

# Résultats à long terme de la chirurgie bariatrique en cas de diabète de type 2, par comparaison avec des médicaments et des interventions ciblant le mode de vie

## Référence

Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long-term outcomes of medical management vs bariatric surgery in type 2 diabetes. JAMA 2024;331:654-64. DOI: 10.1001/jama.2024.0318

## Analyse de

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen. Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

Chez les patients atteints de diabète de type 2, quel est l'effet à long terme de la chirurgie bariatrique sur le contrôle de la glycémie et sur la sécurité, par comparaison avec des médicaments et des interventions ciblant le mode de vie ?

## Contexte

En cas de diabète de type 2, le traitement a notamment comme objectif essentiel la prévention des complications cardiovasculaires (1). La réduction de l'obésité est l'un des paramètres intermédiaires à suivre à cet égard, de même que la diminution de l'HbA1c, de la tension artérielle et du taux de lipides. La chirurgie bariatrique est indiquée en cas d'obésité avec BMI > 40 ou avec BMI > 35 associé à une comorbidité liée à l'obésité telle que le diabète de type 2. Minerva a traité à plusieurs reprises des effets bénéfiques et des effets indésirables de la chirurgie bariatrique, à la fois à court terme et à long terme (2-15). Ainsi, après analyse d'une synthèse méthodique, notre conclusion était que la chirurgie bariatrique était efficace dans le traitement de l'obésité sévère (BMI > 40 ou > 35 avec comorbidité) tant pour la diminution du poids que pour la rémission de la comorbidité (10,11). Une étude antérieure a également montré que les améliorations initialement spectaculaires après l'intervention diminuaient progressivement au fil du temps, mais qu'un effet bénéfique subsistait même après 10 ans de suivi (2,3). Cependant, la mortalité postopératoire légèrement accrue, le nombre de complications postopératoires (y compris psychiques) et le nombre de réinterventions incitent à la prudence et appellent à une bonne préparation et au suivi de l'intervention (10,11). Les connaissances sur les effets à long terme de la chirurgie bariatrique sont assez limitées, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2. Après un suivi de 24 mois d'une étude randomisée unicentrique, qui présente des lacunes méthodologiques, la chirurgie bariatrique s'est avérée plus efficace qu'un traitement médical optimal pour obtenir une rémission de l'albuminurie et de l'insuffisance rénale chronique aux stades G1 à G3 et A2 à A3 chez des patients modérément obèses atteints de diabète de type 2 (14,15). Quatre études randomisées contrôlées menées spécifiquement chez des patients atteints de diabète de type 2 et dont le BMI était compris entre 27 et 45 kg/m<sup>2</sup> ont fait l'objet d'une analyse après un suivi d'une durée de 12 ans ; les résultats ont été publiés en 2024 (16).

## Résumé

### Population étudiée

- patients âgés de 18 à 65 ans, atteints de diabète de type 2, dont le BMI est compris entre 27 et 45 kg/m<sup>2</sup> et qui ont participé à l'une des quatre études randomisées contrôlées incluses (17-20)
- sur les 305 participants qui avaient terminé les études initiales, 262 (86%) ont été suivis sur le long terme ; leur âge moyen à l'inclusion dans les études initiales était de 49,9 ans (écart-type 8,3 ans) ; le BMI moyen était de 36,4 kg/m<sup>2</sup> (écart-type 3,5 kg/m<sup>2</sup>), 36,6% ayant un BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> ; 68,3% étaient des femmes ; 31% étaient des Noirs et 67,2% étaient des Blancs.

### Protocole de l'étude

Étude observationnelle de suivi de 4 études randomisées contrôlées (RCTs) avec analyse groupée

- les RCTs unicentriques originales ont été menées entre mai 2007 et août 2013, et les participants ont été randomisés entre un groupe recevant des médicaments et des interventions ciblant le mode de vie et un groupe subissant l'une des trois interventions chirurgicales bariatriques suivantes : by-pass gastrique avec anse en Y selon Roux, sleeve gastrectomie, gastroplastie par anneau gastrique ajustable
- les patients randomisés ont été suivis, après la RCT, pendant 7 à 12 ans, jusqu'en juillet 2022.

### Mesure des résultats

- principal critère de jugement : différence entre les deux groupes quant à la variation de l'HbA1c (exprimée en pourcentage) entre la randomisation et le suivi à 7 ans (pour tous les patients) ou à 12 ans (pour certains patients)
- critères de jugement secondaires : différence entre les deux groupes en ce qui concerne la variation de l'HbA1c, l'obtention d'une HbA1c < 7,0% et la rémission du diabète de type 2 (HbA1c < 6,5% sans médicaments antidiabétiques pendant au moins 3 mois) et différence entre les deux groupes en ce qui concerne la variation du poids, du BMI, de la pression artérielle et de la consommation de médicaments, en ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs et les complications microvasculaires et en ce qui concerne les effets indésirables
- analyse en intention de traiter.

### Résultats

- la durée médiane du suivi était de 11 ans ; au cours de ce suivi, 25% des participants du groupe médicaments/mode de vie ont subi une chirurgie bariatrique
- résultats pour le principal critère de jugement : après 7 ans de suivi, l'HbA1c dans le groupe médicaments/mode de vie avait diminué, passant de 8,2% en moyenne à 8% (diminution de -0,2% avec IC à 95% de -0,5% à 0,2%) tandis que l'HbA1c dans le groupe chirurgie bariatrique avait diminué, passant de 8,7% à 7,2% (diminution de -1,6% avec IC à 95% de -1,8% à -1,3%) ; cela représentait une différence entre les deux groupes de -1,4% (IC à 95% de -1,8% à -1,0% ; p < 0,001) après 7 ans de suivi (n = 262) et de -1,1% (IC à 95% de -1,7% à -0,5% ; p = 0,002) après 12 ans de suivi (n = 130) en faveur du groupe chirurgie bariatrique
- résultats pour les critères de jugement secondaires :
  - taux de rémissions du diabète plus important après une chirurgie bariatrique qu'avec des médicaments et des interventions ciblant le mode de vie, à 7 ans (18,2% contre 6,2% ; OR de 3,4 avec IC à 95% de 1,3 à 9,2 ; p = 0,02) et à 12 ans (12,7% contre 0,0% ; p < 0,001)
  - utilisation de médicaments antidiabétiques (en particulier l'insuline) moins importante après la chirurgie bariatrique qu'avec des médicaments et des interventions ciblant le mode de vie à 7 ans (p < 0,001)
  - 2,7% des participants du groupe médicaments et interventions ciblant le mode de vie et 14,4% du groupe chirurgie bariatrique ont atteint un BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> après 7 ans ; après 12 ans, le pourcentage était respectivement de 0% et de 15,3%
  - tant après 7 ans qu'après 12 ans, on a constaté une augmentation du cholestérol HDL et une diminution des triglycérides qui étaient statistiquement significatives et plus importantes dans le groupe chirurgie bariatrique que dans le groupe médicaments et interventions ciblant le mode de vie
  - dans les deux groupes, 4 décès ont été observés, et il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs
  - l'anémie, les fractures et les effets indésirables gastro-intestinaux étaient plus fréquents après la chirurgie bariatrique.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'après 7 à 12 ans de suivi, les personnes qui avaient été randomisées pour subir une chirurgie bariatrique présentaient une meilleure régulation de la glycémie, avaient moins recours aux médicaments contre le diabète et présentaient un taux de rémission du diabète plus élevé que les personnes qui avaient reçu des médicaments et des interventions ciblant le mode de vie.

## Financement de l'étude

ARMMS-T2D est financée par un accord de coopération du National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

## Conflits d'intérêt des auteurs

Tous les auteurs ont reçu de l'argent de diverses sociétés pharmaceutiques, et certains en ont reçu du promoteur NIDDK.

# Discussion

## Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle de suivi de 4 RCTs menées en ouvert. Cependant, les médicaments et les interventions sur le mode de vie utilisés dans ces études n'étaient pas identiques. En outre, les conseils ciblant le mode de vie n'ont pas été répétés au cours de la phase d'observation. Par conséquent, le maintien des conseils alimentaires et de l'exercice physique peut dépendre de l'effet bénéfique perçu. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats. Au cours de l'étude de suivi, il n'y a pas eu de sorties d'étude, mais 25% des participants du groupe médicaments/mode de vie sont passés à la chirurgie (plan d'étude croisée unilatéral). Pour vérifier si cela affectait les résultats, une analyse de sensibilité par protocole a été effectuée. La différence entre les deux groupes quant à la diminution de l'HbA1c après 7 ans (-1,5% avec IC à 95% de -2,1% à -0,9% ;  $p < 0,001$ ) était pratiquement identique à celle observée dans l'analyse primaire (voir le résumé).

Les participants du groupe médicaments/mode de vie étaient deux fois moins nombreux que ceux du groupe chirurgie bariatrique. Cela s'explique par le fait que dans certaines RCTs, les chercheurs ont comparé un groupe médicaments/mode de vie à deux groupes de chirurgie qu'ils ont ensuite combinés au cours de la phase d'observation. Cette disparité entre les deux groupes d'étude réduit la puissance de l'étude par rapport à une étude où le nombre de participants dans le groupe témoin serait le même que dans le groupe intervention. Aucun calcul de puissance spécifique n'a été effectué pour cette étude observationnelle de suivi. Cette étude n'avait probablement pas assez de puissance pour détecter les différences entre les diverses méthodes chirurgicales ou pour évaluer les effets sur les complications graves telles que les événements cardiovasculaires et microvasculaires majeurs, le cancer et la mortalité.

## Évaluation des résultats

Cette étude observationnelle de suivi se concentre sur un critère de jugement principal intermédiaire, à savoir l'amélioration de l'HbA1c dans le diabète de type 2. Le gain statistiquement significatif dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique diminue à partir de 7 ans de suivi. Il est donc nécessaire de prolonger le suivi afin d'évaluer l'effet à plus long terme. Le nombre de participants présentant une rémission du diabète de type 2 (critère de jugement secondaire dans cette étude) est en fait un critère de jugement plus pertinent d'un point de vue clinique, un effet favorable de la chirurgie bariatrique ayant également pu être démontré. La mortalité et les événements cardiovasculaires ont également fait l'objet d'un suivi, mais aucune différence n'a pu être observée. Toutefois, le nombre de participants était trop faible pour que l'on puisse se prononcer avec justesse à ce sujet. Cependant, un risque plus élevé de douleurs abdominales (22,3% contre 10,4%), de dysphagie (7,2% contre 0%), de syndrome de dumping (4,8% contre 0%), d'anémie ferriprive (12% contre 3,1%) et de fracture (13,3% contre 5,2%) a été observé dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique. Un risque de fracture plus élevé en cas de chirurgie bariatrique a déjà été décrit dans Minerva (12,13). Dans le groupe chirurgie bariatrique, le risque de calculs biliaires et/ou rénaux était également plus élevé. En revanche, aucune carence en vitamine B<sub>12</sub>, en calcium ou en vitamine D n'a été constatée. Cela peut s'expliquer par le fait que des suppléments de vitamines spécifiques sont systématiquement administrés après la chirurgie bariatrique.

Lors de l'interprétation des résultats, il faut également tenir compte du fait que les participants à cette étude présentaient un diabète mal régulé (HbA1c moyenne de 8,5%) depuis en moyenne 8 ans. Dans le groupe des personnes présentant un diabète d'apparition récente et un dérèglement modéré de la glycémie, on a constaté un effet plus favorable des médicaments et des modifications du mode de vie à court terme (après 1 et 2 ans) (21-24). Il faudrait donc peut-être s'efforcer davantage de prendre en charge précocement les troubles de la glycémie, notamment en modifiant le mode de vie, afin d'éviter autant que possible l'intervention chirurgicale. Après 7 ans de suivi, aucune différence n'a été constatée entre le by-pass gastrique avec anse en

Y selon Roux et la sleeve gastrectomie en ce qui concerne le critère de jugement principal. L'amélioration du taux d'HbA1c a toutefois été moins favorable avec l'anneau gastrique ajustable qu'avec le by-pass gastrique avec anse en Y selon Roux et avec la sleeve gastrectomie. Cela pourrait nous amener à conclure que le gain en termes d'HbA1c obtenu avec un anneau gastrique ajustable n'est probablement pas cliniquement pertinent par comparaison avec les médicaments et la modification du mode de vie.

Les analogues du GLP-1 gagnent progressivement du terrain dans le traitement du diabète de type 2 associé à l'obésité. Dans cette étude, nous constatons une augmentation de l'utilisation des analogues du GLP-1, qui est également statistiquement plus élevée dans le groupe médicaments/mode de vie à tous les moments de mesure. Dans ce dernier groupe, le nombre d'utilisateurs d'analogues du GLP-1 est très élevé au cours de la première année qui suit la randomisation (environ 59%) avant de retomber à un niveau légèrement supérieur au niveau initial (environ 37%). Dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique, l'utilisation d'agonistes du GLP-1 est faible au cours de la première année qui suit la randomisation (environ 5%) avant d'augmenter à nouveau progressivement jusqu'à atteindre le niveau initial (environ 27%) après 12 ans. Les chercheurs n'ont pas effectué d'analyse spécifique des sous-groupes pour tenir compte des différences en termes d'utilisation du GLP-1. Cependant, une analyse de sous-groupe a été réalisée, comparant les participants dont le BMI de départ était inférieur à 35 et ceux dont le BMI de départ était supérieur à 35. Il est à noter que les gains en termes d'HbA1c ne diffèrent pas entre les deux groupes. Le gain en termes de réduction de poids, exprimé en pourcentage, était paradoxalement significativement plus important dans le groupe où le BMI était moins élevé. Cependant, nous ne pouvons pas extrapoler cette situation à celle de la Belgique, où la chirurgie bariatrique n'est pas autorisée chez les patients ayant des comorbidités telles que le diabète de type 2 si leur BMI est inférieur à 35.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Le guide de pratique clinique belge sur le diabète de type 2 (1) donne les conseils suivants concernant la chirurgie bariatrique : envisager la chirurgie bariatrique chez les adultes ayant un BMI > 35 et un diabète de type 2, en particulier si le diabète ou la comorbidité associée est difficile à contrôler avec des médicaments et des conseils pour le mode de vie (GRADE 2B). Une consultation pluridisciplinaire est nécessaire afin d'évaluer les avantages et les inconvénients pour chaque patient (« *good practice point* », GPP). Le guide formule avant tout les recommandations suivantes en matière d'alimentation et d'exercice physique :

- toute personne atteinte de diabète de type 2 doit être orientée vers un diététicien pour des conseils nutritionnels personnalisés (GRADE 1A)
- les patients en surcharge pondérale doivent être encouragés à perdre au moins 5 à 10% de leur poids (GRADE 1A)
- conseiller la pratique d'une activité physique à toutes les personnes atteintes de diabète et les soutenir (GRADE 1A).

## **Conclusion de Minerva**

Cette étude de suivi de 4 RCTs menées en ouvert avec résultats somméés, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, montre que la chirurgie bariatrique a un effet bénéfique sur la glycémie et sur la rémission du diabète après 7 à 12 ans, par rapport aux médicaments contre le diabète et aux interventions sur le mode de vie, chez des personnes dont le BMI est en moyenne de 36 kg/m<sup>2</sup> et qui ont depuis longtemps un diabète de type 2 mal régulé. Il faut cependant tenir compte des effets indésirables de la chirurgie bariatrique à court et à long terme, tels que les symptômes gastro-intestinaux, l'anémie et le risque accru de fractures.

**Références :** voir site web.