

BIBLIOGRAPHIE

Les nouveaux équilibres de la confiance, entre algorithmes et contrat social, Cahier de veille de la fondation Mines-Télécom n° 9, juin 2017 (téléchargeable sur www.imt.fr/cahier-de-veille-confiance-numerique/).

M. Casey et P. Vigna, The Age of Cryptocurrency : How Bitcoin and Digital Money Are Challenging the Global Economic Order, St. Martin's Press, 2015.

S. Zuboff, Big Other : Surveillance capitalism and the prospects of an information civilization, Journal of Information Technology, vol. 30(1), pp. 75-89, 2015.

D. Graeber, Debt : The First 5,000 Years, Melville House, 2014.

Les blockchains privées et les registres distribués ont vu le jour en partie pour inclure une forme de contrôle de l'identité des validateurs et de ceux qui effectuent des transactions (par conception, le protocole de la blockchain du bitcoin ne contient pas lui-même de mécanisme de vérification d'identité). L'identité est le terrain sur lequel se jouera le caractère émancipatoire ou oppressif, sur le plan social, des chaînes de blocs. Car plus il est facile de relier les transactions de quelqu'un à une identité (et plus l'identité numérique d'un individu devient centralisée et contrôlée de l'extérieur), plus les possibilités d'abus se multiplient.

DES APPLICATIONS À LA FOIS CONVIVIALES ET DÉPOURVUES DE CONTRÔLE CENTRALISÉ ?

L'individu lambda ne peut pas utiliser directement une blockchain, de la même façon qu'Internet ne peut pas être utilisé directement. En réalité, l'individu utilise des applications qui se servent de la blockchain sous-jacente d'une manière ou d'une autre. C'est dans cette couche d'applications que peuvent régner une grande confusion et, souvent, la mauvaise foi.

L'histoire du système bitcoin, par exemple, est jonchée d'échanges de cryptomonnaie et de fournisseurs de portefeuilles qui ont laissé des failles de sécurité béantes dans leurs applications, ce qui a donné lieu à des piratages retentissants et à des accusations de détournement de fonds.

Dans le cas du réseau Ethereum, des vulnérabilités ont permis le vol ou la perte de millions de dollars de sa cryptomonnaie, l'ether, les utilisateurs lésés n'ayant disposé de pratiquement aucun recours. En général, l'utilisation de n'importe quelle application développée par un tiers auquel on fait confiance pour conserver des biens numériques fondés sur une chaîne de blocs reste une démarche hautement risquée.

C'est là tout le problème insoluble des blockchains : le public ne les utilisera pas s'il ne dispose pas d'applications conviviales. Mais pour être conviviales, les applications recourent souvent à la centralisation, qui reproduit les conditions d'un contrôle centralisé que les blockchains visaient précisément à éviter.

Si l'on veut que les chaînes de blocs deviennent utiles à grande échelle, un certain lien entre l'identité et les transactions sera toutefois nécessaire. Peut-être cette identité n'exigera-t-elle pas de révéler complètement qui vous êtes. Comme l'ont affirmé certains membres de la communauté du bitcoin, la focalisation actuelle sur la vérification de l'identité est en grande partie injustifiée ; en général, ce que les gens veulent savoir, c'est si une affirmation particulière à votre propos est vraie :

avez-vous plus de 21 ans ? Avez-vous réellement obtenu un doctorat au MIT ? Êtes-vous citoyen américain ? Nous avons été habitués par les structures incitatives du capitalisme de surveillance à croire qu'il est nécessaire de livrer une multitude de données personnelles pour suivre notre chemin dans la vie de tous les jours. Changer ce présupposé est l'un des effets les plus radicaux que les techniques de chaînes de blocs pourraient avoir.

Imaginez, par exemple, l'avenir du vote électronique. Une commission électorale doit pouvoir relier une opération de vote à un électeur inscrit afin que cette personne soit notée « a voté ». Mais ce processus n'a pas nécessairement besoin de révéler l'identité de l'individu à la commission : celle-ci pourrait simplement vérifier que le votant est inscrit pour participer à cette élection, et enregistrer qu'il ou elle a voté une fois son choix fait, le tout sans corréler le vote et l'électeur.

Les projets qui minimisent la dissémination de ce qu'on appelle les données à caractère personnel sont encore rares, en partie parce qu'ils ne sont pas faciles à monétiser, que ce soit en devise ou en contrepartie de données personnelles.

Un exemple de projet allant dans ce sens est Blockcerts, une série de bibliothèques de référence gratuites développée par le MIT Media Lab et l'entreprise Learning Machine, où je travaille. Blockcerts permet aux individus de conserver leurs avoirs numériques dans un portefeuille privé hébergé sur leur propre matériel électronique. Les documents communiqués à une personne ne sont associés à aucune identité, à moins que le récipiendaire n'en fasse le choix. Le code source du logiciel est ouvert : on peut donc l'inspecter pour en vérifier l'intégrité et n'importe qui peut l'utiliser en vue de créer ses propres applications pour envoyer, stocker, partager et vérifier des documents officiels. Cette approche est un pas vers ce que certains, dans le domaine de l'identité numérique, ont appelé identité autosouveraine, ce qui signifie que les individus ont le contrôle sur leurs propres données.

Les blockchains sont véritablement une technologie de rupture, qui remet en cause les manières d'envisager la confiance. Mais si les applications s'appuyant sur ces outils ne sont pas conçues dans un souci d'autosouveraineté numérique, rien en principe n'empêchera de traiter les humains comme autant d'objets dans une chaîne logistique, dont chaque mouvement et activité est enregistré, peut-être de façon permanente. Créer des identités numériques dont l'existence soit indépendante des États et des grandes entreprises est le prochain grand défi que nous posent les blockchains – un défi que cette technologie pourrait aussi nous aider à résoudre. ■

L'ESSENTIEL

> Nombre de patients obèses et diabétiques ayant subi une opération gastro-intestinale visant à les aider à perdre du poids ont retrouvé une régulation normale de glucose dans le sang avant même de perdre du poids.

> L'opération consiste à réduire le volume de l'estomac et à

contourner la principale zone d'absorption des nutriments dans l'intestin, le duodénum.

> Le succès de cette approche suggère un lien entre le diabète de type 2 et un dysfonctionnement du tube digestif.

L'AUTEUR



FRANCESCO RUBINO
professeur titulaire de la chaire
de chirurgie bariatrique et métabolique
du King's College London et chirurgien
à l'hôpital du King's College, à Londres

Un scalpel contre le diabète

La chirurgie bariatrique, qui court-circuite certaines parties du tube digestif, se révèle plus efficace contre le diabète de type 2 que les traitements classiques.

Quand j'ai commencé à étudier pour devenir chirurgien, il y a une vingtaine d'années, j'étais impatient de traiter des tumeurs, des calculs, des hernies et d'autres maladies à la portée d'un scalpel. La chirurgie semblait être une solution directe contre bon nombre de maux. Le diabète n'en faisait hélas pas partie. Les opérations concernent une partie précise du corps. Or les médecins savaient que le diabète endommage plusieurs organes en même temps et implique une faille étendue de la régulation de la concentration de glucose dans le sang par une hormone, l'insuline. Le scalpel n'était d'aucune utilité. C'est du moins ce que je croyais jusqu'à un après-midi de l'été 1999, où ma carrière a pris un tournant décisif.

Je venais tout juste de quitter l'Italie pour New York afin de me spécialiser en chirurgie mini-invasive à la faculté de médecine Icahn de l'hôpital du Mont Sinai. Alors que j'étais à la bibliothèque, absorbé dans la lecture des détails techniques de la dérivation biliopancréatique,

une information m'a frappé. Cette opération vise à faire perdre du poids aux patients souffrant d'une obésité sévère en raccourcissant le trajet des aliments à travers l'appareil digestif, de façon à court-circuiter des sections d'absorption des nutriments. Nombre de ces patients avaient un diabète de type 2. Or un mois seulement après l'opération, ces patients avaient retrouvé une glycémie – la concentration de glucose dans le sang – normale. Pourtant, ils n'avaient pas encore perdu beaucoup de poids, n'étaient soumis à aucune restriction de sucre ou de calories, et ne prenaient pas de médicaments contre le diabète. De plus, la plupart n'avaient manifesté aucun signe de la maladie pendant des années après l'opération. Comment une opération pouvait-elle suffire à redonner une glycémie normale dans une maladie connue comme chronique, progressive et irréversible?

Recherchant une explication, je me suis souvenu de l'existence des incrétines. Produites par l'intestin grêle à la suite d'un repas riche en glucides ou en lipides, ces hormones stimulent le pancréas, lequel se met à produire plus d'insuline. Cette dernière favorise le stockage du >



> glucose dans le foie, le tissu adipeux et les muscles, diminuant ainsi sa concentration dans le sang. Lorsque ces tissus qui stockent le glucose deviennent insensibles à l'insuline, le pancréas s'épuise en produisant plus d'insuline pour compenser cette résistance. Le diabète de type 2 apparaît quand trop de glucose reste dans le sang (voir l'encadré page 53). La modification anatomique due à l'opération agissait-elle sur les incrétones? Ou corrigeait-elle d'autres mécanismes encore inconnus de la maladie, abrités par l'intestin? Quoi qu'il en soit, la chirurgie apparaissait comme une nouvelle piste pour traiter le diabète. Et comprendre comment elle agit aiderait peut-être à élucider le mystère qui entoure l'apparition d'un diabète de type 2.

À cette époque, à la fin des années 1990, on prenait tout juste la mesure de la progression mondiale de diabète, qui se poursuit aujourd'hui. Selon les dernières estimations de la Fédération internationale du diabète, 425 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de la maladie en 2017; elles devraient être plus de 629 millions en 2045. Parmi elles, 90% ont un diabète de type 2. Les autres sont atteintes du diabète de type 1, une forme auto-immune de la maladie dans laquelle les cellules sécrétant l'insuline disparaissent peu à peu et le pancréas ne produit plus assez d'hormone. Trouver la cause du diabète et le moyen de le traiter sauverait donc des millions de vies. On estime en

refusée, et ce à plusieurs reprises au cours des mois suivants.

Ce refus nous a déçus, mais ne nous a pas surpris. Depuis longtemps, on traitait le diabète au moyen d'un régime, de médicaments et d'injections d'insuline. On supposait que la maladie était due à un dysfonctionnement des cellules du pancréas qui produisent l'insuline et à la façon dont l'organisme gère cette hormone. Soigner les patients en éliminant des parties de leur appareil digestif passait pour de la pure folie.

Aujourd'hui, deux décennies plus tard, la folie devient sagesse. Des dizaines d'études menées chez l'animal et au moins douze essais cliniques impliquant des centaines de personnes ont exploré les effets, sur le diabète de type 2, d'opérations visant à faire perdre du poids. Toutes ont montré que la réduction de la surface de l'appareil digestif – plus particulièrement de l'estomac et du début de l'intestin grêle – avait plus d'effet sur cette maladie que toute autre thérapie existante.

DES PREUVES DEPUIS 1925

Au cours des semaines qui ont suivi ma découverte à la bibliothèque, alors que notre proposition de tester la chirurgie chez les diabétiques continuait d'être ignorée, je me suis plongé dans la littérature médicale à la recherche de preuves en faveur de mon hypothèse. J'ai ainsi appris que, depuis déjà près d'un siècle, des médecins étudiaient les effets de la chirurgie gastro-intestinale – ou chirurgie bariatrique –, qui vise à restreindre l'absorption des aliments, sur le diabète. Un article publié en 1925 dans *The Lancet* décrivait la disparition presque instantanée de l'excès de sucre dans l'urine, l'un des symptômes du diabète, après une opération gastro-intestinale pour traiter un ulcère peptique (des lésions dans la paroi de l'estomac et du duodénum, la partie initiale de l'intestin grêle). Quand, au milieu des années 1950, la chirurgie gastro-intestinale est devenue un traitement contre l'obésité, ce type d'observation s'est multiplié. Durant les années 1980 et 1990, de nombreuses études ont rapporté les effets antidiabétiques de cette chirurgie, dont celle, emblématique, du chirurgien Walter Pories, de l'université de Caroline de l'Est, et ses collègues, menée sur plus de 120 patients et au titre évocateur: «Qui aurait pu le deviner? Une opération se révèle le traitement le plus efficace contre le diabète.»

Malgré l'accumulation des preuves, la chirurgie ne parvenait pas à s'imposer parmi les thérapies envisagées contre le diabète. Pour nombre de médecins, les effets bénéfiques contre cette maladie étaient dus à la perte de poids postopératoire plutôt qu'à l'opération elle-même. J'étais convaincu du contraire, mais encore fallait-il le prouver. Puisque nous ne >

(Suite page 51)

Dans les années 1990, utiliser la chirurgie contre le diabète passait pour pure folie

effet qu'en 2015, 1,6 million de décès dans le monde étaient directement imputables au diabète, selon l'Organisation mondiale de la santé.

Après une nuit blanche, j'ai fait part de mon idée à Michel Gagner, mon superviseur. Il m'a tout de suite soutenu. Ensemble, nous sommes allés voir les dirigeants de la faculté de médecine: nous souhaitions réaliser une étude clinique pour évaluer si la chirurgie était plus efficace que les traitements classiques contre le diabète, même en l'absence d'obésité sévère. Malheureusement, notre proposition a été

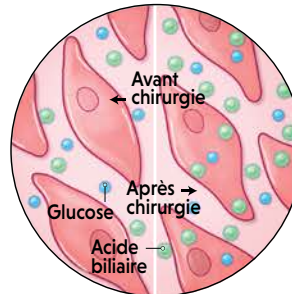
(Suite de la page 50)

COMMENT LA CHIRURGIE AGIT SUR LE DIABÈTE

Une des opérations les plus couramment pratiquées en chirurgie bariatrique est la dérivation gastrique Roux-en-Y. Cette intervention consiste à réduire le volume de l'estomac et la longueur de l'intestin grêle en contournant la principale zone d'absorption des nutriments. Non seulement elle réduit la quantité de calories absorbées, mais elle amplifie la stimulation des cellules intestinales au passage des nutriments, modifiant ainsi l'action de différents acteurs intestinaux de régulation de la glycémie.

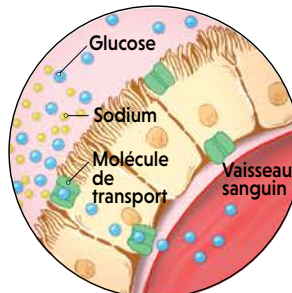
La chirurgie bariatrique, qui s'adresse au départ aux personnes atteintes d'obésité morbide ou sévère et consiste à réduire la surface de l'appareil digestif, se révèle très efficace contre le diabète de type 2.

Aujourd'hui, plus de 40 sociétés médicales la recommandent contre cette maladie. Les chercheurs commencent à identifier les mécanismes par lesquels ce type d'opération améliore le contrôle de la glycémie.



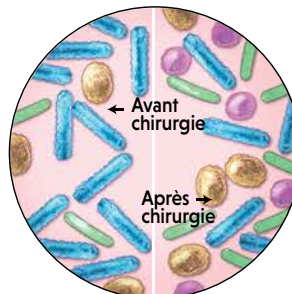
Les acides biliaires

Issus du foie, ces acides sont libérés dans l'intestin grêle où ils contribuent à la digestion. Ils se retrouvent ensuite dans le sang, où ils sont impliqués dans la régulation du glucose. La chirurgie augmenterait leur circulation dans le sang, ce qui amplifierait leur action sur la régulation du glucose.



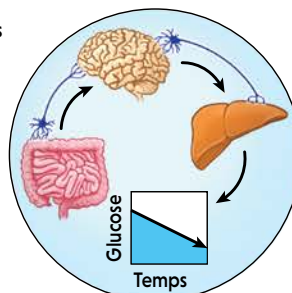
Les transporteurs de glucose

Lors de la digestion, le glucose des aliments est transporté à travers la paroi intestinale jusqu'à dans le sang. Certaines molécules qui le transportent ont besoin de sodium pour fonctionner. Or, après la chirurgie, une source importante de sodium – la bile – est écartée du trajet des nutriments.



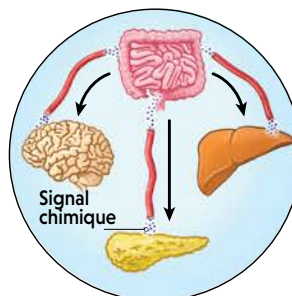
Le microbiote intestinal

La communauté microbienne de l'appareil digestif joue un rôle dans la digestion et le métabolisme du glucose. En modifiant l'équilibre intestinal, la chirurgie modifie la population microbienne, ce qui pourrait favoriser la perte de poids et améliorer la régulation du glucose.



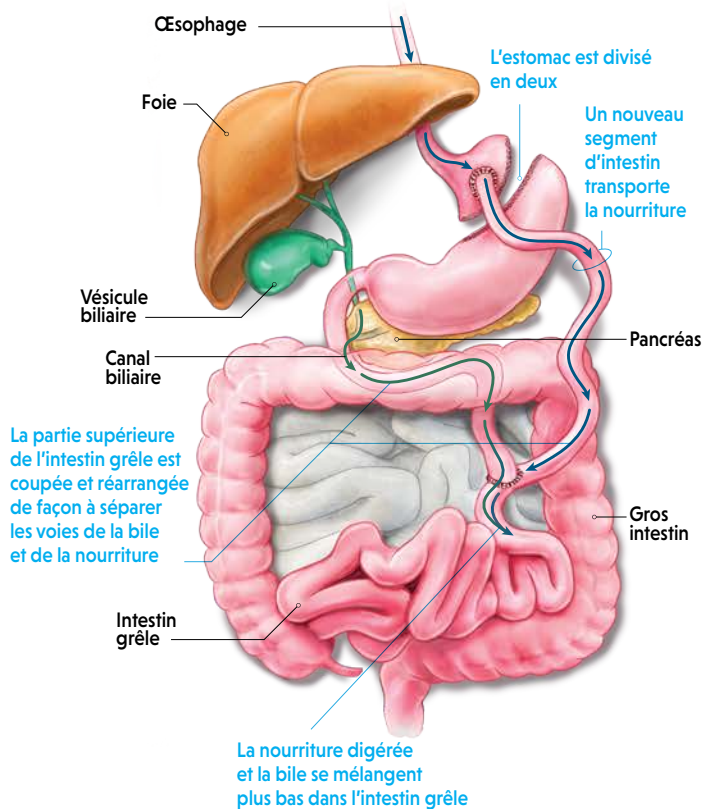
Les circuits neuronaux

Le nerf vague et d'autres circuits neuronaux relient l'intestin au cerveau, l'avertissant lorsque des nutriments traversent le tube digestif. En réponse, le cerveau interrompt la production de glucose dans le foie. Les opérations gastro-intestinales semblent amplifier ce mécanisme.



Les hormones intestinales

La paroi de l'appareil digestif contient des cellules spécialisées qui libèrent des hormones au contact des nutriments. Ces hormones interviennent dans la régulation du glucose, notamment en stimulant la production d'insuline dans le pancréas. La chirurgie bariatrique raccourcit certains segments intestinaux, ce qui modifie la quantité d'hormones sécrétées.



> pouvions pas mener d'études cliniques, je me suis tourné vers les rats pour expérimenter les effets de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme du glucose, indépendamment du changement de poids. Ainsi, à l'Institut européen de téléchirurgie de Strasbourg, mes collègues et moi avons mené des expériences sur des rats minces atteints du diabète de type 2.

Sur ces rongeurs, nous avons réalisé une dérivation duodénojéjunale, une opération qui consiste à court-circuiter la partie supérieure de l'intestin grêle, le duodénum (la zone principale d'absorption des nutriments), et une portion de la partie intermédiaire, le jéjunum, sans toucher à l'estomac. L'objectif était de ne pas limiter la prise alimentaire, contrairement aux opérations qui réduisent le volume gastrique. Après l'opération, les rats avaient retrouvé une glycémie normale, que leur prise alimentaire ou leur poids aient changé ou non.

LA CHIRURGIE, PLUS EFFICACE QUE LES MÉDICAMENTS ?

D'autres études utilisant la dérivation duodénojéjunale ou des procédés similaires chez différents modèles animaux ont corroboré ces résultats. Puis, au cours de la dernière décennie, plusieurs équipes à travers le monde ont enfin pu réaliser des essais cliniques comparant les effets à moyen terme des opérations à ceux des traitements médicamenteux, comme je souhaitais le faire il y a une vingtaine d'années. L'un d'eux, publié en 2015, a été mené par Geltrude Mingrone, de l'université catholique de Rome, d'autres collègues et moi-même, sur 53 patients obèses ayant développé un diabète de type 2.

Un tiers ont reçu un traitement médicamenteux, tandis que les autres ont subi une opération – la moitié une dérivation gastrique « Roux-en-Y » (voir l'encadré page 51), l'autre une dérivation biliopancréatique. Dans les deux cas, leur estomac a été tronqué et raccordé à la portion intermédiaire de l'intestin grêle, le jéjunum, en contournant la portion supérieure de l'intestin grêle, le duodénum (selon la façon dont on tronque l'estomac, l'opération porte l'un ou l'autre nom). Cinq ans après l'opération, 50% des patients opérés étaient en rémission de leur diabète. Ce n'était le cas d'aucun de ceux traités par médicaments.

De même, en 2017, Philip Schauer, de la clinique de Cleveland, aux États-Unis, et ses collègues, ont montré dans un essai mené sur 96 patients atteints de diabète de type 2 que cinq ans après une opération de chirurgie bariatrique, ils n'étaient plus que 12% à avoir besoin d'injections d'insuline, contre 46% avant l'opération. Enfin, en 2004, une étude suédoise ayant suivi plus de 1 000 patients obèses pendant 10 ans – certains ayant subi une opération, d'autres non – a montré que les risques de

complication associés à l'obésité tels que l'accident cardiovasculaire ou le diabète étaient réduits dans le groupe des personnes opérées.

Par ailleurs, ces opérations ne sont pas plus risquées que d'autres réalisées couramment, comme l'ablation de la vésicule biliaire ou de l'utérus. En outre, plusieurs analyses économiques suggèrent que le coût d'une telle inter-

Cinq ans après l'opération, 50% des patients étaient en rémission

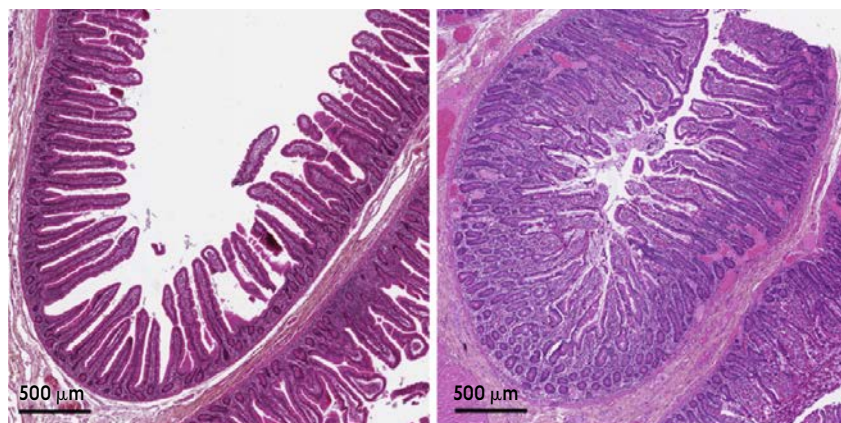
vention (environ 17 500 à 22 000 euros) est équivalent, aux États-Unis comme en France, à celui de deux ou trois ans de soins et de médicaments antidiabétiques.

Si ces opérations sont un succès, les mécanismes impliqués restent encore débattus. Une chose est certaine : l'appareil gastro-intestinal joue un rôle clé dans le métabolisme du glucose et dans ses dysfonctionnements. Et ce *via* au moins cinq acteurs différents qui participent à la régulation de la glycémie et sur lesquels la chirurgie bariatrique pourrait influencer : les acides biliaires, les molécules qui transportent le glucose, le microbiote intestinal, les circuits neuronaux et les hormones.

Les acides biliaires sont produits dans le foie et libérés par le biais de la bile dans l'intestin. On connaît surtout leur fonction dans la digestion, mais ils jouent aussi d'autres rôles lorsqu'ils retournent vers le foie *via* la circulation sanguine. Notamment, ils participent à l'activation de deux protéines, les récepteurs FXR et TGR5, produites par de nombreux tissus clés dans le métabolisme du glucose, comme le tissu adipeux, le muscle squelettique et le pancréas, et impliquées dans la régulation du glucose. Il est possible que la chirurgie gastrique augmente la circulation d'acides biliaires dans le sang, amplifiant ainsi l'action de ces récepteurs.

La chirurgie pourrait aussi modifier l'action de molécules qui introduisent le glucose ingéré dans l'organisme. Au cours de la digestion, les molécules complexes des aliments sont décomposées en nutriments, dont le glucose. Des >

ORIGINE ET TRAITEMENTS DU DIABÈTE DE TYPE 2



Après une opération gastro-intestinale par dérivation Roux-en-Y, la portion d'intestin grêle modifiée s'hypertrophie (à droite, une coupe transversale), consomme beaucoup plus de glucose et présente plus de cellules sécrétant des incrétines.

Pour fonctionner, nos cellules ont besoin d'un apport continu de glucose. Or ce dernier arrive dans l'organisme par pics lors des repas. C'est grâce à un mécanisme de régulation de la glycémie (la concentration de glucose dans le sang) d'une grande précision que les cellules de l'organisme sont pourvues continuellement en glucose. L'augmentation de la glycémie provoque la sécrétion d'insuline dans le pancréas. Lorsque ses tissus cibles (foie, muscles et tissu adipeux) détectent l'hormone, ils stockent le glucose sanguin sous forme de glycogène ou d'acides gras. Entre les repas, le glucose est puisé dans ces tissus, ou produit par le foie sous l'action d'une autre hormone, le glucagon. Chez certaines personnes, cependant, ces tissus deviennent peu à peu insensibles – ou résistants – à l'insuline. Les cellules du pancréas libèrent alors de plus en plus d'insuline pour que les tissus la détectent, jusqu'à devenir incapables de la produire. On parle alors de diabète de type 2, qui correspond à une hyperglycémie prolongée.

La résistance à l'insuline augmente progressivement avec l'âge, mais elle est accentuée par l'obésité et la sédentarité. Une augmentation de l'activité physique associée à une meilleure alimentation, voire à une perte de poids, suffit parfois à retarder l'arrivée du diabète. Mais quand ces mesures sont inefficaces, le médecin a le choix entre plusieurs médicaments, qu'il prescrit selon l'avancement de la maladie.

Ainsi, on donne souvent de la metformine aux sujets prédiabétiques. Elle diminue la résistance des tissus à l'insuline. Le

patient peut aussi prendre un médicament diminuant l'entrée du glucose dans le sang : un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, une enzyme des cellules intestinales qui digère les sucres complexes en sucres simples comme le glucose. Une autre option est de favoriser l'élimination du glucose sanguin dans les urines grâce à des inhibiteurs de SGLT-2, un transporteur rénal du glucose qui permet sa réabsorption des urines vers le sang.

À un stade plus avancé, quand la sécrétion d'insuline devient insuffisante, on l'augmente avec des insulino-sécréteurs. Toutefois, agissant quelle que soit la glycémie, ces médicaments

À elles seules, ces chirurgies ont des effets similaires à plusieurs médicaments

peuvent causer des hypoglycémies. Néanmoins, depuis peu, des analogues de la molécule GLP-1, qui n'agissent qu'en cas d'hyperglycémie, ont fait leur apparition. GLP-1 est une incrétine, une hormone sécrétée par l'intestin qui stimule la production d'insuline dans le pancréas. Donnés par injection, ces médicaments imitent l'action de GLP-1 ou empêchent une enzyme de dégrader cette molécule. Enfin, quand les cellules du pancréas qui produisent l'insuline sont épuisées, la seule thérapie à l'heure actuelle est l'injection d'insuline.

On sait désormais que des opérations peuvent traiter le diabète, même si leur première intention est la perte de poids. La chirurgie bariatrique est ainsi prescrite chez des sujets souffrant d'obésité morbide ou sévère en association avec une autre pathologie comme le diabète. En France, deux types de chirurgie sont principalement réalisés : la gastrectomie en manchon, qui consiste à retirer les trois quarts de l'estomac, et la dérivation Roux-en-Y (voir l'encadré page 51). Ces opérations diminuent les capacités de l'intestin à absorber les sucres et le passage du glucose vers le sang, entraînent une amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles et augmentent la sécrétion de GLP-1. À elles seules, ces chirurgies ont donc des effets similaires à plusieurs des médicaments décrits ci-dessus.

Très efficaces, elles ne sont cependant pas sans risques. Elles sont invasives, souvent irréversibles et associées à une mortalité et une morbidité non négligeables, car elles sont réalisées sur des patients fragiles. De plus, elles entraînent parfois des complications anatomiques et psychologiques ainsi que des carences nutritionnelles. Les patients opérés prennent donc des compléments alimentaires et sont suivis à vie. Enfin, la chirurgie bariatrique échoue dans 10 à 20% des cas et il est possible qu'à long terme, les patients reprennent du poids et que le diabète réapparaisse. Comprendre comment ces chirurgies agissent est donc essentiel pour trouver de nouvelles pistes thérapeutiques contre l'obésité ou ses comorbidités, dont le diabète de type 2.

MAUDE LE GALL

directrice de recherche Inserm, Centre de recherche sur l'inflammation, hôpital Bichat, Paris

> protéines de la paroi intestinale nommées SGLT1 capturent le glucose et le transportent à l'intérieur de la muqueuse intestinale. Puis d'autres transporteurs l'acheminent jusqu'au sang. Les transporteurs SGLT1 nécessitent des quantités importantes de sodium pour fonctionner correctement. Or, après certains types d'opération bariatrique, le nouveau trajet des nutriments contourne les sources d'approvisionnement en sodium – la bile et les sucs digestifs. Sans sodium, le transport du glucose de la lumière intestinale vers la muqueuse est ralenti, ce qui atténue les pics de glucose dans le sang après les repas.

LE MICROBIOTE, ACTEUR DU DIABÈTE ?

Les milliards de microorganismes hébergés par notre système digestif – notre microbiote intestinal – joueraient aussi un rôle dans le métabolisme du glucose. Certaines espèces de bactéries intestinales aident l'organisme à extraire de l'énergie de la nourriture et produisent des molécules qui réduisent l'inflammation et la résistance à l'insuline. Or, en modifiant non seulement l'acidité dans le tube digestif, mais aussi la quantité et la composition des nutriments qui arrivent dans l'intestin, la chirurgie bariatrique change la population microbienne locale. Cela aurait-il un effet sur le métabolisme ? C'est ce que suggèrent les travaux publiés en 2013 par Lee Kaplan, de la faculté de médecine de l'université Harvard, et ses collègues.

Les chercheurs ont réalisé une dérivation gastrique Roux-en-Y sur un groupe de souris. Leur microbiote s'en est trouvé modifié, notamment enrichi en bactéries des genres *Escherichia* et *Akkermansia*. Quelques semaines plus tard, ils ont transféré le microbiote intestinal de ces rongeurs chez des souris sans microbiote et qui n'avaient pas subi d'opération. Ces dernières, soumises ensuite à un régime riche en matières grasses, ont pris peu de poids et avaient une glycémie plus équilibrée que des souris ayant reçu le microbiote de souris non opérées, ce qui suggère un effet bénéfique de la nouvelle composition bactérienne.

La chirurgie bariatrique a par ailleurs un quatrième effet, bien connu, sur les circuits neuronaux intervenant dans le métabolisme. L'un d'eux, notamment, relie l'intestin et le cerveau grâce à un long nerf, le nerf vague. Grâce à lui, l'intestin grêle détecte d'infimes quantités de nutriments ingérés et en informe le cerveau, lequel, en retour, interrompt la production de glucose dans le foie, diminuant ainsi sa concentration sanguine. En 2012, Tony Lam, de l'université de Toronto, et ses collègues ont observé chez des rats que ce mécanisme de détection des nutriments était amplifié après une dérivation duodéno-jéjunale, peut-être parce que, les nutriments ne traversant plus le

duodénum, ils arrivent en plus grande quantité dans le jéjunum.

Enfin, le dernier élément, et non des moindres, sur lequel les opérations bariatriques ont un impact est le système hormonal. La paroi de l'appareil gastro-intestinal contient des cellules spécialisées qui libèrent des hormones au contact des nutriments. La chirurgie bariatrique modifie le trajet des nutriments et donc le temps qu'ils passent au contact de ces cellules. Dans certaines sections du tube digestif, le contact est réduit, tandis qu'il augmente dans d'autres. De plus, une quantité plus importante de nutriments atteint les segments suivant la partie tronquée. L'ensemble de ces effets modifie la production hormonale, augmentant ou réduisant la sécrétion de telle ou telle hormone.

La ghréline, par exemple, est une hormone qui stimule l'appétit et diminue la dépense énergétique. Or la partie de l'estomac qui produit la ghréline est retirée ou écartée du trajet des aliments dans la plupart des opérations bariatriques. Des études menées en 2002 par David Cummings, de l'université de Washington, ont mis en évidence, chez des patients ayant subi une telle opération, une diminution marquée de la concentration de ghréline dans le sang.

BIBLIOGRAPHIE

J.-B. Cavin et al., **Intestinal adaptations after bariatric surgery : Consequences on glucose homeostasis**, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 28(5), pp. 354-364, 2017.

F. Rubino et al., **Time to think differently about diabetes**, *Nature*, vol. 533, pp. 459-461, 2016.

J.-B. Cavin et al., **Differences in alimentary glucose absorption and intestinal disposal of blood glucose following Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy**, *Gastroenterology*, vol. 150, pp. 454-464, 2016.

A. D. Miras et C. W. le Roux, **Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery**, *Nature Reviews of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 10, pp. 575-584, 2013.

LA PISTE DES INCRÉTINES

Les opérations gastro-intestinales ont aussi des effets sur les incrétines, ces hormones produites dans l'intestin et qui stimulent la sécrétion d'insuline. Dans les années 2000, Carel Le Roux, maintenant professeur à l'University College Dublin, a montré avec d'autres que la dérivation gastrique Roux-en-Y et des procédés similaires augmentent la sécrétion des incrétines. À la suite de ces interventions, le nouveau parcours digestif contourne la principale zone d'absorption des nutriments. Ces derniers arrivent donc en plus grandes quantités dans la partie inférieure de l'intestin grêle, ce qui provoquerait une production amplifiée d'incrétines, et donc d'insuline.

Par ailleurs, il existe probablement un autre mécanisme qui contrebalance l'effet des incrétines. Cette hypothèse est née du constat suivant : sans un tel mécanisme, le corps serait envahi d'insuline à la fin de chaque repas et tout le monde souffrirait d'hypoglycémie – une concentration anormalement basse de glucose dans le sang. À l'inverse, un contre-poids trop important freinerait la réponse de l'organisme à l'insuline – en d'autres termes conduirait à un diabète de type 2. Les molécules à l'origine de ce contre-poids, que j'appelle les « anti-incrétines », n'ont pas encore été clairement identifiées. Mais des candidats commencent à émerger. Par exemple, des hormones de l'appareil digestif comme la somatostatine 28 et la galanine réduisent la sécrétion d'insuline chez les rongeurs. Et en 2013, Geltrude Mingrone,



MANCHON DUODÉNOJÉJUNAL

Un tube en plastique souple glissé dans l'intestin *via* la gorge et l'estomac pourrait constituer un substitut intéressant et moins invasif à la chirurgie bariatrique.

à Rome, et ses collègues ont prélevé des protéines non identifiées dans une section de l'appareil gastro-intestinal chez des souris diabétiques. Quand ils ont injecté ces protéines chez des souris non diabétiques, leurs tissus sont devenus résistants à l'insuline. Les protéines avaient le même effet lorsqu'elles étaient injectées dans des cellules musculaires d'humains non diabétiques cultivées en laboratoire. Ma conviction est que la chirurgie bariatrique peut réduire la quantité ou la disponibilité de ces anti-incrélines, et donc aider à retrouver un équilibre métabolique.

Quel que soit le mécanisme exact, l'ensemble des observations dans ce domaine suggèrent que le diabète a une origine gastro-intestinale. Les mécanismes du dysfonctionnement intestinal déclenché par l'apport de nourriture expliqueraient aussi comment l'augmentation mondiale, ces dernières années, de nourriture riche en matières grasses et en glucides, ainsi que l'augmentation de la disponibilité générale de la nourriture dans de nombreux pays, ont pu causer une telle épidémie.

La chirurgie est un remède puissant contre le diabète, mais elle ne peut être envisagée comme un traitement systématique contre une maladie aussi répandue. Car, au-delà du personnel hautement qualifié et de la place dans les hôpitaux qu'elle nécessite, sa pratique comporte des facteurs de risque inhérents à

l'utilisation d'un scalpel sur un patient. Il est donc important de réfléchir à des solutions moins invasives. Certaines sont d'ores et déjà à portée de main, comme l'insertion dans l'intestin d'un manchon *via* la gorge et l'estomac.

L'objectif est de recouvrir la paroi interne du duodénum. C'est dans cette région que la bile et les sucs pancréatiques entrent en contact avec la nourriture partiellement digérée, altérant les caractéristiques chimiques de tout ce qui continue à descendre le long du tube digestif. La présence de ce manchon suffit à influencer sur l'appareil gastro-intestinal en aval et sur la plupart des mécanismes de contrôle glycémique décrits plus haut.

DU SCALPEL AU MANCHON

Dans une série d'expériences, mes collègues et moi avons inséré un tube flexible en silicone dans le duodénum de rats diabétiques. Les particules de nourriture n'ont ainsi pas touché les cellules de la paroi du duodénum et ne se sont pas mélangées avec la bile. Nous avons observé une nette amélioration du contrôle de la glycémie. Dans un second temps, nous avons percé des trous dans le tube afin de laisser la bile et les sucs pancréatiques entrer et les nutriments sortir. Cette modification a suffi à annuler les effets antidiabétiques précédemment observés.

Les manchons en plastique flexible à insérer dans le duodénum existent déjà. Développés pour imiter les effets de la chirurgie de dérivation gastrique, ils ont été approuvés pour une utilisation clinique en Europe et en Amérique du Sud. Les patients qui en ont bénéficié ont vu leurs symptômes diabétiques s'améliorer. Une nouvelle approche est actuellement à l'essai chez l'humain : elle consiste à glisser un petit ballon accroché à un tube jusqu'au duodénum en passant par la gorge. Celui-ci est ensuite rempli d'eau chaude afin de brûler certaines des cellules qui réagissent au contact des nutriments. Les tests préliminaires ont des résultats prometteurs sur le diabète de type 2. De nouvelles investigations sont sur le point de confirmer la durabilité à long terme de ces effets.

Ce n'est pas la première fois en médecine que la chirurgie pave le chemin à d'autres sortes de traitements. C'est même déjà arrivé pour le diabète. En 1889, le médecin allemand Oskar Minkowski a ainsi provoqué un diabète chez des chiens en leur enlevant le pancréas : cette découverte a conduit les médecins canadiens Frederick Banting et Charles Best à découvrir l'insuline en 1921. Près d'un siècle plus tard, le succès de la chirurgie bariatrique lève le voile sur le rôle de l'appareil gastro-intestinal dans la régulation de la glycémie. C'est désormais vers lui que se tournent les chercheurs et médecins pour développer de nouvelles approches thérapeutiques contre le diabète. ■

