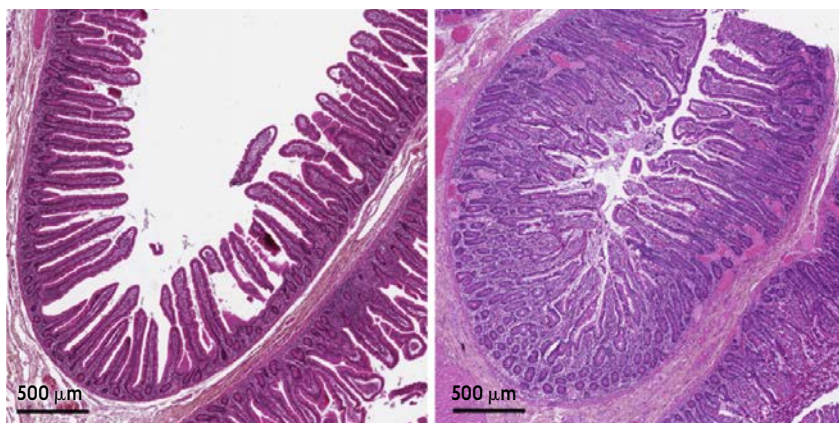


ORIGINE ET TRAITEMENTS DU DIABÈTE DE TYPE 2



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 contrepois 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 contrepois, 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,