

## Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juillet 2019

Par Cécile Conte

Né(e) le 20 juin 1988 à Toulouse

**Evaluation de l'impact de la chirurgie bariatrique sur la rémission et la récurrence du diabète chez des patients obèses à partir des bases du système national des données de santé (SNDS)**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre et Monsieur le Professeur Patrick Ritz

Examineurs :

Madame le Professeur Annick Rousseau, Limoges

Madame le Docteur Emilie Jouanjus, Toulouse

Monsieur le Docteur Fabien Despas, Toulouse

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Toulouse

Monsieur le Professeur Patrick Ritz, Toulouse





## Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juillet 2019

Par Cécile Conte

Né(e) le 20 juin 1988 à Toulouse

### **Evaluation de l'impact de la chirurgie bariatrique sur la rémission et la récurrence du diabète chez des patients obèses à partir des bases du système national des données de santé (SNDS)**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre et Monsieur le Professeur Patrick Ritz

Examineurs :

Madame le Professeur Annick Rousseau, Limoges

Madame le Docteur Emilie Jouanjus, Toulouse

Monsieur le Docteur Fabien Despas, Toulouse

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Toulouse

Monsieur le Professeur Patrick Ritz, Toulouse



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 <sup>er</sup> novembre 2018)
<b>JOST</b> Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 <sup>er</sup> novembre 2016 pour 2 ans)

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE

<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>MUSUAMBA TSHINANU</b> Flora	PHARMACOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE



## Remerciements

---

*A Madame le Professeur Annick Rousseau,*

Je vous remercie très sincèrement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de relire et d'évaluer mon travail de thèse. Votre expertise enrichira assurément la réflexion autour de mes travaux de Thèse.

*A Madame le Docteur Emilie Jouanjus,*

Chère Emilie, je te remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de Thèse qui clôture ces longues années d'internat. Merci pour ta bienveillance, ton sourire et ta présence de tous les jours : c'est toujours un plaisir d'échanger avec toi que ce soit à propos de pharmacologie ou de tout le reste !

*A Monsieur le Docteur Fabien Despas,*

Cher Fabien, enfin la deuxième thèse et donc une deuxième occasion de te dire merci pour tout ! Je te renouvelle tous mes remerciements pour ton accompagnement au cours de ces 6 années d'internat, mes premiers pas dans l'enseignement et la recherche. Tu es toujours disponible, un soutien et un moteur positif pour moi grâce à tes conseils, ton expertise et ta bonne humeur.

*A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre,*

Chère Maryse, j'ai une nouvelle fois l'occasion de vous remercier pour tous vos enseignements, votre soutien et vos conseils toujours justes et avisés. Merci de m'avoir donné l'opportunité de faire de la recherche et pour votre accompagnement de tous les jours. J'ai pu à vos côtés apprendre, acquérir de l'expérience et le goût de la pharmacoépidémiologie. Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour votre confiance.

*A Monsieur le Professeur Patrick Ritz,*

Cher Pr. Ritz, je vous remercie pour votre encadrement au cours de cette thèse. Je vous remercie également pour votre bienveillance, nos échanges et les conseils prodigués. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

*A Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc*

Cher Pr. Montastruc, je vous remercie pour votre accueil au sein du service de Pharmacologie. Je vous remercie pour votre confiance, votre disponibilité et votre enseignement de la pharmacologie. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

*A Madame le Professeur Agnès Sommet,*

Chère Agnès, je te remercie pour ton accueil au sein du service de Pharmacologie et tous tes enseignements. Je te remercie pour ton soutien, ta disponibilité et tous nos échanges.

*A Madame le Professeur Anne Roussin*

Chère Anne, je vous remercie d'avoir accepté d'être la tutrice de ma maquette d'internat qui a marqué le début mon parcours dans la recherche. Je vous remercie également pour votre bienveillance et nos échanges.

*Au service de pharmacologie clinique*

Je vous remercie à tous pour votre accueil. Le temps passé à vos côtés a été riche en enseignement sur la pharmacologie mais également en convivialité.

*A Monsieur le Docteur Robert Bourrel,*

Je vous remercie d'avoir réalisé l'extraction des données du SNDS et d'avoir répondu à mes nombreuses questions.

*A mes amis et collègues de l'équipe de Pharmacoépidémiologie*

A Emilie, notre poisson sarcastique ! Merci pour tous les fous rires, les grignotages en duo, ton soutien dans les moments difficiles et de doute. C'est sûr : « Tout est bien qui finit bien ! »

A Manuela, merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ton soutien et toutes tes attentions.

A Camille, merci pour ta bonne humeur, ton soutien et tous nos échanges.

A Sibylle, Margaux et Justine, merci pour l'entraide et les bons moments !

A tous ceux qui ont partagé ces années d'internat : Aurore, Charlène, Berengère, Céline, Julie, Guillaume, Sylvain, Ha, Mélanie, Caroline, Alexis, Florence : merci pour votre aide et les bons moments passés ensemble.

*Aux copains,*

Merci à tous pour les moments de fête, l'entraide et la bonne humeur.

*A mes belles sœurs et beaux-frères,*

A Hadi, ma belle-sœur et mon amie d'enfance, merci pour tous les bons souvenirs et ton soutien.

A Cindy, Greg, Candice et Didi, merci pour tous les bons moments et votre aide à chaque besoin.

*A mes neveux et nièces,*

Aux petits « razmokets » : Chloé, Noémie, Eden, Milan et Isaac, merci pour vos sourires, les soirées crêpes et les yeux qui pétillent.

*A mes beaux-parents,*

Yves, Annie, merci pour votre gentillesse, tous les souvenirs joyeux et votre aide précieuse. Annie, vous êtes dans nos pensées chaque jour.

*A mes grands-parents,*

Merci pour votre amour et toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

*A mon frère,*

Merci d'être un grand frère toujours présent pour moi et pour notre belle entente. Cette fois on pourra dire que j'ai fini mes études.

*A mes parents,*

Papa, merci pour tout ce que tu m'as transmis, les devoirs le matin et les encouragements tout au long de mes études. Merci pour ton amour et ton aide.

Maman, je n'ai pas de mots pour te remercier. Merci pour ton amour, ta patience et ton aide indispensable. Merci de prendre soin de moi et des petits. Merci pour toutes les valeurs que tu m'as transmise et la force que tu m'as donnée dans les moments difficiles pour continuer.

*A mon mari,*

Cédric, merci pour ton amour et toute la confiance que tu m'as donnée pour avancer et me réaliser. Merci pour ces treize années de bonheur et tout ce que l'on partage. C'est beau d'être ensemble que ce soit pour les bons ou les mauvais moments.

*A mes enfants,*

MATHIS J'ECRIS CES LIGNES EN CAPITALES POUR QUE TU PUISSES LES LIRE TOUT SEUL A TA SŒUR :  
« MATHIS, EVA : VOTRE AMOUR ET VOS SOURIRES SONT MA FORCE. J'ESPERE VOUS ACCOMPAGNER AU MIEUX SUR VOTRE CHEMIN QUI, NE L'OUBLIEZ PAS, EST PLUS IMPORTANT QUE LA DESTINATION. MAMAN VOUS AIME »

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Liste des abréviations.....	13
Avant-propos.....	14
Introduction .....	15
Etat des connaissances.....	17
I.1. Chirurgie bariatrique et diabète.....	17
I.1.1. La chirurgie bariatrique.....	17
I.1.2. Rémission et récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique .....	18
I.2. Le système national des données de santé .....	19
I.2.1. Données disponibles .....	20
I.2.2. Modalités d'accès aux données du SNDS .....	22
I.3. Le système national des données de santé à des fins de recherche.....	24
I.3.1. Principales forces .....	24
I.3.2. Principales limites et stratégies d'utilisation des données du SNDS associées.....	25
Présentation des travaux de Thèse .....	27
Publication : Remission and relapse of diabetes after bariatric surgery Diabetes remission and relapse after bariatric surgery: a nationwide population-based study .....	27
Résumé.....	27
Introduction .....	28
Matériels et méthodes .....	29
Résultats .....	33
Discussion.....	44
Conclusion et perspectives.....	47
Références bibliographiques .....	48
Annexes .....	54
Serment De Galien.....	77

## Table des illustrations

---

Figure 1: Procédure de demande d'accès aux données du SNDS .....	23
Figure 2 : Sélection des patients diabétiques opérés par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique dans les deux cohortes .....	34

## Table des tableaux

---

Tableau 1: Description des techniques de chirurgie bariatrique pratiquées en France .....	18
Tableau 2. Caractéristiques initiales des patients ayant bénéficié d'un acte de chirurgie de réduction de l'obésité dans l'EGB entre 01/2008 et 31/12/ 2015, de façon globale et en fonction du statut diabétique, N=1791 patients .....	36
Tableau 3. Caractéristiques initiales des patients ayant bénéficié d'un acte de chirurgie de réduction de l'obésité en région Midi-Pyrénées entre le 01/06/2013 et 31/12/ 2014, de façon globale et en fonction du statut diabétique, N=3269 patients .....	37
Tableau 4. Facteurs associés à la rémission du diabète dans les données régionales selon un modèle de Cox univarié et multivarié, N=310 patients .....	39
Tableau 5. Facteurs associés à la rémission du diabète dans l'EGB selon un modèle de Cox univarié et multivarié, N=224 patients.....	40
Tableau 6. Facteurs associés à la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique dans les données régionales selon un modèle de Cox univarié, N=157 patients .....	42
Tableau 7. Facteurs associés à la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique dans les données EGB selon un modèle de Cox univarié, N=114 patients .....	43

## Liste des abréviations

---

ALD	Affection de longue durée
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
ATIH	Agence technique de l'information hospitalière
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CepiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CERESS	Comité d'expertise pour les recherche les études et les évaluations dans le domaine de la santé
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CIM10	10eme édition de la classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
CNAM	Caisse nationale de l'Assurance Maladie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DCIR	Datamart de consommation inter régimes
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
FINESS	Fichier national des établissements sanitaires et sociaux
HAS	Haute autorité de santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IMC	Indice de masse corporelle
MDPH	Maisons départementales des personnes handicapées
MSA	Mutualité Sociale Agricole
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RSI	Régime social des Indépendants
SLM	Sections Locales Mutualistes
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national inter-régime de l'assurance maladie
T2A	Tarifcation à l'activité
TI	Thrombopénie immunologique

## Avant-propos

---

*Ces travaux ont été effectués dans le cadre d'une Thèse d'état de docteur de pharmacie et dans la continuité de mes premiers travaux de recherche effectués lors d'un Master 2 Recherche « Epidémiologie clinique » et de ma Thèse de doctorat d'université effectués sur les données du Système national des données de santé (extractions exhaustives régionales et échantillon généraliste des bénéficiaires). Ces travaux ont été effectués dans le cadre du développement de l'activité de recherche de l'axe « Pharmacoépidémiologie » du Centre d'Investigation Clinique (CIC) 1436 plurithématique de Toulouse, en collaboration avec le Centre Intégré de prise en charge de l'Obésité de Toulouse. Ce centre a pour objectif d'améliorer la qualité de la prise en charge de l'obésité au niveau régional et promeut une recherche pluridisciplinaire comportant des approches biologique, psychologique, sociologique et clinique sur l'obésité.*

## Introduction

---

La chirurgie bariatrique a montré son efficacité chez les patients obèses pour induire une perte de poids durable. Ainsi, elle permet de réduire les comorbidités de l'excès de poids, l'incidence des cancers, les événements cardio-vasculaires et la mortalité. Cependant, dans l'objectif d'améliorer la qualité de prise en charge des patients : une meilleure connaissance de l'impact à long terme de la chirurgie bariatrique est essentielle.

En France, il existe peu de données en conditions réelles de soins qui soient exhaustives et représentatives à l'échelle nationale. De ce fait, plusieurs points restent imprécis. Tout d'abord, l'impact clinique de la chirurgie bariatrique sur le long terme est difficilement mesurable notamment sur les complications métaboliques. Ainsi, le diabète de type 2 est en rémission pour 70 % des opérés à deux ans de la chirurgie mais on estime que 10 à 65 % de ces personnes vont voir leur diabète récidiver. Or, ces chiffres de récurrence restent à préciser sur de plus grandes cohortes et les caractéristiques des patients qui récidivent méconnues. La détermination d'un profil de patients à risque pourrait permettre d'établir des actions préventives dans le but de diminuer l'incidence des récurrences.

De même, l'impact de la chirurgie bariatrique sur d'autres comorbidités reste à définir notamment sur les comorbidités cardiovasculaires, l'apnée du sommeil ou la douleur. Enfin, les données de vraie-vie françaises sur le retentissement psychosocial que ce soit sur le retour au travail ou les troubles anxio-dépressifs de la chirurgie de l'obésité sur le long terme sont rares. Les patients obèses étant particulièrement à risque de développer de tels troubles : l'identification des patients à risque en pré et post chirurgie est un point crucial dans l'amélioration de la prise en charge clinique et psychologique des patients obèses.

Au vu des arguments cités ci-dessus, des données de vraie vie permettant de suivre les patients opérés sont indispensables. La constitution de cohortes de patients à partir des données du système national des données de santé (SNDS) est particulièrement appropriée pour fournir des données populationnelles en relation avec les points évoqués ci-dessus. En effet, le SNDS répond à la nécessité d'être représentatif au niveau national, de disposer de données de référence et d'envisager un schéma d'étude longitudinal avec un recul et un suivi suffisant en cohérence avec ces objectifs. Ainsi, la constitution de ces cohortes pourrait permettre de fournir des données essentielles à la mise en place de futures études d'interventions permettant par exemple de comparer des stratégies pour prévenir la récurrence du diabète ou la réduction des troubles anxio-dépressifs chez les patients à risque.

Les travaux de thèse présentés ici détaillent la constitution de deux cohortes de patients obèses opérés à partir des données du SNDS afin de répondre aux problématiques suivantes :

- Quelle est l'incidence de la rémission du diabète après une chirurgie bariatrique ?  
Quels sont les déterminants de la rémission ?
- Quelle est l'incidence de la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique ?  
Quels sont les déterminants de la récurrence ?

Avant de détailler et commenter les résultats de notre travail de recherche, nous présenterons le contexte de la réalisation de cette Thèse avec :

- 1) Un état des lieux des connaissances sur la rémission et la récurrence du diabète chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique ;
- 2) Une présentation générale du SNDS ainsi que les forces et limites associées à son utilisation à des fins de recherche.

# Etat des connaissances

---

## I.1. Chirurgie bariatrique et diabète

### I.1.1. La chirurgie bariatrique

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'obésité comme « *une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé* » [1]. L'obésité est une maladie chronique évolutive définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 Kg/m<sup>2</sup>. En fonction des valeurs de l'IMC, l'obésité est dite :

- Modérée : IMC ∈[30-35[ Kg/m<sup>2</sup>;
- Sévère : IMC ∈[35-40[ Kg/m<sup>2</sup>;;
- Morbide : IMC>40 Kg/m<sup>2</sup>.

C'est une maladie fréquente, dont la prévalence mondiale a presque triplé depuis les années 70 [2]. Les facteurs de risque décrits de l'obésité sont : la densité calorique de l'alimentation, la sédentarisation, l'hérédité, les facteurs psychologiques et le contexte socio-économique [3]. L'obésité est associée à de nombreuses complications somatiques : respiratoires, digestives, mécaniques, tumorales, cardiovasculaires, endocriniennes et métaboliques [4–12]. Certaines études décrivent une corrélation entre l'augmentation de l'IMC et la survenue de complications [13–16]. Cette pathologie est également associée à des complications psychologiques avec un retentissement social pour les patients et à un excès de mortalité [13,17–20]. Ainsi, l'OMS qualifie cette pathologie de pandémie (environ 2.8 millions de décès chaque année) [21]. Dans ce contexte, la perte pondérale chez les patients est fondamentale pour réduire les complications de l'excès de poids. La chirurgie bariatrique est la méthode la plus efficace de perte de poids dans les obésités sévères, améliorant la qualité de vie et les comorbidités de l'obésité [22]. En France, selon la haute autorité de santé (HAS), la chirurgie bariatrique est indiquée pour les patients avec un :

- IMC> 40 Kg/m<sup>2</sup>

ou

- IMC> 35 Kg/m<sup>2</sup> associé à une comorbidité [23] .

Il existe plusieurs techniques chirurgicales. Ces techniques sont malabsorptives, restrictives ou mixtes. Le tableau 1 présente ces différentes techniques.

Tableau 1: Description des techniques de chirurgie bariatrique pratiquées en France

Technique	Type	Détail de la technique	Fréquence
Sleeve gastrectomie	Restrictive	Ablation des 2/3 de l'estomac	+++++
Bypass gastrique	Mixte	Réalisation d'un court-circuit entre l'intestin et l'estomac	+++
Anneau gastrique	Restrictive	Pose d'un anneau dans la partie supérieure de l'estomac (réversible)	++
Diversion bilio-pancréatique	Mixte	Combinaison d'une sleeve gastrectomie avec un court-circuit d'une partie de l'intestin grêle. (Uniquement si IMC≥50 Kg/m <sup>2</sup> )	+

En France, le recours à la chirurgie bariatrique a augmenté au cours des dernières années avec des changements sur les techniques chirurgicales pratiquées. Ainsi, la pose d'anneau gastrique est moins pratiquée avec une augmentation des sleeve gastrectomies et des bypass gastriques.

### I.1.2. Rémission et récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique

En France, la prévalence du diabète est estimée à environ 5% dans la population générale selon les données de Santé Publique France. Ce taux est légèrement sous-estimé car il n'inclut pas les patients sans traitement pharmacologique. Selon les données de l'enquête Obépi de 2012, les participants obèses déclarent 7 fois plus de diabète que les patients non obèses.

L'efficacité de la chirurgie bariatrique sur la rémission du diabète de type 2 a été démontrée en comparaison aux différentes interventions médicales conventionnelles. Ainsi, les études réalisées retrouvent un taux de rémission estimé à 70%. Ces études proposent des déterminants associés à la rémission du diabète :

- Age <60 ans ;
- Glycémie et hémoglobine glyquée (HbA1c) ≈ à l'objectif thérapeutique ;
- Durée d'évolution du diabète plus faible ;
- Absence de recours à l'insuline ;
- Absence de complications chroniques du diabète ;
- Perte pondérale importante.

Concernant la technique chirurgicale utilisée, les résultats d'un essai randomisé contrôlé monocentrique suggèrent un avantage du bypass gastrique par rapport à la sleeve gastrectomie notamment sur la consommation de médicaments antidiabétiques. Cependant, ces résultats restent à confirmer par des essais multicentriques ou de plus larges cohortes [24].

Malgré ces données, l'efficacité de la chirurgie sur le long terme reste à préciser puisque l'on sait que le pourcentage de rémission diminue avec le temps. Ainsi, la récurrence du diabète a été estimée entre 10 et 65% en fonction des études réalisées. Les facteurs de récurrence proposés sont la durée d'évolution et l'intensité du traitement du diabète (en particulier le recours à l'insuline) et le déséquilibre glycémique. La reprise de poids n'est pas retrouvée de façon systématique, et l'étude récente de Zhou et al suggère qu'elle ne favorise la récurrence qu'en cas de sleeve gastrectomie [25]. L'avantage du bypass par rapport à la sleeve gastrectomie n'a pas été validé.

Une étude récente compare des patients obèses opérés et non opérés, et trouve un arrêt des médicaments antidiabétique chez 49,9 % des opérés, et une initiation d'un nouveau traitement antidiabétique moins fréquente chez les opérés que chez les personnes obèses non opérées [26]. Cependant, cette étude n'a pas étudié le taux de récurrence du diabète après une rémission ni les facteurs associés à la rémission ou à la récurrence. La détermination d'un profil de patients à risque permettrait de proposer des actions préventives pour diminuer l'incidence des récurrences.

## **I.2. Le système national des données de santé**

Le SNDS a été créé avec pour objectifs l'ouverture des données de santé dans le respect de la vie privée des patients, l'amélioration de la santé des citoyens et l'analyse de la dépense publique. Il a été créé suite à la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016 qui prévoit également les conditions de son utilisation et la révision du circuit d'accès aux données (modalités d'accès aux données facilitées et ouverture des droits d'accès à des nouveaux organismes). Le SNDS est un système qui a pour objectif de regrouper les données du système national inter régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) avec d'autres bases de données jusqu'alors indépendantes :

- La base du CépiDC de l'Inserm qui permet d'avoir accès aux causes de décès (déjà effectif pour les données de 2013 à 2015) ;
- Le système d'information commun des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) de la caisse nationale de solidarité de l'autonomie fournira des données sur les personnes en situation de handicap (non effectif) ;

- Les données issues des organismes complémentaires de l'Assurance maladie (non effectif).

Le SNDS repose majoritairement sur le SNIIRAM qui a été mis en place en 1999 avec pour objectif principal le suivi des dépenses de l'assurance maladie et l'évaluation des pratiques de soins. Cette base de données anonyme centralise les données de remboursement de soins issus des principaux régimes de l'assurance maladie (régime général, Mutualité Sociale Agricole (MSA), Régime social des Indépendants (RSI), Sections Locales Mutualistes (SLM)). Il couvre ainsi 98.8% de la population française. De ce fait, Le SNDS constitue la plus grande base de données reliée à la Santé d'Europe et une des 5 plus grandes bases de données reliée à la Santé dans le monde.

### **I.2.1. Données disponibles**

Les données individuelles des bénéficiaires sont transmises par chaque régime de sécurité sociale et stockées au niveau national de façon anonyme au sein du datamart de consommation inter régimes (DCIR). Les données disponibles au sein du DCIR s'articulent à partir de 4 sources de données principales dont le contenu est décrit ci-après.

Le référentiel des consommateurs du Sniiram. Ce référentiel comprend les données sociodémographiques des bénéficiaires avec entre autre la date de naissance, le sexe, le lieu de résidence (commune, département) et la date de décès. Cependant, certaines données indirectement identifiantes ne peuvent être utilisées de façon conjointes et croisées de manière à respecter l'anonymat des patients.

Le référentiel médicalisé. On retrouve dans ce référentiel les bénéficiaires présentant une affection de longue durée (ALD) de la liste des 30 pathologies ouvrant à une prise en charge à 100% pour les soins et prestations associés à cette ALD. Les pathologies à l'origine de la demande d'exonération sont codées selon la 10ème édition de la classification internationale des maladies (CIM10).

Les tables des prestations remboursées en dehors du secteur hospitalier. Cette partie du DCIR donne l'accès à toutes les prestations remboursées par l'assurance maladie en dehors du secteur hospitalier. On y retrouve les :

- Actes médicaux codé selon la CCAM (classification commune des actes médicaux) avec la date de réalisation de l'acte ;
- Actes de biologie ;
- Codes CIP (Code Identifiant de Présentation) et ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) des médicaments remboursés, la date de délivrance ainsi que les informations sur le prescripteur ;
- Consultations ou visites chez un médecin généraliste ou spécialiste ;
- Prestations de transport ;
- Informations relatives aux pensions d'invalidité, aux accidents de travail et aux maladies professionnelles ;
- Indemnités journalières.

Les tables des prestations de soins en séjours hospitaliers. Les données de prestations de soins remboursés par les établissements hospitaliers publics et privés sont recueillis par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) au sein du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de chaque établissement, et transmises au SNIIRAM. Le PMSI regroupe notamment des données relatives aux pathologies prises en charge lors de l'hospitalisation disponible sous la forme de 3 variables qui sont le diagnostic principal, le diagnostic relié et les diagnostics associés codés selon la CIM10. Cette information est disponible pour chaque patient dans le résumé de sortie standardisé produit après tout séjour hospitalier. Depuis 2009, le diagnostic principal est « le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale ». Le diagnostic relié a « pour rôle en association avec le diagnostic principal de rendre en compte de la prise en charge du patient ». Il permet de préciser le contexte pathologique de cette prise en charge. Les diagnostics associés correspondent à des pathologies ou symptômes coexistant avec le DP (autres affections, complication de la comorbidité principale, séquelles liées à une pathologie guérie...). Les autres variables disponibles sont entre autres l'établissement de prise en charge (identification FINESS), les dates d'hospitalisations, les informations relatives aux médicaments onéreux pris en charge en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) et aux médicaments retrocédables. La fiabilité des données issues du PMSI est croissante à partir de 2007 puisque le chainage du Sniiram avec le PMSI ne devient véritablement exhaustif qu'après cette période avec la mise en place effective de la tarification à l'activité (T2A) [27–31].

### **I.2.2. Modalités d'accès aux données du SNDS**

La collecte et la restitution des données ont été organisées de manière à offrir plusieurs interfaces permettant l'accès aux données du SNDS selon des modalités particulières à chaque interface. Ainsi, en fonction des objectifs des travaux de recherche ou d'évaluation, les données du SNDS peuvent être restituées et utilisées selon plusieurs interfaces décrites ci-après.

L'open data. Ce sont des données agrégées qui ne présentent aucun risque d'identification des personnes. Elles sont donc accessibles directement sur le site de l'assurance maladie. Par exemple, la base open MEDIC permet un accès à tous les remboursements de médicaments effectués en ambulatoire entre 2014 et 2017.

Les datamarts. Ils permettent l'accès à des données agrégées pour des finalités spécifiques et sont accessibles en ligne sans durée de conservation.

Le DCIR. Il regroupe les données individuelles des bénéficiaires disponibles actuellement pour une durée de 5 ans plus l'année en cours avec une historisation de 10 ans pour les données PMSI.

L'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). L'EGB constitue un échantillon permanent au 1/97ème du SNDS représentatif en termes d'âge et de sexe, soit les données d'environ 660 000 bénéficiaires de l'assurance maladie. Il a été créé dans le but de pallier aux deux principales limites du SNDS. D'une part, la durée d'accès limitée aux données dans le temps réduisant l'analyse des études longitudinale et d'autre part l'accès limité aux données des bénéficiaires qui perçoivent des remboursements (absence de donnée pour les non-consommants). Les données sont disponibles depuis 2003 pour le régime général avec une implémentation des autres régimes et une fiabilité croissante au cours des années suivantes. L'objectif final étant de fournir un historique des données sur 20 ans. La profondeur de champ de l'EGB permet donc de mener des études longitudinales et de constituer des groupes témoins. En revanche, en raison de la taille de l'échantillon, son utilisation reste assez limitée dans le cadre de pathologie ou d'évènements rares [27,32–34].

Plusieurs conditions doivent être réunies pour accéder aux données du SNDS :

- Obtenir une autorisation d'utilisation des données selon un circuit d'autorisation spécifique après l'écriture d'un protocole de recherche pour chaque nouveau projet (Figure 1) ;
- Avoir effectué les formations proposées par la caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) permettant la compréhension et le maniement de ces données complexes ;
- Se conformer au référentiel de sécurité aux données SNDS qui est entré en vigueur en mars 2019. Ainsi, l'accès aux données se fait sur un portail sécurisé avec une authentification forte. Les postes sur lesquels les utilisateurs se connectent au portail doivent se soumettre aux exigences de la politique de sécurité des systèmes d'information pour les ministères chargés des affaires sociales.

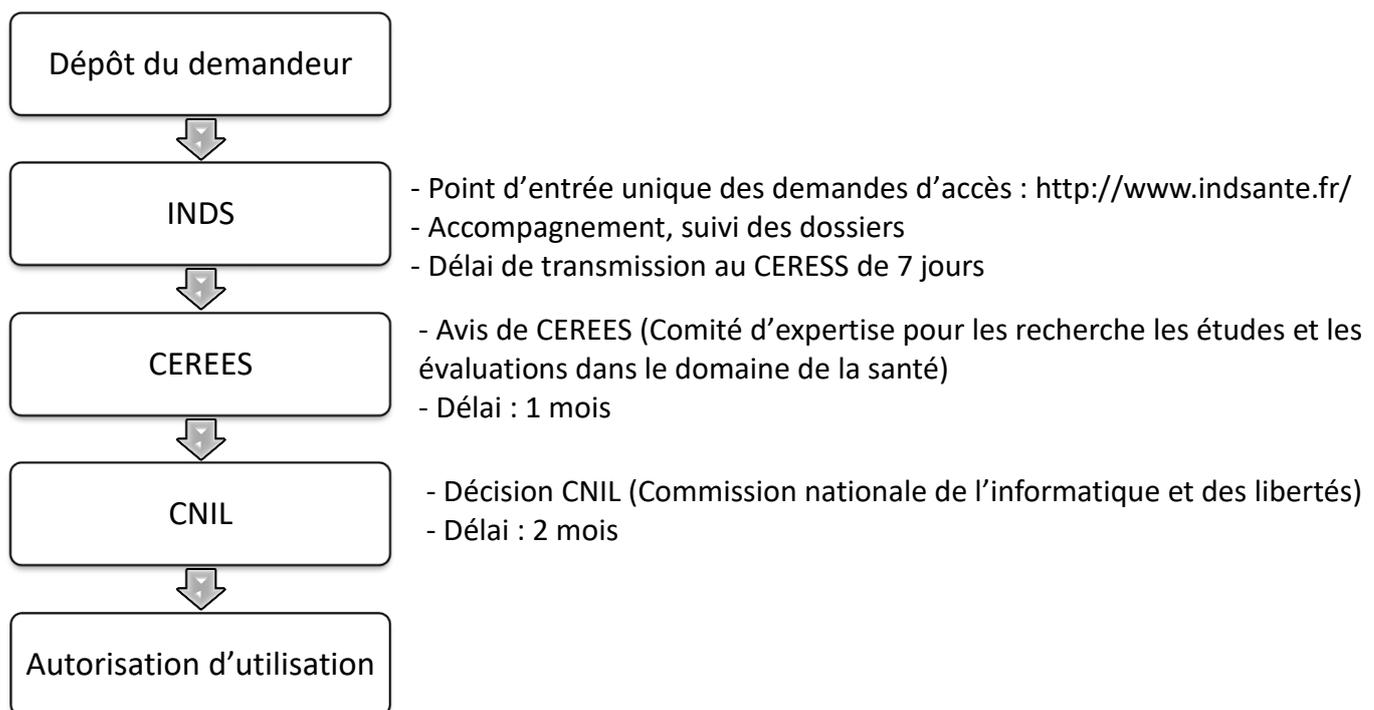


Figure 1: Procédure de demande d'accès aux données du SNDS

### **I.3. Le système national des données de santé à des fins de recherche**

Les données du SNDS sont de plus en plus utilisées que ce soit à des fins de recherche, de surveillance ou d'évaluation. De ce fait, le SNDS est à l'origine de nombreuses études publiées que l'on peut regrouper en plusieurs thématiques : modalités d'utilisation et méthodologie, études médico-économiques, études épidémiologiques, études pharmacoépidémiologiques et études sur les parcours et l'offre de soins.

#### **I.3.1. Principales forces**

La première force du SNDS est de fournir un échantillon représentatif et exhaustif du parcours de soin des patients dans des conditions de vraie vie (98,8 % de la population française). En effet, la liaison avec le PMSI permet de suivre les hospitalisations d'un patient sur tout le territoire français pendant plusieurs années. De plus, le PMSI étant soumis à des règles de codage, les données sont produites de façon standardisée à l'échelle nationale. Ces informations sont couplées aux données de remboursement produites en ville. Ce qui permet d'avoir un aperçu global des pratiques médicales en conditions réelles de soin. La finalité de la transmission des données qui est le remboursement des prestations effectuées, suppose l'exhaustivité des données dans la grande majorité des cas. Cela permet de pallier à plusieurs biais ou erreurs systématiques que l'on retrouve fréquemment au sein des études observationnelles épidémiologiques. L'exhaustivité des données suppose que l'on écarte les biais de sélection retrouvés sur les cohortes constituées notamment au sein des institutions (cohortes mono ou pluri centriques uniquement hospitalières par exemple). Un biais de sélection est une erreur systématique engendrée par les méthodes utilisées pour choisir les participants de l'étude. Ils peuvent aboutir à un défaut de représentativité de la population source (ex : cohorte hospitalière de patients obèses) et donc à des résultats difficilement transposables à la population cible (ex : ensemble des patients obèses). Ces biais de sélections peuvent survenir lors de la constitution de l'échantillon représentatif de la population cible (lieu, modalités de recrutement...). Ils peuvent également survenir au cours de l'étude par attrition. Le biais d'attrition correspond à la perte de patients au cours de l'étude qui ne se fait pas forcément au hasard mais selon des caractéristiques propres aux patients. L'identification des bénéficiaires dans le SNIIRAM par un identifiant unique : le numéro d'inscription au répertoire (NIR) permet de suivre le parcours d'un patient sur tout le territoire français pendant plusieurs années sans aucune possibilité de perdu de vue. La deuxième grande force des données du SNDS est sa grande couverture en termes d'effectifs. En effet, la grande taille de la population couverte permet d'apporter de la puissance aux analyses statistiques menées ce qui permet d'augmenter la probabilité de mettre en évidence des différences statistiques lorsqu'elles existent. De plus, l'utilisation du SNDS présente de ce fait un grand intérêt pour l'étude des pathologies ou d'évènements rares. Dans ce contexte,

certaines initiatives ont été mises en place pour produire des données à l'échelle nationale sur des pathologies rares comme la thrombopénie immunologique (TI) à partir du SNDS. Ainsi, l'étude FAITH permet un suivi de cohorte de l'ensemble des cas incidents de TI chez l'adulte en France à partir du SNDS avec plusieurs objectifs dont notamment la production de données épidémiologiques sur cette pathologie, sur ses traitements et les complications associées [35–37]. Enfin, les données du SNDS nous permettent de pouvoir constituer des groupes témoins consommateurs de soins ou non de façon facilitée par rapport aux possibilités des études cliniques classiques.

### **1.3.2. Principales limites et stratégies d'utilisation des données du SNDS associées**

La nature administrative du SNDS et la structure complexe des données qui en découlent sont associées à des biais ainsi qu'à de multiples difficultés techniques qu'il convient de maîtriser par une connaissance fine de la constitution de ces bases et la mise en place d'outils méthodologiques permettant une exploitation fiable, améliorée et facilitée des données brutes.

Identification des cas ou des évènements. Le premier biais qu'il convient de minimiser est le biais de classement (ou d'informations) dans l'identification des pathologies ou évènements d'intérêt. Un biais de classement est une erreur induite dans la mesure d'un évènement donné aboutissant à classer de façon incorrecte les participants de l'étude en « malade/non malade » ou « exposés/non exposés ». La première difficulté est associée à la structure brute des données ne permettant pas une identification directe des pathologies ou évènements. Ainsi, l'identification des pathologies d'intérêt peut se faire à partir des différentes sources de données présentes dans le SNDS : données PMSI, ALD, actes médicaux ou prise en charge médicamenteuse spécifiques. De ce fait, il est nécessaire de développer des algorithmes d'identification basés sur une réflexion scientifique préalable adaptée à chaque pathologie ou évènement et de les valider au maximum en les confrontant à des données cliniques. En effet, on peut supposer que la fiabilité d'identification peut varier d'une source à l'autre mais également d'une pathologie à l'autre à cause de modalités de prise en charge plus ou moins spécifiques. Dans ce cadre, le réseau REDSIAM a été fondé en 2014 avec pour objectif de développer et de diffuser des algorithmes destinés à repérer des cas de pathologies dans le SNDS [38]. Cependant, la problématique de la validation des performances de détection de ces algorithmes doit se poser au maximum pour la validité des résultats produits à partir du SNDS. En effet, une autre source de variabilité mal connue est l'hétérogénéité des pratiques de codage d'un établissement ou d'une personne à l'autre liée à une mauvaise compréhension ou interprétation des règles de codage ainsi que le pourcentage d'erreur associés au codage. Cependant, les études de validation sont rares. Le domaine où l'on retrouve le plus d'études est le domaine de la cancérologie. En effet, la couverture nationale et exhaustive comprenant les données de mortalité associées à une prise en charge hospitalière majoritaire des cas de

cancer font du PMSI un outil attrayant pour le suivi épidémiologique des cancers. De ce fait, son utilisation potentielle a fait l'objet de réflexions scientifiques et de travaux ayant abouti à des publications depuis le début des années 2000 [39–49]. En fonction du type de cancer, des sources d'identification utilisée et des codes utilisés, la sensibilité des algorithmes de détection utilisés variait entre 20 et 90%. De plus, l'identification de la fraction et des caractéristiques des patients non-identifiés ou mal identifiés par le SNDS est de première importance car cela conditionne leur influence sur les résultats en fonction de l'objectif de l'étude. Ainsi, connaître les caractéristiques des patients non identifiés constitue un apport majeur dans l'interprétation ou la correction éventuelle des résultats. Au vu des arguments détaillés ci-dessus, cette utilisation croissante doit aller de pair avec la validation d'outils méthodologiques que ce soit pour l'identification des pathologies ou des événements mais également dans la mesure de l'exposition médicamenteuse.

Biais de confusion. Le second biais, est la confusion résiduelle inhérente aux données médico-administratives. En effet, plusieurs variables de confusion ne sont pas accessibles, nous pouvons citer :

- L'absence de données sociales comme le statut marital, le statut socio-économique (profession, salaire etc.) ;
- L'absence de données sur les habitudes de vie et les comportements des patients comme le statut fumeur ou non-fumeur, la pratique du sport, les comportements alimentaires, l'addiction, le statut du patient vis-à-vis du sommeil ou de l'anxiété ;
- L'absence de données cliniques comme le pronostic ou le stade des maladies, la présence d'antécédents familiaux, d'effets indésirables graves ou invalidants, les résultats des examens biologiques, génétiques ou cliniques des patients.

Ce biais peut être minimisé pour certaines variables en utilisant des « proxy » (=variables permettant une identification indirecte). Ainsi, la défavorisation sociale peut être évaluée à partir d'indicateurs indirects comme le statut vis-à-vis de la CMU ou le calcul d'indice de défavorisation [50]. Les comorbidités ou les antécédents peuvent être identifiés via plusieurs sources (diagnostic d'hospitalisation, médicaments spécifiques) ou par des scores de comorbidités validés sur les données du SNDS. Cependant, l'absence de données cliniques soulève l'importance et la complémentarité des études de cohorte menées en recherche clinique ou sur d'autres bases de manière à contrôler la robustesse des résultats après ajustement sur des variables de confusion potentielles. Il est également possible d'apparier les données du SNDS avec des cohortes cliniques de façon à minimiser ce biais mais la représentativité et les effectifs seront diminués.

## Présentation des travaux de Thèse

---

**Publication : Remission and relapse of diabetes after bariatric surgery Diabetes remission and relapse after bariatric surgery: a nationwide population-based study**

### Résumé

Contexte. L'impact favorable de la chirurgie bariatrique sur la rémission du diabète de type 2 est bien connu à court terme mais reste à préciser sur le long terme dans de grandes cohortes représentatives à l'échelle nationale. De même, les caractéristiques des patients en rémission et de ceux qui récidivent restent à confirmer par des études complémentaires. L'objectif principal était de déterminer l'incidence de la rémission du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique et de déterminer les facteurs associés à la rémission. L'objectif secondaire était de déterminer l'incidence de la récurrence du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique ainsi qu'un profil de patients à risque de récidiver.

Matériels et méthodes. Nous avons mené une étude observationnelle de type suivi de cohorte rétrospectif à partir des données du SNDS sur la région Midi-Pyrénées entre 2013 et 2017 puis à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires entre 2008 et 2015. Les facteurs associés à la rémission et à la récurrence ont été étudiés avec un modèle de Cox.

Résultats. Cette étude montre que 50 % des patients sont en rémission de leur diabète après une chirurgie de l'obésité dans un délai médian compris entre 2 et 4 mois et que 12 à 20 % récidivent dans les 10 ans. Les facteurs déjà décrits de rémission sont retrouvés (diabète non insuliné) et des facteurs originaux sont identifiés en particulier l'avantage que confère le bypass par rapport à la sleeve gastrectomie, avec plus de rémission et moins de récurrence.

Conclusions/interprétation. Cette étude met en évidence des facteurs de risque de rémission et de récurrence non modifiables (caractéristiques du diabète, l'âge, traitement hypolipémiant) et des facteurs modifiables (type de chirurgie). L'identification de ces facteurs est indispensable pour une prise en charge optimisée des patients notamment les plus à risques.

## Introduction

La chirurgie de l'obésité est la méthode la plus efficace de perte de poids dans les obésités sévères, améliorant la qualité de vie et les comorbidités de l'obésité [22]. La rémission du diabète de type 2 après chirurgie concernerait 70 % des personnes opérées [51,52]. Les facteurs de rémission identifiés sont une insulino-sécrétion conservée. L'importance de la perte de poids initiale après la chirurgie favorise la rémission [25]. L'ancienneté, le déséquilibre et l'intensité du traitement de diabète, l'âge des patients sont des facteurs défavorables [24]. Les résultats d'un essai clinique randomisé monocentrique suggère un impact du type de chirurgie avec un bénéfice pour le bypass sur la sleeve gastrectomie [53]. Cependant, ces résultats sont à confirmer sur de plus larges cohortes ou par des essais multicentriques avec une durée de suivi plus longue.

La récurrence du diabète après la rémission est moins bien connue, et semble concerner entre 10 et 65% des personnes [53–64]. Les facteurs de récurrence proposés sont la durée d'évolution et l'intensité du traitement du diabète (en particulier le recours à l'insuline) et le déséquilibre glycémique. La reprise de poids n'est pas retrouvée de façon systématique, et l'étude récente de Zhou et al suggère qu'elle ne favorise la récurrence qu'en cas de sleeve gastrectomie [25]. L'avantage du bypass par rapport à la sleeve gastrectomie n'a pas été validé.

Il existe peu de données épidémiologiques représentatives de la population française qui se caractérise par une prévalence modeste de l'obésité et du diabète, mais par un nombre important de chirurgies annuelles [65]. Une étude récente compare des patients obèses opérés et non opérés, et trouve un arrêt des médicaments antidiabétiques chez 49,9 % des opérés, et une initiation d'un nouveau traitement antidiabétique moins fréquente chez les opérés que chez les personnes obèses non opérées [26]. Cependant, cette étude n'a pas étudié le taux de récurrence du diabète après une rémission ni les facteurs associés à la rémission ou à la récurrence. La détermination d'un profil de patients à risque permettrait de proposer des actions préventives pour diminuer l'incidence des récurrences.

L'analyse de cohortes de patients reconstituées à partir des données du système national des données de santé (SNDS) à l'échelle d'une vaste région et d'un échantillon représentatif de la population française (l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, EGB) est particulièrement appropriée pour fournir des données populationnelles longitudinales avec un recul et un suivi suffisant [66–68].

L'objectif principal de cette étude est donc de déterminer l'incidence de la rémission et de la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique à partir des données du SNDS.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs associés à la rémission et à la récurrence du diabète.

## **Matériels et méthodes**

### *Source de données*

C'est une étude observationnelle de type suivi de cohorte rétrospectif, reconstituée à partir des données du système national des données santé (SNDS), regroupant les principales bases de données françaises nationales [66,67,67–69].

Le SNDS repose majoritairement sur le SNIIRAM (système d'informations inter régime de l'assurance maladie) qui centralise toutes les données de remboursement des principaux régimes de l'assurance maladie (environ 98% de cette population française). Le SNIIRAM est chaîné avec les données hospitalières.

Ces données permettent d'avoir un aperçu global du parcours de soins des patients sans perdus de vue. Les données disponibles dans le SNDS sont : âge, sexe, statut vital, lieu de résidence, ainsi que la consommation de soins remboursés en ambulatoire (médicaments, consultations médicales, actes médicaux et de biologie) et la consommation de soins hospitaliers (motif d'hospitalisations, établissement de prise en charge, médicaments onéreux). Il existe plusieurs interfaces d'accès aux données du SNDS. Premièrement, un accès aux données exhaustives avec une profondeur de champ temporelle de 5 ans plus l'année en cours pour les données ambulatoires et de 10 ans pour les données hospitalières. Deuxièmement, un accès via l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). L'EGB est un échantillon représentatif de la population générale en termes d'âge et de sexe. Les effectifs sont plus limités mais la profondeur de champs temporelle est plus importante, depuis 2003 jusqu'à aujourd'hui.

Pour cette étude, nous avons eu accès aux données exhaustives à l'échelle de la région Midi-Pyrénées (environ 2.8 millions d'habitants) entre janvier 2013 et mai 2017. Nous avons utilisé les données nationales de l'EGB de janvier 2008 à mai 2018. Nous avons travaillé sur ces deux sources de données de façon indépendante mais selon la même méthodologie. La reconstitution de ces deux cohortes nous permettait d'évaluer la robustesse de nos résultats avec un suivi plus long et d'inclure dans notre analyse des marqueurs de défavorisation sociale non disponibles dans les données exhaustives régionales.

### *Critères d'inclusion*

Les patients ont été inclus s'ils étaient adultes (âge >18 ans), avec une chirurgie bariatrique incidente par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique. La nomenclature des codes utilisés pour la sélection des patients est donnée en annexe 1. La chirurgie incidente a été définie comme l'absence d'actes de chirurgie bariatrique dans les 3 ans avant la date de la chirurgie. Les patients avaient un diabète traité avant la chirurgie. Les patients diabétiques traités ont été identifiés grâce à la prescription continue de médicaments spécifiques du diabète dans les

6 ou 12 mois précédant la date de la chirurgie. Les médicaments antidiabétiques ont été identifiés via le code spécifique de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) « A10 : médicaments du diabète » [70].

#### *Période d'inclusion et de suivi*

Phase préopératoire : La phase « préopératoire » a été utilisée de manière à déterminer les caractéristiques initiales des patients avant la chirurgie (comorbidités, consommation de soins, expositions médicamenteuses, défavorisation sociale). Cette période a été définie par les 6 mois précédant la date de la chirurgie dans les données régionales et par les 12 mois précédant la date de la chirurgie dans les données EGB.

Phase post-opératoire : Les patients ont ensuite été suivis durant la phase post-opératoire. Afin, d'avoir un suivi minimum de 30 mois pour chaque patient, les patients ont été inclus jusqu'en décembre 2014 dans les données régionales et jusqu'en décembre 2015 dans l'EGB. Les patients ont ensuite été suivis jusqu'à la date de point de l'étude (mai 2017 ou mai 2018 en fonction des données) ou censurés au décès, à l'évènement d'intérêt (rémission ou récurrence du diabète) ou à la fin de disponibilité de leurs données. Le suivi maximum était de 4 ans dans les données régionales et de 10.5 ans dans l'EGB.

#### *Définition et mesure des évènements étudiés en fonction de l'objectif développé*

Les évènements étudiés étaient :

La rémission du diabète, définie comme l'interruption du traitement par des médicaments spécifiques du diabète pendant une durée d'au moins 6 mois durant la période de suivi post-opératoire.

La récurrence du diabète, définie comme la reprise de prescription continue de médicaments spécifiques du diabète après une rémission.

Nous avons tenu compte dans ces définitions de l'absence de rupture dans la continuité des données de remboursement des médicaments comme une longue hospitalisation pendant laquelle les médicaments spécifiques du diabète ne sont plus visibles [71].

### *Covariables*

Les covariables suivantes ont été analysées : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle disponible sous forme catégorielle, le type de chirurgie réalisée, le statut vis-à-vis de la couverture maladie universelle (CMU), certaines comorbidités et l'exposition médicamenteuse utilisée comme une approximation de pathologies[70,72]. Les comorbidités étudiées étaient les suivantes :

- *Hypertension artérielle.* L'hypertension artérielle a été définie par la prise continue d'antihypertenseurs. La prise continue est définie par au moins trois remboursements de médicaments antihypertenseurs ou deux remboursements pour les gros conditionnements.
- *Prise de médicaments hypolipémiants.*
- *Pathologies pulmonaires chroniques.* Elles ont été définies par la prise régulière de médicaments spécifiques ou la présence de codes diagnostics relatifs à ces pathologies dans les données PMSI et/ou ALD
- *Apnée du sommeil.* Conformément à une étude menée par la Haute autorité de santé en 2014, les patients atteints d'apnée du sommeil traitée ont été identifiés par leur modalité de prise en charge. Cependant, les différentes modalités de traitement de l'apnée du sommeil ne sont pas retrouvées dans le SNDS. De ce fait, seul les patients traités par pression positive continue (traitement majoritaire) ont pu être identifiés [73].
- *Troubles anxio-dépressifs.* Les troubles anxio-dépressifs ont été évalués en utilisant comme proxy le remboursement de médicaments psychotropes (codes ATC N05, N06A).

En France, la couverture maladie universelle est une protection complémentaire santé gratuite pour les personnes qui ont des ressources financières faibles. Cette variable a été utilisée comme un indice de la défavorisation sociale.

### *Analyse statistique*

Une description des caractéristiques démographiques et de santé de la population initiale a été réalisée. Une analyse descriptive de ces caractéristiques a ensuite été réalisée en fonction du statut des patients vis-à-vis de la rémission puis de la récurrence. Les données ont été présentées selon les indicateurs usuels :

- Moyennes et écart types ou médianes et intervalles interquartiles pour les variables quantitatives en fonction de la normalité de ces variables,
- Effectifs, fréquences et intervalle de confiance à 95% pour les variables qualitatives.

Les variables qualitatives ont été comparées entre les deux groupes par un test de  $\chi^2$  ou un test de Fischer. Les variables quantitatives ont été comparées entre les deux groupes par un test de Student ou un test des rangs de Wilcoxon.

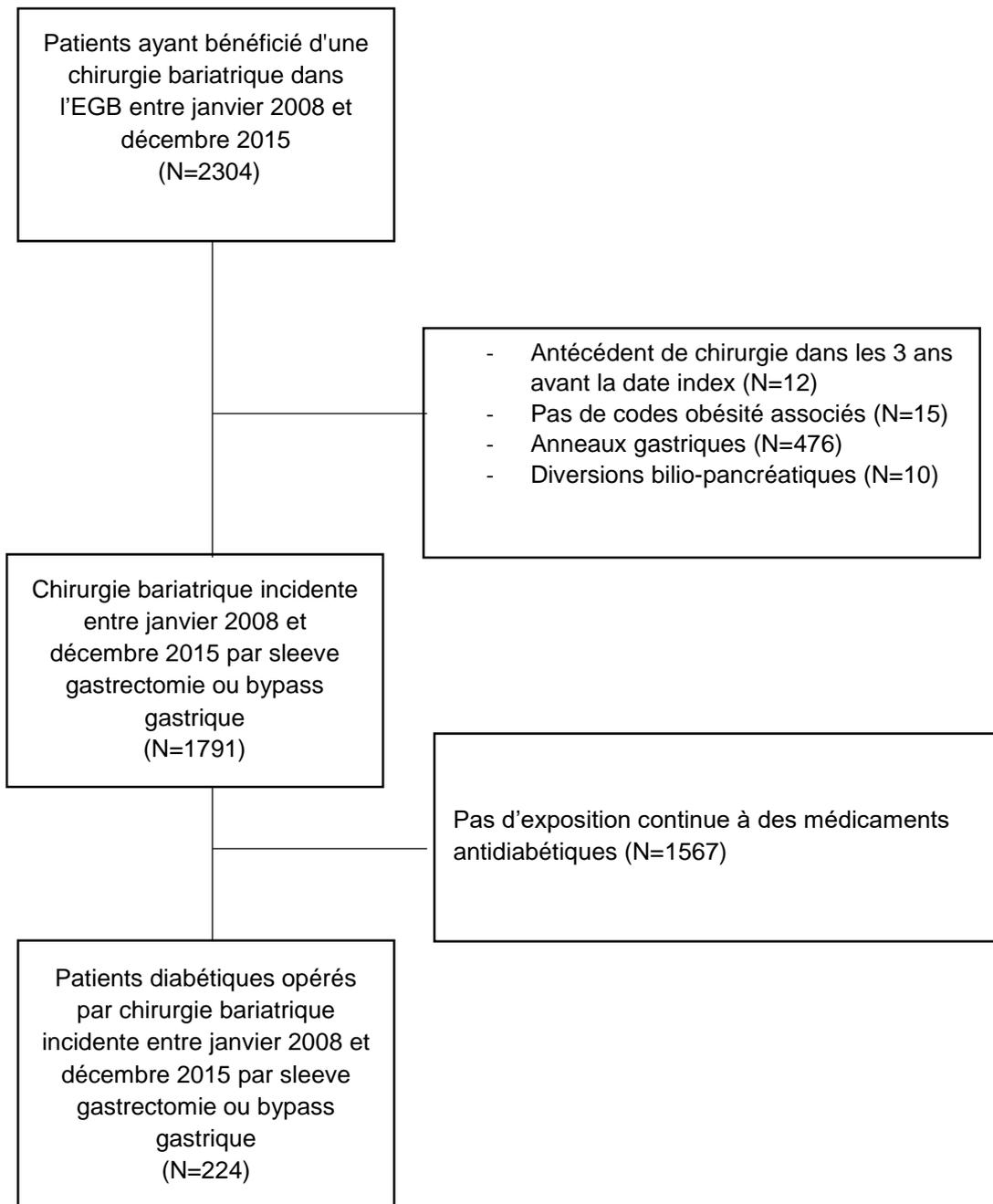
Dans un second temps, afin de rechercher les facteurs associés à la rémission après une chirurgie bariatrique, nous avons réalisé un modèle à risques proportionnels de Cox en analyse bivariée afin de mettre en évidence d'éventuelles associations avec un seuil de significativité  $p < 0.25$ . Un diagnostic de colinéarité a été réalisé pour les variables à inclure dans le modèle. Les interactions avec le temps ont également été testées. Enfin, un modèle à risques proportionnels de Cox multivarié a été réalisé selon une méthode pas à pas descendante en incluant les co-variables significatives en bivariée ou présentant un intérêt clinique. Les variables significatives pour un risque de première espèce  $\alpha < 0.05$  ont été conservées dans le modèle final, ainsi que les variables avec un seuil de significativité  $p < 0.25$  ce qui permettait d'avoir un modèle plus adéquat. Sur ce modèle final, la recherche des interactions jugées pertinentes a été effectuée. Les analyses statistiques ont été effectuées selon la même méthodologie mais de façon indépendante dans les deux cohortes.

Enfin, nous avons procédé selon la même méthode pour évaluer les facteurs associés à la récurrence mais étant donné le faible effectif des patients, seule l'analyse univariée a été réalisée. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS 9.4.

## Résultats

### *Caractéristiques initiales des patients diabétiques ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique*

3169 patients obèses opérés par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique ont été identifiés en région Midi-Pyrénées et 1791 patients sur les données nationales de l'EGB. La sélection des patients est présentée dans le diagramme de flux de l'étude (figure 2).



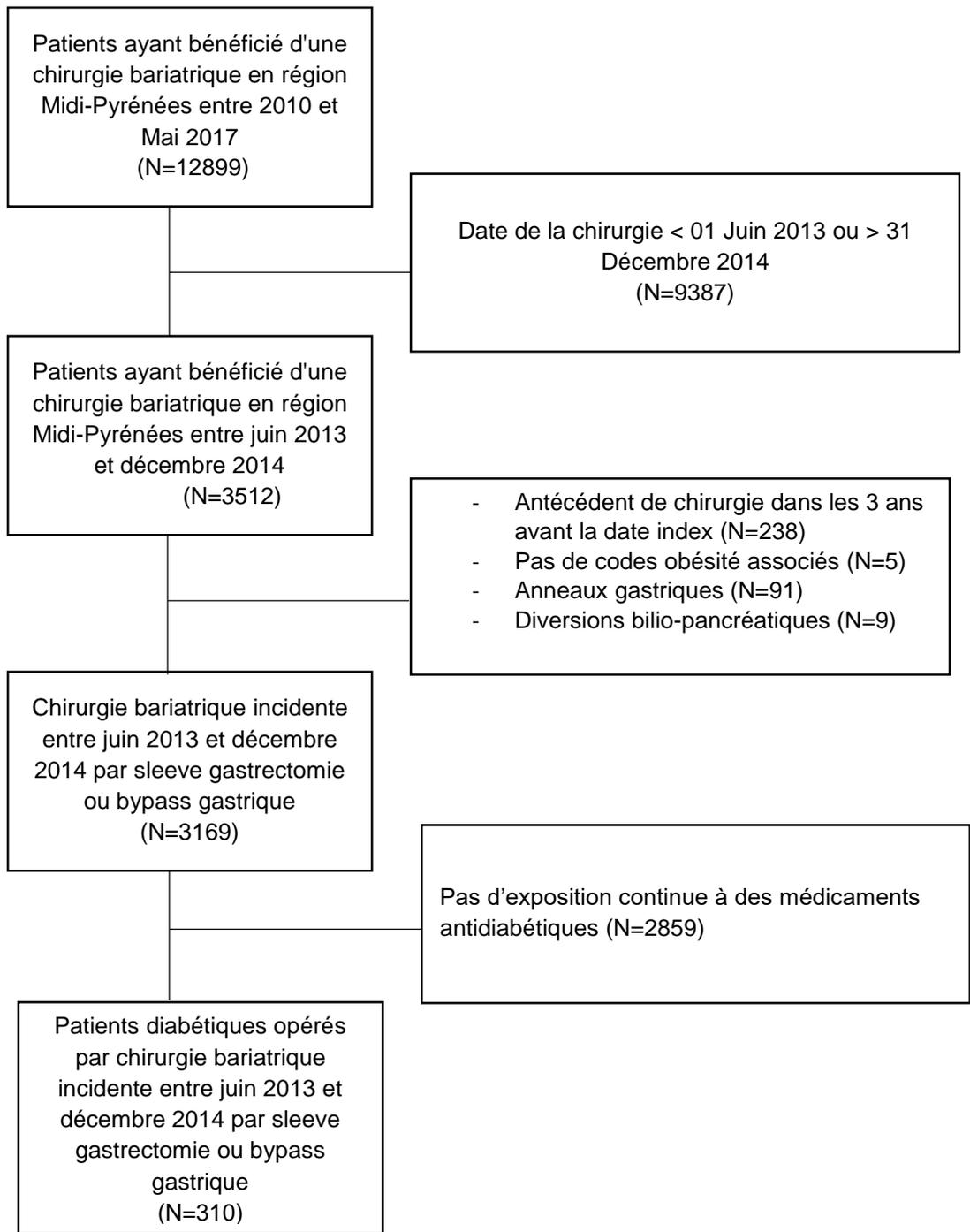


Figure 2 : Sélection des patients diabétiques opérés par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique dans les deux cohortes

Sur les 3169 patients ayant bénéficié d'un acte de chirurgie bariatrique en région midi Pyrénées, 9.8 % (N=310) étaient diabétiques avant la chirurgie. Sur les 1791 patients ayant bénéficié d'un acte de chirurgie bariatrique dans l'EGB, 12.5 % (N=224) étaient diabétiques. Un gradient nord-sud était observé pour la prévalence du diabète avec une prévalence de 58% dans la partie nord de la France contre 40.2% dans la partie sud. Les caractéristiques initiales des patients des deux cohortes sont présentées dans les tableaux 2 et 3. Les patients diabétiques avaient un âge médian de 50 [43-56] ans dans l'EGB et de 53 [45-59] ans dans les données régionales avec une majorité de femmes ( $\approx 70\%$ ) dans les deux cohortes. La moitié des patients diabétiques opérés avaient un IMC initial compris entre 40 et 50 Kg/m<sup>2</sup> sans différence significative avec les patients non diabétiques dans les deux cohortes. Les patients diabétiques opérés étaient plus âgés, avaient plus souvent une comorbidité, et consommaient plus de médicaments psychotropes que les patients opérés non diabétiques dans les deux cohortes. Concernant, le type de chirurgie, au niveau national, les patients diabétiques opérés bénéficient plus de bypass gastrique que les patients opérés non diabétiques (45.1% vs 36.6%). On ne retrouvait pas cette différence au niveau régional, où la technique de bypass gastrique était plus pratiquée (46.8% vs 37.7%). Les patients diabétiques de la cohorte régionale étaient plus âgés avec moins de pathologies respiratoires chroniques et consommaient moins de médicaments hypolipémiants que les patients diabétiques de la cohorte nationale.

Tableau 2. Caractéristiques initiales des patients ayant bénéficié d'un acte de chirurgie de réduction de l'obésité dans l'EGB entre 01/2008 et 31/12/ 2015, de façon globale et en fonction du statut diabétique, N=1791 patients

Characteristics	All (N=1791)	Diabetes (N=224)	No diabetes (N= 1567)	p
<b>Age</b> (year), median(IQR)	41 (32-50)	50 (43-56)	40 (32-48)	<.0001
<b>Female</b> , n(%)	1440 (80.4)	155 (69.2)	1285 (82.0)	<.0001
<b>BMI</b> , n(%)				0.1544
[30-40[	541 (30.2)	72 (32.1)	469 (29.9)	
[40-50[	1020 (56.9)	121 (54.0)	899 (57.4)	
50	187(10.4)	29 (12.9)	158 (10.1)	
Unknown	43 (2.4)	2 (0.9)	41 (2.6)	
<b>Type of procedure</b> , n(%)				0.01
Sleeve gastrectomy	1116 (62.3)	123 (54.9)	993 (54.9)	
Gastric bypass	675 (37.7)	101 (45.1)	574 (36.6)	
<b>Year of procedure</b> , n(%)				0.24
2008	49 (2.7)	10 (4.5)	39 (2.5)	
2009	73 (4.1)	6 (2.7)	67 (4.3)	
2010	137 (7.6)	17 (7.6)	120 (7.7)	
2011	217(12.1)	36 (12.1)	181 (11.5)	
2012	272 (15.2)	34 (15.2)	238 (15.2)	
2013	319 (17.8)	38 (17.0)	281 (17.9)	
2014	337 (18.8)	43 (19.2)	294 (18.8)	
2015	387 (21.6)	40 (17.9)	347 (22.1)	
<b>Coexisting conditions</b> , n(%)				
Hypertension treatment	471 (26.3)	153 (68.3)	318 (20.3)	<.0001
Lipid lowering treatment	205 (11.4)	105 (46.9)	100 (6.4)	<.0001
Chronic pulmonary disease	189 (10.5)	41 (18.3)	148 (9.4)	<.0001
Obstructive sleep apnea syndrome	409 (22.8)	99 (44.2)	310 (19.8)	<.0001
Psychotropic drug user	688 (38.4)	104 (46.4)	584 (37.3)	0.008
Antidepressant treatment	383 (21.4)	72 (32.1)	311 (19.8)	<.0001
Anxiolytics /Hypnotics	537 (30.0)	79 (35.3)	458 (29.2)	0.07
<b>Universal medical coverage</b> , n(%)				0.04
Yes	623 (34.8)	64 (28.6)	559 (35.7)	

\* Mann-Whitney U test. BMI=Body mass index.

Tableau 3. Caractéristiques initiales des patients ayant bénéficié d'un acte de chirurgie de réduction de l'obésité en région Midi-Pyrénées entre le 01/06/2013 et 31/12/ 2014, de façon globale et en fonction du statut diabétique, N=3269 patients

Characteristics	All (N=3169)	Diabetes (N=310)	No diabetes (N= 2859)	p
<b>Age</b> (year), median(IQR)	41 (31-51)	53 (45-59)	39 (30-49)	<.0001*
<b>Female</b> , n(%)	2559 (80.8)	222 (71.6)	2337 (81.7)	<.0001
<b>BMI</b> , n(%)				0.39
[30-40[	1026 (32.4)	95 (30.7)	931 (32.6)	
[40-50[	1791 (56.5)	173 (55.8)	1618 (56.6)	
≥50	258 (8.1)	33 (10.6)	225 (7.9)	
Unknown	9 (3.0)	9 (2.9)	85 (2.9)	
<b>Type of procedure</b> , n(%)				0.23
Sleeve gastrectomy	1685 (53.2)	155 (50.0)	1530 (53.5)	
Gastric bypass	1484 (46.8)	155 (50.0)	1329 (46.5)	
<b>Year of procedure</b> , n(%)				0.63
2013	1040 (32.8)	98 (31.6)	942 (32.9)	
2014	1131 (67.2)	212 (63.4)	1917 (67.1)	
<b>Coexisting conditions</b> , n(%)				
Hypertension treatment	683 (21.6)	192 (61.9)	491 (17.2)	<.0001
Lipid lowering treatment	269 (8.5)	123 (39.7)	146 (5.1)	<.0001
Chronic pulmonary disease	180 (5.7)	37 (11.9)	143 (5.0)	<.0001
Obstructive sleep apnea treatment	491 (15.5)	98 (31.6)	393 (13.7)	<.0001
<b>Psychotropic drug user</b> , n(%)	831 (26.2)	136 (44.0)	695 (24.3)	<.0001
Antidepressant treatment	470 (14.8)	89 (28.7)	381 (13.3)	<.0001
Anxiolytics	541 (17.1)	78 (25.2)	463 (16.2)	<.0001
Hypnotics	272 (8.6)	57 (18.4)	215 (7.5)	<.0001

\* Mann-Whitney U test. BMI=Body mass index.

### *Incidence de la rémission et facteurs associés*

Dans les données régionales, 310 patients étaient diabétiques avant la chirurgie. Après la chirurgie, 49.3 % (n=157) des patients étaient en rémission pour leur diabète. L'arrêt des antidiabétiques se faisait pour 75% des patients dans un délai de 2 mois après la chirurgie et pour 90% des patients dans un délai de 7 mois. Le tableau 4 présente les résultats des analyses univariée et multivariée sur les facteurs associés à la rémission du diabète après une chirurgie bariatrique. En analyse univariée, les facteurs associés à la rémission étaient : le jeune âge, l'absence d'insulinothérapie avant la chirurgie, la technique chirurgicale par bypass gastrique, l'absence d'hypertension artérielle et de pathologies pulmonaires chroniques ainsi que de traitement par médicaments hypolipémiants et antidépresseurs. Après ajustement, les patients présentant un diabète non traité par insuline avaient une probabilité de rémission 2.71 fois plus importante (Hazard ratio [HR]=2.71 IC [1.74-4.23], p<.0001). Les patients opérés par bypass gastrique avaient une probabilité de rémission 1.4 fois plus importante (HR=1.40 [1.02-1.92], p=0.04) et les patients non traités par hypolipémiants avant la chirurgie avait une probabilité de rémission 1.5 fois plus importante (1.47 [1.02-2.12], p=0.04). L'absence de pathologies pulmonaires chroniques et l'âge étaient des facteurs retrouvés à la limite de la significativité.

Dans la cohorte nationale (EGB), 224 patients étaient diabétiques avant la chirurgie. Après la chirurgie, 50.9 % (n=114) des patients étaient en rémission. L'arrêt des antidiabétiques se faisait pour 75% des patients dans un délai de 4 mois après la chirurgie et 90% des patients dans un délai de 13 mois. Le tableau 5 présente les résultats des analyses univariée et multivariée sur les facteurs associés à la rémission du diabète. En analyse univariée, les facteurs associés à une probabilité de rémission plus faible étaient : les patients âgés, l'insulinothérapie avant la chirurgie, la technique chirurgicale par sleeve gastrectomie, le statut CMU, l'hypertension, l'apnée du sommeil ainsi que le traitement par médicaments antidépresseurs. Après ajustement, les patients présentant un diabète non traité par insuline avaient une probabilité de rémission 2.67 fois plus importante ([HR]= 2.67 [1.57-4.55], P=0.0003). Les patients opérés par bypass gastrique avaient une probabilité de rémission 1.42 fois plus importante ([HR]= 1.42 [0.98-2.06], p= 0.06) à la limite de la significativité. De même, la présence d'apnée du sommeil tendait à diminuer la probabilité de rémission ([HR]=1.34 [0.91-1.97], p=0.14) ainsi qu'un âge plus élevé ([HR]=0.67 [0.46-0.99], p=0.05).

Tableau 4. Facteurs associés à la rémission du diabète dans les données régionales selon un modèle de Cox univarié et multivarié, N=310 patients

Characteristics	Crude HR [95%CI]	P- value	Adjusted HR [95%CI]	P- value
<b>Age (year)</b>		0.009		0.13
[20-53]	-		-	
]53-70]	0.65 [0.47-0.90]		0.77 [0.55-1.08]	
<b>Gender, n(%)</b>		0.40		
Male	-			
Female	1.17 [0.82-1.66]			
<b>Antidiabetic treatment</b>		<.0001		<.0001
Insulins +/- ADO	-		-	
ADO	3.01 [2.00-4.79]		2.71 [1.74-4.23]	
<b>BMI, n(%)</b>		0.50		
[30-40[	-			
[40-50[	0.92 [0.67-1.30]			
≥50	0.69 [0.38-1.24]			
Unknown	0.54 [0.17-1.73]			
<b>Type of procedure, n (%)</b>		0.03		0.04
Sleeve gastrectomy	-		-	
Gastric bypass	1.40 [1.02-1.92]		1.40 [1.02-1.92]	
<b>Coexisting conditions, n(%)</b>				
Hypertension treatment		0.03		
Yes	-			
No	1.41 [1.03-1.93]			
Lipid lowering treatment		<.0001		0.04
Yes	-		-	
No	1.94 [1.37-2.75]		1.47 [1.02-2.12]	
Chronic pulmonary disease		0.04		0.10
Yes	-		-	
No	1.85 [1.02-3.33]		1.64 [0.91-2.97]	
Obstructive sleep apnea syndrome treatment		0.007		
Yes	-			
No	1.66 [1.15-2.4]			
Antidepressant treatment		0.09		
Yes	-			
No	1.37 [0.95-1.98]			
Anxiolytics/ Hypnotics		0.49		
Yes	-			
No	1.12 [0.80-1.57]			

BMI=Body mass index, HR=Hazard ratio, EGB='échantillon généraliste des bénéficiaires', ADO : oral antidiabetic drugs, CI=Confidence Interval

Tableau 5. Facteurs associés à la rémission du diabète dans l'EGB selon un modèle de Cox univarié et multivarié, N=224 patients

Characteristics	Crude HR [95%CI]	P- value	Adjusted HR [95%CI]	P-value
<b>Age (year)</b>		0.01		0.05
[20-50]	-		-	
]50-70]	0.61 [0.42-0.89]		0.67 [0.46-0.99]	
<b>Gender, n(%)</b>		0.47		
Male	-			
Female	1.16 [0.77-1.75]			
<b>Antidiabetic treatment</b>		<.0001		0.0003
Insulins +/- ADO	-		-	
ADO	2.67 [1.57-4.55]		2.67 [1.57-4.55]	
<b>BMI, n(%)</b>		0.84		
[30-40[	-			
[40-50[	0.90 [0.60-1.36]			
50	1.15 [0.65-2.04]			
Unknown	0.99 [0.14-7.21]			
<b>Type of procedure, n (%)</b>		0.07		0.06
Sleeve gastrectomy	-		-	
Gastric bypass	1.40 [0.97-2.03]		1.42 [0.98-2.06]	
<b>Coexisting conditions, n(%)</b>				
Hypertension treatment		0.07		
Yes	-			
No	1.43 [0.97-2.09]			
Lipid lowering treatment		0.36		
Yes	-			
No	1.19 [0.82-1.72]			
Chronic pulmonary disease		0.99		
Yes	-			
No	1.00 [0.62-1.60]			
Obstructive sleep apnea syndre treatment		0.05		0.14
Yes	-		-	
No	1.46 [1.0-2.1]		1.34 [0.91-1.97]	
Antidepressant treatment		0.16		
Yes	-			
No	1.34 [0.89-2.02]			
Anxiolytics/ Hypnotics		0.47		
Yes	-			
No	1.15 [0.78-1.70]			
<b>Universal medical coverage, n(%)</b>		0.23		
Yes	-			
No	0.75 [0.46-1.2]			

BMI=Body mass index, HR=Hazard ratio, EGB='échantillon généraliste des bénéficiaires', ADO : oral antidiabetic drugs, CI=Confidence Interval

### *Incidence de la récurrence et facteurs associés.*

Dans les données régionales (n=157), l'incidence de la récurrence était de 12.7% (n=20) avec un délai médian de 12.5 mois (IQR : [8.5-19]). En analyse univariée (tableau 6), les facteurs associés à une probabilité de récurrence plus faible étaient : l'absence d'insulinothérapie avant la chirurgie ([HR]= 0.23 [0.10-0.57], p=0.001) et la technique chirurgicale par bypass gastrique ([HR]= 0.32 [0.12-0.83]). Un IMC $\geq$ 50 Kg/m<sup>2</sup> était associé à une probabilité de récurrence plus importante ([HR]= 5.80 [1.55-21.6], p=0.02). Les facteurs retrouvés à limite de la significativité étaient l'hypertension ainsi que l'apnée du sommeil.

Dans les données nationales (n=114), l'incidence de la récurrence était de 20.2% (n=23) avec un délai médian de 15 mois (IQR : [8-40]). En analyse univariée (tableau 7), l'absence d'insulinothérapie avant la chirurgie diminuait le risque de récurrence ([HR]= 0.21 [0.09-0.51], P=0.0005). La technique chirurgicale par bypass gastrique était associée à une probabilité de récurrence plus faible à la limite de la significativité ([HR]=0.47 [0.20-1.12]).

Tableau 6. Facteurs associés à la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique dans les données régionales selon un modèle de Cox univarié, N=157 patients

Characteristics	Crude HR [95%CI]	P-value
Age (year),		0.41
[20-50]	1	
]50-70]	1.02 [0.97-1.07]	
Gender, n(%)		0.66
Male	1	
Female	0.81 [0.31-2.10]	
Antidiabetic treatment		0.001
Insulins	1	
ADO	0.23 [0.10-0.57]	
BMI, n(%)		0.02 <sup>∞</sup>
[30-40[	1	
[40-50[	1.57 [0.50-4.9]	
≥50	5.80 [1.55-21.6]	
Type of procedure, n (%)		0.02
Sleeve gastrectomy	1	
Gastric bypass	0.32 [0.12-0.83]	
Coexisting conditions, n(%)		
Hypertension treatment		0.07
Yes	1	
No	0.40 [0.14-1.09]	
Lipid lowering treatment		0.19
Yes	-	
No	2.28 [0.67-7.77]	
Chronic pulmonary disease		0.68
Yes	1	
No	0.74 [0.17-3.18]	
Obstructive sleep apnea syndrome treatment		0.07
Yes	1	
No	0.44 [0.18-1.07]	
Antidepressant treatment		0.69
Yes	1	
No	1.25 [0.42-3.73]	
Anxiolytics/ Hypnotics		0.10
Yes	1	
No	2.79 [0.82-9.5]	

<sup>∞</sup> Analyse sur données complètes. BMI=Body mass index, HR=Hazard ratio, EGB='échantillon généraliste des bénéficiaires', ADO : oral antidiabetic drugs, CI=Confidence Interval

Tableau 7. Facteurs associés à la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique dans les données EGB selon un modèle de Cox univarié, N=114 patients

Characteristics	Crude HR [95%CI]	P-value
Age (year)		0.29
[20-50]	1	
]50-70]	1.02 [0.98-1.06]	
Gender, n(%)		0.16
Male	1	
Female	2.18 [0.74-6.43]	
Antidiabetic treatment		0.0005
Insulins	1	
ADO	0.21 [0.09-0.51]	
BMI, n(%)		0,48 <sup>∞</sup>
[30-40[	1	
[40-50[	1.39 [0.52-3,7]	
50	2.08 [0.63-6.81]	
Type of procedure, n (%)		0.09
Sleeve gastrectomy	1	
Gastric bypass	0.47 [0.20-1.12]	
Coexisting conditions, n(%)		
Hypertension treatment		0.41
Yes	1	
No	0.69 [0.28-1.67]	
Lipid lowering treatment		0.54
Yes	1	
No	0,67 [0.30-1.53]	
Chronic pulmonary disease		0.91
Yes	1	
No	1.06 [0.36-3.12]	
Obstructive sleep apnea syndrome		0.14
Yes	1	
No	0.53 [0.24-1.21]	
Antidepressant treatment		0.66
Yes	1	
No	1.24 [0.46-3.36]	
Anxiolytics/ Hypnotics		0.25
Yes	1	
No	0.61 [0.27-1.40]	
Universal medical coverage		0.56
Yes	1	
No	0.74 [0.27-2.01]	

<sup>∞</sup> Analyse sur données complètes, BMI=Body mass index, HR=Hazard ratio, EGB='échantillon généraliste des bénéficiaires', ADO : oral antidiabetic drugs, CI=Confidence Interval

## Discussion

Cette étude montre sur une cohorte nationale représentative française que 50 % des patients sont en rémission de leur diabète après une chirurgie initiale de l'obésité avec un délai de rémission court compris entre 2 et 4 mois et que 20 % récidivent dans les 10 ans. Les facteurs classiques de rémission sont retrouvés, et des facteurs originaux sont identifiés en particulier l'avantage que confère le bypass par rapport à la sleeve gastrectomie, avec plus de rémission et moins de récurrence.

Concernant l'estimation de la prévalence du diabète et de l'incidence de rémission et de récurrence, nous les avons évalués à partir du remboursement de médicaments antidiabétiques et non sur des critères biologiques. L'utilisation de ce critère peut sous-estimer le nombre de patients diabétiques en excluant les patients avec un diabète moins sévère (patients non traités mais avec une glycémie élevée). De ce fait, il peut exister des variations dans l'évaluation de la rémission par rapport aux données publiées puisque nous ne disposons pas des valeurs de la glycémie et de l'HbA1c dans cette étude. Enfin, il n'est pas exclu que certains patients restent sous antidiabétiques après leur opération alors que le contrôle de leur diabète pourrait permettre un sevrage, et plus encore que certains patients aient à nouveau une glycémie au-dessus de la normale après une rémission de leur diabète sans qu'un traitement antidiabétique soit réintroduit, conduisant à une possible sous-évaluation de la rémission dans le premier cas et de la récurrence dans le second. Ces arguments peuvent expliquer que le taux de rémission soit inférieur au taux de 70 % retrouvé dans la littérature [22,51,52]. En revanche, nous retrouvons des résultats concordants avec l'étude de Thereaux et al. qui utilise la même base de données et le même critère de jugement, avec des résultats cohérents entre le niveau régional et national [26].

Concernant les facteurs associés à la rémission, notre étude retrouve les facteurs déjà décrits de rémission, sauf la perte de poids, l'intensité du déséquilibre et la durée du diabète, données qui n'étaient pas disponibles dans les bases de données utilisées. Nous retrouvons également le bénéfice du bypass sur la sleeve gastrectomie [53] avec un HR de 1,42 à 1,47 concordant entre les deux cohortes. De même, comme il est connu dans la littérature, le traitement oral du diabète est associé à un taux de rémission plus important que le traitement par insuline (HR à 2,71 et 2,67). L'âge est un facteur retrouvé à la limite de la significativité. Ainsi, les patients qui sont opérés avant 50 ans ont une probabilité de rémission plus importante d'environ 1.5 fois dans les 2 cohortes. En effet, il est probable que les patients les plus jeunes ont un diabète qui évolue depuis moins longtemps en comparaison avec les patients opérés plus âgés.

Nous montrons un facteur original qui est le traitement hypolipémiant qui réduit la probabilité de rémission (HR 1,47). Une hypothèse à ce résultat est que les patients qui nécessitent en plus un traitement par hypolipémiants ont plus de complications métaboliques avec un diabète plus sévère et donc une probabilité de rémission plus faible.

Concernant l'analyse de la récurrence, le taux de récurrence retrouvé est faible et différent entre la cohorte régionale (12%) et la cohorte nationale (20%). Ceci peut être expliqué par des disparités au niveau régional et national entre les patients. En effet, le pourcentage de patients diabétiques était plus important au niveau national avec des disparités régionales connues et retrouvées sur les données de la cohorte nationale [74]. De plus, les patients de la cohorte nationale avaient plus de comorbidités, ce qui aurait pu favoriser la reprise d'antidiabétiques chez des patients plus métaboliques et plus à risques. Dans la littérature, le pourcentage de récurrence est estimé entre 10 et 65 pour cent [53–64,75]. Cette étude montre pour la première fois que le bypass confère un facteur protecteur de la récurrence (HR à 0,32–0,47). C'est le résultat d'une analyse univariée qui devra être confirmée avec un effectif plus grand (nous n'avons pas la puissance nécessaire pour conduire une analyse multivariée). Cependant l'étude de Zhou K et al semble suggérer un bénéfice au bypass, en interaction avec la reprise de poids [25].

Le facteur déjà décrit que constitue le traitement du diabète est retrouvé (insuline associée à un risque de récurrence plus important versus le traitement oral).

D'autres facteurs explicatifs sont trouvés marginalement significatifs, en particulier l'indice de masse corporelle, avec un plus grand risque de récurrence si l'IMC est très élevé. Cependant le codage se fait en catégorie d'IMC et non comme une variable continue, et peut être soumis aux pratiques de codage. Cependant, le codage effectué a une répercussion sur les coûts de remboursement du séjour. De ce fait, des contrôles sont réalisés augmentant la fiabilité du codage avec un taux de données manquantes faible ( $\leq 3\%$ ) pour cette variable.

La perspective clinique de cette étude est que l'identification des facteurs de rémission et de risque de récurrence permet de distinguer des facteurs non modifiables (les caractéristiques du diabète, l'âge, le traitement hypolipémiant), et des facteurs modifiables (le type de chirurgie). Quand ces facteurs sont identifiés, le parcours de soin peut être modulé pour renforcer les changements de comportement. [76].

Cette étude a des forces. Elle a été conduite sur des données exhaustives au niveau régional et validée sur un échantillon représentatif de la population française au niveau national avec une puissance suffisante pour la mise en évidence de facteurs associés à la rémission. Par définition et compte-tenu de la méthodologie, le recueil est exhaustif et il n'y a pas de perdus de vue. Ainsi, la mesure de l'exposition médicamenteuse utilisée comme notre critère de jugement principal est précise et recueillie de façon prospective minimisant ainsi les biais de classement, de mémorisation et de non réponse. De plus, nous avons pris en compte dans

notre analyse les périodes d'exposition aux médicaments qui sont inobservables notamment les médicaments rentrant dans le GHS au cours d'une hospitalisation [71].

Cette étude a des faiblesses. Premièrement, il existe un biais de confusion inhérent à la nature médico-administrative des données avec une absence de données cliniques et sur les habitudes des patients, en particulier la perte de poids, l'activité physique et l'alimentation, ces derniers étant des facteurs régulièrement négligés. Ces facteurs pourraient être considérés dans les études futures pour ajuster par exemple l'effet du type de chirurgie. Nous n'avons pas pu utiliser de critères biologiques, non disponibles dans les bases de données utilisées, pour définir notre population diabétique, évaluer la rémission et la récurrence du diabète. Enfin, nous ne distinguons pas le diabète de type 1 et le diabète de type 2, mais dans la mesure où la rémission du diabète de type 1 après chirurgie est impossible, il est peu probable que cette analyse soit influencée par ce facteur [70].

En conclusion cette étude montre que 50 % des patients français sont en rémission dans un délai de 2 à 4 mois après une chirurgie bariatrique initiale et que 12 à 20 % récidivent leur diabète. Les facteurs déjà décrits de rémission et récurrence sont retrouvés. Cette étude suggère que le bypass a un avantage sur la sleeve gastrectomie, favorisant la rémission et protégeant de la récurrence.

## Conclusion et perspectives

---

Les travaux de thèse présentés ont permis de constituer deux cohortes de patients obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique à partir des données du SNDS. Ils ont permis de répondre dans un premier temps aux problématiques associées à la rémission et à la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique. Les résultats sont concordants avec la littérature notamment pour les déterminants de la rémission du diabète. Cette étude permet également de fournir des résultats préliminaires sur les déterminants de la récurrence du diabète. Ces résultats sont à confirmer par des études ultérieures avec des effectifs plus importants. Ce travail a fait l'objet d'une communication orale au congrès de la société francophone du diabète en mars 2019 et est en cours de soumission pour publications. Les diapositives de la communication orale et la version anglaise du manuscrit sont présentés en annexe 2 et 3.

Ces travaux de thèse conduisent à des perspectives de travail en collaboration avec le centre de recherche intégré de l'obésité. Comme indiqué en introduction, l'impact de la chirurgie bariatrique sur d'autres comorbidités et la consommation médicamenteuse des patients reste à définir. De plus, l'identification des patients à risque en pré et post chirurgie est un point crucial dans l'amélioration de la prise en charge clinique et psychologique des patients obèses. Dans ce contexte, une seconde étude est en cours de réalisation. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la chirurgie bariatrique sur la consommation de médicaments psychotropes et d'analgésiques. Cette étude révèle pour la première fois une forte consommation de ces médicaments et une légère diminution de la consommation après la chirurgie. Ce travail a fait l'objet d'un poster modéré au congrès de la société française de pharmacologie et de thérapeutique en juin 2019. L'étude des facteurs associés aux variations de consommation des médicaments est en cours. D'autres perspectives associées à ce travail sont également en cours d'élaboration.

## Références bibliographiques

---

1. WHO EMRO | Obésité | Thèmes de santé [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/obesity/>
2. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):571-9.
4. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.* sept 2002;3(9):565-74.
5. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CEP, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(7):58.
6. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med.* juill 2010;51(1):18-23.
7. Matricardi PM, Grüber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 2007;37(4):476-84.
8. Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc.* mai 2010;69(2):211-20.
9. Sideleva O, Black K, Dixon AE. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* août 2013;26(4):455-8.
10. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* août 2002;11 Suppl 2:S94-100.
11. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *The Oncologist.* 2010;15(6):556-65.
12. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1 juill 2018;111(7):437-43.
13. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 28 mars 2009;373(9669):1083-96.
14. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obes Surg.* mars 2011;21(3):351-5.
15. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001212.

16. Global BMI Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10046):776-86.
17. Ratcliffe D, Ellison N. Obesity and internalized weight stigma: a formulation model for an emerging psychological problem. *Behav Cogn Psychother*. mars 2015;43(2):239-52.
18. Flint SW, Čadek M, Codreanu SC, Ivić V, Zomer C, Gomoiu A. Obesity Discrimination in the Recruitment Process: « You're Not Hired! » *Front Psychol*. 2016;7:647.
19. Forhan M, Salas XR. Inequities in healthcare: a review of bias and discrimination in obesity treatment. *Can J Diabetes*. juin 2013;37(3):205-9.
20. O'Brien KS, Latner JD, Ebner D, Hunter JA. Obesity discrimination: the role of physical appearance, personal ideology, and anti-fat prejudice. *Int J Obes* 2005. mars 2013;37(3):455-60.
21. OMS | 10 faits sur l'obésité [Internet]. WHO. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/fr/>
22. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. mars 2013;273(3):219-34.
23. Haute Autorité de Santé - Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte)
24. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. juin 2016;39(6):861-77.
25. Zhou K, Wolski K, Malin SK, Aminian A, Schauer PR, Bhatt DL, et al. IMPACT OF WEIGHT LOSS TRAJECTORY FOLLOWING RANDOMIZATION TO BARIATRIC SURGERY ON LONG-TERM DIABETES GLYCEMIC AND CARDIOMETABOLIC PARAMETERS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 13 mars 2019;
26. Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, Nocca D, et al. Association Between Bariatric Surgery and Rates of Continuation, Discontinuation, or Initiation of Antidiabetes Treatment 6 Years Later. *JAMA Surg*. 1 juin 2018;153(6):526-33.
27. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation?secteur=MCO>
28. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 24 mai 2017;
29. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2016;30(6):616-24.

30. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. juin 2015;36(6):411-7.
31. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. août 2010;58(4):286-90.
32. Institut Des Données De Santé [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr/>
33. Résultats de la recherche - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche&recherche=sniiram>
34. ameli.fr - Sniiram [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/utilisateurs-du-sniiram-acces-et-accompagnement.php>
35. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3308-15.
36. Moulis G, Germain J, Adoue D, Beyne-Rauzy O, Derumeaux H, Sailler L, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med*. juill 2016;32:e21-22.
37. Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2015 [cité 1 sept 2016];10(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641733/>
38. Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, et al. [The REDSIAM network]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S144-8.
39. Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottenet J, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:298369.
40. Baldi I, Vicari P, Di Cuonzo D, Zanetti R, Pagano E, Rosato R, et al. A high positive predictive value algorithm using hospital administrative data identified incident cancer cases. *J Clin Epidemiol*. avr 2008;61(4):373-9.
41. Olive F, Gomez F, Schott A-M, Remontet L, Bossard N, Mitton N, et al. [Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. févr 2011;59(1):53-8.
42. Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, et al. A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol*. 2011;2011:418968.
43. Ganry O, Taleb A, Peng J, Raverdy N, Dubreuil A. Evaluation of an algorithm to identify incident breast cancer cases using DRGs data. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. août 2003;12(4):295-9.

44. Couris CM, Seigneurin A, Bouzbid S, Rabilloud M, Perrin P, Martin X, et al. French claims data as a source of information to describe cancer incidence: predictive values of two identification methods of incident prostate cancers. *J Med Syst.* déc 2006;30(6):459-63.
45. Remontet L, Mitton N, Couris CM, Iwaz J, Gomez F, Olive F, et al. Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases? *Eur J Epidemiol.* 2008;23(10):681-8.
46. Hafdi-Nejjari Z, Couris C-M, Schott A-M, Schot A-M, Perrot L, Bourgoin F, et al. [Role of hospital claims databases from care units for estimating thyroid cancer incidence in the Rhône-Alpes region of France]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* oct 2006;54(5):391-8.
47. Carré N, Uhry Z, Velten M, Trétarre B, Schwartz C, Molinié F, et al. [Predictive value and sensibility of hospital discharge system (PMSI) compared to cancer registries for thyroid cancer (1999-2000)]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* sept 2006;54(4):367-76.
48. Setoguchi S, Solomon DH, Glynn RJ, Cook EF, Levin R, Schneeweiss S. Agreement of diagnosis and its date for hematologic malignancies and solid tumors between medicare claims and cancer registry data. *Cancer Causes Control CCC.* juin 2007;18(5):561-9.
49. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore).* mars 2017;96(12):e6189.
50. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 22 janv 2009;9(1):33.
51. Madsen LR, Baggesen LM, Richelsen B, Thomsen RW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia.* avr 2019;62(4):611-20.
52. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg.* mars 2015;261(3):459-67.
53. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):641-51.
54. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* juin 2010;6(3):254-9.
55. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* juin 2010;6(3):249-53.
56. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* oct 2013;258(4):628-636; discussion 636-637.

57. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* janv 2013;23(1):93-102.
58. Beleigoli AMR, Coelho ALB, Diniz MTC, Lages Savassi-Rocha A, Diniz M de FHS. Outcomes in glycemic control in the intermediate follow-up of Roux-en-Y gastric bypass: a Brazilian cohort study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* déc 2014;10(6):1022-7.
59. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 5 sept 2015;386(9997):964-73.
60. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, Puchai S, Mackey J, Rodriguez J, et al. Can Sleeve Gastrectomy « Cure » Diabetes? Long-term Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy in Patients With Type 2 Diabetes. *Ann Surg.* 2016;264(4):674-81.
61. Ghio B, Jiménez A, Corcelles R, Flores L, Lacy A, Vidal J. Midterm effects of bariatric surgery in patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* déc 2017;13(12):2004-9.
62. Seki Y, Kasama K, Haruta H, Watanabe A, Yokoyama R, Porciuncula JPC, et al. Five-Year-Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass for Weight Loss and Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Surg.* 2017;27(3):795-801.
63. de Oliveira VLP, Martins GP, Mottin CC, Rizzolli J, Friedman R. Predictors of Long-Term Remission and Relapse of Type 2 Diabetes Mellitus Following Gastric Bypass in Severely Obese Patients. *Obes Surg.* 2018;28(1):195-203.
64. Debédât J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, et al. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2086-95.
65. Czernichow S, Paita M, Nocca D, Msika S, Basdevant A, Millat B, et al. Current challenges in providing bariatric surgery in France: A nationwide study. *Medicine (Baltimore).* déc 2016;95(49):e5314.
66. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* déc 2016;30(6):616-24.
67. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* juin 2015;36(6):411-7.
68. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.
69. Conte C, Vaysse C, Bosco P, Noize P, Fourrier-Reglat A, Despas F, et al. The value of a health insurance database to conduct pharmacoepidemiological studies in oncology. *Thérapie.* avr 2019;74(2):279-88.

70. Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A. [Algorithms based on medico-administrative data in the field of endocrine, nutritional and metabolic diseases, especially diabetes]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S168-73.
71. Palmaro A, Boucherie Q, Dupouy J, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Immeasurable time bias due to hospitalization in medico-administrative databases: which impact for pharmacoepidemiological studies? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mai 2017;26(5):544-53.
72. ameli.fr - Méthode [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methode.php>
73. rapport\_sahos\_-\_evaluation\_clinique.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport\\_sahos\\_-\\_evaluation\\_clinique.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport_sahos_-_evaluation_clinique.pdf)
74. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Le-poids-du-diabete-en-France-en-2016.-Synthese-epidemiologique>
75. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 11 juin 2014;311(22):2297-304.
76. Herring LY, Stevinson C, Carter P, Biddle SJH, Bowrey D, Sutton C, et al. The effects of supervised exercise training 12-24 months after bariatric surgery on physical function and body composition: a randomised controlled trial. *Int J Obes* 2005. 2017;41(6):909-16.

## Annexes

---

Annexe 1. Nomenclature des codes utilisés pour la sélection des patients obèses opérés par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique .....	55
Annexe 2. Version anglaise du manuscrit. ....	56
Annexe 3. Communication orale du congrès de la société francophone du diabète. ....	67

**Annexe 1. Nomenclature des codes utilisés pour la sélection des patients obèses opérés par sleeve gastrectomie ou bypass gastrique**

	Codes CCAM	Codes CIM-10
Bypass gastrique	HFCA001 ; HFCC003	
Sleeve gastrectomie	HFMA010 ; HFFA011;HFMC006 ; HFFC018	
Obésité		E660; E6600 ;E6601 ;E6602 ;E6603; E6609;E6610 ;E6611 ;E6612 ; E6619 ;E662 ;E6620 ;E6621 ; E6622 ;E668 ;E6680 ;E6681 ; E6682 E6689 ;E669 ;E6690 ;E6691 ; E6692 ; E6699

## **Annexe 2. Version anglaise du manuscrit.**

**Title: Diabetes remission and relapse after bariatric surgery: a nationwide population-based study**

Short Title: Diabetes and bariatric surgery

Authors : C. Conte<sup>1,2</sup>, M. Lapeyre-Mestre<sup>1,2</sup>, H. Hanaire<sup>3</sup>, P. Ritz<sup>4,5,6</sup>

1 Clinical Pharmacology Department, Toulouse University Hospital

2 Clinical Investigation Center (CIC 1436), INSERM and Toulouse University Hospital

3 Diabetes Department, Toulouse CIO (Information and Orientation Center) and CHU (University Hospital Center), France

4 Inserm unit 1027, University of Toulouse 3, Toulouse, France

5 Nutrition Department, Toulouse CIO and CHU, France

6 for correspondence

Acknowledgements: to the Cardiomet Institute, Toulouse CHU, for their help and support

The authors declare that they have no conflict of interest

### **Abstract**

Aims/hypothesis: The positive short term impact of bariatric surgery on the remission of type 2 diabetes (T2DM) is well known. However, the long term impact remains to be clarified through large nationally representative cohorts. Similarly, the characteristics of patients in remission and those who relapse require confirmation through further studies. The main objective was to determine the incidence of T2DM remission after bariatric surgery and to determine the factors associated with remission. The secondary objective was to determine the incidence of T2DM recurrence after bariatric surgery and to establish a profile for patients at risk for recurrence.

Methods: We conducted a retrospective cohort study based on the système national des données des santé (SNDS, French health data system) data for the Midi-Pyrénées region between 2013 and 2017 and data from the general sample of beneficiaries (EGB) from 2008 to 2015. The factors associated with remission and recurrence were studied using a Cox model.

Results: This study shows that 50% of patients are in remission from diabetes after weight loss surgery within a median of 2 to 4 months and that 12 to 20% relapse within 10 years. The factors of remission that have already been described were noted (non-insulin-dependent diabetes) and original factors were also identified, in particular the advantage of by-pass surgery over sleeve gastrectomy, with more remissions and fewer recurrences.

Conclusions/interpretation: This study highlights risk factors for remission and recurrence that cannot be modified (characteristics of diabetes, age, lipid-lowering therapy) and modifiable factors (type of surgery). The identification of these factors is essential for optimal management of patients, especially those who are most at risk. Therefore, additional data are essential to confirm the results of our analysis of the factors associated with recurrence.

## Introduction

Bariatric surgery is the most effective method of weight loss in severe obesity as it improves the quality of life and comorbidities of obesity [1]. The remission of type 2 diabetes (T2DM) after surgery occurs in 70% of the people who have had surgery [2, 3]. The factors of remission identified are the preservation of insulin secretion. Significant initial weight loss after surgery promotes remission [4]. Seniority, diabetic imbalance and the intensity of treatment, as well as the age of patients, are unfavorable factors [5]. Results from a monocentric randomized clinical trial suggest an impact of the type of surgery with an advantage for by-pass surgery over sleeve gastrectomy [6]. However, additional results from large cohort study or multicentric clinical trials with longer follow up are needed to confirm these results.

The recurrence of diabetes after remission is not as well understood and seems to affect 10 to 65% of subjects [6–17]. The factors of recurrence that are suggested are the duration of the disease and the intensity of diabetes treatment (in particular, the use of insulin) and blood glucose imbalance. Weight regain is not systematically noted and the recent study by Zhou et al. suggests that it only promotes recurrence in case of sleeve gastrectomy [4]. The advantage of by-pass surgery over sleeve gastrectomy has not been validated.

There are limited epidemiological data representative of the French population which is characterized by a moderate prevalence of obesity and diabetes but a significant number of annual surgeries [18]. A recent study compared obese patients who had undergone surgery with those who had not and found that among those who had undergone surgery, 49.9% stopped taking anti-diabetic drugs and that the initiation of new anti-diabetic treatment was less frequent among them than in those who had not had surgery [19]. However, this study did not examine the recurrence rate of diabetes after remission, nor the factors associated with remission or recurrence. The establishment of a profile for patients at risk would provide a basis for preventive actions to reduce the incidence of recurrences.

The analysis of cohorts of patients created from data from the French health data system (SNDS, <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>) over a wide region and a representative sample of the French population (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, EGB) is particularly appropriate to provide longitudinal population data with sufficient perspective and follow-up [20–22].

The main objective of this study was therefore to determine the incidence of diabetes remission and recurrence after bariatric surgery by sleeve gastrectomy or by-pass surgery based on SNDS data.

The secondary objective was to identify factors associated with the remission and recurrence of diabetes.

## Materials and methods

### Data source

This is a retrospective cohort study with cohorts created using data from the French health data system (SNDS), which integrates the main French national databases [20, 21, 21–23].

The SNDS is mainly based on the SNIIRAM (French health insurance inter-scheme information system) which centralizes all reimbursement data for the main health insurance schemes (approximately 98% of this French population). The SNIIRAM is linked to hospital data.

This data provides a global overview of the patient care pathway without any loss to follow-up. The data available in the SNDS are: age, gender, health status, place of residence, as well as the use of reimbursed outpatient care (drugs, medical consultations, medical and biological procedures) and the use of hospital care (reason for hospitalizations, care facility, expensive drugs).

There are several access interfaces for SNDS data. Firstly, access to exhaustive data for a time scope of 5 years plus the current year for ambulatory data and 10 years for hospital data. Secondly, access via the representative sample of the French population (EGB). The EGB is a representative sample of the general population in terms of age and gender. The numbers are more limited but the time scope is broader; from 2003 to the present.

For this study, we had access to exhaustive data for the Midi-Pyrénées region (approximately 2.8 million inhabitants) for January 2013 to May 2017. We used national EGB data for January 2008 to May 2018. We worked on these two data sources independently but according to the same methodology. The creation of these two cohorts allowed us to assess the robustness of our results with a longer follow-up and to include markers of social disadvantage that are not available in the comprehensive regional data in our analysis.

### Inclusion criteria

Patients were included if they were adults (>18 years of age) with incidental bariatric surgery by sleeve gastrectomy or by-pass surgery. The nomenclature of codes used for patient selection is provided in Appendix 1. Incidental surgery was defined as the absence of bariatric surgery within 3 years before the date of surgery. Patients were under diabetes treatment before surgery. Diabetic patients who were treated were identified by the continuous prescription of specific diabetes drugs within 6 or 12 months prior to the date of surgery. Antidiabetic drugs were identified using the specific anatomical, therapeutic and chemical (ATC) classification code: "A10: drugs used in diabetes"[24].

### Inclusion and follow-up period

Preoperative phase: The "preoperative" phase was used to determine the initial characteristics of patients prior to surgery (comorbidities, care consumption, drug exposure, and social disadvantage). This period was defined as the 6 months prior to the date of surgery in the regional data and as the 12 months prior to the date of surgery in the EGB data.

Postoperative phase: Patients were then followed during the postoperative phase. In order to have a minimum follow-up of 30 months for each patient, patients were included until December 2014 in the regional data and until December 2015 in the EGB. Patients were then followed until the end-of-observation date (May 2017 or May 2018 depending on the data) or censored at death, until the event of interest (remission or recurrence of diabetes) or until the end of their data availability. The maximum follow-up was 4 years for the regional data and 10.5 years for the EGB.

### Definition and measurement of the events examined according to the objective

The events examined were:

Diabetes remission, defined as the interruption of treatment with diabetes-specific drugs for at least 6 months during the postoperative follow-up period.

Diabetes recurrence, defined as the resumption of continuous prescription of diabetes-specific drugs after remission (at least three successive reimbursements).

In these definitions, we took into account the absence of a break in the continuity of drug reimbursement data such as a long hospital stay during which diabetes-specific drugs are no longer noted [25].

### Covariates

The following covariates were analyzed: age, gender, body mass index according to a category, type of surgery performed, health status with respect to universal health coverage (UHC) and certain comorbidities and drug exposure used as an estimate of diseases [24, 26]. The following are the comorbidities that were examined:

- High blood pressure: High blood pressure was defined as continuous use of antihypertensive drugs. Continuous use is defined as at least three reimbursements for antihypertensive drugs or two reimbursements for large packs.
- Taking lipid-lowering drugs
- Chronic lung diseases: They were defined as the regular use of specific drugs or the presence of diagnostic codes related to these diseases in the PMSI (French information system medicalization program) and/or ALD (chronic diseases) data
- Sleep apnea: In accordance with a study conducted by the French High Authority for Health in 2014, patients treated for sleep apnea were identified by their management modality. However, the different modalities of treatment for sleep apnea cannot be found in the SNDS. As a result, only patients treated with continuous positive airway pressure (the major treatment) could be identified [27].
- Anxiety and depressive disorders: Anxiety disorders were assessed using the reimbursement of psychotropic drugs as a proxy (ATC codes N05 and N06A).

In France, universal health coverage is free complementary health protection for people with a low income. This variable was used as an indicator of social disadvantage.

## Statistical analyses

The demographic and health characteristics of the initial population were described. A descriptive analysis of these characteristics was then performed based on the patients' health status with respect to remission and then recurrence. The data were presented according to the usual indicators:

- Mean and standard deviation or median and interquartile intervals for quantitative variables according to the normality of these variables,
- Numbers, frequencies and 95% confidence interval for qualitative variables.

The qualitative variables for the two groups were compared by a  $\chi^2$  or Fischer's test. The quantitative variables for the two groups were compared by a student's test or a Wilcoxon rank test.

To investigate the factors associated with remission after bariatric surgery, we then applied the Cox proportional hazards model in bivariate analysis in order to identify possible associations with a significance threshold of  $p < 0.25$ . A collinearity diagnosis was performed for the variables to be included in the model. Interactions with time were also tested. Finally, a Cox proportional hazards regression model was applied, including significant co-variables that were bivariate or of clinical interest. Significant variables for a type I risk  $\alpha < 0.05$  were retained in the final model, as well as variables with a significance threshold of  $p < 0.25$ , which allowed for a more appropriate model. On this final model, interactions deemed relevant were identified. Statistical analyses were performed using the same methodology but independently in both cohorts.

Finally, we used the same method to assess the factors associated with recurrence. However, given the small number of patients, only the univariate analysis was performed. The statistical analysis was performed with the software SAS 9.4.

## **Results**

### The initial characteristics of diabetic patients who had undergone bariatric surgery

3,169 obese patients who had undergone sleeve gastrectomy or by-pass surgery were identified in the Midi-Pyrénées region and 1,791 patients from national EGB data. Patient selection is presented in the study flowchart (Figure 1). Of the 3,169 patients who had undergone bariatric surgery in the Midi-Pyrénées region, 9.8% (N=310) had diabetes before the surgery. Of the 1,791 patients who had undergone bariatric surgery in the EGB, 12.5% (N=224) had diabetes. A north-south gradient was observed for the prevalence of diabetes among patients who had undergone surgery, with a prevalence of 58% in the northern part of France compared to 40.2% in the southern part. The initial characteristics of patients in both cohorts are presented in Tables 1a and 1b. Diabetic patients had a median age of 50 [43-56] years in the EGB and 53 [45-59] years in the regional data and the majority were women ( $\approx 70\%$ ) in both cohorts. Half of the diabetic patients who underwent surgery had an initial BMI of 40 to 50 kg/m<sup>2</sup> with no significant difference from non-diabetic patients in either cohort. Diabetic patients who underwent surgery were older, had more comorbidities and used more psychotropic medications than non-diabetic patients who underwent surgery in both cohorts. Concerning the type of surgery, at the national level, more diabetic patients who had undergone surgery benefited from by-pass surgery than non-diabetic patients who had undergone surgery (45.1% vs 36.6%). This difference was not noted at the regional level where

the gastric by-pass technique was more common (46.8% vs. 37.7%). Diabetic patients in the regional cohort were older with fewer chronic respiratory diseases and used fewer lipid-lowering drugs than diabetic patients in the national cohort.

#### The incidence of remission and associated factors

In the regional data, 310 patients had diabetes before surgery. After surgery, 49.3% (n=157) of the patients were in remission from diabetes. Antidiabetic drugs were discontinued for 75% of the patients within 2 months after surgery and for 90% of the patients within 7 months. The results of the univariate and multivariate analyses of factors associated with the remission of diabetes after bariatric surgery are presented in Table 2a. In the univariate analysis, factors associated with remission were: a young age, the absence of insulin therapy before surgery, by-pass surgery, the absence of high blood pressure and chronic lung disease, and the absence of treatment with lipid-lowering and antidepressant drugs. After adjustment, patients with diabetes not treated with insulin had a probability of remission that was 2.71 times higher (Hazard ratio[HR]=2.71 CI [1.74-4.23] p<.0001). Patients who underwent by-pass surgery had a probability of remission that was 1.4 times higher (HR=1.40[1.02-1.92], p=0.04) and patients not treated with lipid lowering agents before surgery had a probability of remission that was 1.5 times higher (1.47[1.02-2.12], p=0.04). The absence of chronic lung diseases and age were factors identified at the limit of significance.

In the national cohort (EGB) 224 patients had diabetes before surgery. After surgery, 50.9% (n=114) of patients were in remission. Antidiabetic drugs were discontinued for 75% of the patients within 4 months after surgery and 90% of the patients within 13 months. The results of univariate and multivariate analyses of factors associated with diabetes remission are presented in Table 2b. In the univariate analysis, factors associated with a lower probability of remission were: elderly patients, insulin therapy before surgery, sleeve gastrectomy, health status, hypertension, sleep apnea and treatment with antidepressant drugs. After adjustment, patients with diabetes who were not treated with insulin had a probability of remission that was 2.67 times higher ([HR]= 2.67[1.57-4.55], P=0.0003). Patients who underwent by-pass surgery had a probability of remission that was 1.42 times greater ([HR]= 1.42[0.98-2.06], p= 0.06) at the limit of significance. Similarly, the presence of sleep apnea ([HR]=1.34[0.91-1.97], p=0.14) and an older age ([HR]=0.67[0.46-0.99], p=0.05) tended to decrease the probability of remission.

#### The incidence of recurrence and associated factors

In the regional data (n=157), the incidence of recurrence was 12.7% (n=20) within a median time frame of 12.5 months (IQR: [8.5-19]). In the univariate analysis (Table 3a), factors associated with a lower probability of recurrence were: the absence of insulin therapy prior to surgery ([HR]= 0.23[0.10-0.57], p=0.001) and by-pass surgery ([HR]= 0.32[0.12-0.83]). A BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> was associated with a higher probability of recurrence ([HR]= 5.80[1.55-21.6], p=0.02). The factors identified at the limit of significance were hypertension and sleep apnea.

In national data (n=114), the incidence of recurrence was 20.2% (n=23) within a median time frame of 15 months (IQR: [8-40]). In the univariate analysis (Table 3b), the absence of insulin therapy prior to surgery reduced the risk of recurrence ([HR]= 0.21[0.09-0.51], P=0.0005). By-pass surgery was associated with a lower probability of recurrence at the limit of significance ([HR]=0.47[0.20-1.12]).

## Discussion

This study shows that in a representative French cohort, 50% of patients are in diabetes remission after initial bariatric surgery with a short remission time of 2 to 4 months, and that 20% recur within 10 years. Classic factors of remission were noted and original factors were identified, in particular, the advantage of gastric bypass over sleeve gastrectomy, with more remissions and fewer recurrences.

The prevalence of diabetes and the incidence of remission and recurrence were estimated on the basis of the reimbursement of anti-diabetic drugs and not on biological criteria. The use of this criterion may have resulted in an underestimation of the number of diabetic patients by the exclusion of patients with less severe diabetes (untreated patients but with high blood glucose levels). As a result, there may be variations in the evaluation of remission in relation to published data because there are no blood glucose and HbA1c values in this study. Finally, some patients might remain on antidiabetic drugs after surgery (even though control of diabetes could allow weaning), and this is even more possible since some patients may have an elevated blood glucose level again after diabetes remission without an antidiabetic drug treatment being reintroduced, leading to a possible underestimation of remission in the first case and of recurrence in the second. These arguments may explain why the remission rate is lower than the 70% rate published in the literature [1–3]. On the other hand, the results of our study are consistent with the study by Thereaux et al. in which the same database and the same outcome were used, and our results are also consistent on a regional and national level [19].

With regards to the factors associated with remission, the ones that have been previously described were those found in our study, except for weight loss, the severity of imbalance and the duration of diabetes, data that were not available in the databases that were used. We also noted an advantage of by-pass surgery over sleeve gastrectomy [6] with a HR of 1.42 to 1.47 which was very similar in the two cohorts. Similarly, and in keeping with the literature, oral treatment of diabetes was associated with a higher remission rate than insulin treatment (HR at 2.71 and 2.67). Age was a factor identified at the limit of significance. Therefore, patients who underwent surgery before the age of 50 had a probability of remission that was approximately 1.5 times higher in both cohorts. In fact, it is likely that the youngest patients had a shorter history of diabetes compared to older patients who had undergone surgery.

We identified an original factor which is that lipid-lowering therapy reduces the probability of remission (HR 1.47). One hypothesis for this result is that patients who also require lipid-lowering therapy have more metabolic complications with more severe diabetes and therefore a lower probability of remission.

Concerning the analysis of recurrence, the recurrence rate noted was low and different in the regional cohort (12%) from the national cohort (20%). This can be explained by regional and national disparities between patients. In fact, the percentage of diabetic patients was higher at the national level with known regional disparities noted in the national cohort data [28]. In addition, patients in the national cohort had more comorbidities and this could have contributed to the resumption of antidiabetic treatments in patients with more metabolic issues and who are at a higher risk. In the literature, the percentage of recurrence was estimated at 10 to 65 percent [6–17, 29]. This study is the first to show that by-pass surgery is a protective factor against recurrence (HR of 0.32-0.47). This is the result of a univariate analysis that should be confirmed with a larger number (we did not have the power required for a multivariate analysis).

However, the study by Zhou K et al. seems to suggest a benefit of bypass surgery in relation to weight gain [4].

The effect of the treatment for diabetes, which has been previously described, was noted (insulin is associated with a higher risk of recurrence than oral treatment).

Other explanatory factors were found to be marginally significant, in particular body mass index, with a higher risk of recurrence if the BMI was very high. However, coding was done in the BMI category and not as a continuous variable, and may be subject to coding practices. However, coding has an impact on the reimbursement costs for the hospital stay. As a result, checks were performed to increase the coding reliability with a low rate of missing data ( $\leq 3\%$ ) for this variable.

The clinical perspective of this study is that the identification of factors of remission and the risk of recurrence makes it possible to distinguish between non-modifiable factors (diabetes characteristics, age, lipid-lowering therapy), and modifiable factors (type of surgery). When these factors are identified, the care pathway can be modulated to reinforce behavioral changes.

This study has strengths. It was conducted on exhaustive data on a regional level and was validated on a representative sample of the French population at the national level with sufficient power to identify factors associated with remission. By definition and taking into account the methodology, the collection was exhaustive and there were no losses to follow-up. Therefore, the measurement of drug exposure, which was our primary endpoint, was accurate and data was collected prospectively, thereby minimizing classification, memorization and non-response biases. In addition, in our analysis we took into account the periods of exposure to drugs that are unobservable, in particular drugs that enter the GHS during hospitalization [25].

This study has weaknesses. First, there are confounding factors inherent in the medico-administrative nature of the data, with a lack of clinical data and data on patients' habits, in particular weight loss, physical activity and diet, which are factors that are regularly overlooked. These factors could be considered in future studies to adjust the effect of the type of surgery, for example. We were unable to use biological criteria (which were not available in the databases used) to define our diabetic population and to assess the remission and recurrence of diabetes. Finally, we did not distinguish between type 1 diabetes and type 2 diabetes, but to the extent that remission of type 1 diabetes after surgery is impossible, it is unlikely that this analysis is influenced by this factor [24].

In conclusion, this study shows that 50% of French patients go into remission within 2 to 4 months after initial bariatric surgery and that there is a recurrence of diabetes in 12 to 20% of the cases. The factors that contribute to remission and recurrence that have been previously described were identified. This study suggests that by-pass surgery has an advantage over sleeve gastrectomy as it promotes remission and protects against recurrence.

## References

1. Sjöström L (2013) Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 273(3):219–234.
2. Madsen LR, Baggesen LM, Richelsen B, Thomsen RW (2019) Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia* 62(4):611–620.
3. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G (2015) Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg* 261(3):459–467.
4. Zhou K, Wolski K, Malin SK, et al (2019) IMPACT OF WEIGHT LOSS TRAJECTORY FOLLOWING RANDOMIZATION TO BARIATRIC SURGERY ON LONG-TERM DIABETES GLYCEMIC AND CARDIOMETABOLIC PARAMETERS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*.
5. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al (2016) Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 39(6):861–877.
6. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al (2017) Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 376(7):641–651.
7. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al (2010) Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 6(3):254–259.
8. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al (2010) Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 6(3):249–253.
9. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al (2013) Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 258(4):628-636; discussion 636-637.
10. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al (2013) A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 23(1):93–102.
11. Beleigoli AMR, Coelho ALB, Diniz MTC, Lages Savassi-Rocha A, Diniz M de FHS (2014) Outcomes in glycemic control in the intermediate follow-up of Roux-en-Y gastric bypass: a Brazilian cohort study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 10(6):1022–1027.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al (2015) Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 386(9997):964–973.
13. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al (2016) Can Sleeve Gastrectomy “Cure” Diabetes? Long-term Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy in Patients With Type 2 Diabetes. *Ann Surg* 264(4):674–681.

14. Ghio B, Jiménez A, Corcelles R, Flores L, Lacy A, Vidal J (2017) Midterm effects of bariatric surgery in patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 13(12):2004–2009.
15. Seki Y, Kasama K, Haruta H, et al (2017) Five-Year-Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass for Weight Loss and Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Surg* 27(3):795–801.
16. de Oliveira VLP, Martins GP, Mottin CC, Rizzolli J, Friedman R (2018) Predictors of Long-Term Remission and Relapse of Type 2 Diabetes Mellitus Following Gastric Bypass in Severely Obese Patients. *Obes Surg* 28(1):195–203.
17. Debédât J, Sokolovska N, Coupaye M, et al (2018) Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care* 41(10):2086–2095.
18. Czernichow S, Paita M, Nocca D, et al (2016) Current challenges in providing bariatric surgery in France: A nationwide study. *Medicine (Baltimore)* 95(49):e5314.
19. Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, et al (2018) Association Between Bariatric Surgery and Rates of Continuation, Discontinuation, or Initiation of Antidiabetes Treatment 6 Years Later. *JAMA Surg* 153(6):526–533.
20. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M (2016) Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol* 30(6):616–624.
21. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L (2015) French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 36(6):411–417.
22. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al (2017) The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26(8):954–962.
23. Conte C, Vaysse C, Bosco P, et al (2019) The value of a health insurance database to conduct pharmacoepidemiological studies in oncology. *Therapie* 74(2):279–288.
24. Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A (2017) [Algorithms based on medico-administrative data in the field of endocrine, nutritional and metabolic diseases, especially diabetes]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 65 Suppl 4:S168–S173.
25. Palmaro A, Boucherie Q, Dupouy J, Micallef J, Lapeyre-Mestre M (2017) Immeasurable time bias due to hospitalization in medico-administrative databases: which impact for pharmacoepidemiological studies? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26(5):544–553.
26. ameli.fr - Méthode. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methode.php>. Accessed 7 May 2019
27. rapport\_sahos\_-\_evaluation\_clinique.pdf
28. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies->

chroniques-et-traumatismes/2018/Le-poids-du-diabete-en-France-en-2016.-Synthese-epidemiologique. Accessed 10 May 2019

29. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al (2014) Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 311(22):2297–2304.

### **Annexe 3. Communication orale du congrès de la société francophone du diabète.**

## Rémission et récurrence du diabète après chirurgie bariatrique : analyse des données du système national des données de santé (SNDS)

Dr. Cécile Conte, Pr. Hélène Hanaire, Dr. Maryse Lapeyre-Mestre, Pr. Patrick Ritz



## Contexte

### Chirurgie bariatrique

- Perte de poids durable
- ↓ mortalité
- ↓ comorbidités : Rémission du diabète estimée à 70%

### Peu de données épidémiologiques françaises

- Incidence de la rémission? Facteurs associés?
- Impact clinique sur le long terme inconnu
  - % rémission diminue avec le temps
  - Récidive estimée entre 10 et 65%
  - Facteurs associés à la récurrence => mesures préventives

# Objectifs

## Principal

Evaluer l'incidence de la rémission du diabète après une chirurgie bariatrique et identifier les facteurs associés à la rémission

## Secondaire

Evaluer l'incidence de la récurrence du diabète après une chirurgie bariatrique et identifier les facteurs associés à la récurrence

# Matériels et méthodes

# Schéma d'étude et source de données

## Etude observationnelle

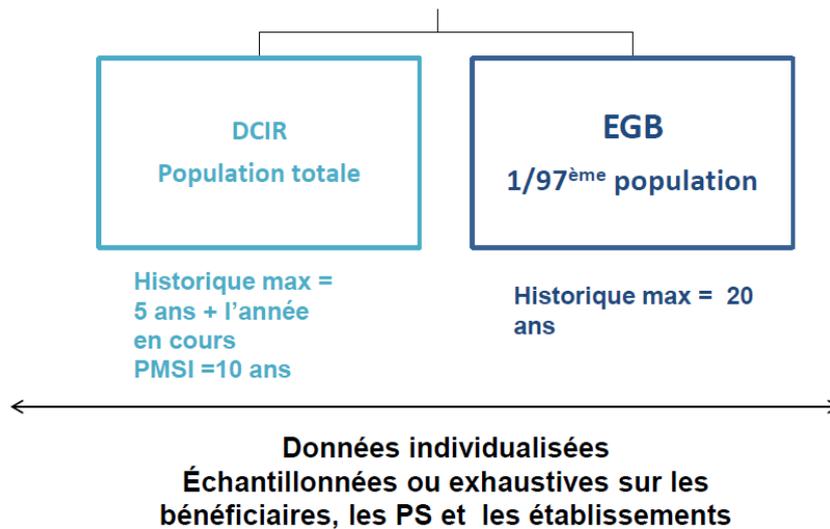
- Cohorte rétrospective
- Données du système national des données de santé (SNDS)

## Données disponibles



# Interfaces d'accès aux données du SNDS

## SNDS



## Période d'inclusion et suivi

Données régionales	Données EGB
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inclusion</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Patients diabétiques avec une chirurgie incidente</li><li>• Juin 2013-Décembre 2014</li></ul></li><li>• <b>Suivi</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Mai 2017</li><li>• Minimum : 2,5 ans</li><li>• Maximum : 4 ans</li></ul></li><li>• <b>Censure</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Evènement d'intérêt, décès</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inclusion</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Patients diabétiques avec une chirurgie incidente</li><li>• Jan 2008-Dec 2015</li></ul></li><li>• <b>Suivi</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Mai 2018</li><li>• Minimum : 2,5 ans</li><li>• Maximum : 10,5 ans</li></ul></li><li>• <b>Censure</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Evènement d'intérêt, décès, fin de disponibilité des données</li></ul></li></ul>

## Evènements étudiés dans la période de suivi

### Rémission

- Interruption du remboursement des médicaments antidiabétiques pendant 6 mois

### Récidive

- Reprise continue du remboursement de médicaments antidiabétiques

## Analyses statistiques

- Descriptives usuelles
- Modèle à risques proportionnels de Cox
  - Age
  - Sexe
  - IMC
  - Type de chirurgie
  - Insulinothérapie
  - Comorbidités
  - Statut CMU

# Résultats

## Données nationales (n=1791)

Characteristics	Diabetes (N=224; 12,5%)	No diabetes (N= 1567)	p
Age (year), median(IQR)	50 (43-56)	40 (32-48)	<.0001
Female, n(%)	155 (69.2)	1285 (82.0)	<.0001
BMI, n(%)			0.1544
[30-40[	72 (32.1)	469 (29.9)	
[40-50[	121 (54.0)	899 (57.4)	
50	29 (12.9)	158 (10.1)	
Unknown	2 (0.9)	41 (2.6)	
Type of procedure, n(%)			0.01
Sleeve gastrectomy	123 (54.9)	993 (63.4)	
Gastric bypass	101 (45.1)	574 (36.6)	
Coexisting conditions, n(%)			
Myocardial infarction	12 (5.4)	7 (0.4)	<.0001*
Hypertension treatment	153 (68.3)	318 (20.3)	<.0001
Lipid lowering treatment	105 (46.9)	100 (6.4)	<.0001
Chronic pulmonary disease	41 (18.3)	148 (9.4)	<.0001
Obstructive sleep apnea syndrome treatment	99 (44.2)	310 (19.8)	<.0001
Psychotropic drug user	104 (46.4)	584 (37.3)	0.008
Antidepressant treatment	72 (32.1)	311 (19.8)	<.0001
Anxiolytics /Hypnotics	79 (35.3)	458 (29.2)	0.07
Universal medical coverage, n(%)			0.04
Yes	64 (28.6)	559 (35.7)	

## Données régionales (n=3169)

Characteristics	Diabetes (N=310; 9,8%)	No diabetes (N= 2859)	p
Age (year), median(IQR)	53 (45-59)	39 (30-49)	<.0001*
Female, n(%)	222 (71.6)	2337 (81.7)	<.0001
BMI, n(%)			0.39
[30-40[	95 (30.7)	931 (32.6)	
[40-50[	173 (55.8)	1618 (56.6)	
≥50	33 (10.6)	225 (7.9)	
Unknown	9 (2.9)	85 (2.9)	
Type of procedure, n(%)			0.23
Sleeve gastrectomy	155 (50.0)	1530 (53.5)	
Gastric bypass	155 (50.0)	1329 (46.5)	
Year of procedure, n(%)			0.63
2013	98 (31.6)	942 (32.9)	
2014	212 (63.4)	1917 (67.1)	
Coexisting conditions, n(%)			
Myocardial infarction	8 (2.6)	7 (0.2)	<.0001*
Hypertension treatment	192 (61.9)	491 (17.2)	<.0001
Lipid lowering treatment	123 (39.7)	146 (5.1)	<.0001
Chronic pulmonary disease	37 (11.9)	143 (5.0)	<.0001
Obstructive sleep apnea syndrome treatment	98 (31.6)	393 (13.7)	<.0001
Psychotropic drug user, n(%)	136 (44.0)	695 (24.3)	<.0001
Antidepressant treatment	89 (28.7)	381 (13.3)	<.0001
Anxiolytics	78 (25.2)	463 (16.2)	<.0001
Hypnotics	57 (18.4)	215 (7.5)	<.0001

## Rémission et récurrence

### Données régionales (n=310)

- **Rémission**
  - 49,35 % (n=157)
  - 50 % immédiatement
  - 75 % dans un délai de 2 mois
- **Récurrence (n=20)**
  - 12,7%
  - Délai médian : 12,5 [8,5-19] mois

### Données nationales (n=224)

- **Rémission**
  - 50,9% (n=114)
  - 50 % immédiatement
  - 75 % dans un délai de 4 mois
- **Récurrence (n=23)**
  - 20,2%
  - Délai médian : 15 [8-40] mois

## Facteurs associés à la rémission (analyse multivariée)

Données régionales  
N=310

Characteristics	HR	P-value
<b>Age (year)</b>		0.13
[20-53]	-	
]53-70]	0.77 [0.55-1.08]	
<b>Antidiabetic treatment</b>		<.0001
Insulins +/- ADO	-	
ADO	2.71 [1.74-4.23]	
<b>Type of procedure</b>		0.04
Sleeve gastrectomy	-	
Gastric bypass	1.40 [1.02-1.92]	
<b>Coexisting conditions</b>		0.04
Lipid lowering treatment		
Yes	-	
No	1.47 [1.02-2.12]	
Chronic pulmonary disease		0.10
Yes	-	
No	1.64 [0.91-2.97]	

Données nationales  
N=224

Characteristics	HR	P-value
<b>Age (year)</b>		0.05
[20-50]	-	
]50-70]	0.67 [0.46-0.99]	
<b>Antidiabetic treatment</b>		0.0003
Insulins +/- ADO	-	
ADO	2.67 [1.57-4.55]	
<b>Type of procedure</b>		0.06
Sleeve gastrectomy	-	
Gastric bypass	1.42 [0.98-2.06]	
<b>Coexisting conditions</b>		0.14
Obstructive sleep apnea syndrome treatment		
Yes	-	
No	1.34 [0.91-1.97]	

## Facteurs associés à la récurrence (analyse univariée)

Données régionales  
N=157

Characteristics	HR	P-value
<b>Antidiabetic treatment</b>		0.001
Insulins	-	
ADO	0.23 [0.10-0.57]	
<b>Type of procedure</b>		0.02
Sleeve gastrectomy	-	
Gastric bypass	0.32 [0.12-0.83]	
<b>BMI, n(%)</b>		0.02
[30-40[	-	
[40-50[	1.57 [0.50-4.9]	
≥50	5.80 [1.55-21.6]	
<b>Coexisting conditions, n(%)</b>		0.07
<b>Hypertension treatment</b>		
Yes	-	
No	0.40 [0.14-1.09]	
<b>Obstructive sleep apnea syndrome treatment</b>		0.07
Yes	-	
No	0.44 [0.18-1.07]	

Données nationales  
N=114

Characteristics	HR	P-value
<b>Antidiabetic treatment</b>		0.0005
Insulins	-	
ADO	0.21 [0.09-0.51]	
<b>Type of procedure</b>		0.09
Sleeve gastrectomy	-	
Gastric bypass	0.47 [0.20-1.12]	

# Discussion

## Principaux résultats

- 50% de rémission dans un délai court
- 12 à 20% de récurrence
- Facteurs associés à la rémission et à l'absence de récurrence
  - Absence d'insulinothérapie avant la chirurgie
  - Bypass gastrique

## Forces

- Principaux résultats concordants avec la littérature
- Représentativité, absence de perdus de vue

## Limites

- Biais de confusion
  - Glycémie, HBA1C, habitudes alimentaires, activités physiques, trajectoire pondérale
- Manque de puissance
  - tendances à confirmer pour la récurrence

Merci...

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Evaluation de l'impact de la chirurgie bariatrique sur la rémission et la récurrence du diabète chez des patients obèses à partir des bases du système national des données de santé (SNDS)

---

L'impact favorable de la chirurgie bariatrique sur la rémission du diabète de type 2 est bien connu à court terme mais reste à préciser sur le long terme dans de grandes cohortes représentatives à l'échelle nationale. De même, les caractéristiques des patients en rémission et de ceux qui récidivent restent à confirmer par des études complémentaires. L'objectif principal était de déterminer l'incidence de la rémission du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique et de déterminer les facteurs associés à la rémission. L'objectif secondaire était de déterminer l'incidence de la récurrence du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique ainsi qu'un profil de patients à risque de récidiver.

Nous avons mené une étude observationnelle de type suivi de cohorte rétrospectif à partir des données du SNDS sur la région Midi-Pyrénées entre 2013 et 2017 puis à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires entre 2008 et 2015. Les facteurs associés à la rémission et à la récurrence ont été étudiés avec un modèle de Cox. Cette étude montre que 50 % des patients sont en rémission de leur diabète après une chirurgie de l'obésité dans un délai médian compris entre 2 et 4 mois et que 12 à 20 % récidivent dans les 10 ans. Les facteurs déjà décrits de rémission sont retrouvés (diabète non insuliné) et des facteurs originaux sont identifiés en particulier l'avantage que confère le bypass gastrique par rapport à la sleeve gastrectomie, avec plus de rémission et moins de récurrence. Cette étude met en évidence des facteurs de risque de rémission et de récurrence non modifiables (caractéristiques du diabète, l'âge, traitement hypolipémiant) et des facteurs modifiables (type de chirurgie). L'identification de ces facteurs est indispensable pour une prise en charge optimisée des patients notamment les plus à risques.

---

Mots-clés : Obésité, Chirurgie bariatrique, Diabète, Système national des données de santé

### Diabetes remission and relapse after bariatric surgery : a nationwide population-based study

---

The positive short term impact of bariatric surgery on the remission of type 2 diabetes (T2DM) is well known. However, the long term impact remains to be clarified through large nationally representative cohorts. Similarly, the characteristics of patients in remission and those who relapse require confirmation through further studies. The main objective was to determine the incidence of T2DM remission after bariatric surgery and to determine the factors associated with remission. The secondary objective was to determine the incidence of T2DM recurrence after bariatric surgery and to establish a profile for patients at risk for recurrence. We conducted a retrospective cohort study based on the systeme national des données des santé (SNDS, French health data system) data for the Midi-Pyrénées region between 2013 and 2017 and data from the general sample of beneficiaries (EGB) from 2008 to 2015. The factors associated with remission and recurrence were studied using a Cox model. This study shows that 50% of patients are in remission from diabetes after weight loss surgery within a median of 2 to 4 months and that 12 to 20% relapse within 10 years. The factors of remission that have already been described were noted (non-insulin-dependent diabetes) and original factors were also identified, in particular the advantage of bypass surgery over sleeve gastrectomy, with more remissions and fewer recurrences. This study highlights risk factors for remission and recurrence that cannot be modified (characteristics of diabetes, age, lipid-lowering therapy) and modifiable factors (type of surgery). The identification of these factors is essential for optimal management of patients, especially those who are most at risk. Therefore, additional data are essential to confirm the results of our analysis of the factors associated with recurrence.

---

Keywords : Obesity, Bariatric surgery, Diabetes, Health care database, Système national des données de santé

