

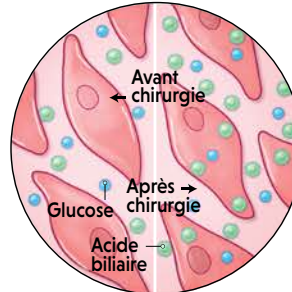
(Suite de la page 50)

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.

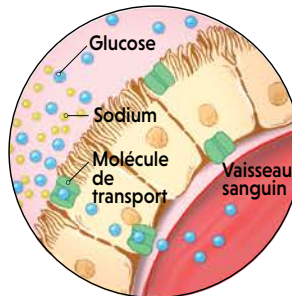
La chirurgie bariatrique, qui s'adresse au départ aux personnes atteintes d'obésité morbide ou sévère et consiste à réduire la surface de l'appareil digestif, se révèle très efficace contre le diabète de type 2.

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.



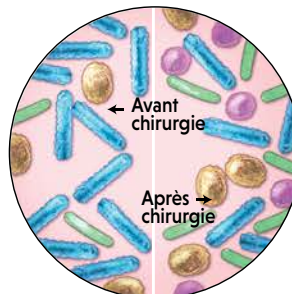
Les acides biliaires

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.



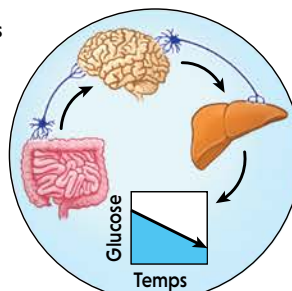
Les transporteurs de glucose

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.



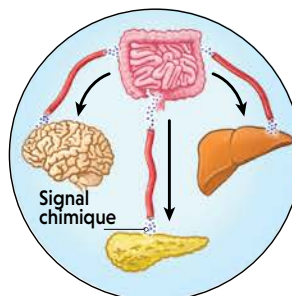
Le microbiote intestinal

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.



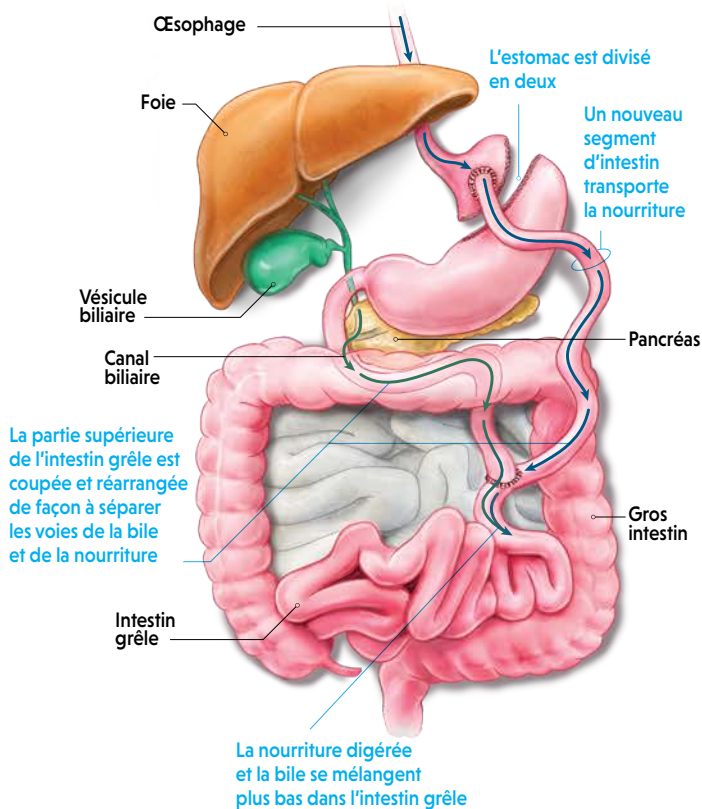
Les circuits neuronaux

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 duodéno-jéjunale, 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 duodéno-jéjunale 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 1000 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 17500 à 22000 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 ➤