététicien. La probabilité de rémission du diabète est directement proportionnelle au degré de perte de poids. Les données sur une perte pondérale supérieure à 15 kg sont particulièrement fiables. La méthodologie de l'essai DiRECT, en particulier, était très pratique dans sa conception, l'intervention ayant lieu au niveau des soins primaires. Les patients ont suivi un plan constitué de substituts de repas contenant environ 850 kcal/jour pendant un maximum de 20 semaines, suivi d'une phase de réintroduction des aliments de 2 à 8 semaines, puis d'une phase de maintien de la perte pondérale comprenant des instructions pour augmenter l'activité physique. Près de 46 % des personnes ont pu obtenir et maintenir une rémission après un an; 35,6 % ont maintenu une rémission après deux ans. Chez les patients qui ont obtenu une rémission suivie d'une rechute, il existe une forte corrélation avec la reprise de poids.¹⁰

Analyses cliniques visant à établir la rémission du diabète de type 2

Étant donné que la définition de la rémission est surtout fondée sur les paramètres de l'hémoglobine A1c, la surveillance de l'A1c est essentielle pour établir la rémission. Si les paramètres A1c sont estimés non fiables, les experts suggèrent d'utiliser des critères secondaires qui peuvent inclure : l'atteinte de seuils de glycémie à jeun (SGJ) à deux occasions distinctes (SGJ ≤ 6 mmol/L pour une rémission vers des niveaux de glucose normaux; ou de 6,1 à 6,9 mmol/L pour une rémission vers un prédiabète). L'autre solution consiste à atteindre les deux seuils de tolérance d'hyperglycémie provoquée par voie orale (ou test HGPO) (à la fois glycémie à jeun [comme ci-dessus] et glycémie après 2 heures de 7,7 mmol/L ou moins pour une rémission vers des niveaux de glucose normaux ou de 7,8 à 11,0 mmol/L pour une rémission vers un prédiabète). Il est recommandé d'effectuer les tests de rémission en laboratoire (paramètres A1c ou, si ceux-ci ne sont pas fiables, SGJ et glycémie après 2 heures par HGPO) trois et six mois après l'arrêt de tout traitement antihyperglycémique.

Après l'atteinte des critères de rémission, il est nécessaire d'effectuer des tests destinés à évaluer la persistance de la rémission par rapport à une rechute au moins tous les six mois.⁵

Rémission par rapport à suppression

À mon avis, il est essentiel d'insister auprès des personnes atteintes de diabète sur le fait que la rémission n'est pas synonyme de suppression du diabète. Le mot suppression prend souvent le sens de « définitif », suggérant qu'une rechute ne peut pas survenir. Toutefois, en cas d'aggravation de la santé métabolique, une rechute du DT2 est aussi possible. Par conséquent, le fait d'insister sur ce fait contribuera à motiver les personnes à poursuivre le maintien des changements de mode de vie qui ont permis la rémission.

Autres approches de prise en charge du diabète

Il est clair que la perte de poids est l'un des aspects les plus fondamentaux de la rémission du diabète. Selon les données épidémiologiques, près de 80 % des personnes atteintes de diabète sont obèses ou en surpoids.¹¹ L'évolution des connaissances sur l'obésité parmi les praticiens a permis de comprendre que, parallèlement aux modifications fondamentales du mode de vie requises (modification de la nutrition et activité physique), il existe trois piliers de la

prise en charge de l'obésité : la psychologie, la chirurgie bariatrique et la pharmacothérapie.¹² La pharmacothérapie est particulièrement importante dans le contexte de la rémission du diabète. Puisque l'obésité est une maladie chronique, la plupart des personnes obèses qui suivent une pharmacothérapie pour la gestion du poids continueront à en avoir besoin à long terme. L'arrêt de ces médicaments est souvent associé à une reprise de poids.

De nombreux traitements approuvés pour la prise en charge de l'obésité (notamment les inhibiteurs de la lipase, les agonistes des récepteurs du GLP-1) sont également approuvés pour la prise en charge du DT2; toutefois, dans certains cas, les doses peuvent différer.

Au moment de la rédaction du présent article, la FDA américaine examine la possibilité d'autoriser un traitement par co-agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 (déjà autorisé pour la prise en charge du DT2) pour la prise en charge de l'obésité. Comme l'obésité nécessite un traitement de longue durée, les personnes qui prennent ces agents peuvent ne pas répondre à la définition de la rémission du diabète, même si leur taux d'hémoglobine A1c se situe dans la plage normoglycémique et que leur poids cible a été atteint. Il est nécessaire de formuler des recommandations supplémentaires sur la manière de caractériser les patients déjà atteints de DT2, chez qui la perte pondérale est adéquate grâce à une pharmacothérapie pour l'obésité et que la glycémie est normale. À ce stade, il n'est pas certain que ces patients puissent être considérés en rémission du diabète.

Conclusion

Le concept de rémission du DT2, auparavant unimaginable, est désormais un objectif accessible, tout au moins pour certaines personnes atteintes de cette maladie. Il est extrêmement important de tenir compte de cet objectif thérapeutique afin de réduire les ramifications bio-psycho-socio-économiques de cette affection de plus en plus courante. Selon les données actuelles, la rémission du diabète pourrait être une possibilité distincte chez les personnes ayant reçu un diagnostic relativement récent, dont le taux d'hémoglobine A1c est inférieur à 12 %, et qui sont aptes à subir une intervention chirurgicale et/ou de changer de comportement en matière de santé afin de parvenir à une perte de poids durable de plus de 15 kg.

Divulgations financières

Subventions/Soutien à la recherche : Abbott, Amgen, Novo Nordisk

Honoraires des conférenciers : Abbott, Acerus, AstraZeneca, Amgen, Bausch Healthcare, Bayer, Boehringer Ingelheim, Care to Know, CCRN, Connected

in Motion, CPD Network, Dexcom, Diabetes Canada, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Master Clinician Alliance, MDBriefcase, Merck, Medtronic, Moderna, Novo Nordisk, Partners in Progressive Medical Education, Pfizer, Sanofi Aventis, Timed Right, WebMD

Honoraires de consultation : Abbott, Acerus, AstraZeneca, Amgen, Bausch Healthcare, Bayer, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Insulet, Janssen, Medtronic, Novo Nordisk, Partners in Progressive Medical Education, PocketPills, Sanofi Aventis, Takeda

Correspondance

Dr Akshay Jain

Courriel : oxyjain@gmail.com

Références

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2021. [accessed 2022 May 22]. <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544.
3. Spencer Bonilla G, Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. What we don't talk about when we talk about preventing type 2 diabetes-addressing socioeconomic disadvantage. *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1053-1054.
4. Canadian Diabetes Cost Model. Ottawa: Diabetes Canada; 2016.
5. MacKay D, Chan C, Dasgupta K, Dominy C, Gagner M, Jin S, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee: Remission of Type 2 Diabetes: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group. *Can J Diabetes*. 2022 Dec;46(8):753-761.
6. UKPDS Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44(11):1249-1258.
7. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med* 2020;132(8):676-686.
8. Albaugh VL, Axelrod C, Belmont KP, Kirwan JP. Physiology reconfigured: how does bariatric surgery lead to diabetes remission? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Mar;52(1):49-64.
9. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022 Dec;18(12):1345-1356.
10. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):344e55.
11. Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1522-1527.
12. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020 Aug 4;192(31):E875-E891.