



**Université Lille 2
Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Etude prospective de l'évolution lésionnelle hépatique (inflammation, ballonnisation et fibrose) après chirurgie bariatrique des patients obèses morbides atteints de stéatopathie métabolique sévère et/ou de stéatohépatite.

**Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2012
Par Guillaume Lassailly**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Mathurin

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Dharancy
Monsieur le Docteur Caiazzo
Monsieur le Docteur Buob**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Mathurin

Sommaire

Résumé :	9
I. Introduction :	11
A. La stéatohépatite ou NASH :	11
1. Définition et classification histologique.....	11
2. Epidémiologie.....	15
3. Histoire naturelle	18
4. Physiopathologie.....	21
5. Traitement	25
B. La chirurgie bariatrique :	29
1. Procédures chirurgicales, morbi-mortalité de la procédure.	29
2. Résultats de la chirurgie bariatrique.....	30
3. Effet hépatique de la chirurgie bariatrique	31
II. Hypothèse et objectifs de l'étude	34
III. Méthodes	34
A. Objectifs de l'étude	34
1. Objectif principal.....	34
2. Objectifs secondaires.....	34
B. Type d'étude	35
C. Méthodologie :	35
D. Population d'études et Flow Chart	37
1. Critères d'inclusion	37
2. Critères d'exclusion :	37
E. Analyse statistique	38
IV. Résultats	40
A. Population de l'étude : Caractéristiques et analyse comparative des patients	40
1. Caractéristiques et comparaison des patients avec un score NAS ≥ 3 aux patients avec un score NAS < 3	40
2. Caractéristiques et comparaison des patients NAS ≥ 3 aux patients NAS ≥ 5	43
B. Facteurs prédictifs de NASH	46
1. Facteurs prédictifs de NAS ≥ 3 (NASH probable), analyse multivariée :	46

2.	Facteurs prédictifs de NAS \geq 5 (NASH certaine), analyse multivariée :	47
C.	Effet histologique hépatique et métabolique de la chirurgie bariatrique.	
	47	
1.	Evolution des patients avec un NAS \geq 3	47
a/	Un an après la chirurgie	47
b/	Entre un et cinq ans de la chirurgie	50
2.	Evolution des patients avec un NAS \geq 5	52
V.	Discussion :	56
A.	Utilisation du NAS score.	56
B.	Facteurs prédictifs de NAS \geq 3 et NAS \geq 5.....	57
C.	Effet de la chirurgie bariatrique :	58
1.	Le métabolisme.....	58
2.	Les caractéristiques histologiques de la NASH	59
VI.	Perspectives :	61
A.	La chirurgie bariatrique pour traiter la NASH ?	61
B.	La chirurgie bariatrique et la cirrhose.	62
C.	Chirurgie bariatrique et transplantation hépatique	63
VII.	Conclusion	65
•	Références bibliographiques.....	66

Résumé :

La chirurgie bariatrique améliore la stéatose mais son impact reste mal connu sur les lésions nécrotico-inflammatoires de la NASH. Aucune étude prospective avec évaluation histologique systématique n'a été réalisée. Le but de cette étude est d'évaluer l'évolution des lésions histologiques après chirurgie des patients avec stéatopathie sévère ou une NASH.

Matériels et Méthodes : 890 obèses, opérés par chirurgie bariatrique, dont 261 avec un $NAS \geq 3$ ont été inclus prospectivement avec une évaluation histologique, et un recueil de données cliniques (BMI, diabète, HTA etc) et biologiques (profil métabolique, index d'insulinorésistance ($IR = 1/QUICKI$)) avant la chirurgie, 1 an et 5 ans après l'intervention. Ce travail évalue les facteurs prédictifs de NASH avant la chirurgie et se concentre sur l'évolution des patients les plus sévères.

Résultats : 1/ A l'inclusion, les patients $NAS \geq 3$ ($n = 261$) sont différents des $NAS < 3$ ($n = 629$) en terme : d'âge (43 vs 40, $p = 0.0006$), fibrose (0.8 vs 0.3, $p < 0.0001$), ballonnisation (0.6 vs 0.02, $p < 0.0001$), inflammation (0.8 vs 0.1, $p < 0.0001$), stéatose (61 vs 21%, $p < 0.0001$), IR (3.3 vs 3.1, $p < 0.0001$) et ALT (43 vs 31, $p < 0.0001$). Le BMI est similaire dans les deux groupes. L'analyse ciblée sur les $NAS \geq 3$ révèle que les patients avec une NASH ($NAS \geq 5$, $n = 61$) présentent plus d'inflammation (1.5 vs 0.6), de ballonnisation (1.4 vs 0.3), de fibrose (1.6 vs 0.5), et des taux plus élevés d'ALT (41 vs 28) et d'IR (3.6 vs 3.2). En analyse multivariée, l'insulinorésistance est un facteur prédictif de NASH, de ballonnisation, d'inflammation et de fibrose ($p < 0,005$).

2/ Evolution post opératoire des NAS \geq 3 : La biologie et l'histologie s'améliorent à 1 an: ALT (43 à 23 IU/l, $p < 0.0001$), IR (3.3 à 2.9, $p < 0.0001$), fibrose (0.9 à 0.75, $p = 0.01$), ballonnisation (0.7 à 0.2, $p < 0.0001$), inflammation (0.8 à 0.4, $p < 0.0001$), et la stéatose (66 à 24%, $p < 0.0001$). Une analyse de sensibilité sur les NAS \geq 5 montre une amélioration plus marquée ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons) que pour les NAS \geq 3. Entre 0 et 5 ans, le pourcentage de NAS \geq 3 diminue significativement de 28,2% à 14,9%, ($p < 0,05$). L'ensemble de ces améliorations se produit la première année, sans modification significative entre 1 et 5 ans.

Conclusion : Les lésions inflammatoires et la fibrose s'améliorent précocement après chirurgie bariatrique, notamment chez les sujets atteints de NASH.

I. Introduction :

A. La stéatohépatite ou NASH :

1. Définition et classification histologique

Les premières descriptions anatomopathologiques évoquant la stéatohépatite, comme une entité nosologique, datent du début des années 80 (1). Le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique ou NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis) repose sur l'analyse histologique de la ponction biopsie hépatique (PBH). En absence de toute consommation d'alcool, le diagnostic est porté par la présence de trois types de lésions histologiques : la stéatose hépatique, l'infiltrat cellulaire nécrotico-inflammatoire et la ballonnisation hépatocytaire (2). La sémiologie histologique n'est pas caractérisée par une lésion pathognomonique. En effet les lésions sont relativement similaires à celles secondaires à la consommation d'alcool. Néanmoins la stéatose vacuolaire est préférentiellement localisée dans la région centrolobulaire, et les lésions plus spécifiques de l'alcool comme la ballonnisation et les corps de Mallory sont moins fréquentes au cours de la NASH. Les infiltrats nécrotico-inflammatoires polymorphes sont composés de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes et sont plus épars qu'au cours de la maladie alcoolique du foie.

La difficulté diagnostique de la NASH repose sur le fait qu'il n'existe pas de lésions spécifiques de cette pathologie et qu'elle s'intègre dans une entité anatomopathologique plus large appelée les stéatopathies métaboliques (NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) qui correspondent à des atteintes hépatiques graduelles débutant de la stéatose, passant par le

stade de stéatohépatite et conduisant à la cirrhose NASH ou métabolique. Ces entités pathologiques diffèrent par le degré de sévérité de chacune des lésions primitives (stéatose, ballonisation et inflammation) et par leur risque d'évolution vers la fibrose. L'évaluation de chacune de ces atteintes détermine, s'il s'agit d'une forme débutante et peu évolutive comme la stéatose ou d'une forme inflammatoire à haut risque de développement de fibrose mutilante comme la stéatohépatite.

Les études cliniques ont conduit au développement de scores histologiques reproductibles pour déterminer l'amélioration lésionnelle sous traitement, tel que le NAS (NAFLD Activity Score). L'efficacité thérapeutique s'évalue par l'amélioration de chaque entité du triptyque lésionnel : stéatose, inflammation et ballonisation. Le score NAS grade ces trois composantes et détermine une valeur entre 0 et 8 (fig 1). Un NAS inférieur à 3 définit l'absence de NASH, un NAS entre 3 et 5 définit une NASH probable et un score supérieur à 5 une NASH certaine. Le NAS permet le suivi évolutif de la NASH de manière homogène et standardisée entre les études (2).

Figure 1 : Score NAS

	0	1	2	3
stéatose	< 5%	5%-33%	34%-66%	> 66%
Infiltrat inflammatoire (x200/ champ)	⊖ infiltrat	< 2 infiltrats	2-4 infiltrats	> 4 infiltrats
ballonisation	Absence	Quelques	Nombreuses	

Néanmoins, le NAS n'est pas un score diagnostique, même si son utilisation en temps que tel s'est généralisée dans les études de recherche cliniques. Récemment, les performances diagnostiques du NAS ont été évaluées dans une cohorte biopsique de 934 patients sans cirrhose. Les sujets avec une « NASH certaine » avaient un score NAS ≥ 5 dans 75% des cas. Le NAS a une bonne valeur prédictive positive (VPP) pour un score ≥ 5 . Il est alors relié au diagnostic de NASH, mais ne l'est plus pour des valeurs intermédiaires du NAS entre 3 et 5 où la VPP d'une NASH certaine n'est que de 28%(3). De plus le score NAS peut mener à des erreurs diagnostiques ; par exemple : pour un score à 5, 10% des patients ne présentent pas de NASH, 30% des patients ont une NASH probable et 60% une NASH certaine (2). C'est pourquoi, le diagnostic de stéatohépatite est toujours posé de façon formelle par l'anatomopathologiste.

Parmi les causes de stéatopathie dysmétabolique, le syndrome métabolique associé à l'insulinorésistance est la cause la plus fréquente. La sévérité histologique est corrélée à la sévérité du syndrome dysmétabolique (4). Toutefois, Il existe d'autres étiologies telle que les causes médicamenteuses (amiodarone, thiazidique, antiprotéases et antirétroviraux, tamoxifène etc), l'alimentation parentérale, le jeûne prolongé, la maladie coéliqua ou certaines causes génétiques comme l'abétalipoprotéïnémie...

- Les stéatopathies métaboliques (NAFLD) comprennent plusieurs entités anatomo-cliniques comme la stéatose et la stéatohépatite.
- Le diagnostic de stéatohépatite (NASH) s'effectue sur l'analyse histologique de la PBH et repose sur le triptyque lésionnel stéatose, infiltrat inflammatoire et ballonisation.
- Le suivi évolutif lésionnel se fait grâce au score NAS.
- Le NAS présente une mauvaise valeur prédictive positive pour des valeurs « intermédiaires » entre 3 et 5.

2. Epidémiologie

La prévalence de la stéatose et de la stéatohépatite dans la population générale est mal connue. En effet, les études populationnelles estimant la prévalence de la NASH n'utilisent pas la ponction biopsie hépatique comme référentiel diagnostique mais plutôt des outils non-invasifs moins performants comme le dosage des transaminases ou la présence d'une stéatose échographique (5). La qualité diagnostique de ces outils est sous optimale, puisque 32,7% des patients avec des transaminases élevées ont une stéatohépatite et 26,8% une stéatose simple (6). A l'inverse près de 75% des patients avec une stéatose hépatique échographique n'ont pas d'élévation des transaminases (7). L'échographie hépatique possède une bonne sensibilité diagnostique pour une stéatose hépatique > 33%. Mais actuellement, aucun examen morphologique ne peut distinguer la stéatose de la stéatohépatite (8). L'hétérogénéité des tests diagnostiques explique, en partie, la grande variabilité des données retrouvées dans la littérature.

La prévalence s'évalue difficilement au sein d'une population et ne peut pas se généraliser. En effet, il existe de nombreux facteurs prédisposant à la stéatose, comme le syndrome métabolique, l'obésité, l'insulinorésistance, ou des facteurs génétiques ou socio-économiques qui influencent la prévalence de l'obésité et la sensibilité à l'insulinorésistance. En effet, certaines cohortes épidémiologiques démontrent que l'incidence des stéatopathies dysmétaboliques est plus importante chez les populations d'origine hispanique (9,10). Cette population semble plus sensible à l'obésité

et à l'insulinorésistance que les caucasiens ou la population noire américaine. (10).

La stéatose s'associe très fortement à l'obésité. Cette association est plus forte que celle entre stéatose et consommation d'alcool (>60g/j) (11). Dans un pays comme les Etats-Unis, la proportion d'obèses peut atteindre plus de 30 % de la population dans certains Etats comme la Louisiane ou le Texas. L'augmentation croissante de la prévalence de l'obésité dans la population générale fait craindre une augmentation synchrone de la fréquence de la NASH dans l'ensemble des populations occidentales. En effet, parmi la population à risque, les patients obèses candidats à la chirurgie bariatrique ont une stéatose dans plus 80% des cas. Au sein de cette même population, 27% d'entre eux présentent une stéatose sévère (>60%) (12,13). Les patients diabétiques de type 2, de par leur surpoids et leur insulinorésistance sont par définition à haut risque de développer une stéatopathie dysmétabolique. La prévalence de la stéatose dans cette population est de 74 % et de 22,2% pour la stéatohépatite (9).

Il existe d'autres facteurs associés à la stéatopathie dysmétabolique, comme l'augmentation des transaminases. En effet, dans une population de patients stéatosiques (étude faite sur 3091 patients) ceux avec une cytolysé ont plus de risque d'avoir un syndrome métabolique, une insulinorésistance et une inflammation systémique (7).

L'hétérogénéité de ces facteurs dans une population ainsi que la grande variabilité des tests diagnostiques utilisés expliquent les différences épidémiologiques dans la littérature. L'utilisation de marqueurs non-invasifs plus performants, tels que le Steatotest©, Actitest©, Nashtest©, Fibrotest©, que le seul dosage des transaminases et l'échographie abdominale permettrait de mieux définir la prévalence de la NASH dans la population générale et d'en évaluer son impact réel. (14,15)

- La prévalence de la stéatohépatite est difficilement évaluable dans la population générale.
- Les facteurs de risque sont l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique et l'origine ethnique hispanique.
- La stéatose est fréquente (80%) chez les candidats à la chirurgie bariatrique.
- L'augmentation de l'obésité dans la population générale risque de faire augmenter l'incidence des stéatopathies dysmétaboliques.

3. Histoire naturelle

Les patients avec une stéatopathie dysmétabolique ont un risque de mortalité plus élevé que la population générale. Les facteurs de risque sont l'âge avancé, le diabète et la présence d'une cirrhose NASH. La surmortalité repose essentiellement sur l'augmentation des événements cardiovasculaires et hépatiques (16). Les patients ont entre 4,4 (17) et 13,6 fois plus de risques cardiaques (18). En effet, les patients atteints de stéatopathie dysmétabolique ont une athérosclérose (mesurée par l'épaisseur de la média de l'artère carotide) plus sévère que les patients sans stéatopathie (19). A ces événements cardiovasculaires, il faut ajouter le risque carcinologique qui est significativement plus élevé chez les patients obèses (20).

L'histoire naturelle et les risques de mortalité diffèrent au sein du spectre des stéatopathies dysmétaboliques. En effet, les risques de mortalité sont dynamiques et dépendants de l'évolutivité ou de « l'agressivité » de la stéatose et de la stéatohépatite. Les principaux facteurs de risque de progression sont l'âge, la gravité de l'atteinte histologique initiale, la prédisposition génétique individuelle, le surpoids, l'insulinorésistance et le diabète (21). Les patients avec une stéatose non compliquée évoluent peu vers la cirrhose à 10 ans. La stéatose simple est actuellement considérée comme d'évolution bénigne (21,22). Toutefois, la présence d'une stéatose est un facteur aggravant s'il existe d'autres causes d'agression hépatique comme l'alcool (23) ou les virus B ou C (24).

A l'inverse, les patients avec une atteinte inflammatoire définie par des corps de Mallory et/ou un infiltrat inflammatoire ont entre 21 et 28% de risque de développer à long terme une cirrhose (10 à 15 ans) (25). Les scores histologiques, comme le NAS, apprécient ce risque en identifiant les patients susceptibles d'évoluer vers une cirrhose (2,25). L'inflammation tissulaire augmente le développement de la fibrose et le risque de carcinome hépatocellulaire. Par conséquent, l'évolution vers la cirrhose est plus élevée au cours de la NASH. En effet, jusque 30-40% des stéatohépatites sont diagnostiquées avec une fibrose avancée (\geq F2) (26). La progression vers la cirrhose est plus importante en cas d'activité cytolytique significative. Ainsi, la perturbation des transaminases au cours du suivi reflète l'activité de la maladie et son évolutivité vers la fibrose (27). Actuellement, la perte de poids et la diminution du tour de taille sont identifiés comme des facteurs protecteurs contre l'aggravation histologique (28).

Il existe jusqu'à 10% de cirrhose au moment du diagnostic de NASH (27). Pourtant, le diagnostic de cirrhose métabolique est difficile. Les lésions histologiques sont nettement moins marquées avec une diminution de la stéatose et des lésions nécrotico-inflammatoires. C'est grâce à l'association entre les facteurs de risque, les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques que les cirrhoses NASH peuvent être diagnostiquées. Néanmoins, l'incidence de la cirrhose NASH peut être sous estimée puisqu'il existe de très nombreuses similitudes avec les cirrhoses d'origine indéterminée ou cryptogénique. En effet, quelques études soulignent des prévalences équivalentes du diabète et de l'obésité au cours des cirrhoses

cryptogénétiques et NASH. De plus, le risque de CHC est identique au cours de la cirrhose NASH et cryptogénique.

La médiane de survie de 48 % à 10 ans des patients avec une cirrhose métabolique est relativement similaire, voire supérieure aux patients avec une cirrhose virale C active. Les patients avec une cirrhose NASH ont toutefois une mortalité cardiovasculaire plus importante (29). La première décompensation survient, en médiane, 7 ans après le diagnostic de NASH. Par contre l'incidence du CHC semble plus faible qu'au cours de la cirrhose virale C. Les facteurs risques de CHC sur cirrhose NASH sont : la durée d'évolution du diabète et l'obésité.

- L'histoire naturelle des stéatopathies dysmétaboliques est mal connue.
- L'activité inflammatoire au cours de la NASH entraîne une fibrose qui conduit à la cirrhose.
- La stéatohépatite majore le risque de développement du CHC.
- Le diagnostic de cirrhose métabolique est difficile. Certaines cirrhoses cryptogéniques peuvent être d'authentiques cirrhoses NASH.

4. Physiopathologie

La physiopathologie de la stéatohépatite implique de multiples mécanismes cellulaires. Plusieurs concepts ont été développés pour l'expliquer et correspondre aux descriptions anatomo-cliniques du spectre des stéatopathies dysmétaboliques. Le concept anciennement retenu était la théorie du « double hit », avec le passage de la stéatose à la stéatohépatite. Actuellement obsolète, le modèle du « double hit » est remplacé par la théorie du « multiple hit » qui souligne le caractère multifactoriel des voies conduisant à la NASH. Néanmoins, le principal mécanisme causal est l'insulinorésistance. Ce chapitre développe, succinctement et de manière non exhaustive, les grandes voies physiopathologiques actuellement admises comme étant impliquées au cours de la NASH.

L'insuline, hormone métabolique, d'action ubiquitaire régule le métabolisme énergétique des sucres et des acides gras. Elle stimule la glycogénogenèse, la lipogenèse et par ailleurs promeut la synthèse protéique. L'insuline est impliquée dans les voies de survie cellulaire grâce à son action antiapoptotique et à sa capacité à réguler l'autophagie (30). Au niveau cellulaire, l'insuline fonctionne grâce à sa liaison membranaire qui active son récepteur tyrosine kinase. Le récepteur tyrosine kinase activé phosphoryle le duo protéique IRS 1 et 2 (*insulin receptor substrate*). L'insulinorésistance est en partie due à un déficit de phosphorylation des protéines IRS secondaire à l'action de signaux inhibiteurs sur les tyrosines kinases. Les médiateurs de ce

signal inhibiteur sur le récepteur membranaire à l'insuline sont les acides gras, le glucose, l'acétylCoa, certaines cytokines inflammatoires comme le TNF α , l'IL1, etc (26).

L'insulinorésistance conduit à la stéatose hépatique par l'augmentation de la quantité d'acide gras hépatique. Cette excès de graisse intra-hépatique est dû à la perturbation des voies de métabolisation (plus de synthèse et moins de dégradation) et à l'altération du flux des acides gras. L'insulinorésistance active la lipogenèse hépatique et augmente la lipolyse périphérique, créant ainsi un afflux important d'acides gras vers le foie. La diminution de synthèse de l'apoplipoprotéine B, qui constitue le corps des VLDL, réduit l'exportation des acides gras vers les tissus périphériques. Au total, les graisses s'accumulent dans le foie et saturent les mécanismes de gestion énergétique lipidique cellulaire, entraînant une altération de l'oxydation des acides gras (26).

La diminution de l'estérification et de la métabolisation des acides gras participe à la lipotoxicité hépatocytaire, en produisant plus d'acides gras libres toxiques que de TG moins néfastes pour la cellule. Parmi les AG libres toxiques on peut citer le palmitate ou les céramides (31). Ces acides gras perturbent la peroxydation lipidique et majorent le pool oxydatif cellulaire. Le stress oxydatif est responsable de lésions de l'ADN et de la membrane cellulaire. La balance oxydative modifie le fonctionnement énergétique et aboutit à l'augmentation de l'apoptose ainsi qu'à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL8 etc) (31). Les cytokines inflammatoires stimulent

les cellules étoilées hépatiques qui participent à la fibrogénèse par la production du collagène de type 1 et des métalloprotéases. Au cours de la stéatohépatite, d'autres phénomènes participent au stress oxydatif cellulaire comme la dysfonction mitochondriale qui augmente la production de radicaux libres de l'oxygène par l'altération de la chaîne respiratoire. Cette agression mitochondriale active les caspases et provoque l'apoptose. Les phénomènes apoptotiques sont ainsi augmentés au cours de la stéatohépatite (32).

D'autres voies ont été décrites comme étant impliquées dans la genèse de la stéatohépatite, comme le stress du réticulum endoplasmique, la dérégulation de la macroautophagie cellulaire ou l'augmentation du stress oxydatif. La NASH qui est reliée au syndrome métabolique est fréquemment associée à une hyperferritinémie. Une accumulation de fer intrahépatique, est présente dans 10 à 23% des cas (33,34) au cours de la stéatohépatite. Le fer participe à l'insulinorésistance et à l'augmentation du stress oxydatif cellulaire. Néanmoins, il n'existe pas de corrélation entre fer intrahépatique et gravité de la stéatohépatite (34).

De nouvelles voies de recherche sont en cours d'exploration. En effet, les récentes avancées sur la place de la flore bactérienne digestive (microbiote) soulignent les nombreuses interactions entre l'hôte et son immunité. Le microbiote semble capable de moduler la réponse immune (35), l'auto-immunité (36) et d'influencer le morphotype de l'hôte en favorisant l'obésité. L'association entre obésité, insulinorésistance et stéatohépatite suggère l'implication du microbiote dans la genèse de la NASH. En effet, la

composition de la flore digestive change en fonction du morphotype. Les patients maigres ont plus de *Bacteroides* et moins de *Firmicutes*, alors que les patients obèses n'ont que très peu de *Bacteroides* et une proportion beaucoup plus importante de *Firmicutes* (37). Le régime modifie, en partie, ces proportions. La transplantation de flore chez la souris, sans modification de l'alimentation ou de l'apport calorique induit une prise de poids (38) et entraîne une obésité. Un régime pauvre en choline influence la composition du microbiote et favorise le développement de la stéatose hépatique (39).

- La stéatose est favorisée par l'excès de synthèse, la baisse de métabolisation hépatique et la diminution de redistribution des acides gras du foie vers les tissus périphériques.
- L'insulinorésistance est la clé de voute de la stéatose et la stéatohépatite.
- Les acides gras libres toxiques (lipotoxicité), les radicaux libres de l'oxygène (fer intrahépatique), le stress du réticulum et la dysfonction mitochondriale augmente le pool oxydatif cellulaire et favorise l'apoptose et la mort cellulaire.
- Le microbiote influence le métabolisme et semble favoriser la stéatose.

5. Traitement

Le traitement de la stéatohépatite est un enjeu thérapeutique. Ce chapitre aborde de manière non exhaustive les différents traitements évalués au cours de la NASH.

Règles hygiénodietétiques :

La réduction pondérale par un régime hypocalorique avec la majoration de l'activité physique correspond aux premières recommandations des sociétés savantes dans la prise en charge de la stéatohépatite et de l'obésité.

Le régime, à lui seul, améliore les transaminases, réduit la stéatose (mesurée en imagerie) et l'insulinorésistance. Néanmoins il n'existe que très peu de données histologiques de l'efficacité du régime (40) et notamment à long terme.

Après 3 mois d'exercice physique, les ASAT et les ALAT diminuent respectivement de 47% et 48% (41). L'exercice physique seul ne permet pas d'amélioration pondérale mais est capable d'optimiser la biologie hépatique.

L'association d'un régime à l'exercice physique est efficace sur la réduction de la stéatose. Malheureusement, il semble que son action soit insuffisante sur les lésions nécrotico-inflammatoires et la ballonnisation (42).

Néanmoins, les bénéfices biologiques ou histologiques sont obtenus uniquement chez les patients ayant perdu du poids. L'amplitude de la réduction pondérale reflète la réduction de la stéatose hépatique (40). Actuellement, ces thérapeutiques sont recommandées, mais leur efficacité et effet ne persistent pas au cours du temps.

Traitement médicamenteux :

Les traitements médicamenteux ont fait l'objet de nombreuses études de recherche clinique. Plusieurs catégories de traitements ont été proposées comme les antidiabétiques oraux qui ont la capacité d'agir sur l'insulinorésistance.

Parmi ces traitements, la Metformine présente des résultats contradictoires. Son efficacité est démontrée en recherche fondamentale, chez la souris obèse (leptine^{-/-}), avec une réduction de la stéatose, de l'insulinorésistance et l'inflammation (43). Chez l'homme son efficacité n'est pas démontrée. Toutefois, la Metformine a des vertus antitumorales prouvées pour de nombreux cancers et pourrait prévenir du risque de CHC de manière supérieure à d'autres antidiabétiques comme les glitazones (44). Ceci peut expliquer le maintien de sa prescription en pratique clinique, dans cette indication.

D'autres classes d'antidiabétiques ont été évaluées, comme la famille des thiazolidinediones ou glitazones. Ces molécules ont la particularité d'être des agonistes PPAR. PPAR est un récepteur nucléaire qui une fois activé a une action anti-inflammatoire. De plus, ces molécules ont des propriétés anti-

fibrosantes. Parmi ces molécules, la pioglitazone et la rosiglitazone ont fait l'objet d'études cliniques avec une bonne efficacité et de bon espoir de thérapeutique surtout pour la rosiglitazone, au cours de l'étude FLIRT (45). Malheureusement, la prescription de ces deux molécules a été limitée ou interdite par les agences nationales de sécurité du médicament comme la FDA (Food & Drug Administration) à la suite d'alertes sanitaires. En effet, la pioglitazone majore le risque de cancer de vessie et la rosiglitazone augmente le risque cardiovasculaire au sein d'une population avec une prédisposition supérieure à la population générale. D'autres agonistes de PPAR ont été étudiés comme les fibrates, mais aucun effet n'a pu faire la preuve de son efficacité et de sa sécurité au cours de la NASH.

La vitamine E a prouvé son efficacité au cours d'études randomisées chez l'homme pour le traitement de la NASH (46). La vitamine E fonctionne grâce à son action antioxydante. Son effet pourrait s'ajouter à celui de la pioglitazone. Néanmoins, la vitamine E a récemment été accusée d'être responsable d'une augmentation du risque de cancer de prostate chez l'homme sans facteur de risque, avec un odds ratio à 1,6 (47). Cette alerte limite la prescription de vitamine E, malgré des résultats encourageants.

Jusqu'à maintenant de nombreux traitements comme l'acide ursodeoxycholique (48) ont été étudiés mais les résultats sont négatifs pour entrevoir une échéance thérapeutique.

Actuellement, il existe très peu d'options médicamenteuses du fait du manque de preuve d'efficacité et de l'absence de sécurité sanitaire. Ceci ouvre le champ à d'autres options thérapeutiques non médicamenteuses comme la chirurgie bariatrique. En effet, la chirurgie bariatrique a de nombreux bénéfices en termes de qualité de vie, de diminution de morbidité et de mortalité et a déjà fait les preuves de son efficacité sur la stéatose et l'insulinorésistance.

- La metformine n'est pas efficace sur la NASH, mais a un réel intérêt antitumoral.
- Les glitazones, malgré leur efficacité dans la NASH, ont été retirées du marché pour des raisons de sécurité sanitaire.
- La vitamine E était jusqu'à présent la meilleure alternative thérapeutique, mais les données les plus récentes alertent sur l'augmentation du risque de cancer de prostate.

B. La chirurgie bariatrique :

1. Procédures chirurgicales, morbi-mortalité de la procédure.

La chirurgie bariatrique est actuellement le traitement le plus efficace pour une réduction pondérale significative et durable chez l'obèse morbide. Plusieurs techniques chirurgicales sont disponibles : l'anneau gastrique, le gastric bypass, la sleeve gastrectomy, etc. La chirurgie bariatrique est indiquée chez les patients obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ et chez les patients avec un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ avec des co-morbidités (diabète, HTA etc). Un traitement est considéré comme efficace si la perte pondérale atteint 50% de l'excédent de poids. Les techniques chirurgicales peuvent être classées en fonction de leurs effets physiopathologiques en chirurgie malabsorptive comme le gastric bypass ou restrictive comme l'anneau gastrique. Les résultats diffèrent d'une technique à l'autre, avec une plus grande efficacité en termes de réduction pondérale chez les patients opérés selon des techniques malabsorptives.

La chirurgie bariatrique est un traitement sûr. La mortalité postopératoire de la chirurgie bariatrique est de 0,3% et la morbidité de 4,3%. Les facteurs de risques de complications postopératoires sont : un antécédent de phlébite ou d'embolie pulmonaire, une apnée du sommeil, un IMC extrême ($> 50 \text{ kg/m}^2$), ou une défaillance d'organe préliminaire à la chirurgie. L'âge ou le sexe ne sont pas associés à la morbi-mortalité (49).

2. Résultats de la chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est efficace avec un pourcentage de perte d'excédent de poids, toute technique chirurgicale confondue, de 61%. Néanmoins les résultats diffèrent entre les procédures avec 47% de perte d'excédent pour l'anneau gastrique, 68% pour la gastroplastie, 61 % pour le bypass et jusqu'à 70% pour la dérivation biliopancréatique (50). La perte de poids est durable. Il existe toutefois un risque d'échappement pondéral (« weight gain relapse »), sans pour autant que le patient revienne à un poids antérieur à la chirurgie. Cet échappement touche jusqu'à 80% des patients plus de 5 ans après la chirurgie. La gravité de l'échappement est associée aux écarts de régime ou à la baisse d'activité physique des malades (51). A ces écarts, il faut ajouter la perte d'efficacité du montage chirurgical secondaire à la distension gastrique liée aux troubles alimentaires compulsifs parfois retrouvés chez ces patients. La conséquence est une diminution de l'effet restrictif et un retard dans la sensation de satiété.

La chirurgie bariatrique entraîne une nette amélioration de la dysfonction métabolique. La dyslipidémie est résolue ou améliorée dans 75% des cas, l'hypertension artérielle dans 78,5% et le diabète est résolu chez 76,8% des patients (50). Pour le diabète de type 2, la chirurgie bariatrique est supérieure au traitement médical avec 42 à 76% de guérison, ou rémission de la maladie (52,53). Ces résultats concernent toutes les procédures chirurgicales. Pour le moment aucune étude n'a comparée de manière randomisée une chirurgie à une autre pour déterminer la supériorité d'une

intervention. La chirurgie bariatrique est par conséquent, quel que soit le type d'intervention, un traitement très efficace de l'insulinorésistance.

Par ailleurs, la chirurgie bariatrique présente des résultats impressionnants, puisqu'elle améliore la survie des patients obèses morbides (54). Elle protège des risques cardiovasculaires cette population fortement susceptible d'évènement cardiaque. De plus, la chirurgie bariatrique diminue le risque néoplasique à 10 ans chez la femme, avec un hazard ratio de 0,58 (55).

3. Effet hépatique de la chirurgie bariatrique

La stéatose :

La stéatose concerne plus de 80% des candidats à la chirurgie bariatrique, cette dernière est sévère (> 60% du foie) dans 27% des cas (12). La chirurgie bariatrique améliore la stéatose chez plus de 90% des patients à 1 an (56). Ce bénéfice histologique est durable jusque 5 ans après la chirurgie bariatrique (12). Les patients qui améliorent leur stéatose ont une diminution synchrone de leur insulinorésistance. A l'inverse les patients avec une insulinorésistance réfractaire ont deux fois plus de risque d'avoir une stéatose sévère à 1 an, comparés aux patients répondeurs (qui améliorent leur insulinorésistance)(12). Par conséquent, les causes impliquées dans l'évolution de la stéatose et de l'insulinorésistance sont intimement reliées. Les effets à long terme et le retentissement de l'échappement pondéral sont inconnus.

Les effets de la chirurgie bariatrique sur les lésions nécrotico-inflammatoires sont controversés. Une méta-analyse récente évaluant le retentissement spécifique de la chirurgie bariatrique sur la NASH n'a pas pu conclure à son efficacité du fait de l'hétérogénéité des études et du manque de données prospectives (56). Cependant, au cours d'une des études princeps menée sur 23 patients traités par anneau gastrique, les lésions nécrotico-inflammatoires et la ballonnisation hépatocytaire sont améliorées dans 80% des cas. Les lésions de fibrose dans cette étude diminuent également de manière significative (57). Les preuves physiopathologiques s'accumulent pour confirmer cette hypothèse. La chirurgie bariatrique agit sur les voies physiopathologiques de la stéatohépatite et réduit la production de cytokines inflammatoires comme l'IL8 et le MCP1 (58). Néanmoins, les données cliniques actuelles ne permettent pas de confirmer l'efficacité de la chirurgie sur les lésions inflammatoires de la NASH.

Les premières études sur la chirurgie bariatrique, au cours des années 80, rapportent après bypass jéjuno-iléal un pourcentage significatif de cirrhose allant de 7 à 10% (59) à 10 ans. Les interventions récentes ne semblent pas évoluer aussi fréquemment vers la cirrhose. Au contraire, la chirurgie bariatrique diminue la fibrogénèse avec moins de collagène alpha-1, TGF β 1, α -SMA (58). Les données cliniques sont actuellement insuffisantes pour confirmer avec certitude cette hypothèse.

- La chirurgie bariatrique améliore l'insulinorésistance et la stéatose.
- Les preuves de l'efficacité de la chirurgie sur les lésions inflammatoires sont insuffisantes. Quelques études cliniques et physiopathologiques sont prometteuses.
- Les données sur l'amélioration des lésions fibrosantes après chirurgie bariatrique sont contradictoires.

II. Hypothèse et objectifs de l'étude

La chirurgie bariatrique améliore significativement les lésions de stéatose de la stéatopathie dysmétabolique. L'efficacité de la chirurgie bariatrique sur la fibrose et les lésions nécrotico-inflammatoires de la stéatohépatite n'est pas démontrée.

III. Méthodes

A. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude prospective est de déterminer l'effet de la chirurgie bariatrique sur l'histologie hépatique, 1 et 5 ans après l'intervention, chez les patients obèses morbides avec une stéatopathie dysmétabolique sévère, définie par un score de NAS ≥ 3 et de préciser l'effet thérapeutique parmi ceux avec le plus de lésions inflammatoires (score NAS ≥ 5), correspondant aux patients avec une NASH.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- de déterminer les facteurs prédictifs de NAS ≥ 3 et de NAS ≥ 5 chez les patients obèses morbides candidats à la chirurgie bariatrique.

- de préciser l'évolution histologique et métabolique des patients entre l'intervention et la première année ainsi qu'entre 1 an et 5 ans après l'intervention.

B. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective monocentrique, menée au CHRU de Lille entre 1994 et 2011 au sein du service de chirurgie endocrinienne avec la collaboration des services d'anatomopathologie et d'hépatologie.

C. Méthodologie :

Les patients bénéficiaient à l'inclusion d'une évaluation préopératoire avec un examen clinique recueillant les antécédents (diabète, HTA, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil etc), la mesure du poids, de la taille, de l'IMC, de la pression artérielle systolique/diastolique, et le recueil de traitements en cours. Les patients bénéficiaient d'évaluation anesthésique systématique reportant le risque anesthésique selon l'ASA score (American Score of Anesthesiology). A ce bilan clinique s'associait un bilan biologique du métabolisme. Le bilan biologique qui comprenait une recherche de dyslipidémie (Triglycérides, Cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol), d'insulinorésistance (glycémie à jeun, insulïnémie, peptide C, index QUICKI), un bilan hépatique avec la mesure de la cytolyse et de la cholestase. Dans cette étude, l'évaluation de l'insulinorésistance était

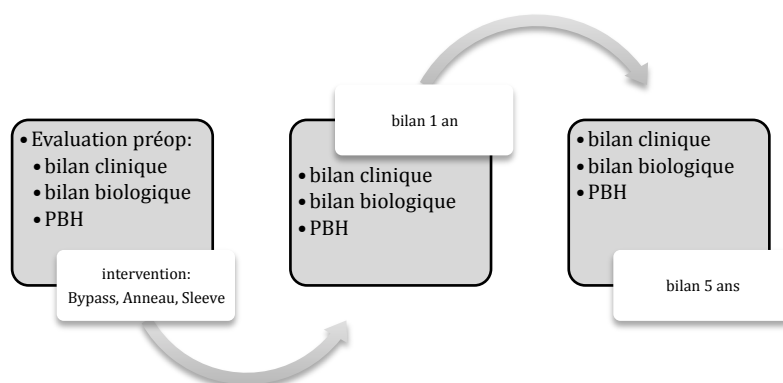
calculée à partir de l'index QUICKI au moyen de la formule : $1 / (\text{Log}(\text{glycémie à jeun}) + \text{Log}(\text{insulinémie}))$. L'index QUICKI est validé dans la littérature pour la recherche clinique au même titre que l'index HOMA.

Au décours de cette évaluation préopératoire, chaque patient décidait du type d'intervention (anneau, gastric bypass, sleeve gastrectomy).

Tous les patients bénéficiaient d'une évaluation histologique prospective (biopsie hépatique) au cours de l'intervention chirurgicale. Cette biopsie initialement chirurgicale (bistouri), a été remplacée progressivement par une biopsie à l'aiguille au cours de l'étude, permettant une meilleure évaluation anatomopathologique du tissu hépatique.

Les patients étaient convoqués à un an et à 5 ans de l'intervention pour une nouvelle évaluation clinique (Poids, Taille, IMC, tension artérielle, traitement en cours, etc) et biologique (bilan hépatique : TGO, TGP, GGT, PAL, TP, Bilirubine et bilan métabolique : glycémie à jeun, insulinémie, peptide C pour le calcul de l'index QUICKI et évaluation de la dyslipidémie). On réalisait une PBH pour les visites à 1 et 5 ans.

Schéma de l'étude



D. Population d'études et Flow Chart

1. Critères d'inclusion

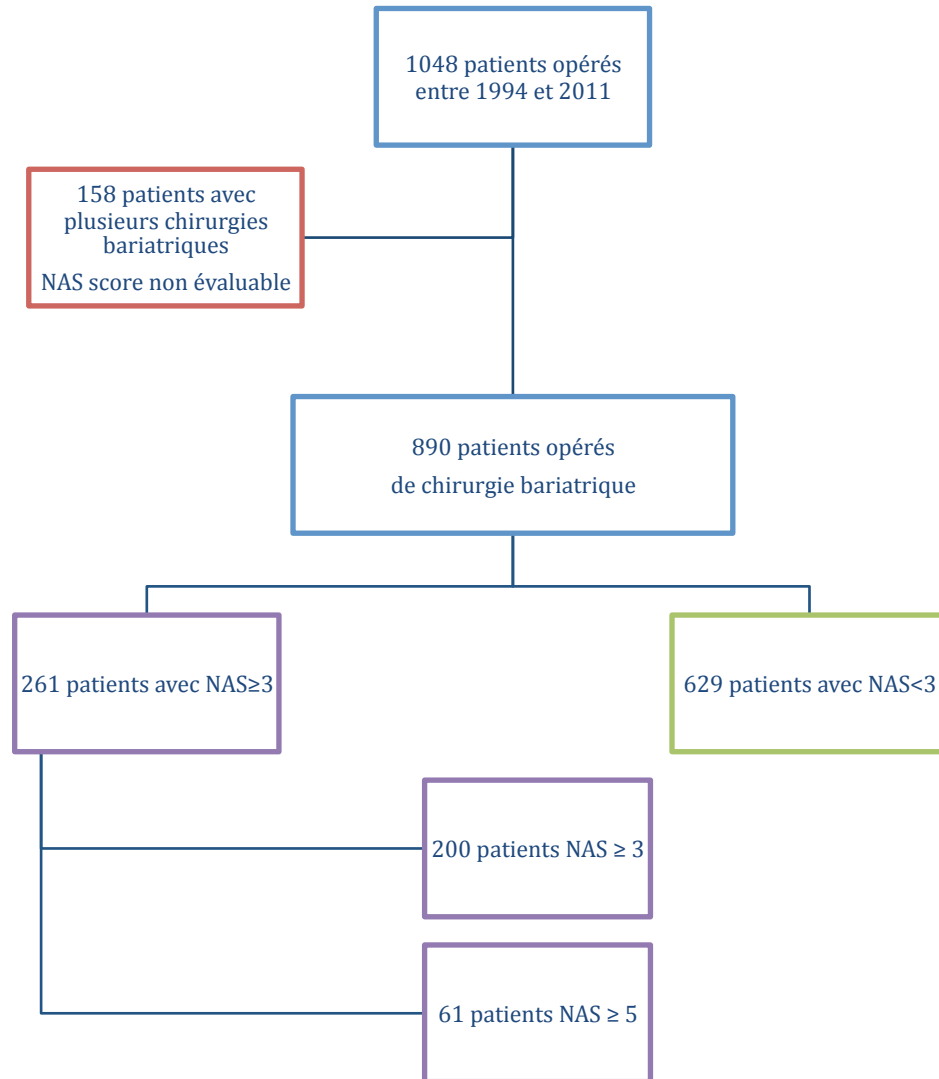
Tous les patients évalués ont consenti aux soins après avoir reçu une information éclairée. Les patients devaient être majeurs et indiqués pour la chirurgie bariatrique. Ils ont été opérés et suivis dans le centre hospitalier universitaire de Lille. Les inclusions se sont déroulées entre 1994 et 2011.

Les patients devaient avoir un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 35 kg/m² avec des comorbidités (diabète évolutif depuis plus de 5 ans ou une HTA) ou un IMC ≥ 40 kg/m².

2. Critères d'exclusion :

Les patients présentant une consommation excessive d'alcool, ou une dépendance à l'alcool étaient exclus car ne pouvaient pas prétendre à la chirurgie bariatrique. Tous les patients ayant bénéficié de plusieurs interventions de chirurgie bariatrique étaient exclus de l'analyse de l'étude. Les patients sans possibilité d'analyse de la PBH ou avec un NAS non calculable étaient également exclus. Les patients avec une cirrhose NASH n'étaient pas exclus de l'étude.

Flow Chart :



E. Analyse statistique

Les variables continues étaient exprimées en médiane avec leur déviation standard. La relation entre un score $NAS \geq 3$ et ses facteurs de risque était étudiée en analyse univariée, puis suivie d'une analyse multivariée avec une régression logistique. Les variables quantitatives discontinues paramétriques étaient analysées grâce au « t-test » de Student

et au test de Fischer et les non paramétriques grâce au test de Mann-Whitney. Un “paired t test” (Wilcoxon signed-rank test) était utilisé pour comparer l'évolution des valeurs, les mesures étant réalisées chez le même sujet à différentes périodes de temps (0, 1 an et 5 ans).

Les différences étaient considérées comme significatives pour des valeurs $\leq 0,05$. Les variables significatives pour l'analyse univariée à l'inclusion étaient utilisées pour l'analyse multivariée avec régression logistique. La variable de la régression logistique était un score NAS ≥ 5 . Les coefficients de régression étaient exprimés avec leur déviation standard et un intervalle de confiance de 95%.

IV. Résultats

A. Population de l'étude : Caractéristiques et analyse comparative des patients

1. Caractéristiques et comparaison des patients avec un score NAS ≥ 3 aux patients avec un score NAS < 3

Les patients opérés d'une chirurgie bariatrique ont tous bénéficié d'une biopsie hépatique au cours de l'intervention chirurgicale. Deux groupes de patients ont été comparés à partir du score NAS. Les patients avec un score NAS < 3 et les patients avec un NAS ≥ 3 . Les patients avec un NAS < 3 n'ont pas de stéatohépatite et les patients NAS ≥ 3 sont susceptibles de présenter une stéatohépatite. L'ensemble des caractéristiques est résumé dans le tableau 1 ci dessous.

La comparaison de ces deux groupes souligne qu'il n'existe pas de différence significative en termes d'IMC. L'IMC, tout comme le poids n'interviennent pas dans la gravité histologique des patients. A l'inverse les patients, avec une sévérité histologique plus importante (soit plus de stéatose ou plus de lésions inflammatoires), sont significativement plus âgés (43 vs 40 ans $p < 0.005$). De même si on considère le retentissement hépatique, les patients avec un NAS ≥ 3 , ont des transaminases) et des GGT plus élevées (31 vs 42 ; $p < 0.005$, 41 vs 56 ; $p < 0.005$ respectivement).

Le profil métabolique des deux groupes diffère avec plus de dyslipidémie et d'insulinorésistance chez les patients avec un NAS ≥ 3 . La

dyslipidémie : HDL cholestérol 1,27 vs 1,16 mmol/l ($p < 0.005$), triglycérides 1,5 vs 2,1 g/l ($p < 0.005$), sans changement pour le cholestérol total (5 vs 5 mmol/l). L'insulinorésistance mesurée par l'index QUICKI est plus importante chez les patients avec un NAS ≥ 3 avec un index à 3,1 vs 3,3 ($p < 0,005$).

Tableau 1 : descriptif des caractéristiques cliniques et biologiques des patients NAS < 3 et NAS ≥ 3 à l'inclusion.

Caractéristiques	NAS < 3 N= 629	NAS ≥ 3 N= 261	p
Age	40.3±0.43	43.2±0.67	0.0006
IMC (kg/m ²)	48.2±0.38	47.5±0.59	ns
TP (%)	95.2±0.31	96.3±0.62	ns
ALAT (UI/l)	31±1.76	42.6±2.76	< 0.0001
Bilirubine Totale (mmol/l)	15.4±1	18.5±1.6	ns
HDL cholestérol (mmol/l)	1.27±0.01	1.16±0.02	< 0.0001
Cholestérol Total (g/l)	5.04±0.04	5.02±0.06	ns
TG (g/l)	1.5±0.04	2.1±0.07	< 0.0001
GGT (UI/l)	41.7±2.19	55.9±3.5	< 0.0001
Glucose (mmol/l)	5.8±0.1	7.2±0.16	< 0.0001
Insuline (UI/l)	20.6±2.71	28.4±4.26	< 0.0001
IR (1/QUICKI)	3.1±0.02	3.3±0.03	< 0.0001

Par définition, les deux groupes possèdent des différences histologiques significatives, le NAS étant un score histologique. Les valeurs

pour chaque entité du NAS ainsi que la fibrose sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques des patients NAS < 3 et NAS ≥ 3 à l'inclusion

Caractéristiques histologiques	NAS < 3 N= 629	NAS ≥ 3 N= 261	p
NAS	1,1±0.03	3,8±0.05	<0.0001
Fibrose (Metavir)	0.3±0.03	0.8±0.05	< 0.0001
Ballonisation	0.02±0.02	0.6±0.02	< 0.0001
Inflammation	0.1±0.02	0.8±0.03	< 0.0001
Stéatose	21 %±0.74	61 %±1.14	< 0.0001

Les résultats histologiques montrent que les patients avec un NAS < 3 ont essentiellement des lésions de stéatose. La ballonisation et les foyers inflammatoires sont rares. La fibrose est nulle chez les NAS < 3. En moyenne, il s'agit de patients avec une stéatose modérée à 21%. Les patients avec un NAS ≥ 3 ont essentiellement une stéatose sévère avec 61% de stéatose. Cette différence est statistiquement significative (21 vs 61% ; p < 0,0001). Dans le groupe NAS ≥ 3, la ballonisation et l'inflammation sont plus fréquentes 0,6 vs 0,02 (p < 0,0001) et 0,8 vs 0,1 (p < 0,0001) respectivement. La fibrose est également plus élevée témoignant d'une pathologie plus

agressive que pour les patients avec un NAS < 3. Néanmoins ces patients n'ont que très peu de stéatohépatite.

2. Caractéristiques et comparaison des patients NAS ≥ 3 aux patients NAS ≥ 5

La comparaison entre les patients NAS ≥ 3 et NAS ≥ 5 permet d'apprécier les caractéristiques cliniques, biologiques et métaboliques des patients avec les lésions hépatiques les plus sévères, c'est-à-dire ceux avec un stéatohépatite et de les comparer à ceux avec moins de lésions et qui ne sont pas atteints de NASH.

Les résultats montrent que les patients les plus sévères, les plus inflammatoires dans notre cohorte, ne sont pas plus âgés et ne présentent pas de différence en IMC. De manière surprenante, l'IMC et par extension le poids ne semble pas intervenir dans la gravité de la stéatopathie dysmétabolique. De plus la dyslipidémie qui diffère entre les patients NAS ≥ 3 et NAS < 3, est similaire entre les patients avec un NAS intermédiaire (≥ 3 et < 5) et ceux avec un NAS ≥ 5 : TG 2,1 vs 2,1 ($p > 0.05$), HDL cholestérol 1,2 vs 1,1 (ns), cholestérol total 4,8 vs 5,1 (ns).

Les patients NAS ≥ 5 ont une insulino-résistance plus marquée que les autres. L'index QUICKI est calculé à 3,2 vs 3,6 ($p < 0,005$), la glycémie à jeun est significativement plus élevée 6,8 vs 8,5 mmol/l ($p < 0,005$) tout comme l'insulinémie 18 vs 60 UI/L ($p < 0,001$).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients NAS ≥ 3 et NAS ≥ 5 .

Caractéristiques	NAS ≥ 3 N = 200	NAS ≥ 5 N= 61	P
Age	42.7 \pm 0.78	44.9 \pm 1.49	Ns
IMC (kg/m ²)	47.2 \pm 0.63	48.6 \pm 1.14	Ns
TP (%)	96.5 \pm 0.63	95.7 \pm 1.13	Ns
ALAT (IU/l)	39 \pm 1.62	53.8 \pm 2.9	< 0.0001
Bilirubine Totale (mmol/l)	13.5 \pm 1.56	21.4 \pm 2.77	0.04
HDL cholestérol (mmol/l)	1.2 \pm 0.02	1.1 \pm 0.04	Ns
Cholestérol Total (g/l)	4.8 \pm 0.12	5.1 \pm 0.07	Ns
TG (g/l)	2.1 \pm 0.11	2.1 \pm 0.19	Ns
GGT (UI/l)	47.2 \pm 4.19	82.9 \pm 7.37	<0.0001
Glucose (mmol/l)	6.8 \pm 0.23	8.5 \pm 0.43	0.005
Insuline (UI/l)	18 \pm 5.27	60.4 \pm 9.24	0.001
IR (1/QUICKI)	3.2 \pm 0.03	3.6 \pm 0.05	< 0.005

Les caractéristiques histologiques à l'inclusion montrent que les patients avec un NAS intermédiaire (≥ 3 et < 5) ont une atteinte histologique différente des patients NAS ≥ 5 . En effet, les patients avec une NAS intermédiaire ont essentiellement des lésions de stéatose très sévères, avec quelques rares lésions inflammatoires ou de ballonnisation. Alors que les patients NAS ≥ 5 ont une stéatose identique aux patients avec un NAS intermédiaire, 62 vs 67% ($p > 0,05$), ils présentent significativement plus de lésions de ballonnisation 0,3 vs 1,4 ($p < 0,005$) et d'inflammation 0,6 vs 1,5 ($p <$

0, 005.) Par conséquent, le retentissement hépatique est plus important avec un risque de progression vers la fibrose plus élevée chez les patients avec un NAS ≥ 5 . La fibrose mesurée sur l'échelle METAVIR, est en médiane à 0,5 vs 1,6 ($p < 0,005$) respectivement chez les patients NAS intermédiaires et les NAS ≥ 5 .

Il existe bien trois types d'atteintes résumées par :

- NAS < 3 : stéatose modérée
- NAS entre 3 et 5 : stéatose sévère (supérieure à 60%)
- NAS ≥ 5 : stéatose avec atteinte inflammatoire (stéatohépatite).

Tableau 4: caractéristiques histologiques des patients avec un NAS intermédiaire (≥ 3 et < 5) et les patients avec un NAS ≥ 5 .

Caractéristiques	NAS ≥ 3 N = 200	NAS ≥ 5 N= 61	p
NAS	3.3 \pm 0.04	5.5 \pm 0.07	<0.00001
Stéatose	62.15 \pm 1.45	66.9 \pm 2.62	ns
Ballonisation	0.3 \pm 0.04	1.4 \pm 0.07	< 0.005
Inflammation	0.6 \pm 0.04	1.5 \pm 0.07	< 0.005
Fibrose (METAVIR)	0.5 \pm 0.06	1.6 \pm 0.1	< 0.005

B. Facteurs prédictifs de NASH

1. Facteurs prédictifs de NAS ≥ 3 (NASH probable), analyse multivariée :

Un des objectifs de cette étude est de définir les facteurs prédictifs de stéatopathie dysmétabolique sévère chez les patients candidats à la chirurgie bariatrique. En analyse multivariée, les patients avec un NAS ≥ 3 ont significativement plus de dyslipidémie (TG et HDL cholestérol), et des transaminases plus élevées. Les patients sont également plus âgés. Néanmoins le facteur prédominant reste l'insulinorésistance, avec un odds ratio à 2,67 ($p = 0,00004$).

	odds ratio	IC 95%	p
Age	1.02	(1.005; 1.04)	0.012
HDL cholestérol	0.45	(0.24; 0.84)	0.01
GGT	0.99	(0.99; 1.001)	ns (0.32)
Insulino-résistance	2.67	(1.65; 4.33)	0.00004
TG	1.36	(1.14; 1.36)	0.0002
ASAT	1.01	(1.0003; 1.014)	0.014

2. Facteurs prédictifs de NAS \geq 5 (NASH certaine), analyse multivariée :

Les facteurs prédictifs après régression logistique sont des GGT augmentées et une insulino-résistance élevée. Les transaminases et la bilirubine ne sont pas des facteurs prédictifs.

	odds ratio	IC 95%	p
Bilirubine direct	1.38	(0.61; 3,092)	ns (0.4)
GGT	1.015	(1.004; 1.02)	0.003
Insulino-résistance	13.67	(3.4; 54.7)	0.00004
ASAT	1.015	(0.99; 1.03)	ns (0.7)

C. Effet histologique hépatique et métabolique de la chirurgie bariatrique.

1. Evolution des patients avec un NAS \geq 3

a/ Un an après la chirurgie

Le but principal de cette étude est de déterminer l'effet de la chirurgie bariatrique chez les patients avec les atteintes histologiques les plus sévères définies par un NAS \geq 3. L'ensemble des valeurs est résumé dans le tableau 5 et sur l'histogramme 1. Un an après la chirurgie bariatrique, il existe une

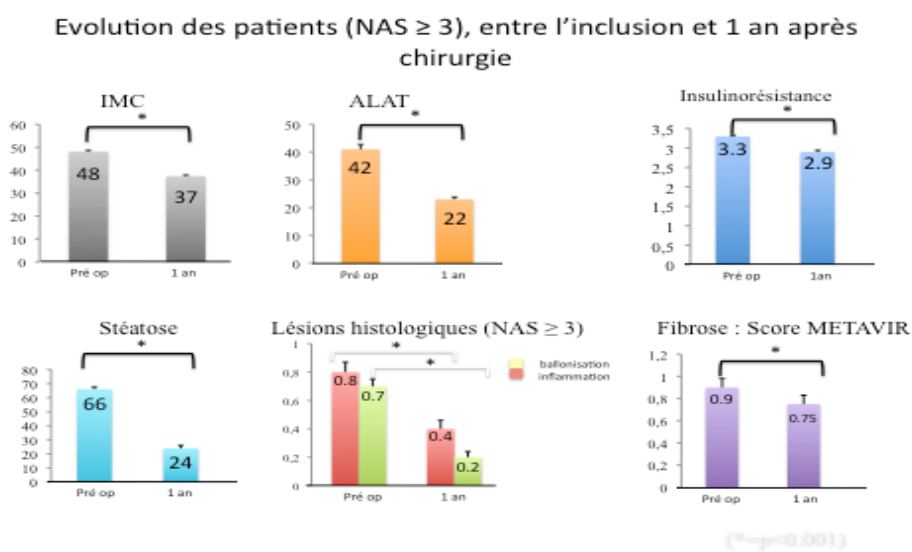
nette amélioration métabolique chez les patients avec une réduction de la dyslipidémie, HDL cholestérol de 1,16 à 1,32 mmol/l ($p < 0,0001$), cholestérol total de 5,1 à 4,8 mmol/l ($p < 0,001$) et les TG 2,18 à 1,48 g/L ($p < 0,0001$). Sur le plan hépatique il existe une amélioration et normalisation des GGT (55 à 32 UI/l) et des ASAT (42 à 29 UI/l). La chirurgie bariatrique réduit l'insulinorésistance, paramètre essentiel dans la physiopathologie de la stéatopathie dysmétabolique. La glycémie à jeun passe de 7,4 mmol/l à 5,5 mmol/l ($p < 0,0001$) à 1 an. L'insulinémie s'améliore également de 30 à 17 UI/l ($p = 0,02$). L'index QUICKI est par conséquent significativement amélioré avec une valeur de 3,3 à l'inclusion et à 2,9 un an après la chirurgie.

Histologiquement, la chirurgie bariatrique améliore significativement la stéatose de 66% à 24% ($p < 0,001$). A un an, les lésions nécrotico-inflammatoires sont réduites de 0,8 à 0,4 $p < 0,001$ et la ballonnisation hépatocytaire diminue de 0,7 à 0,2 $p < 0,001$. La fibrose qui correspond au retentissement de l'inflammation hépatique est également améliorée de 0,9 à 0,75 ($p < 0,001$).

Tableau 5 : Evolution des valeurs biologiques et métaboliques des patients avec NAS ≥ 3 , 1 an après la chirurgie bariatrique

Caractéristiques	Avant la chirurgie	1 an	p
HDL cholestérol	1.16 \pm 0.02	1.32 \pm 0.03	< 0.0001
Cholestérol Total	5.1 \pm 0.07	4.8 \pm 0.08	<0.001
TG	2.18 \pm 0.12	1.48 \pm 0.06	< 0.0001
GGT	55 \pm 3.24	32 \pm 2.2	< 0.0001
Glycémie à jeun	7.4 \pm 0.25	5.5 \pm 0.12	< 0.0001
HbA1c	7.02 \pm 0.13	5.9 \pm 0.07	< 0.0001
Insuline	30.3 \pm 6.25	16.9 \pm 6.14	0.02

Histogramme 1 : Evolution des patients NAS ≥ 3 , un an après la chirurgie.



b/ Entre un et cinq ans de la chirurgie

L'évolution entre 1 et 5 ans est essentielle, puisqu'elle détermine si l'amélioration observée se poursuit ou se conserve au cours du temps. Les valeurs sont résumées dans le tableau 6 et l'histogramme 2. Une aggravation des paramètres métaboliques est possible compte tenu du risque d'échappement pondéral de certains sujets. Néanmoins l'IMC est globalement inchangé entre 1 et 5 ans, avec une IMC à 39 vs 38 ($p>0,05$) respectivement à 1 et 5 ans.

Sur le plan métabolique, il n'existe pas d'aggravation significative de la dyslipidémie avec un HDL cholestérol stable de 1,3 à 1,4 mmol/l, un cholestérol total de 4,9 à 4,9 mmol/l et TG de 1,59 et 1,54 g/l ($p>0,05$ pour toutes les valeurs précédentes). On note également la stabilité de la biologie hépatique sans modification significative des GGT de 33 à 46 UI/L et des transaminases de 24 à 30 UI/L.

L'insulinorésistance n'est pas modifiée significativement avec un index QUICKI stable (2,9 à 3 $p>0,05$) entre 1 et 5 ans. Néanmoins la glycémie à jeun augmente significativement de 5,41 à 5,97 mmol/l.

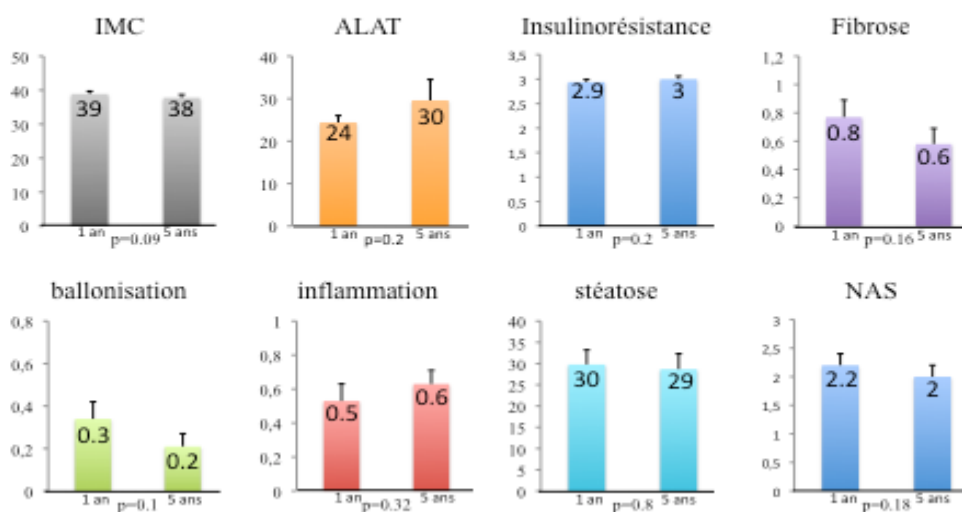
Histologiquement, les patients conservent l'amélioration obtenue 1 an après la chirurgie. La stéatose n'est pas modifiée (29 à 30% ; $p> 0,05$), l'inflammation ne change pas avec des valeurs médianes de 0,5 à 0,6 ($p>0,05$), et la ballonisation de 0,3 à 0,2 ($p>0,05$). La fibrose ne s'aggrave pas (0,8 à 0,6 ; $p>0,05$).

Tableau 6 : Evolution métabolique des patients NAS ≥ 3, entre 1 et 5 ans.

Caractéristiques	1 an	5 ans	P
HDL cholestérol	1.3±0.05	1.4±0.06	Ns
Cholestérol Total	4.9±0.14	4.9±0.13	Ns
TG	1.59±0.11	1.54±0.14	Ns
GGT	35.3±2.9	46±8.3	Ns
Glycémie à jeun	5.41±0.21	5.97±0.29	0.001
HbA1c	5.8±0.13	6.13	Ns
Insuline	12.3±1.34	18.2±5.65	Ns

Histogramme 2 : Evolution des valeurs cliniques, biologiques et histologiques des patients NAS ≥ 3 entre 1 et 5 ans après la chirurgie bariatrique.

Evolution des patients NAS ≥ 3 entre 1 et 5 ans après chirurgie bariatrique



2. Evolution des patients avec un NAS \geq 5

a/ Un an après la chirurgie

Quel est l'effet de la chirurgie bariatrique chez les patients NAS \geq 5, qui sont à haut risque d'évolution vers la fibrose et la cirrhose? Pour répondre à cette question, cette étude se focalise sur l'évolution de ces patients, qui représente un véritable enjeu thérapeutique.

Un an après la chirurgie bariatrique, les sujets ont maigri avec une amélioration significative de leur IMC de 49 à 37 kg/m². Les paramètres métaboliques (résumés dans le tableau 7) se sont améliorés. La dyslipidémie diminue, les patients ont moins de TG (2,2 à 1,6 g/L ; p < 0,0005) et plus d'HDL cholestérol de 1,1 à 1,3 mmol/l (p < 0,005). Le cholestérol total est inchangé chez ces patients.

La biologie hépatique s'est améliorée, à un an, avec une normalisation des ASAT de 54 à 25 UI/L (p < 0,005) et des GGT (80 à 38 UI/L, p < 0,001).

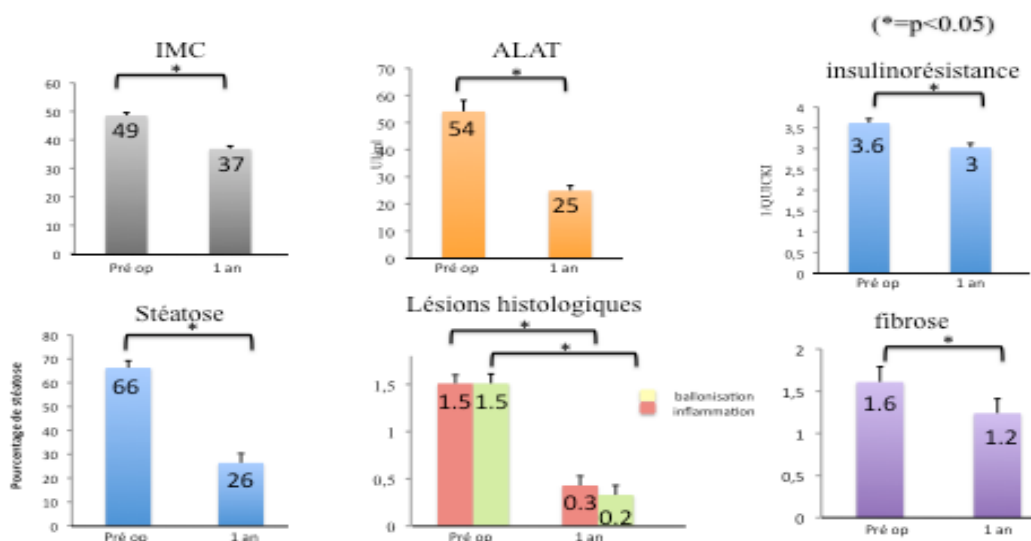
L'analyse anatomopathologique des patients montre une diminution significative de l'ensemble des composantes histologiques de la maladie avec moins de stéatose de (66 à 26% ; p < 0,005), moins de foyer nécrotico-inflammatoire (1,5 à 0,2 ; p < 0,005) et moins de ballonnisation hépatocytaire (1,5 à 0,3 ; p < 0,005). De même, la chirurgie bariatrique réduit significativement la fibrose (1,6 à 1,2; p < 0,005).

Tableau 8 : Evolution des paramètres biologiques et métaboliques un an après l'intervention chirurgicale chez les patients avec NAS ≥ 5 .

Caractéristiques	Avant chirurgie	1 an	P
HDL cholestérol	1.1 \pm 0.05	1.3 \pm 0.47	<0.005
Cholestérol Total	4.8 \pm 0.2	4.7 \pm 0.18	Ns
TG	2.2 \pm 0.2	1.6 \pm 0.13	<0.0005
GGT	80.3 \pm 9.71	38.3 \pm 6.4	<0.0001
Glycémie à jeun	8.6 \pm 0.53	5.8 \pm 0.31	<0.0001
HbA1c	7.9 \pm 0.31	6.1 \pm 0.17	<0.0001
Insuline	71.6 \pm 26.07	42.5 \pm 26.51	<0.0001

Histogramme 4 : évolution des patients NAS ≥ 5 , 1 an après l'inclusion.

Evolution des patients NAS ≥ 5 entre l'inclusion et 1 an après la chirurgie.



b/ Entre un et cinq ans de la chirurgie

Le risque de récurrence ou d'aggravation des lésions n'est pas négligeable. Le suivi évolutif entre 1 et 5 ans des patients les plus graves permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique dans le temps. L'évolution à 5 ans est également essentielle notamment pour s'assurer qu'il n'existe pas de fibrose.

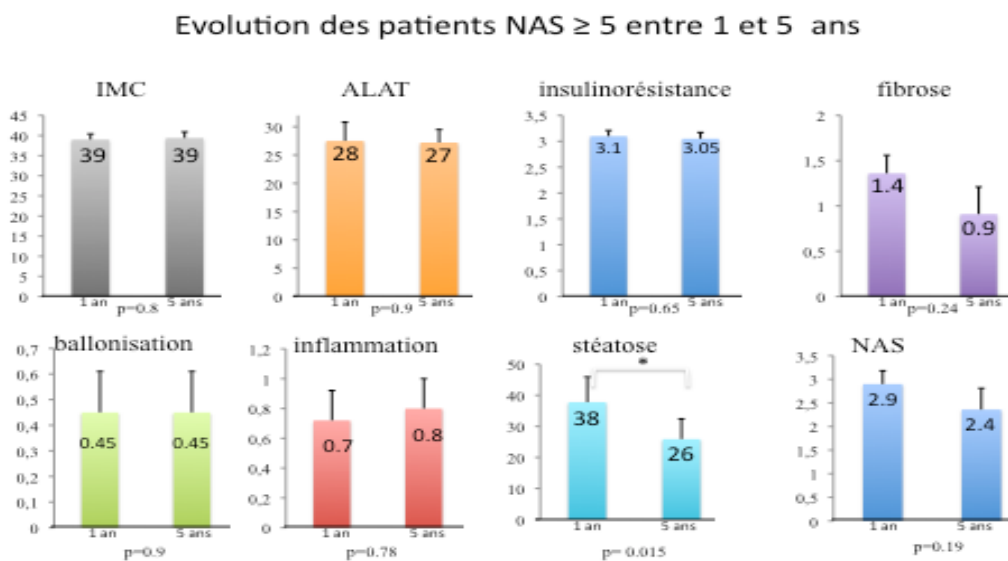
Entre 1 an et 5 ans l'IMC est stable à 39 kg/m². Malgré la perte de poids, les patients restent obèses. Le bénéfice métabolique et biologique obtenu à un an est maintenu avec des valeurs d'ALAT stables (28 à 27 UI/L ; $p > 0,05$), les GGT sont significativement inchangées (32 à 46 UI/L ; $p > 0,05$). L'insulinorésistance, calculée à partir de l'index QUICKI n'est pas modifiée (3,1 vs 3,05 $p > 0,05$). La dyslipidémie ne s'aggrave pas entre 1 et 5 ans sur le TG, HDL cholestérol et le cholestérol total. Néanmoins on note une augmentation significative de la glycémie à jeun de 5,7 à 6,8 mmol/l.

Histologiquement, le NAS n'est pas modifié, les lésions nécrotico-inflammatoires ne sont pas identiques de même que la ballonisation. La NASH ne s'aggrave plus entre 1 et 5 ans. Toutefois, La stéatose s'améliore encore entre 1 et 5 ans, passant de 38 à 26% ($p = 0,015$).

Tableau 9 : Evolution des caractéristiques métaboliques des patients avec un NAS ≥ 5 entre 1 et 5 ans après la chirurgie bariatrique.

Caractéristiques	1 an	5 ans	p
HDL cholestérol	1.27 \pm 0.11	1.1 \pm 0.07	ns
Cholestérol Total	4.9 \pm 0.47	5.13 \pm 0.39	ns
TG	1.4 \pm 0.2	1.6 \pm 0.16	ns
GGT	32.5 \pm 4.45	46.4 \pm 10.7	ns
Glycémie à jeun	5.7 \pm 0.6	6.8 \pm 0.83	0.02
HbA1c	6.05 \pm 0.46	6.64 \pm 0.49	ns
insuline	18.2 \pm 4.84	13.82 \pm 3.97	ns

Histogramme 4 : Evolution clinique, biologique et histologique des patients avec un NAS ≥ 5 , entre 1 et 5 ans après la chirurgie bariatrique.



V. Discussion :

A. Utilisation du NAS score

L'utilisation du NAS comme critère de jugement et de sélection initial est discutable. En effet, le score NAS n'est pas un score diagnostique. Néanmoins, il permet de classer la cohorte des patients opérés et de suivre leur évolution. L'objectif principal de cette analyse était de déterminer l'évolutivité des patients avec des lésions inflammatoires. Considérant les caractéristiques de chaque groupe, $NAS < 3$, $NAS \geq 3$ et $NAS \geq 5$: le groupe avec un $NAS < 3$ présente en moyenne très peu de lésions avec une stéatose isolée modérée, le groupe avec un NAS intermédiaire (≥ 3 et < 5) a une stéatose sévère avec très peu d'inflammation ou de fibrose. Le dernier groupe ($NAS \geq 5$) possède une stéatose sévère associée à plus de lésions inflammatoires et plus de fibrose que les deux autres groupes. On distingue ainsi trois spectres différents des stéatopathies dysmétaboliques : faible stéatose, stéatose sévère et stéatose avec des lésions inflammatoires. Ce dernier groupe ($NAS \geq 5$) contient des patients atteints de stéatohépatite. Les données de la littérature montrent que 86% des patients avec un $NAS \geq 5$ ont une stéatohépatite, et qu'un score de $NAS \geq 5$ est associé à la présence d'une NASH (2,3).

Différencier ces groupes, grâce à l'utilisation du NAS, dès l'intervention permet de suivre dans le temps l'évolution de chaque type de lésions anatomopathologiques dans chacun des groupes après la chirurgie (3).

B. Facteurs prédictifs de NAS ≥ 3 et NAS ≥ 5

L'analyse des facteurs de risques cliniques et biologiques associés à une stéatopathie sévère permet de mieux sélectionner les patients susceptibles d'investigations hépatiques complémentaires, que ce soit par la réalisation de tests non invasifs (Fibrotest, Nashtest, Steatotest) (15) ou la réalisation d'une biopsie hépatique. L'identification de ces facteurs de risque permettrait potentiellement d'élargir les indications de chirurgie bariatrique. Dans notre étude, les facteurs associés à la présence d'un NAS ≥ 3 chez les candidats à la chirurgie bariatrique sont : un âge élevé, une insulino-résistance importante, des transaminases et des GGT augmentées et la présence d'une hypercholestérolémie.

L'âge est un facteur de risque de fibrose fréquemment retrouvé dans la littérature. Nos résultats confirment ces données. Les transaminases sont également connues pour être augmentées au cours de la NASH, mais parmi les patients avec une cytolysse seulement 32% d'entre eux ont une stéatohépatite (6). L'insulino-résistance est associée à la présence de la stéatose (12) ; nos résultats montrent qu'elle est également associée à la présence de lésions nécrotico-inflammatoires et par conséquent à la stéatohépatite. Ces résultats sont récemment corroborés par le fait que le

diabète a été démontré comme un facteur de risque indépendant de NASH (Odds Ratio : 1,51) et de fibrose (Odds Ratio : 1,49) (60).

Lorsque l'on compare les patients $NAS \geq 3$ avec les $NAS \geq 5$, il n'existe pas de différence en terme de cytolysse, de BMI et d'âge. Par contre les patients avec un $NAS \geq 5$ ont une insulino-résistance plus marquée et des GGT augmentées. L'insulino-résistance est à nouveau mise en avant comme facteur essentiel au cours des stéatopathies dysmétaboliques et de la NASH.

C. Effet de la chirurgie bariatrique :

1. Le métabolisme

La chirurgie bariatrique améliore la dysfonction métabolique, l'insulino-résistance et le diabète de type 2. La chirurgie est supérieure au traitement médical et conduit à la guérison du diabète (52,53). Sur le plan métabolique, la chirurgie bariatrique diminue le poids de manière significative (IMC de 48 à 37 kg/m²) à 1 an de l'intervention. Cette amélioration pondérale s'accompagne d'une diminution de la dyslipidémie et d'une amélioration de l'insulino-résistance. Chez l'ensemble des patients (groupe $NAS \geq 3$ et/ou groupe NASH ($NAS \geq 5$)) l'amélioration métabolique survient essentiellement dans la première année suivant l'intervention. Entre 1 et 5 ans les patients conservent le bénéfice obtenu durant la première année, sans aggravation significative. Néanmoins, les patients présentent une augmentation significative de leur glycémie entre 1 et 5 ans, qui peut être associée à un échappement pondéral. L'échappement pondéral est moindre en cas de suivi

et d'accompagnement nutritionnel au décours de la chirurgie bariatrique (51).
Le devenir à plus de 5 ans de la chirurgie bariatrique doit être analysé.

Les patients normalisent leur cytolysé et leur GGT à 1 an dans cette étude. L'augmentation des GGT et de la cytolysé au cours de la stéatohépatite a déjà été publiée. Néanmoins la normalisation postopératoire des GGT associée à l'amélioration de la NASH, retrouvée dans notre étude à 1 an, confirme une étude antérieure où la normalisation des GGT était prédictive de l'amélioration histologique et biologique des patients avec une NASH (après anneau gastrique) (61).

2. Les caractéristiques histologiques de la NASH

La stéatose est améliorée par la chirurgie bariatrique. Cette donnée est bien connue (56) et l'amélioration histologique de la stéatose est liée à l'amélioration de l'insuliorésistance. En effet, les patients métaboliquement non-répondeurs, avec une insuliorésistance non améliorée par l'intervention ont deux fois plus de risque de présenter une stéatose sévère à 1 an (12).

L'effet de la chirurgie bariatrique sur les lésions inflammatoires de la NASH (ballonisation et l'infiltrât nécrotico-inflammatoire) est plus controversé. Des études menées sur de petits effectifs ont rapporté une réelle efficacité sur la ballonisation (57). Mais l'hétérogénéité des études et les effectifs trop faible n'ont pas permis de confirmer ces résultats. Notre étude, sur un effectif plus conséquent, confirme donc que la réduction pondérale, grâce à la chirurgie

bariatrique, améliore les lésions inflammatoires et la ballonnisation des patients obèses avec une stéatopathie dysmétabolique sévère ou une NASH. Cette amélioration survient durant la première année après la chirurgie et se maintient entre 1 et 5 ans. Cette étude est actuellement la plus grande cohorte prospective concernant les effets hépatiques de la chirurgie bariatrique sur la NASH, et la stéatopathie dysmétabolique sévère.

Les études sur les effets hépatiques de la chirurgie bariatrique ont lancé la controverse sur les risques d'aggravation à 10 ans de la fibrose avec notamment 7 à 10% de cirrhoses secondaires au bypass jéjuno-iléal (59). A l'opposé, d'autres études sur de petits effectifs ont démontré une amélioration initiale de la fibrose (57,58). Il a également été montré que le gastric bypass diminue la fibrogénèse en diminuant la synthèse du collagène 1 alpha, du TGF-1, de SMA et des inhibiteurs des métalloprotéases. La chirurgie diminue également l'inflammation en réduisant l'expression de l'IL8 et du MCP-1 (58). Cette étude confirme qu'il existe une amélioration significative de la fibrose à 1 an, sans aggravation à 5 ans. La précédente étude réalisée dans le même centre avait montré que la fibrose était aggravée par la chirurgie à 5 ans. Néanmoins cette altération histologique n'était que statistique, sans valeur clinique avec une aggravation 0,27 à 0,36 en médiane ($p < 0,05$). Il s'agissait de patients avec très peu de fibrose à l'inclusion. Dans ce travail, la population d'étude $NAS \geq 3$ ou $NAS \geq 5$ présente une fibrose plus sévère. La capacité d'amélioration de la fibrose est alors plus aisément analysable qu'au sein d'une population sans fibrose. Néanmoins, il faut rester prudent sur ces résultats puisqu'il s'agit de résultats précoces à 1 et 5 ans. Des analyses à

plus long terme, c'est-à-dire à 10 ans permettront de comparer le risque d'aggravation de la fibrose, d'autant plus que l'échappement pondéral est très fréquent 5 ans après la chirurgie, puisqu'il peut toucher jusqu'à 84,8% des patients opérés (51). Avec la reprise pondérale les patients sont potentiellement plus à risque d'aggraver leur stéatohépatite et par conséquent leur fibrose.

VI. Perspectives :

A. La chirurgie bariatrique pour traiter la NASH ?

Cette étude montre que la chirurgie bariatrique améliore les lésions de stéatohépatite chez les patients obèses candidats à la chirurgie bariatrique. Néanmoins, pour démontrer de manière définitive l'efficacité de la chirurgie bariatrique sur la NASH, il faudrait mener une étude randomisée qui compare la chirurgie bariatrique au traitement médical de la NASH. La population étudiée serait exclusivement des patients avec une stéatohépatite, pour ne pas avoir de biais de sélection ou faire des analyses de sous-groupes. Les critères d'inclusion seraient la présence anatomopathologique d'une NASH. L'IMC d'inclusion pourrait être discutée. La chirurgie bariatrique est indiquée chez des patients avec des IMC ≥ 35 kg/m², mais ces critères pourraient être étendus à tous les obèses avec un IMC ≥ 30 kg/m² selon le principe qu'il s'agit d'un traitement efficace pour prévenir les événements cardiovasculaires au sein d'une population à risque que ce soit pour un IMC ≥ 30 ou à 35 kg/m².

B. La chirurgie bariatrique et la cirrhose

Les résultats encourageants sur la diminution de la fibrose après chirurgie bariatrique permettent d'envisager des traitements chirurgicaux pour les patients obèses morbides avec une cirrhose. En effet, La cirrhose NASH chez le patient obèse morbide est actuellement une véritable impasse thérapeutique. L'obésité morbide limite l'accès aux traitements chirurgicaux (hépatectomie, transplantation hépatique) des complications de la cirrhose (insuffisance hépatocellulaire, CHC). Ces patients ont en effet plus de complications per et postopératoire, et leur IMC limite le nombre de greffons qui pourrait leur être alloué. De plus, les résultats de la transplantation dans la NASH sont très discutés même si la survie semble identique à celle des autres indications de transplantation. En effet, le pronostic post transplantation est altéré chez les patients de plus de 60 ans, diabétiques et obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (62). Ces facteurs sont tous systématiquement présents chez les obèses morbides avec une cirrhose. De plus, le risque de récurrence de la NASH n'est pas nul et touche 25% des patients à 18 mois, même s'il semble que la récurrence de la NASH n'impacte pas la survie des greffons à 3 ans (63). Actuellement dans l'expérience du centre de transplantation de Lille, (plus de 600 transplantations hépatiques), aucun patient avec un $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ n'a pu être transplanté. Seule une stratégie séquentielle, avec une réduction pondérale préalable permettrait à ces patients d'accéder à la transplantation. La chirurgie bariatrique semble être une option intéressante.

Actuellement la cirrhose est une contre-indication de la chirurgie bariatrique. Les résultats de la base de données américaine (UNOS) de la chirurgie bariatrique chez les patients avec une cirrhose rapportent une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité postopératoire. La mortalité de la chirurgie bariatrique atteint 0,3% pour les patients sans cirrhose, alors qu'elle est de 0,9% pour les patients avec une cirrhose compensée et de 17% pour ceux avec une pathologie décompensée (64). La morbidité et la mortalité opératoire des patients avec une maladie du foie décompensée contre-indiquent éthiquement la faisabilité de la chirurgie bariatrique chez ces patients.

Pourtant cette attitude pourrait être discutée après une évaluation hépatologique exhaustive (mesure du gradient trans-hépatique, bilan morphologique des voies de dérivation, indication de shunt porto-cave préalable à la chirurgie, évaluation de l'insuffisance hépatocellulaire, etc). Elle permettrait de rendre des patients éligibles à un traitement curatif en cas de survenue de complication de la cirrhose. En effet, dans notre expérience, chez des patients parfaitement compensés, la présence d'une cirrhose augmente la durée de l'intervention chirurgicale, la fréquence des complications (27% vs 15%) postopératoires à 30 jours et tend à allonger la durée de séjour (2,5 j vs 2, p= 0,1).

C. Chirurgie bariatrique et transplantation hépatique

La transplantation hépatique est responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire et rénal du fait de la prescription de médicament

immunosuppresseurs diabétogènes, comme les corticoïdes, le tacrolimus ou l'everolimus.

La chirurgie bariatrique a une place potentielle dans cette indication. Elle pourrait être réalisée au cours de la transplantation hépatique et ainsi prévenir potentiellement les complications métaboliques au décours de la greffe qui impacte la survie des malades à risque. L'autre possibilité serait de proposer une chirurgie bariatrique type sleeve gastrectomy au cours de la transplantation de patients obèses morbides décompensés qui ne pouvaient accéder à la chirurgie bariatrique avant la transplantation. Ce dernier protocole est actuellement en cours d'étude à la Mayo Clinic (Boston USA).

VII. Conclusion

- Un an après la chirurgie bariatrique (anneau, gastric bypass, sleeve gastrectomy), cette étude prospective monocentrique retrouve un effet bénéfique histologique hépatique avec une amélioration des lésions nécrotico-inflammatoires, de la ballonisation et de la fibrose au cours de la stéatopathie dysmétabolique sévère.
- L'ensemble des patients avec un NAS ≥ 3 améliorent durablement (jusque 5 ans après la chirurgie) leur bilan métabolique, avec moins de dyslipidémie et moins d'insulinorésistance.
- Les patients les plus sévères, avec une NASH, sont également améliorés par la chirurgie bariatrique, avec une diminution de la fibrose, de la stéatose, de la ballonisation et de l'inflammation.
- L'effet bénéfique de la chirurgie est précoce, principalement obtenu au cours de la première année postopératoire et se maintient jusqu'à la cinquième année.
- Cette étude monocentrique de cohorte mériterait d'être confirmée par une étude randomisée multicentrique comparant le traitement chirurgical au traitement médical de la stéatohépatite.
- Un suivi à long terme, soit à 10 ans est nécessaire pour déterminer si le bénéfice thérapeutique persiste malgré l'âge et l'échappement pondéral.

Références bibliographiques

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980Jul.;55(7):434–8.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005Jun.;41(6):1313–21.
3. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, for the NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011Feb.11;53(3):810–20.
4. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology.* 2001Jul.;121(1):91–100.
5. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol.* 2007Jul.;6(3):161–3.
6. de Lédinghen V, Ratziu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J. Hepatol.* 2006Oct.;45(4):592–9.
7. Oh S-Y, Cho Y-K, Kang M-S, Yoo T-W, Park J-H, Kim H-J, et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metab. Clin. Exp.* 2006Dec.;55(12):1604–9.
8. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *YGAST.* 2002Sep.;123(3):745–50.
9. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011Jan.;140(1):124–31.
10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004Dec.;40(6):1387–95.
11. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et

- al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000Jan.18;132(2):112–7.
12. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective Study of the Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Liver Injury in Patients Without Advanced Disease. *YGA&ST. AGA Institute American Gastroenterological Association*; 2009Aug.1;137(2):532–40.
 13. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The Evolution of Severe Steatosis After Bariatric Surgery Is Related to Insulin Resistance. *Gastroenterology*. 2006May;130(6):1617–24.
 14. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011Jun.;23(6):499–506.
 15. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caiazzo R, Tordjman J, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e30325.
 16. Adams L, Lymp J, Sauver JS, Sanderson S. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005.
 17. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *The American Journal of Gastroenterology.* 2008Sep.;103(9):2263–71.
 18. Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut.* 2009Oct.15;58(11):1538–44.
 19. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010Sep.30;363(14):1341–50.
 20. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003Apr.24;348(17):1625–38.
 21. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990Jan.;11(1):74–80.
 22. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology.*

- 1995Dec.;22(6):1714–9.
23. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009;44(3):366–74.
 24. Bedossa P, Moucari R, Chelbi E, Asselah T, Paradis V, Vidaud M, et al. Evidence for a role of nonalcoholic steatohepatitis in hepatitis C: a prospective study. *Hepatology.* 2007Aug.;46(2):380–7.
 25. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *YGAST.* 1999Jun.;116(6):1413–9.
 26. Lemoine M, Serfaty L. [Nonalcoholic fatty liver disease]. *Presse Med.* 2012Feb.;41(2):169–89.
 27. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J. Hepatol.* 2005Jan.;42(1):132–8.
 28. Wong VWS, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Li MKP, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010Jun.25;59(7):969–74.
 29. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006Apr.;43(4):682–9.
 30. Kim YO, Schuppan D. When GLP-1 hits the liver: a novel approach for insulin resistance and NASH. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012Apr.15;302(8):G759–61.
 31. Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Gobejishvili L, Hill D, Cave M, et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology.* 2007Sep.;46(3):823–30.
 32. Fuchs M, Sanyal AJ. Lipotoxicity in NASH. *J. Hepatol.* 2012Jan.;56(1):291–3.
 33. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *YGAST.* 1998Feb.;114(2):311–8.
 34. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology.* 2002Jul.;36(1):142–9.

35. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008Oct.23;455(7216):1109–13.
36. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011Nov.24;479(7374):538–41.
37. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006Dec.21;444(7122):1022–3.
38. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006Dec.21;444(7122):1027–131.
39. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*. 2011Mar.;140(3):976–86.
40. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2012Jan.1;56(1):255–66.
41. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009Oct.;50(4):1105–12.
42. Promrat K, Longato L, Wands JR, la Monte de SM. Weight loss amelioration of non-alcoholic steatohepatitis linked to shifts in hepatic ceramide expression and serum ceramide levels. *Hepatol. Res*. 2011Aug.;41(8):754–62.
43. Diehl AM, Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2000Sep.1;6(9):998–1003.
44. Lai S-W, Chen P-C, Liao K-F, Muo C-H, Lin C-C, Sung F-C. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012Jan.;107(1):46–52.
45. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, LeNaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: Results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology*. 2009Sep.9;51(2):445–53.
46. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic

- Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010May6;362(18):1675–85.
47. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011Oct.12;306(14):1549–56.
 48. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004Mar.;39(3):770–8.
 49. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009Jul.30;361(5):445–54.
 50. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004Oct.13;292(14):1724–37.
 51. Freire RH, Borges MC, Alvarez-Leite JI, Toulson Davisson Correia MI. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2012Jan.;28(1):53–8.
 52. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012Apr.26;366(17):1577–85.
 53. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med*. 2012Apr.26;366(17):1567–76.
 54. Marsk R, Näslund E, Freedman J, Tynelius P, Rasmussen F. Bariatric surgery reduces mortality in Swedish men. *Br J Surg*. 2010Mar.22;97(6):877–83.
 55. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2009Jul.1;10(7):653–62.
 56. Chavez-Tapia N, Tellez-Avila F. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane database* 2010.
 57. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004;39(6):1647–54.
 58. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, et al.

- Gastric Bypass Surgery Improves Metabolic and Hepatic Abnormalities Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2006May;130(6):1564–72.
59. Hocking MP, Duerson MC, O'Leary JP, Woodward ER. Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med*. 1983Apr.28;308(17):995–9.
 60. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012Apr.13.
 61. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *OBES SURG*. 2006Oct.;16(10):1278–86.
 62. Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome After Liver Transplantation for NASH Cirrhosis. *American Journal of Transplantation*. 2009Apr.;9(4):782–93.
 63. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl*. 2009Dec.;15(12):1843–51.
 64. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2011Oct.;9(10):897–901.

AUTEUR : LASSAILLY

GUILLAUME

Date de Soutenance : 11 septembre 2012

Titre de la Thèse : *Etude prospective de l'évolution lésionnelle hépatique (inflammation, ballonisation et fibrose) après chirurgie bariatrique des patients obèses morbides atteints de stéatopathie métabolique sévère et/ou de stéatohépatite.*

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : *Hépto-gastroentérologie*

Mots-clés : Stéatohépatite, obésité, chirurgie bariatrique.

Résumé : La chirurgie bariatrique améliore la stéatose mais son impact reste mal connu sur les lésions nécrotico-inflammatoires de la NASH. Aucune étude prospective avec évaluation histologique systématique n'a été réalisée. Le but de cette étude est d'évaluer l'évolution des lésions histologiques après chirurgie des patients avec stéatopathie sévère ou une NASH. Matériels et Méthodes : 890 obèses, opérés par chirurgie bariatrique, dont 261 avec un NAS \geq 3 ont été inclus prospectivement avec une évaluation histologique, et un recueil de données cliniques (BMI, diabète, HTA etc) et biologiques (profil métabolique, l'index d'insulinorésistance (IR= 1/QUICKI)) avant la chirurgie, 1 an et 5 ans après l'intervention. Ce travail évalue les facteurs prédictifs de NASH avant la chirurgie et se concentre sur l'évolution des patients les plus sévères. Résultats : **1/** A l'inclusion, les patients NAS \geq 3 (n= 261) sont différents des NAS $<$ 3 (n = 629) en termes : d'âge (43 vs 40, p=0.0006), fibrose (0.8 vs 0.3, p<0.0001), ballonisation (0.6 vs 0.02, p< 0.0001), inflammation (0.8 vs 0.1, p<0.0001), stéatose (61 vs 21%, p<0.0001), IR (3.3 vs 3.1, p<0.0001) et ALT (43 vs 31, p<0.0001). Le BMI est similaire dans les deux groupes. L'analyse ciblée sur les NAS \geq 3 révèle que les patients avec une NASH (NAS \geq 5, n= 61) présentent plus d'inflammation (1.5 vs 0.6), de ballonisation (1.4 vs 0.3), de fibrose (1.6 vs 0.5), et des taux plus élevés d'ALT (41 vs 28) et d'IR (3.6 vs 3.2). En analyse multivariée, l'insulinorésistance est un facteur prédictif de NASH, de ballonisation, d'inflammation et de fibrose (p < 0,005). **2/** Evolution postopératoire des NAS \geq 3 : La biologie et l'histologie s'améliorent à 1 an: ALT (43 à 23 IU/l, p<0.0001), IR (3.3 à 2.9, p<0.0001), fibrose (0.9 à 0.75, p=0.01), ballonisation (0.7 à 0.2, p<0.0001), inflammation (0.8 à 0.4, p<0.0001), et la stéatose (66 à 24%, p<0.0001). Une analyse de sensibilité sur les NAS \geq 5 montre une amélioration plus marquée (p < 0,001 pour toutes les comparaisons) que pour les NAS \geq 3. Entre 0 et 5 ans, le pourcentage de NAS \geq 3 diminue significativement de 28,2% à 14,9%, (p<0,05). L'ensemble des améliorations se produit la première année, sans modification significative entre 1 et 5 ans. Conclusion : Les lésions inflammatoires et la fibrose s'améliorent après chirurgie bariatrique, notamment chez les sujets atteints de NASH.

Composition du Jury

Directeur de thèse : Pr Philippe MATHURIN

Président : Pr Philippe MATHURIN

Assesseurs : Pr Sébastien DHARANCY, Dr David BUOB, Dr Robert CAIAZZO