

> 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 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

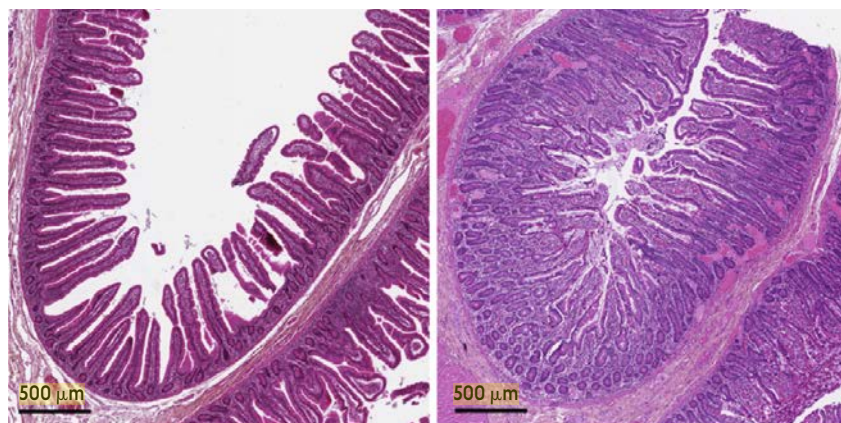
vention (environ 17500 à 22000 euros) est équivalent, aux États-Unis comme en France, à celui de deux ou trois ans de soins et de médicaments antidiabétiques.

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 >

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