



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact pronostique de l'histologie hépatique et des marqueurs non
invasifs de fibrose hépatique sur la morbi-mortalité de la chirurgie
bariatrique**

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2015 à 18h00
au pôle Recherche

Par Charlotte VANVEUREN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO

Madame le Docteur Valérie CANVA

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease / stéatopathie non alcoolique

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil

HbA1c : Hémoglobine glycosylée

IMC : Indice de Masse Corporelle

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

NAS : NAFLD Activity Score

NAFLD-FS : NAFLD Fibrosis Score

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

GGT : Gamma-Glutamyl-Transférase

HDL : Lipoprotéine de haute densité

LDL : Lipoprotéine de faible densité

TP : Taux de Prothrombine

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt / Shunt intra-hépatique par voie transjugulaire

FOGD : Fibroscopie-Œso-Gastro-Duodénale

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

Table des Matières

Liste des abréviations	13
RESUME	15
INTRODUCTION	17
PATIENTS ET METHODES	22
1) Caractéristiques de l'étude	22
2) Patients	22
3) Méthodes	23
4) Variables clinico-biologiques.....	26
5) Variables histologiques	27
6) Scores non invasifs d'évaluation de la fibrose	27
7) Identification des patients cirrhotiques.....	28
8) Critères de jugement.....	29
9) Analyses statistiques	29
RESULTATS	32
1) Sélection des patients.....	32
2) Caractéristiques des patients à l'inclusion	34
3) Impact pronostique de l'histologie hépatique et des marqueurs non invasifs de fibrose sur la morbidité.....	37
a) Morbidité globale de la cohorte.....	37
b) Impact de la fibrose hépatique significative sur la morbidité.....	37
c) Impact de la cirrhose sur la morbidité	41
d) Impact de la NASH sur la morbidité.....	47
e) Impact d'un score NAS élevé sur la morbidité	50
f) Impact d'un NAFLD-FS à haut risque sur la morbidité	53
g) Impact des scores APRI, BARD et FIB-4 à haut risque sur la morbidité	56
4) Etude de la survie	57
DISCUSSION	60
CONCLUSION	67
REFERENCES	69
ANNEXES	72

RESUME

Contexte : La chirurgie bariatrique est de plus en plus pratiquée du fait de l'augmentation de l'obésité. Ses résultats spectaculaires sur les complications de l'obésité telles que le diabète et les stéatopathies métaboliques, risquent d'augmenter le nombre de candidats à cette chirurgie. Néanmoins, la morbi-mortalité postopératoire des patients avec une stéatopathie métabolique sévère est peu connue. Des études préliminaires suggèrent qu'une atteinte hépatique (stéatopathie ou fibrose), sans que sa spécificité soit détaillée, serait un facteur de risque de morbi-mortalité postopératoire. Cependant, l'atteinte hépatique au cours de l'obésité est fréquente et variée. Il apparaît donc nécessaire de mieux caractériser les patients à haut risque de complications postopératoires.

Objectifs : Evaluer l'impact pronostique de l'histologie hépatique et des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique sur la morbi-mortalité de la chirurgie bariatrique.

Méthodes : Etude prospective de 1994 à 2015, incluant les patients opérés d'une chirurgie bariatrique au CHRU de Lille. Les données clinico-biologiques et histologiques étaient recueillies prospectivement le jour de la chirurgie. Les facteurs étudiés pouvant influencer la morbi-mortalité postopératoires étaient : la présence d'une fibrose significative ($\geq F2$ selon le score METAVIR), d'une cirrhose, d'une NASH, d'une stéatopathie sévère (score NAS ≥ 5) et les scores non invasifs de fibrose (NAFLD-FS, APRI, BARD et FIB-4). Les complications postopératoires ont été recensées au cours du suivi. La survie a été connue soit par la date de la dernière consultation soit par un appel au médecin traitant.

Résultats : 2021 patients ont été inclus dans l'étude. Les lésions histologiques associées à une majoration de la morbidité postopératoire étaient la présence d'une cirrhose (25% vs 11,37%) quelque que soit la chirurgie et d'une fibrose $\geq F2$ en cas

de gastric bypass (23,29% vs 12,50%). La présence d'une NASH ou d'un score NAS élevé n'était pas associé à une majoration de la morbidité. Parmi les marqueurs non-invasifs, seul un NAFLD-FS à haut risque était associé à plus de complications postopératoires (16,62% vs 8,58%). Les autres scores non invasifs n'ont pas pu être analysés en raison d'un faible pouvoir discriminant. L'étude de la mortalité à 5 ans retrouvait 19 décès, soit une survie de 99,06 %. Il n'y avait pas plus de décès dans le groupe de patient avec une cirrhose.

Conclusion : La fibrose sévère (\geq F2 et/ou cirrhose) est associée à une majoration des complications postopératoires. Le NAFLD-FS semble être un outil simple pour sélectionner les patients nécessitant une évaluation hépatique afin d'identifier ceux à haut risque de complications postopératoires.

INTRODUCTION

L'obésité est une pandémie responsable d'une surmortalité (1) par l'augmentation de l'incidence des maladies métaboliques telles que le diabète, les évènements cardiovasculaires, les cancers et les stéatopathies métaboliques (NAFLD) (2). Par conséquent, de nombreuses stratégies au niveau populationnel sont mises en place : campagnes d'information et de prévention ou stratégies médicales d'amaigrissement. Deux approches thérapeutiques interventionnelles sont possibles : une approche non-invasive avec un suivi renforcé des règles hygiéno-diététiques et une approche chirurgicale. La première solution permet une perte de poids moyenne de 4,6 kg en deux ans, lorsque le patient respecte des règles hygiéno-diététiques renforcées (3). Malheureusement, 65,1% des patients n'atteignent pas l'objectif de 5% de perte de poids (3) qui permettrait de réduire la morbidité liée au surpoids. De plus, lorsque cette efficacité est obtenue, l'effet n'est pas conservé dans le temps, avec un échappement pondéral quasi constant (4). C'est pourquoi d'autres approches ont été développées telle que la chirurgie de l'obésité ou chirurgie bariatrique.

Les effets de la chirurgie bariatrique sont particulièrement intéressants du fait de leurs résultats spectaculaires grâce à une perte de poids majeure maintenue à longs termes chez une large majorité des patients (perte moyenne de la valeur de l'IMC de 12 à 17 kg/m² à 5 ans (5,6)), mais également par son efficacité sur les comorbidités et la mortalité induite par l'obésité (diminution du risque relatif de mortalité de 0,76 (0,59-0,99 ; p=0,04)) (7). En effet, la chirurgie bariatrique permet l'amélioration, la rémission ou la guérison du diabète en diminuant l'HbA1c, la glycémie et les traitements antidiabétiques (disparition de l'insulinoréquérance) (8,9). Les complications cardio-vasculaires sont elles aussi diminuées grâce à un meilleur

contrôle de la tension artérielle, de la dyslipidémie et du syndrome métabolique (5,8,9).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'indication actuelle de la chirurgie bariatrique est un IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité telle que l'hypertension artérielle (HTA), le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) et autres troubles respiratoires sévères, et les désordres métaboliques sévères (diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatopathie non alcoolique). Plusieurs interventions chirurgicales bariatriques sont possibles : l'anneau gastrique, le gastric bypass, la sleeve gastrectomie et la dérivation biliopancréatique (de moins en moins pratiquée). La mortalité postopératoire globale de la chirurgie bariatrique est faible avec une mortalité précoce (≤ 30 jours) de 0,08% (0,01%-0,24%) et une mortalité tardive (>30 jours) de 0,31% (0,01%-0,75%). La morbidité globale est de 17% (11%-23%) (5,6).

Actuellement, les indications opératoires de la chirurgie bariatrique évoluent. En effet, plusieurs données récentes démontrent son effet bénéfique sur les maladies hépatiques induites par l'obésité et le syndrome métabolique. L'indication de chirurgie bariatrique selon l'HAS est large et a intégré les stéatopathies non alcooliques au champ des comorbidités associées à l'obésité sévère. Néanmoins, la stéatopathie non alcoolique associée à l'obésité est fréquente, concerne 60 à 100 % des obèses candidats à la chirurgie d'amaigrissement et présente un large spectre nosologique allant de la stéatose simple, à la forme inflammatoire et évolutive (stéatohépatite non alcoolique ou NASH) jusqu'à la cirrhose (10). Le seuil où l'atteinte histologique hépatique permet d'envisager la chirurgie ou à partir duquel la chirurgie est bénéfique ou non n'est pas décrit, et les risques en fonction de la sévérité de la maladie sous-jacente sont inconnus.

La sévérité de la stéatopathie dysmétabolique est classée histologiquement grâce au NAFLD Activity Score (NAS) (11,12) (Le score NAS est détaillé en annexe 1). Il évalue la gravité de la maladie en fonction de trois lésions essentielles de la NAFLD : stéatose, ballonnisation et inflammation. La fibrose est estimée par deux scores validés : le score METAVIR (13) et le score Brunt (14) (scores détaillés en annexe 2 et 3). Les données d'efficacité de la chirurgie bariatrique montrent une amélioration de la stéatose qui est associée à une diminution de l'insulinorésistance (15–17). Plus récemment, il a été démontré que la forme inflammatoire et fibrosante de la stéatopathie est aussi améliorée après chirurgie avec 85% de disparition de la NASH un an après l'intervention (18). En résumé, la chirurgie semble efficace sur l'ensemble des lésions histologiques des stéatopathies dysmétaboliques : stéatose, ballonnisation hépatocytaire, lésions nécrotico-inflammatoires et fibrose. Ces résultats ouvrent un nouveau champ thérapeutique prometteur pour la prise en charge des stéatopathies métaboliques. Néanmoins, avant la généralisation de cette stratégie thérapeutique à l'indication opératoire chez l'obèse morbide, il est essentiel d'estimer les risques postopératoires pour cette population.

Pour ce faire, il est nécessaire d'identifier et de caractériser l'atteinte hépatique des patients avant chirurgie. En effet, les risques varient en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique et de la fibrose (19). Pour exemple, la mortalité postopératoire est deux à trois fois plus élevée chez les patients cirrhotiques comparés aux patients sans cirrhose et 32 fois plus élevée en cas de cirrhose décompensée (20). De plus, en dehors du contexte de cirrhose et de fibrose avancée, il semble que la présence d'une hépatopathie chronique liée à un syndrome métabolique soit un facteur de surrisque indépendant de morbi-mortalité

per et postopératoire (21). Néanmoins, le type, la sévérité et la spécificité des lésions hépatiques associées à la morbi-mortalité postopératoire sont inconnus.

Il existe deux méthodes d'estimation de la fibrose : l'une invasive avec ponction biopsie hépatique et l'autre non invasive qui utilise des tests tels que le Fibrotest et le Fibromètre. Malheureusement, ces deux tests ne sont pas pris en charge financièrement dans cette indication. De plus leur finalité est de sélectionner les patients chez qui une biopsie hépatique devrait être réalisée et non de faire un diagnostic de sévérité de fibrose comme dans l'hépatite C. Ces tests sont probablement utiles mais leur accès est limité.

D'autres tests simples non invasifs de prédiction de la présence d'une fibrose significative ont été développés. Ces tests sont rapides, peu coûteux et facilement réalisables en consultation. Il s'agit du NAFLD fibrosis score (NAFLD-FS) (22), du AST/platelet ratio index (APRI) (23), du FIB-4 score (24), et du BARD score (25). Ces quatre scores peuvent également être utilisés pour identifier les patients les plus à risque de complications hépatiques et de mortalité. Le NAFLD-FS semble être le plus performant des quatre tests (26).

Problématiques et Objectifs du travail :

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer l'impact pronostique de l'histologie hépatique, des marqueurs non invasifs de fibrose et de la cirrhose sur la morbidité et la mortalité postopératoire de la chirurgie bariatrique.

Les objectifs :

1° Evaluation de l'impact de l'histologie hépatique sur la morbi-mortalité postopératoire :

A/ Impact de la fibrose (\geq F2 selon le score METAVIR)

B/ Impact de la présence d'une cirrhose histologiquement prouvée

C/ Impact de la NASH prouvée histologiquement

D/ Impact du score NAS \geq 5

2° Impact des tests non-invasifs de fibrose pour évaluer la morbi-mortalité postopératoire :

A/ NAFLD-FS

B/ APRI

C/ FIB-4

D/ BARD

PATIENTS ET METHODES

1) Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude réalisée dans une cohorte monocentrique, avec un recueil prospectif des données cliniques, biologiques et histologiques des patients, réalisée au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

2) Patients

L'ensemble des patients adressés au CHRU de Lille dans le service de chirurgie générale et endocrinienne (Professeur F. Pattou) depuis 1994 en indication de chirurgie bariatrique, ont été inclus prospectivement dans la cohorte de chirurgie bariatrique de Lille. Ils présentaient une obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ou une obésité sévère ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) associée à au moins une comorbidité (HTA, SAS et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères comme le diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatopathie non alcoolique). La date d'inclusion était la date de l'intervention.

Critères d'inclusion

Dans notre étude, tous les patients opérés d'une chirurgie bariatrique (anneau gastrique, gastric bypass, sleeve gastrectomie, dérivation biliopancréatique) ont été inclus entre 1994 et janvier 2015.

Les critères d'inclusions étaient :

- obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ou une obésité sévère ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) associée à au moins une comorbidité.

- intervention chirurgicale à visée bariatrique à type de dérivation biliopancréatique, de gastric bypass, de sleeve gastrectomie ou d'anneau gastrique
- âge supérieur à 18 ans.

Critères d'exclusion :

- antécédent de chirurgie bariatrique
- âge inférieur à 18 ans

3) Méthodes

Tous les patients éligibles à la chirurgie bariatrique ont bénéficié d'une évaluation préopératoire par une équipe composée de chirurgiens, de nutritionnistes, de diététiciens et de psychologues avec décision finale entérinée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) bariatrique. Après une prise en charge nutritionnelle, la validation du projet de chirurgie bariatrique suivait les recommandations françaises de l'HAS. Suite à une explication complète des différentes procédures, le type de chirurgie bariatrique était choisi par le patient en accord avec l'équipe chirurgicale. Entre 1994 et 2001, seuls la dérivation biliopancréatique et l'anneau gastrique étaient proposés. La dérivation biliopancréatique décrite par Scopinaro (27) débute par une gastrectomie en manchon, le duodénum est ensuite sectionné 5 cm en aval du pylore. Le segment proximal est anastomosé aux derniers 2,5 mètres de l'intestin grêle et est appelé anse alimentaire. Le segment distal est anastomosé à l'intestin grêle distal pour former l'anse biliopancréatique (figure1) ; l'anneau gastrique est un anneau ajustable placé autour de la partie haute de l'estomac au cours d'une laparoscopie (figure2). Après 2001 une troisième intervention était proposée : le gastric bypass. Il associe la création d'une petite poche gastrique à la montée d'une anse grêle de 1,50 mètre de

long, reliée à la poche gastrique par une anastomose gastrojéjunale. Les sécrétions biliaires et pancréatiques rejoignent l'anse alimentaire par une entéroentérostomie au pied de l'anse (28) (figure 3). La dérivation biliopancréatique n'a plus été pratiquée après 2004 au profit du gastric bypass. La dernière procédure proposée à partir de 2006 était la sleeve gastrectomie, qui consiste en une résection de la grande courbure gastrique avec tubulisation de l'estomac (figure 4).

Figure 1 : Dérivation biliopancréatique

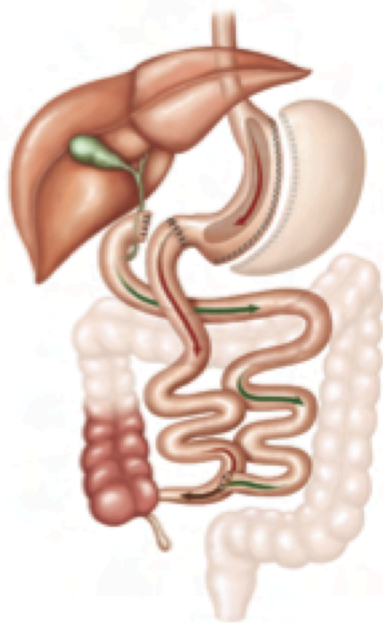


Figure 2 : Anneau gastrique ajustable



Figure 3 : Gastric bypass

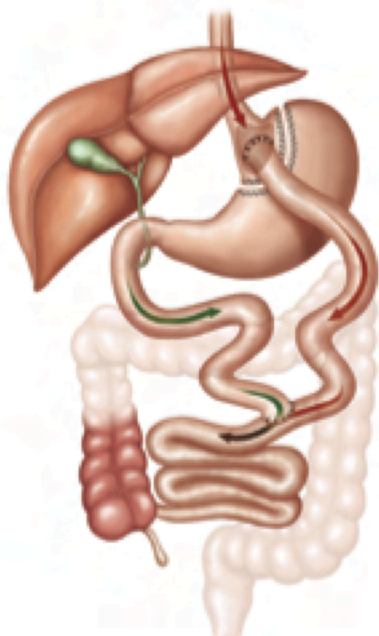
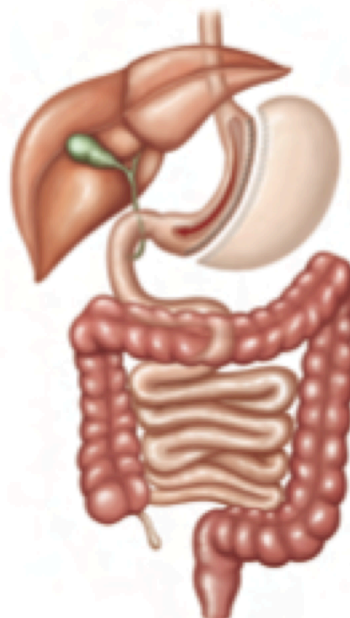


Figure 4 : Sleeve gastrectomie



4) Variables clinico-biologiques

Les patients ont bénéficié d'un suivi clinique et biologique avec de nombreux paramètres qui ont été recueillis à l'inclusion, à 1 an, à 5 ans et à 10 ans : le poids (kg), l'IMC (kg/m^2), la présence d'un SAS, la pression artérielle systolique (PAS en mmHg) et diastolique (PAD en mmHg), la glycémie (mg/dl), le taux d'HbA1c (%), la bilirubine totale (mg/l), le taux d'Alanine Amino-Transférase (ALAT en UI/l), le taux d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT en UI/l), de Gamma Glutamyl-Transférase (GGT en UI/l), de cholestérol total (mmol/l), le taux HDL cholestérol (mmol/l) et de LDL cholestérol (mmol/l), le taux de triglycérides (mmol/l), le taux de plaquettes ($10^9/\text{l}$), le taux de thrombine (TP en %), l'albumine (g/l).

Le diabète était défini par une glycémie à jeun $> 1,26$ g/l, l'hypercholestérolémie par un cholestérol total $> 2,4$ g/l et l'hypertriglycéridémie par un taux de triglycéride $> 1,5$ g/l. Deux scores d'insulinorésistance ont été calculés : le score HOMA et le score 1/QUICKI (29,30).

La survie a été connue soit par la date de la dernière consultation soit par un appel téléphonique au médecin traitant.

Concernant la morbidité, nous avons recensé les complications postopératoires globales (suppuration pariétale, infection, fièvre, hémorragie, phlébite, embolie pulmonaire, rhabdomyolyse, perforation, fistule, lâchage de suture). Nous avons étudié spécifiquement la survenue d'infections, d'hémorragies, d'embolies pulmonaires ou de phlébites et de rhabdomyolyses. Ces données ont été recueillies soit au cours de l'hospitalisation initiale soit au cours du suivi. Pour les patients avec une cirrhose, la survenue d'une décompensation hépatique était enregistrée.

5) Variables histologiques

Une biopsie hépatique était systématiquement réalisée en peropératoire. L'étude histologique consistait initialement en la quantification de la stéatose, définie par le pourcentage d'hépatocytes contenant des gouttelettes lipidiques. Ensuite, les anatomopathologistes identifiaient les patients souffrant de NASH. Le score NAS était calculé sur toutes les biopsies analysées (11). Comme ce score a été développé en 2005, les biopsies réalisées avant 2005 ont été analysées rétrospectivement.

La fibrose hépatique a été évaluée par le score METAVIR.

6) Scores non invasifs d'évaluation de la fibrose

Les scores non invasifs d'évaluation de la fibrose, validés dans la littérature dans une cohorte de patients présentant une NAFLD, ont été calculés pour l'ensemble de la cohorte afin d'évaluer leur capacité à prédire le risque de complications postopératoires.

Les différents scores évalués étaient le NAFLD-FS (22) défini par la formule suivante : $-1,675 + 0,037 \times \text{âge (années)} + 0,094 \times \text{IMC} + 1,13 \times \text{hyperglycémie ou diabète (oui=1, non=0)} + 0,99 \times (\text{ASAT (UI/l)} / \text{ALAT (UI/l)}) - 0,013 \times \text{plaquettes (10}^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumine (g/dl)}$; le score APRI (23) défini par : $(\text{ASAT (UI/l)} \times (\text{la limite normale supérieure})) / (\text{plaquettes (10}^9\text{/l)} \times 100)$; le score FIB-4 (24) défini par : $(\text{âge (années)} \times \text{ASAT (UI/l)}) / (\text{plaquettes (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{\text{ALAT (UI/l)}})$; le score BARD (25), gradée de 0 à 4 avec comme valeurs : $\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2 = 1 \text{ point}$, $\text{ASAT/ALAT} \geq 0,8 = 2 \text{ points}$, $\text{diabète de type 2} = 1 \text{ point}$.

Grâce à ces scores, il a été défini trois catégories de risque de présenter une fibrose significative : bas, intermédiaire et élevé (26). Pour le NAFLD-FS un risque bas était

défini par un score $< -1,455$, un risque intermédiaire par un score entre $-1,455$ et $+0,676$, un haut risque par un score $> +0,676$; pour le score APRI un risque bas était défini par un score $< 0,5$, un risque intermédiaire par un score entre $0,5$ et $1,5$ et un risque élevé par un score $> 1,5$; concernant le score FIB-4 un risque bas était défini par un score $< 1,3$, un risque intermédiaire par un score entre $1,3$ et $2,67$, un risque haut par un score $> 2,67$; un score BARD à 0 correspondait à un risque bas, un score de 1 ou 2 à un risque intermédiaire et un score de 3 ou 4 à un haut risque.

7) Identification des patients cirrhotiques

Le diagnostic de cirrhose a été réalisé soit en préopératoire soit en peropératoire.

En préopératoire le diagnostic de cirrhose était affirmé par les antécédents et l'examen du patient grâce à des critères cliniques, biologiques et morphologiques.

En cas de cirrhose connue en préopératoire le patient bénéficiait d'un bilan étiologique complet de la cirrhose, d'une enquête exhaustive concernant les complications de la cirrhose (décompensation œdémato-ascitique, ictère, carcinome hépatocellulaire, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique), d'une mesure de l'hypertension porte par une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) et parfois par une mesure du gradient porto-cave par voie trans-jugulaire. En cas de signe d'hypertension portale endoscopique ou d'un gradient porto-cave > 10 mmHg, les patients devaient bénéficier d'un TIPS. Après la mise en place du TIPS, une chirurgie bariatrique pouvait être envisagée après avoir vérifié la diminution du gradient porto-cave. En cas de contre-indication au TIPS ou d'échec du TIPS, le patient était récusé pour la chirurgie bariatrique et exclu de la cohorte.

En cas de diagnostic peropératoire, les patients n'avaient pas, par définition, d'antécédent de décompensation hépatique. Le diagnostic était affirmé grâce à des critères histologiques sur la biopsie hépatique réalisée en peropératoire.

Pour chaque patient nous avons calculé un score de CHILD-PUGH et un score de MELD qui sont deux scores validés pour l'évaluation de la gravité de la cirrhose. Ces deux scores sont présentés sur les annexes 4 et 5.

8) Critères de jugement

Nous avons étudié l'impact de l'histologie hépatique, de la cirrhose et des marqueurs non invasifs de fibrose sur les complications et la mortalité post chirurgie bariatrique. Les scores histologiques analysés étaient le score METAVIR avec présence ou non d'une fibrose significative définie par un score \geq F2, un score NAS élevé \geq 5, et la présence d'une NASH prouvée histologiquement. Les scores non invasifs de fibrose analysés étaient le NAFLD-FS, le score APRI, le score BARD et le score FIB-4 ; pour tous ces scores non invasifs nous avons analysé les patients classés à haut risque.

9) Analyses statistiques

L'ensemble des données a été recueilli de manière prospective. La base de données a été déclarée au comité d'éthique CPP (n° CP06/49). Tous les patients ont donné leur accord préalable à l'utilisation de ces données. Les paramètres étudiés pouvant impacter la morbi-mortalité ont été définis, avant l'extraction des données, selon un rationnel et une problématique clinique. Les questions ont été spécifiées avant l'analyse statistique. Du fait qu'il s'agisse d'une étude exploratoire et descriptive, il n'y a pas eu de calcul de puissance avant la réalisation de l'analyse, ni de prédétermination des tests à utiliser.

Les critères ont été pré-spécifiés dans l'hypothèse de l'étude : présence d'une NASH, d'une fibrose \geq F2, d'une cirrhose, d'un score NAS \geq 5, présence d'un marqueur non invasif prédictif de fibrose significative (\geq F2 Métavir) selon les scores APRI, FiB4, BARD et NAFLD-FS.

Avant d'étudier l'impact de ces critères sur la morbi-mortalité post opératoire de la chirurgie bariatrique, les groupes ont été comparés (exemple : comparaison des patients avec une NASH vs patients sans NASH), afin que les biais sur les différences initiales entre les groupes puissent être facilement identifiables (pour la réalisation ultérieure d'une analyse multivariée ou d'une étude cas témoin appariée sur les biais confondants).

Les variables continues ont été exprimées en moyenne \pm DS (Déviation Standard) lorsque leur distribution obéissait à une loi normale, sinon les données étaient exprimées en médiane (IQR). La relation entre morbidité et la présence d'une NASH, d'une fibrose significative, d'une cirrhose, d'un score NAS \geq 5, la présence d'un marqueur non invasif de fibrose prédictif de fibrose significative (\geq F2 Metavir) selon les scores APRI, FiB4, BARD et NAFLD-FS ont été étudiés en analyse univariée. S'agissant d'une étude exploratoire il n'y a pas eu d'analyse multivariée avec régression logistique avant l'étude approfondie des résultats préliminaires. Pour les données quantitatives, les « t test de Student » et « le test exact de Fisher » ont été utilisés pour les variables paramétriques. Pour les variables non paramétriques, le test de Mann-Whitney a été utilisé. Pour les données non quantitatives le test χ^2 a été utilisé.

Pour l'étude de la mortalité, une courbe de Kaplan-Meier a été calculée pour l'ensemble de la cohorte. Le point d'analyse a été fixé à 5 ans, puisque la médiane de suivi (date des dernières nouvelles) était de 1534 jours. Compte tenu du faible

nombre d'évènements survenus sur l'analyse de la mortalité (n=19), il n'y pas eu d'analyse statistique, seules des données descriptives ont été fournies.

Pour l'analyse de la morbidité, lorsque cette dernière était significativement différente entre les groupes, une analyse descriptive de sous-groupe était faite pour le type d'évènement associé. Pour exemple : étude de l'impact de cirrhose sur la morbidité, suivie de l'étude de l'impact de la cirrhose sur les infections postopératoires, l'hémorragie, la rhabdomyolyse, etc.

RESULTATS

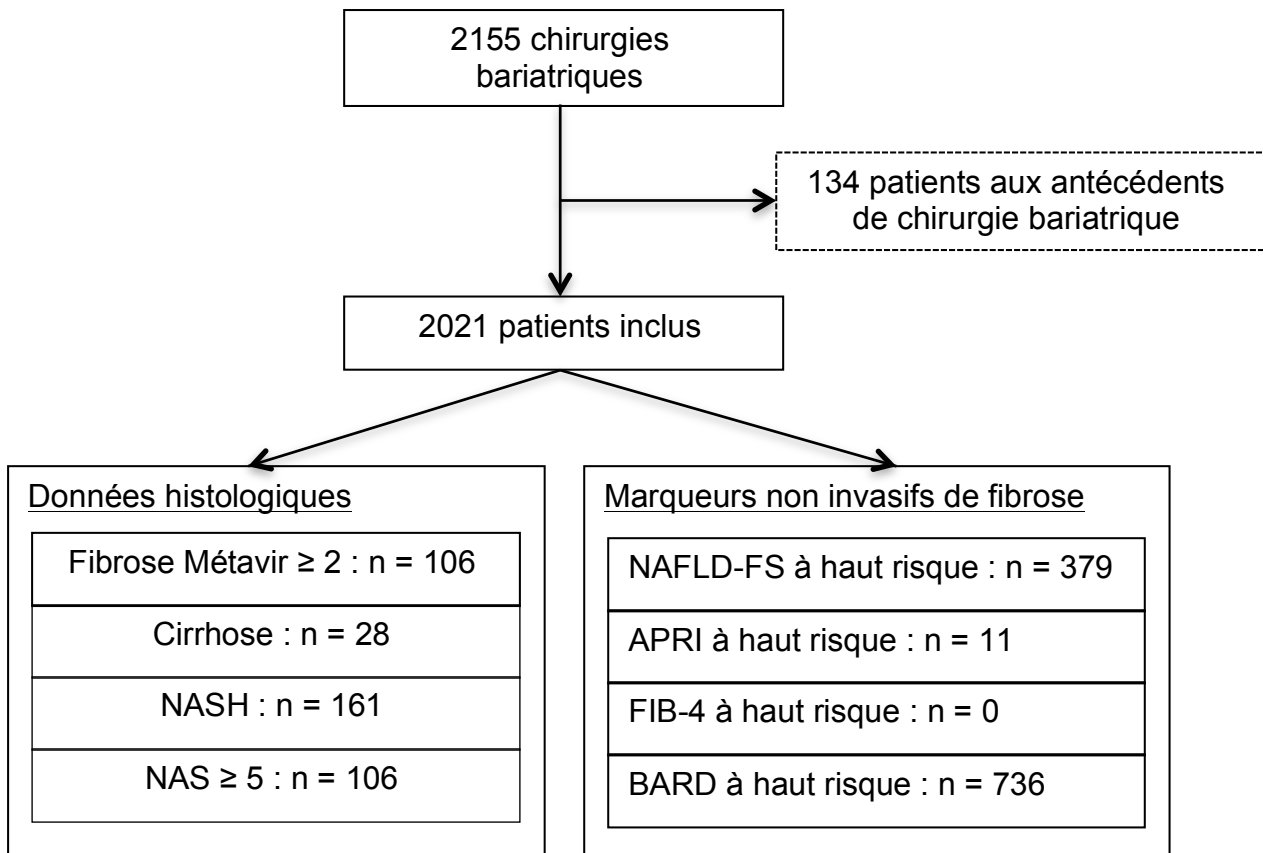
1) Sélection des patients

Entre 1994 et janvier 2015, il y a eu 2155 interventions de chirurgies bariatriques, réalisées chez 2021 patients, dans le service de chirurgie endocrinienne et métabolique du Professeur F.Pattou, de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier et Universitaire de Lille.

Au total, nous avons identifié (figure 5) :

- 106 patients avec une fibrose significative
- 28 patients cirrhotiques
- 161 patients avec une NASH
- 106 patients avec un score NAS élevé
- 379 patients avec un NAFLD-FS à haut risque
- 11 patients avec un score APRI à haut risque
- 736 patients avec un score BARD à haut risque.
- Il n'y avait pas de patient dans le groupe FIB-4 à haut risque

Figure 5 : Sélection des patients



2) Caractéristiques des patients à l'inclusion

Il y avait une majorité de femmes dans cette cohorte (75,61%), l'âge moyen était de 41,15 ans. La médiane de la durée de suivi des patients était de 1534 jours. L'IMC moyen était de 47,89 kg/m². Un diabète était présent chez 68,83% des patients. Le type de chirurgie bariatrique le plus fréquent était le gastric bypass, puis l'anneau gastrique. Le nombre de sleeve gastrectomie était moins élevé mais cette procédure n'a été réalisée dans cette cohorte qu'à partir de 2006. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques de la population de la cohorte sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques (a), biologiques (b), histologiques (c) et marqueurs non invasifs (d) de la cohorte

Caractéristiques de la cohorte	Total n = 2021
DONNEES CLINIQUES	
Age (années), moyenne ± DS	41,15 ± 11,57
Sexe ♀ / ♂, n (%)	493/1528 (24,39)
Durée de suivi (jours), médiane (IQR)	1534 (721-2316)
SAS, n (%)	827 (40,92)
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	47,89 ± 8,07
PAD (mmHg), médiane (IQR)	80 (70-85)
PAS (mmHg), médiane (IQR)	135 (120-150)
Patients diabétiques, n (%)	1391 (68,83)
Type de chirurgie, n (%)	
- Gastric bypass	1035 (51,21)
- Sleeve gastrectomie	193 (9,55)
- Anneau gastrique	704 (34,83)
- Dérivation biliopancréatique	89 (4,40)

a)

Caractéristiques de la cohorte	Total n = 2021
DONNEES BIOLOGIQUES	
Bilirubine totale (mg/l), moyenne ± DS	4,67 ± 2,27
HDL (mmol/l), moyenne ± DS	1,20 ± 0,37
LDL (mmol/l), moyenne ± DS	3,03 ± 0,85
Cholestérol total (mmol/l), moyenne ± DS	5,01 ± 0,97
GGT (U/l), médiane (IQR)	30 (20-47)
Glycémie (mg/dl), médiane (IQR)	98,19 (89-118)
HbA1c (%) médiane (IQR)	5,9 (5,5-6,5)
Score 1/QUICKI, médiane (IQR)	3,16 (2,95-3,37)
Score HOMA, médiane (IQR)	3,57 (2,2-5,73)
ASAT (U/l), moyenne ± DS	25,62 ± 13,22
ALAT (U/l), moyenne ± DS	31,95 ± 21,07
Triglycérides (mmol/l), médiane (IQR)	1,42 ± (1,06-1,95)
Plaquettes (10 ⁹ /l), moyenne ± DS	274,18 ± 63,24
Albumine (g/l), médiane (IQR)	43 (41-45)
TP (%), moyenne ± DS	96,71 ± 24,87

b)

Caractéristiques de la cohorte	Total n = 2021
DONNEES HISTOLOGIQUES	
Score METAVIR, n (%)	
F0	1365 (67,54)
F1	355 (17,56)
F2	57 (2,82)
F3	21 (1,04)
F4	28 (1,39)
NASH, n (%)	161 (7,97)
Ballonisation, médiane (IQR)	0 (0-0)
Inflammation, médiane (IQR)	0 (0-1)
Stéatose (%), médiane (IQR)	25 (5-50)
Stéatose > 30%, n (%)	872 (43,15)
Score NAS, médiane (IQR)	1 (1-3)

c)

Caractéristiques cohorte	Total n = 2021
MARQUEURS NON INVASIFS DE FIBROSE	
NAFLD-FS, médiane (IQR)	-0,367 ((-1,376) - (+0,683))
Haut risque, n (%)	379 (18,75)
APRI, médiane (IQR)	0,275 (0,208-0,375)
Haut risque, n (%)	11 (0,54)
FIB-4, médiane (IQR)	0,644 (0,474-0,905)
Haut risque, n (%)	0 (0)
BARD, médiane (IQR)	3 (2-4)
Haut risque, n (%)	736 (36,42)

d)

3) Impact pronostique de l'histologie hépatique et des marqueurs non invasifs de fibrose sur la morbidité

a) Morbidité globale de la cohorte

Le taux de complication globale de la cohorte était de 11,53%. Il y a eu 233 complications avec 25 hémorragies (1,24%), 50 infections (2,47%) 13 embolies pulmonaires ou phlébites (0,64%), 24 rhabdomyolyses (1,19%) et 121 autres complications (5,99%). (Tableau 2)

Tableau 2 : Morbidité de la cohorte

Patients de la cohorte	n	%
Complications globales	233	11,53
Hémorragies	25	1,24
Infections	50	2,47
Embolies pulmonaires/phlébites	13	0,64
Rhabdomyolyses	24	1,19
Autres complications	121	5,99

b) Impact de la fibrose hépatique significative sur la morbidité

- Comparaison des groupes fibrose significative vs pas de fibrose significative

Nous avons étudié l'impact d'une fibrose hépatique significative, définie par un score METAVIR \geq F2, sur l'apparition de complications postopératoires.

Le groupe de patients porteur d'une fibrose significative était en moyenne plus âgé et avait globalement des critères cliniques, biologiques et histologiques plus sévères que le groupe de patients sans fibrose significative. En effet, le pourcentage de patients diabétiques, l'insulinorésistance, le score NAS et le pourcentage de stéatose étaient plus élevés dans le groupe avec une fibrose significative que dans l'autre

groupe. Le TP et les plaquettes étaient plus bas dans le groupe présentant une fibrose significative. Les caractéristiques de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 3.

On note une différence significative concernant la distribution des types de chirurgie bariatrique entre ces deux groupes. Nous avons par conséquent étudié la fréquence de survenue de complications entre ces deux groupes en fonction du type de chirurgie bariatrique pour éviter un biais lié au type d'intervention.

Tableau 3 : Comparaison des données cliniques, biologiques et histologiques entre le groupe fibrose significative versus pas de fibrose significative

	Fibrose Métavir < F2 n = 1721	Fibrose Métavir ≥ F2 n = 106	p
DONNEES CLINIQUES			
Age (années), moyenne ± DS	40,85 ± 0,28	46,37 ± 1,16	<0,001
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	47,87 ± 0,20	48,90 ± 0,79	0,2
PAD (mmHg), médiane (IQR)	80 (70-85)	80 (70-80)	0,8
PAS (mmHg), médiane (IQR)	130 (120-150)	140 (130-150)	0,1
Patients diabétiques, n (%)	1180 (68,56)	96 (90,57)	<0,001
Type de chirurgie, n (%)			0,01
Gastric bypass	880 (51,13)	73 (68,87)	
Sleeve gastrectomie	161 (7,97)	6 (0,27)	
Anneau gastrique	596 (29,49)	27 (1,34)	
Dérivation biliopancréatique	84 (4,88)	0 (0)	
DONNEES BIOLOGIQUES			
Bilirubine totale (mg/l), moyenne ± DS	4,62 ± 0,06	5,14 ± 0,23	0,005
HDL (mmol/l), moyenne ± DS	1,19 ± 0,01	1,11 ± 0,01	0,007
LDL (mmol/l), moyenne ± DS	3,05 ± 0,02	2,76 ± 0,08	<0,001
Cholestérol (mmol/l), moyenne ± DS	5,03 ± 0,02	4,79 ± 0,09	0,01
GGT (U/l), médiane (IQR)	29 (20-45)	64 (41-114)	<0,001
Glycémie (mg/dl), médiane (IQR)	98,2 (89-115)	140,6 (103-213)	<0,001
HbA1c (%), médiane (IQR)	5,8 (5,5-6,4)	7 (6-8,6)	0,03
Score 1/QUICKI, médiane (IQR)	3,15 (2,95-3,35)	3,52 (3,26-3,90)	<0,001
Score HOMA, médiane (IQR)	3,48 (2,20-5,50)	8,21 (4,50-19,97)	<0,001
ASAT (U/l), moyenne ± DS	24,60 ± 0,31	42,32 ± 0,30	<0,001
ALAT (U/l), moyenne ± DS	30,84 ± 0,51	51,28 ± 2,06	<0,001
Plaquettes (10 ⁹ /l), moyenne ± DS	276,25 ± 1,59	238,63 ± 6,66	<0,001
Albumine (g/l), médiane (IQR)	43 (41-45)	43 (40-45)	0,3
TP (%), moyenne ± DS	97,06 ± 0,72	92,78 ± 2,97	<0,001
DONNEES HISTOLOGIQUES			
Stéatose (%), moyenne ± DS	29,55 ± 0,63	52,06 ± 2,52	<0,001
Score NAS, moyenne ± DS	1,70 ± 0,03	3,80 ± 0,14	<0,001

- Comparaison des complications entre les deux groupes

Dans cette étude, il est mis en évidence un nombre de complications significativement plus élevé dans le groupe fibrose significative versus absence de fibrose significative, pour le sous-groupe de patient ayant bénéficié d'un gastric bypass, avec en particulier plus d'infections dans le groupe fibrose significative. Il n'y avait pas de différence pour les patients ayant bénéficié d'un anneau gastrique. Les complications en fonction du type de chirurgie sont résumées dans les tableaux 4 et 5. Devant le faible effectif de patients avec une sleeve gastrectomie (n=6) ou une dérivation biliopancréatique (n=0) dans le groupe fibrose, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse sur ces sous-groupes.

Tableau 4 : Complications postopératoires après gastric bypass entre le groupe fibrose significative versus pas de fibrose significative

GASTRIC BYPASS	Fibrose Métavir < F2 n = 880	Fibrose Métavir ≥ F2 n = 73	p
Complications post-opératoires, n (%)	110 (12,50)	17 (23,29)	0,01
Infections, n (%)	32 (3,64)	8 (10,96)	0,007

Tableau 5 : Complications postopératoires après anneau gastrique entre le groupe fibrose significative versus pas de fibrose significative

ANNEAU GASTRIQUE	Fibrose Métavir < F2 n = 596	Fibrose Métavir ≥ F2 n = 27	p
Complications post-opératoires, n (%)	40 (6,71)	3 (11,11)	0,25

c) Impact de la cirrhose sur la morbidité

- *Sélection des patients avec cirrhose :*

Après évaluation en RCP de chirurgie bariatrique deux patients cirrhotiques ont été récusés pour cette chirurgie. Le premier patient était âgé de 54 ans, avec des antécédents de cirrhose d'origine alcoolique compliquée de varices œsophagiennes de grade II, de retard mental, d'obésité, d'HTA, de SAS non appareillé et d'insuffisance rénale terminale dialysée. L'indication de la chirurgie bariatrique était de permettre une perte de poids pour envisager une transplantation rénale. Le projet a été rejeté devant : un doute sur l'arrêt de la consommation en alcool, une pathologie hépatique compliquée d'une hypertension portale nécessitant la pose d'un TIPS avant la chirurgie bariatrique, les troubles de la compréhension du patient rendant difficile l'obtention d'un consentement éclairé et les nombreuses comorbidités.

Le deuxième patient était âgé de 53 ans, avec des antécédents d'hypertension artérielle, d'obésité avec IMC à 43 kg/m² et de cirrhose secondaire à une NASH et à une intoxication alcoolique. Le patient a été évalué en RCP de chirurgie bariatrique pour envisager une sleeve gastrectomie, la décision était de réaliser un bilan complet de la cirrhose avant la chirurgie. La cirrhose était cotée A5 au score de Child, avec des varices œsophagiennes de grade III en endoscopie et un gradient porto-cave à 23 mmHg. Un TIPS a été réalisé en préopératoire ce qui a initialement permis de diminuer le gradient porto-cave à 8 mmHg. Cependant le patient a présenté plusieurs thromboses de TIPS. Malgré des tentatives de désobstruction, un traitement anticoagulant et une embolisation des voies de dérivation porto-caves, le gradient porto-cave de contrôle était à 12 mmHg ce qui a contre-indiqué la chirurgie bariatrique.

Nous avons identifié 28 patients cirrhotiques. Pour 12 d'entre eux, le diagnostic de cirrhose a été porté en pré-opératoire, 7 patients ont bénéficié d'une FOGD et 5 d'un gradient porto-cave. Un seul patient avait des signes endoscopiques d'hypertension porte avec un gradient porto-cave > 10 mmHg. Il s'agit du seul patient qui avait une indication de TIPS en préopératoire (gradient à 11 mmHg) mais le jour de la pose du TIPS le gradient était mesuré à 6 mmHg et le TIPS n'a pas été mis en place. Pour les 16 autres patients le diagnostic de cirrhose a été réalisé grâce à la biopsie hépatique avec parfois des signes peropératoires de cirrhose décrits par le chirurgien comme l'observation d'un foie fibreux et multinodulaire.

- Comparaison des groupes cirrhose vs absence de cirrhose

Tous les patients étaient Child A, un seul patient avait des antécédents de décompensation œdémato-ascitique et d'hémorragie digestive sur hypertension porte. La majorité des patients avait une cirrhose secondaire à une NASH. Les patients étaient globalement plus sévères dans le groupe cirrhose en termes de critères cliniques, biologiques et histologiques. Les patients cirrhotiques étaient en moyenne plus âgés que les patients non cirrhotiques. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de type de chirurgie bariatrique. Les caractéristiques des patients cirrhotiques et des patients non cirrhotiques sont décrites dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients cirrhotiques

Patients cirrhotiques	n = 28
Score de Child, n (%)	
A	28 (100)
B	0 (0)
C	0 (0)
Score de MELD, médiane (IQR)	8 (8-8)
Gradient (mmHg), médiane (IQR)	9 (6,5-10,5)
Etiologie de la cirrhose, n (%)	
NASH	24 (85,71)
Alcool	1 (3,57)
Hépatite C	1 (3,57)
Hépatite B	1 (3,57)
Auto-immune	1 (3,57)
Antécédent de décompensation œdémato-ascitique, n (%)	1 (3,57)
Antécédent d'hémorragie digestive sur http, n (%)	1 (3,57)
Antécédent d'encéphalopathie hépatique, n (%)	0 (0)
Antécédent d'ictère, n (%)	0 (0)
Antécédent de carcinome hépatocellulaire, n (%)	0 (0)

Tableau 7 : Comparaison des données cliniques, biologiques et histologiques entre le groupe de patients cirrhotiques et non cirrhotiques

	Patients cirrhotiques (n=28)	Patients non cirrhotiques (n=1993)	p
DONNEES CLINIQUES			
Age (années) moyenne ± DS	46,08 ± 9,75	41,10 ± 11,6	0,03
Sexe ♂ / ♀ (%)	11/17 (39,20)	482/1511 (24,18)	0,07
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	49,30 ± 6,82	47,86 ± 8,09	0,19
PAD (mmHg), médiane (IQR)	70,50 (70,0 – 87,50)	80 (70-85)	0,57
PAS (mmHg), médiane (IQR)	140 (130-150)	135 (120-150)	0,75
Patients diabétiques, n (%)	19 (67,86)	1372 (68,84)	1
SAS, n (%)	17 (62,96)	811 (60,89)	1
Type de chirurgie, n (%)			0,4
Gastric bypass	14 (50)	1021 (51,23)	
Sleeve gastrectomie	3 (10,71)	190 (9,54)	
Anneau gastrique	11 (39,29)	693 (34,77)	
Dérivation bilio-pancréatique	0 (0)	89 (4,47)	
DONNEES BIOLOGIQUES			
Bilirubine totale (mg/l), moyenne ± DS	6,54 ± 3,05	4,6 ± 2,25	<0,001
HDL (mmol/l), moyenne ± DS	1,19 ± 0,38	1,16 ± 0,37	0,79
LDL (mmol/l), moyenne ± DS	2,77 ± 1,18	3,03 ± 0,85	0,14
Cholestérol (mmol/l), moyenne ± DS	4,75 ± 1,32	5,01 ± 0,96	0,13
GGT (U/l), médiane (IQR)	97,5 (57,75-159,75)	30 (20-46)	<0,001
Glycémie (mg/dl), médiane (IQR)	138(103,80-210,01)	98,45(90,02-116,78)	<0,001
HbA1c (%), médiane (IQR)	7,95 (5,85-8,98)	5,9 (5,50-6,50)	<0,001
Score 1/QUICKI, médiane (IQR)	3,73 (3,33-4,11)	3,15 (2,95-3,36)	<0,001
Score HOMA, médiane (IQR)	13,17 (5,34-31,82)	3,49 (2,18-5,68)	<0,001
ASAT (U/l), moyenne ± DS	54,92 ± 34,75	25,24 ± 12,28	<0,001
ALAT (U/l), moyenne ± DS	53,76 ± 35,78	31,65 ± 20,66	<0,001
Triglycérides (mmol/l), médiane (IQR)	1,35 (0,92-2,40)	1,42(1,06-1,94)	0,34
Plaquettes (10 ⁹ /l), moyenne ± DS	173,18 ± 61,12	275,47 ± 62,21	<0,001
Albumine (g/l), médiane (IQR)	40,75 (38,25-42,93)	43 (41-45)	0,002
TP (%), médiane (IQR)	90,50 (85,25-98)	100 (95-100)	0,15
DONNEES HISTOLOGIQUES			
Ballonisation, médiane (IQR)	1 (0-2)	0 (0-0)	<0,001
Inflammation, médiane (IQR)	1 (1-2)	0 (0-0)	<0,001
Stéatose (%), médiane (IQR)	50 (20-70)	25 (5-50)	<0,001
Score NAS, médiane (IQR)	4 (2-5)	1 (1-3)	<0,001

- Comparaison des complications entre les deux groupes

Il y avait plus de complications postopératoires globales dans le groupe de patients cirrhotiques que dans le groupe de patients non cirrhotiques avec respectivement un taux de 25% versus 11,37% ($p=0,04$). Chez les patients cirrhotiques il y avait plus d'infections postopératoires et plus de rhabdomyolyses. La durée moyenne d'intervention était plus longue chez les patients avec une cirrhose lorsqu'il s'agissait d'un gastric bypass ou d'une sleeve gastrectomie.

Concernant l'efficacité de la chirurgie bariatrique un an après la chirurgie, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes : perte moyenne de la valeur de l'IMC de 10,7 kg/m² chez les patients cirrhotiques et de 11,63 kg/m² chez les patients non cirrhotiques ($p=0,57$).

La comparaison des complications entre les deux groupes est décrite dans le tableau 8.

Tableau 8 : Complications postopératoires des patients cirrhotiques et non cirrhotiques

	Patients cirrhotiques (n=28)	Patients non cirrhotiques (n=1993)	p
Complications post-opératoires, n (%)	7 (25)	21 (11,37)	0,04
Hémorragies, n (%)	1 (3,57)	24 (1,2)	0,30
Embolie pulmonaire / Phlébite, n (%)	0 (0)	13 (0,65)	1
Infections, n (%)	4 (14,29)	46 (2,30)	0,004
Rhabdomyolyse, n (%)	2 (7,14)	22 (1,10)	0,04
Durée intervention (min)	202	161	0,02
Durée intervention pour anneau gastrique (min)	110,9	109,06	0,88
Durée intervention pour gastric bypass (min)	253	200	0,008
Durée intervention pour sleeve gastrectomie (min)	295	138	0,006
Delta IMC à 1 an (kg/m ²)	10,70	11,63	0,57

d) Impact de la NASH sur la morbidité

- *Comparaison des groupes présence de NASH vs absence de NASH*

Il y avait 161 patients atteints d'une NASH prouvée histologiquement dans cette cohorte. La plupart des données cliniques, biologiques et histologiques étaient plus sévères dans le groupe des patients avec une NASH. Les patients avec une NASH étaient en moyenne plus âgés, il y avait plus de patients diabétiques et ils avaient un IMC moyen plus élevé. On retrouvait la même distribution des différents types d'interventions chirurgicales dans les deux groupes. Ces données sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Comparaison des données cliniques, biologiques et histologiques entre le groupe de patients avec une NASH et sans NASH

	Absence de NASH n = 1683	Présence de NASH n = 161	p
DONNEES CLINIQUES			
Age (années), moyenne ± DS	40,69 ± 0,28	46,39 ± 0,90	<0,001
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	47,86 ± 0,20	48,18 ± 0,63	0,5
PAD (mmHg), médiane (IQR)	80 (70-85)	80 (70-80)	0,4
PAS (mmHg), médiane (IQR)	130 (120-150)	140 (130-150)	0,2
Patients diabétiques, n (%)	1154 (68,57)	139 (86,34)	<0,001
Type de chirurgie, n (%)			0,16
- Gastric bypass	875 (52,00)	99 (61,49)	
- Sleeve gastrectomie	157 (9,33)	10 (6,2)	
- Anneau gastrique	582 (34,58)	49 (30,43)	
- Dérivation bilio-pancréatique	69 (4,10)	3 (1,86)	
DONNEES BIOLOGIQUES			
Bilirubine totale (mg/l), moyenne ± DS	4,65 ± 0,06	4,78 ± 0,18	0,2
HDL (mmol/l), moyenne ± DS	1,19 ± 0,01	1,10 ± 0,02	<0,001
LDL (mmol/l), moyenne ± DS	3,05 ± 0,02	2,85 ± 0,07	0,004
Cholestérol (mmol/l), moyenne ± DS	5,03 ± 0,02	4,79 ± 0,09	0,01
GGT (U/l), médiane (IQR)	29 (20-44)	53,5 (34-86,25)	<0,001
Glycémie (mg/dl), médiane (IQR)	98 (89-114)	130 (89-114)	<0,001
HbA1c (%), médiane (IQR)	5,8 (5,5-6,4)	7,3 (6-8,9)	<0,001
Score 1/QUICKI, médiane (IQR)	3,14 (2,94-3,33)	3,5 (3,25-3,76)	<0,001
Score HOMA, médiane (IQR)	3,37 (2,14-5,22)	7,98 (4,36-14,21)	<0,001
ASAT (U/l), moyenne ± DS	24,43 ± 0,31	39,08 ± 0,99	<0,001
ALAT (U/l), moyenne ± DS	30,45 ± 0,51	49,38 ± 1,63	<0,001
Plaquettes (10 ⁹ /l), moyenne ± DS	276,09 ± 1,63	257,5 ± 5,35	<0,001
Albumine (g/l), médiane (IQR)	43 (41-45)	43 (41-45)	0,8
TP (%), moyenne ± DS	96,96 ± 0,73	96,17 ± 2,35	0,2
DONNEES HISTOLOGIQUES			
Stéatose (%), moyenne ± DS	28,31 ± 0,61	57,12 ± 1,98	<0,001
Métavir, médiane (IQR)	0 (0-0)	1 (0-2)	<0,001
Score NAS, moyenne ± DS	1,57 ± 0,03	4,5 ± 0,09	<0,001

- Comparaison des complications entre les deux groupes

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de patients avec une NASH et le groupe de patients sans NASH en termes de morbidité globale et spécifique excepté le taux de rhabdomyolyse qui était plus élevé de manière significative dans le groupe de patients porteurs d'une NASH. Ces données sont résumées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Complications postopératoires des patients porteurs d'une NASH comparé aux patients sans NASH

	Absence de NASH n=1683	Présence de NASH n=161	p
Complications post-opératoires, n (%)	188 (11,17)	22 (13,6)	0,36
Hémorragies, n (%)	24 (1,42)	0 (0)	0,30
Embolies pulmonaires / Phlébites, n (%)	11 (0,65)	1 (0,62)	0,1
Infections, n (%)	37 (2,20)	7 (4,35)	0,09
Rhabdomyolyses, n (%)	16 (0,95)	7(4,35)	0,03

e) Impact d'un score NAS élevé sur la morbidité

- Comparaison des groupes score NAS élevé versus NAS non élevé

Le score NAS était considéré comme élevé en cas de valeur supérieure ou égale à 5. Les patients du groupe score NAS élevé avaient globalement des paramètres cliniques, biologiques et histologiques plus sévères. En effet, ils étaient en moyenne plus âgés et le taux de patients diabétiques était plus important. Il n'y avait pas de différence significative en terme de poids entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes en terme de type de chirurgie bariatrique. Ces données sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Comparaison des données cliniques, biologiques et histologiques entre le groupe score NAS élevé comparé au groupe score NAS bas

	Score NAS < 5 n = 1702	Score NAS ≥ 5 n = 106	p
DONNEES CLINIQUES			
Age (années) moyenne ± DS	40,75 ± 0,29	46,53 ± 1,12	<0,001
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	47,87 ± 0,20	47,28 ± 0,77	0,7
PAD (mmHg), médiane (IQR)	80 (70-85)	80 (70-80)	0,87
PAS (mmHg), médiane (IQR)	130 (120-150)	130 (120-150)	0,80
Patients diabétiques, n (%)	1165 (68,45)	94 (88,68)	<0,001
Type de chirurgie, n (%)			0,15
- Gastric bypass	874 (51,35)	63 (59,43)	
- Sleeve gastrectomie	157 (9,22)	9(8,49)	
- Anneau gastrique	592 (34,78)	29 (27,36)	
- Dérivation bilio pancréatique	79 (4,64)	5 (4,71)	
DONNEES BIOLOGIQUES			
Bilirubine totale (mg/l), moyenne ± DS	4,65 ± 0,06	4,89 ± 0,21	0,13
HDL (mmol/l), moyenne ± DS	1,2 ± 0,01	1,13 ± 0,03	0,02
LDL (mmol/l), moyenne ± DS	3,04 ± 0,02	2,96 ± 0,07	0,3
Cholestérol (mmol/l), moyenne ± DS	5,01 ± 0,02	5,05 ± 0,09	0,8
GGT (U/l), médiane (IQR)	29 (20-44)	60 (36,5-118)	<0,001
Glycémie (mg/gl), médiane (IQR)	98,2 (89-114)	147,14 (100-207)	<0,001
HbA1c (%), médiane (IQR)	5,8 (5,5-6,4)	7,5 (6,1-9,01)	<0,001
Score 1/QUICKI, médiane (IQR)	3,15 (2,95-3,33)	3,52 (3,27-3,83)	<0,001
Score HOMA, médiane (IQR)	3,45 (2,18-5,30)	8,14 (4,62-16,67)	<0,001
ASAT (U/l), moyenne ± DS	24,67 ± 0,31	41,64 ± 1,24	<0,001
ALAT (U/l), moyenne ± DS	30,75 ± 0,51	54,43 ± 2,06	<0,001
Plaquettes (10 ⁹ /l), moyenne ± DS	275,50 ± 1,62	249,91 ± 6,49	<0,001
Albumine (g/l), médiane (IQR)	43 (41-45)	43 (41-45)	0,99
TP (%), moyenne ± DS	96,89 ± 0,73	95,72 ± 2,85	0,05
DONNEES HISTOLOGIQUES			
Stéatose (%), moyenne ± DS	28,57 ± 0,60	68,07 ± 1,98	<0,001
Score NAS, moyenne ± DS	1,59 ± 0,03	5,47 ± 0,11	<0,001

- Comparaison des complications entre les deux groupes

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de complication. Il existe une tendance à un taux de rhabdomyolyse plus élevé dans le groupe score NAS élevé. Ces résultats sont retranscrits dans le tableau 12.

Tableau 12 : Complications postopératoires des patients avec un score NAS élevé comparé aux patients avec un score NAS non élevé

	Score NAS < 5 n = 1702	Score NAS ≥ 5 n = 106	p
Complications post-opératoires, n (%)	192 (11,28)	14 (13,20)	0,53
Hémorragies, n (%)	24 (1,41)	1 (0,94)	1
Embolies pulmonaires / Phlébites, n (%)	10 (0,59)	0 (0)	1
Infections, n (%)	38 (2,23)	5 (4,72)	0,1
Rhabdomyolyses, n (%)	15 (0,88)	3(2,83)	0,08

f) Impact d'un NAFLD-FS à haut risque sur la morbidité

- *Comparaison des groupes NAFLD-FS à haut risque et non à haut risque*

Les patients avec un NAFLD-FS supérieur à 0,676 étaient définis comme des patients à haut risque de présenter une fibrose significative (26). Nous avons comparé les groupes NAFLD-FS à haut risque au risque intermédiaire et bas. Dans cette cohorte, 379 patients avaient un NAFLD-FS dit à « haut risque ». Les deux groupes étaient comparables en terme de type de chirurgie. Les patients du groupe à haut risque étaient en moyenne plus âgés, avec un IMC plus élevé et présentaient plus de diabète. Le score NAS était plus élevé et la stéatose plus importante. L'ensemble de ces données est décrit dans le tableau 13.

Tableau 13 : Comparaison des données cliniques, biologiques et histologiques entre le groupe de patients NAFLD-FS à haut risque vs non à haut risque

	NAFLD-FS non à haut risque n = 1107	NAFLDS- FS haut risque n = 379	p
DONNEES CLINIQUES			
Age (années), moyenne ± DS	38,68 ± 0,32	48,79 ± 0,54	<0,001
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	45,60 ± 0,22	53,94 ± 0,37	<0,001
PAD (mmhg), médiane (IQR)	80 (70-90)	80 (64-85)	0,5
PAS (mmhg), médiane (IQR)	130 (120-150)	140 (130-150)	<0,001
Patients diabétiques, n (%)	737 (66,58)	358 (94,46)	<0,001
Type de chirurgie, n (%)			0,67
DONNEES BIOLOGIQUES			
Bilirubine totale (mg/l), moyenne ± DS	4,65 ± 0,06	4,89 ± 0,21	0,13
HDL (mmol/l), moyenne ± DS	1,18 ± 0,01	1,19 ± 0,02	0,8
LDL (mmol/l), moyenne ± DS	3,09 ± 0,03	2,88 ± 0,04	<0,001
Cholestérol (mmol/l), moyenne ± DS	4,95 ± 0,03	4,93 ± 0,05	0,25
GGT (U/l), médiane (IQR)	28 (19-44)	36 (25-59)	<0,001
Glycémie (mg/gl), médiane (IQR)	96,21 (88-111)	113 (97-143)	<0,001
HbA1c (%), médiane (IQR)	5,7 (5,4-6,2)	6,3 (5,8-7,3)	<0,001
Score 1/QUICKI, médiane (IQR)	3,11 (2,93-3,30)	3,33 (3,10-3,53)	<0,001
Score HOMA, médiane (IQR)	3,19 (2,10-4,95)	5,22 (3,13-8,32)	<0,001
ASAT (U/l), moyenne ± DS	25,33 ± 0,39	28,01 ± 0,67	0,009
ALAT (U/l), moyenne ± DS	32,25 ± 0,13	31,10 ± 1,09	0,98
Plaquettes (10 ⁹ /l), moyenne ± DS	291,20 ± 1,70	226 ± 2,90	<0,001
Albumine (g/l), médiane (IQR)	43 (41-45)	41 (39-44)	<0,001
TP (%), moyenne ± DS	97,03 ± 0,88	97,69 ± 2,85	0,05
DONNEES HISTOLOGIQUES			
Stéatose (%), moyenne ± DS	28,90 ± 0,81	35,04 ± 1,98	<0,001
Score NAS, moyenne ± DS	4,61 ± 0,07	4,76 ± 0,12	<0,03

- Comparaison des complications entre les deux groupes

Il y avait significativement plus de complications chez les patients qui avaient un NAFLD-FS à haut risque comparés aux patients qui avaient un score à risque intermédiaire ou bas. En analysant le type de complications, il y avait significativement plus de complications hémorragiques ou de rhabdomyolyses. Ces résultats sont retranscrits dans le tableau 14

Tableau 14 : Complications post-opératoires des patients avec un NAFLD-FS à haut risque et non à haut risque

	NAFLD-FS non à haut risque n = 1107	NAFLDS- FS haut risque n = 379	p
Complications post-opératoires, n(%)	95 (8,58)	63 (16,62)	<0,001
Hémorragies, n (%)	10 (0,90)	9 (2,37)	0,03
Embolie pulmonaire / Phlébite, n (%)	5 (0,45)	5 (1,32)	0,13
Infections, n (%)	19 (1,72)	11 (2,90)	0,2
Rhabdomyolyses, n (%)	6 (0,54)	15 (3,96)	<0,001

g) Impact des scores APRI, BARD et FIB-4 à haut risque sur la morbidité

Les données concernant les scores APRI, BARD et FIB-4 étaient insuffisantes pour réaliser des analyses statistiques fiables. Concernant le score APRI il n'y avait que 11 patients classés dans le groupe à haut risque et 0 patients pour le score FIB-4 dans le groupe à haut risque. A l'inverse, le score BARD était peu discriminant avec 736 patients identifiés comme à haut risque. Ces données sont résumées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Effectifs pour les scores APRI ; FIB-4 et BARD

	Patients non à haut risque	Patient à haut risque
Score APRI (n)	1719	11
Score FIB-4 (n)	1715	0
Score BARD (n)	1114	736

4) Etude de la survie

Au cours du suivi postopératoire le nombre de décès à 5 ans sur l'ensemble de la cohorte était de 19, soit une survie de 99,06% (figure 6). On dénombre 3 décès précoces (0,15%), définis par un décès survenu dans les 30 jours de la chirurgie, et 16 décès tardifs (0,79 %), c'est à dire survenus au-delà de 30 jours après l'intervention. Quatre patients sont décédés dans l'année suivant la chirurgie et environ 60 % des décès (11 sur 19) sont survenus à plus de 3 ans de l'intervention.

Le premier patient décédé précocement est mort 26 jours après la chirurgie d'une cellulite du flanc gauche dans les suite d'une rhabdomyolyse compliquée d'insuffisance rénale aigue et défaillance multiviscérale. Le patient avait bénéficié d'un gastrique bypass, c'était un homme de 49 ans, IMC à 57,8 kg/m² et il présentait des comorbidités cardiaques et pulmonaires. La biopsie hépatique retrouvait une fibrose F1 selon le score METAVIR avec une stéatose à 80%, il n'avait pas de NASH. Le NAFLD-FS était de 2, donc considéré comme à haut risque.

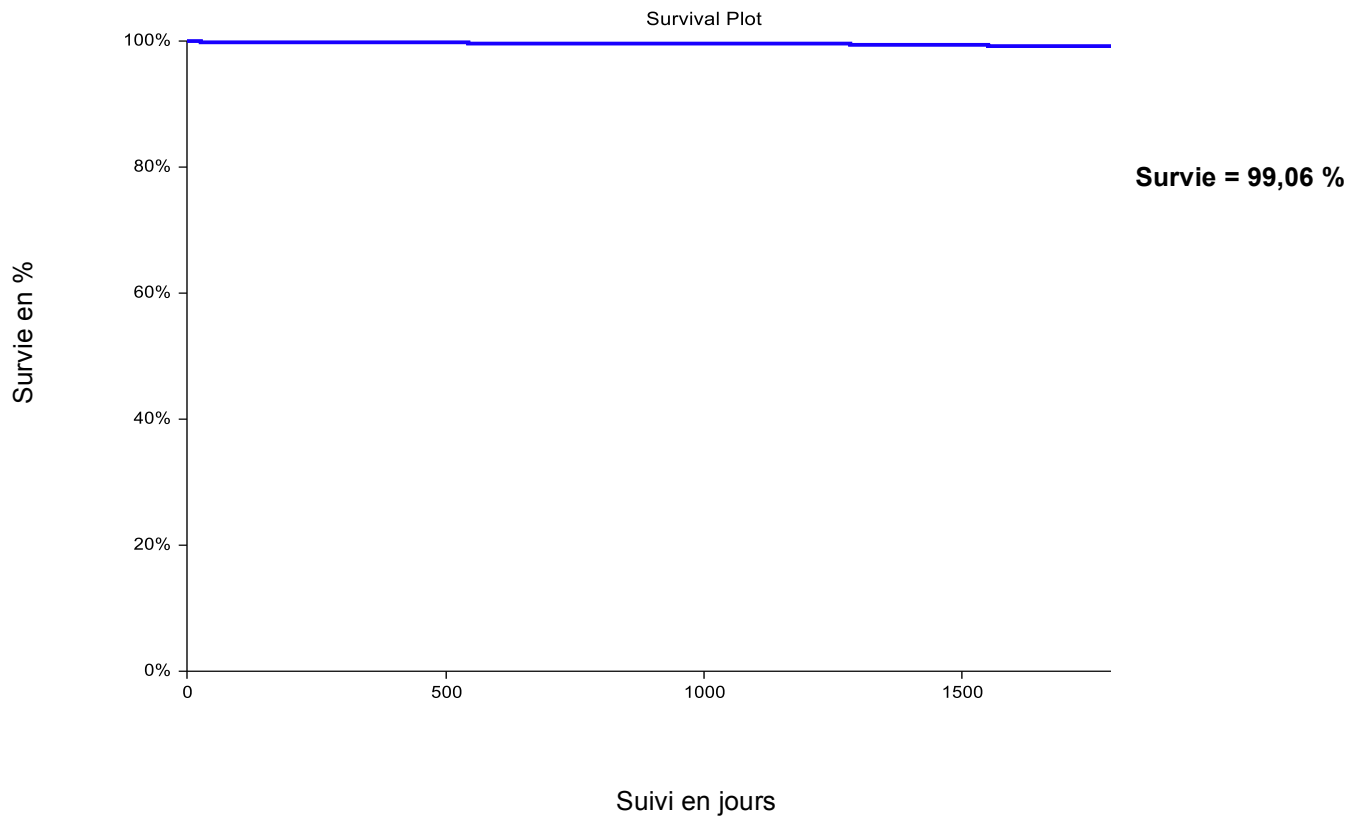
La deuxième patiente était âgée de 35 ans, l'intervention était une dérivation biliopancréatique, IMC à 53,4 kg/m², la biopsie hépatique n'était pas interprétable, le NAFLD-FS était à - 2,185, donc à bas risque. La patiente est décédée à 9 jours de l'intervention d'un syndrome de détresse respiratoire aigue dans un contexte de fasciite nécrosante du flanc droit sur fistule de l'anastomose jéjuno-iléale malgré une reprise chirurgicale.

La dernière patiente décédée précocement était âgée de 35 ans, opérée d'un gastrique bypass, IMC à 54,6 kg/m², antécédent de colostomie terminale sur maladie de Hirschsprung. La biopsie initiale retrouvait une fibrose F1 selon le score METAVIR, une stéatose de 60 %, il n'y avait pas de NASH et le NAFLD-FS était à 1,337 soit à haut risque. La patiente est décédée à 12 jours de l'intervention d'une septicémie

avec défaillance multiviscérale, après deux reprises chirurgicales pour réfection de l'anastomose gastro-jéjunale.

En terme de mortalité globale, il n'y a eu qu'un seul décès dans le groupe de patients porteurs d'une cirrhose soit une survie de 96,43 % et 18 décès dans le groupe de patients non cirrhotiques soit une survie de 99,1%. Le seul patient cirrhotique décédé était un patient de 30 ans suivi pour une cirrhose secondaire à une NASH, sans antécédent de décompensation de cirrhose, CHILD A au moment de l'intervention avec un MELD à 9. Le patient a présenté à un an et demi de la chirurgie une décompensation œdémato-ascitique puis un ictère dans un contexte de consommation excessive d'alcool. Il est décédé d'une insuffisance hépatocellulaire trois ans et demi après la chirurgie bariatrique.

Figure 6 : Survie globale de la cohorte à 5 ans



DISCUSSION

Ce travail est une étude exploratoire prospective sur 2021 patients opérés d'une chirurgie bariatrique qui a pour objectif d'évaluer l'impact de l'histologie hépatique et des marqueurs non invasifs de fibrose sur la morbi-mortalité postopératoire. Les résultats confirment en analyse univariée que la présence d'une atteinte hépatique sévère liée à la NASH ou à la fibrose conduit à une augmentation significative de la morbidité.

Pour confirmer l'impact réel de l'histologie hépatique, une analyse multivariée des résultats obtenus en analyse univariée ou une étude cas-témoin avec un appariement sur les facteurs confondants (comme l'âge, le poids ou le diabète) est indispensable pour distinguer les facteurs impactant directement la morbi-mortalité. Néanmoins, cette étude préliminaire, qui sera renforcée par une étude statistique plus complète, est la première étude prospective avec une analyse histologique rigoureuse et systématique disponible dans la littérature pour étudier le retentissement de l'histologie hépatique sur la morbi-mortalité postopératoire.

Retentissement de la fibrose et de la cirrhose sur la morbi-mortalité

La présence d'une fibrose significative (score METAVIR \geq F2) est associée à une augmentation du risque de complication globale postopératoire (23,3% vs 12,5%, $p=0,01$). Du fait d'une distribution différente du type de chirurgie entre les groupes avec et sans fibrose, la morbidité postopératoire a été étudiée en fonction du type de chirurgie. Pour le gastric bypass, la fibrose était associée à un taux d'infection plus important, et à un plus grand nombre de complications de manière générale. A l'inverse, après anneau gastrique, aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes. Il est bien décrit dans la littérature (5) que la pose d'anneau

gastrique est l'intervention bariatrique la moins morbide. Néanmoins, elle est aussi moins efficace en terme de perte de poids et d'impact métabolique (amélioration/rémission du diabète). Pour l'étude de la sleeve gastrectomie, les effectifs n'étaient pas suffisants pour permettre des analyses statistiques car l'intervention n'était réalisée qu'à partir de 2006 (n=6 dans le groupe avec fibrose significative).

La cirrhose, forme la plus sévère de la fibrose, est une contre-indication à la chirurgie bariatrique. Cependant, certains patients ont pu bénéficier de cette chirurgie, du fait d'une maladie infra-clinique et sans retentissement biologique majeur (plaquette normales, TP 100%, bilan hépatique et albumine normaux). Le diagnostic a alors été fait en peropératoire et confirmé sur l'histologie hépatique. Les résultats rassurants de ces premiers patients ont fait discuter au cas par cas les patients connus cirrhotiques candidat à une chirurgie bariatrique. Cette discussion a été menée au cours de RCP en centre expert et après une évaluation hépatologique systématique. Nos résultats sont prometteurs, avec une excellente survie à 3 ans (96,43% vs 99,1% pour les patients sans cirrhose). L'absence de différence entre les groupes peut-être liée à un manque de puissance (petite taille de l'effectif n=28). Par contre, le taux de complications est plus important chez les patients cirrhotiques (23% vs 11%, p=0,04) chez lesquels on retrouve plus d'infections et plus de rhabdomyolyses. Bien que l'on ne retrouve pas plus de complications hémorragiques, la chirurgie semble plus complexe et le temps opératoire était significativement plus long chez les malades cirrhotiques (202 versus 161 minutes, p=0,02). Ces données confirment en partie celles de la littérature en ce qui concerne la morbidité (31). Par contre la mortalité décrite est plus élevée que dans notre

cohorte. En effet, la littérature retrouve un risque de mortalité et de morbidité postopératoire deux à trois fois plus élevée chez les patients cirrhotiques comparés aux patients sans cirrhose et 32 fois plus élevée en cas de cirrhose décompensée (20) mais il n'y avait pas de précision sur la cause des décès. De plus, il était mis en évidence que les centres experts avaient un taux de complications et de décès plus faible. Dans notre étude, les patients cirrhotiques étaient tous CHILD A5, avec un score de MELD moyen à 8, sans décompensation hépatique et sans hypertension portale majeure (gradient < 10 mmHg). Le MELD bas et l'absence de décompensation (passée ou présente) expliquent en partie nos résultats. En effet, les risques post opératoires sont dépendants de la sévérité du MELD (32) et de la lourdeur de la procédure chirurgicale (33). Si on compare aux résultats de mortalité post-opératoire décrit par *Teh et al dans Gastroenterology* en 2007 (32) chez les patients cirrhotiques avec un score de MELD entre 8 et 11, on retrouve un taux de mortalité à 5 ans de 58,5%, qui semble plus élevé que dans notre série. Par conséquent, bien que la comparaison entre les études soit impossible, nos résultats apparaissent comme prometteurs et laissent suggérer qu'il puisse y avoir un rapport bénéfice/risque en faveur de la chirurgie bariatrique pour ces patients.

Un seul décès a été décrit dans le groupe de patients cirrhotiques contre 18 dans l'autre groupe. Le seul patient cirrhotique décédé est mort d'une insuffisance hépatocellulaire 3 ans et demi après l'intervention, dans un contexte de consommation excessive d'alcool. On ne peut pas relier ce décès à la chirurgie, mais à une autre cause hépatique. Ce résultat est corroboré par une autre étude, menée chez 14 patients cirrhotiques, qui rapporte un taux de survie de 100 %, 2 ans après la chirurgie bariatrique (34).

De plus, il existe un vrai bénéfice à la chirurgie chez ces patients cirrhotiques avec un delta d'IMC de 10,7 kg/m² à un an dans notre étude, égale à celle des patients non cirrhotiques.

La perte de poids doit être un objectif prioritaire chez les patients avec une cirrhose et une obésité morbide. En effet, l'obésité chez les patients cirrhotiques est régulièrement un facteur limitant dans la prise en charge thérapeutique. Par exemple de nombreux centres de transplantation contre-indiquent la transplantation rénale, pulmonaire ou hépatique au-delà d'un certain seuil d'IMC (35). De plus, l'obésité est identifiée comme un co-facteur d'aggravation de la fibrose (36–38). En conséquence, la chirurgie bariatrique peut être bénéfique pour ces patients, par le biais à la fois d'une perte de poids, d'une diminution du syndrome métabolique(39), d'une régression des lésions de NAFLD quand elles sont présentes (15–18) et d'une meilleure accessibilité à certains traitements.

Il semble donc que la cirrhose ne doive pas être une contre-indication absolue à la chirurgie bariatrique, chez des patients bien sélectionnés, après évaluation multidisciplinaire et validation en RCP, par les soins d'un chirurgien expérimenté, dans un centre expert.

Pour généraliser ces pratiques, il sera nécessaire de réaliser d'autres études pour confirmer premièrement l'absence de surmortalité, deuxièmement de mettre en évidence un bénéfice en termes de survie et pour finir valider l'efficacité sur la perte de poids sur le long terme.

Retentissement de la sévérité de la stéatopathie dysmétabolique (NASH et NAS ≥ 5) sur la morbidité et la mortalité.

En ce qui concerne la présence d'une NASH prouvée histologiquement, il n'y avait pas plus de complications post-opératoires comparativement au groupe sans NASH. On retrouvait en analyse de sous-groupe plus de rhabdomyolyses dans le groupe de patient avec une NASH, sans pour autant qu'il existe de différence en terme d'IMC ($48,18 \pm 0,63$ versus $47,86 \pm 0,2$; $p=0,5$). Ces résultats d'analyse de sous-groupes sont à considérer avec précaution, il peut s'agir d'un biais d'échantillon.

En considérant les patients de cette étude avec un score NAS ≥ 5 , on étudie des patients avec une stéatopathie métabolique sévère avec statistiquement plus de fibrose, de stéatose, de diabète et un âge plus élevé. On sélectionne ainsi des patients, avec ou sans NASH, mais avec plus de lésions histologiques secondaires à l'obésité morbide et à ses complications métaboliques. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence en terme de morbidité chez ces patients comparés aux patients avec une stéatopathie métabolique moins sévère.

Ces résultats sont très encourageants car les complications et les risques à longs termes pour les patients avec une NAFLD sont réels avec 7 à 25% des patients suivis pour une NASH qui évolueront vers la cirrhose avec des risques de décompensation hépatique, d'hypertension portale et de carcinome hépatocellulaire. De plus, le risque de décès lié à l'hépatopathie secondaire à une NAFLD est de 11% à 10 ans (40–43). Aujourd'hui, leur prise en charge thérapeutique consiste en une perte de poids grâce à l'application des règles hygiéno-diététiques (une diminution des apports et une augmentation de l'activité physique) (44). Des traitements médicamenteux sont également possibles comme la vitamine E (tocophérol) (45) ou

l'utilisation des traitements insulino-sensibilisateurs comme la pioglitazone (46). Cependant ces stratégies donnent des résultats modestes voire décevants. De plus, des risques néoplasiques ont été rapportés avec l'utilisation de la vitamine E (cancer de prostate (47)) et de la pioglitazone (cancer de vessie (48)). Une amélioration de la prise en charge des patients avec une NAFLD est donc nécessaire. Chez l'obèse morbide, la stratégie ou l'approche de la chirurgie bariatrique a montré une amélioration significative des lésions hépatiques avec une diminution de la stéatose (15,16) et une disparition de la NASH ainsi qu'une diminution des lésions de fibrose (17,18).

Considérant les résultats de la chirurgie bariatrique sur les stéatopathies métaboliques et l'absence de majoration de la morbi-mortalité mise en évidence dans cette étude, il semble licite d'envisager la chirurgie d'amaigrissement pour traiter les stéatopathies métaboliques sévères (NAS \geq 5) ou la NASH secondaire à l'obésité.

Cependant une analyse multivariée est indispensable pour éliminer certains facteurs confondants comme l'âge.

Retentissement des marqueurs non invasifs de fibrose

Pour le NAFLD-FS, il y avait plus de complications dans le groupe avec un score à haut risque que dans le groupe à risque intermédiaire et faible (16,62% versus 8,58%, $p < 0,001$). Le nombre d'hémorragies et de rhabdomyolyses était plus important. Ce score, facilement réalisable en consultation, pourrait permettre d'identifier rapidement les patients à risque élevé de complications post-opératoires et nécessitant de ce fait des explorations complémentaires, notamment hépatiques, avant la réalisation d'une chirurgie bariatrique. Ce score intègre des paramètres pouvant être des facteurs confondants (âge, poids, diabète) et pourrait mettre en

évidence l'impact des co-morbidités plus que l'impact réel de la fibrose. En effet, dans cette étude, l'aire sous la courbe de ROC, réalisée pour évaluer la pertinence de ce test pour prédire les lésions de fibrose significative, était de 0,67 (IC 95% (0,60-0,73)). Ce test avait été validé pour une cohorte de patients obèses avec un IMC moyen plus faible que dans notre étude, avec uniquement 11% des malades avec un IMC > 40 kg/m² (26) contre un IMC moyen dans notre étude à 47,89 kg/m². Néanmoins, le Nafld Fibrosis Score a une valeur prédictive négative de 76.3% [73,9-78,6%] et une valeur prédictive positive faible 53.2% [42,3-63,8%]. Ce test est donc essentiellement intéressant pour différencier les patients chez lesquels une biopsie préopératoire pourrait être faite, des patients chez lesquels la biopsie préopératoire semble inutile. Il serait également intéressant de comparer la pertinence de ce score en terme de morbidité aux autres scores non invasifs plus performants comme le Fibrotest ou le Fibromètre.

Concernant les autres scores non invasifs (score APRI, score BARD et FIB-4), ils ne semblaient pas pertinents pour prédire le risque de complications post-opératoires du fait des effectifs faibles (score APRI à haut risque n=11, score FIB-4 à haut risque n=0) rendant impossible la réalisation d'analyse statistique, ou de leur faible pouvoir discriminant (score BARD à haut risque n=736).

Considérant ces résultats, et si l'impact pronostique de la fibrose sur la morbidité postopératoire de la chirurgie bariatrique est confirmée par une analyse multivariée, il semble difficile de pouvoir s'abstenir de la réalisation d'une biopsie hépatique en cas de chirurgie de l'obésité. Des scores comme le NAFLD-FS pourraient cependant aider le clinicien et/ou le chirurgien à identifier facilement les malades à risque de complications qui nécessitent un bilan d'hépatopathie et une biopsie hépatique avant la chirurgie (VPN de 76,3%).

CONCLUSION

Une fibrose hépatique \geq F2, la présence d'une cirrhose et la présence d'un NAFLD-FS à haut risque sont associés à un taux plus élevé de complications post-opératoires après chirurgie bariatrique. La NASH ou un score $NAS \geq 5$ n'était pas associé significativement à plus de morbidité. L'étude de la mortalité n'a pas pu être possible en raison du faible nombre d'évènements.

Ces résultats, qui devront être confirmés en analyse multivariée, sont prometteurs. Ils rassurent quant à l'extension de la chirurgie bariatrique à de nouvelles indications comme la stéatopathie dysmétabolique sévère (NASH ou $NAS \geq 5$). L'augmentation de la morbidité doit être relativisée par l'absence de surmortalité démontrée et les bénéfices apportés par la perte de poids et par l'amélioration des comorbidités associées à l'obésité.

De manière pratique, cette étude donne des résultats intéressants sur l'utilisation d'un outil simple pour l'évaluation préopératoire : le Nafld Fibrosis Score. L'indication d'un bilan d'hépatopathie approfondi est souvent difficile de même que celle de la biopsie hépatique. Le Nafld Fibrosis Score permettrait de définir un groupe de patients à plus haut risque de complications chez lesquels une évaluation histologique hépatique préopératoire permettrait d'écarter ou de diagnostiquer une cirrhose.

Le diagnostic d'une cirrhose en préopératoire doit faire discuter l'indication opératoire et faire réévaluer le patient par un hépatologue. Le bilan hépatique et notamment la recherche d'une hypertension portale (gradient de pression transjugulaire et FOGD) semble raisonnablement nécessaire avant une validation en RCP. Pour les patients cirrhotiques compensés, chez lesquels l'obésité morbide est

une des atteintes initiales responsables de la maladie hépatique, la chirurgie bariatrique apparaît comme une solution intéressante, et devra être confirmée.

En conclusion, la sélection rigoureuse dans un centre expert grâce à une réunion de concertation pluridisciplinaire reste indispensable avant d'envisager une chirurgie chez des patients fragiles tels que les patients cirrhotiques. L'histologie hépatique et surtout la fibrose sont associées à une augmentation de la morbidité post-opératoire. Le Nafld Fibrosis Score semble être un outil simple pour l'évaluation du risque post-opératoire et un outil de sélection pour l'évaluation approfondie des patients avant la chirurgie.

REFERENCES

1. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):763–78.
2. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1523–9.
3. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med*. 2011 Nov 24;365(21):1969–79.
4. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2004 May;8(21):iii – iv, 1–182.
5. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014 Mar;149(3):275–87.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1724–37.
7. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):741–52.
8. 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*. 2012 Apr 26;366(17):1567–76.
9. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366(17):1577–85.
10. Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1848–52.
11. 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. *Hepato Baltim Md*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
12. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepato Baltim Md*. 2011 Mar;53(3):810–20.
13. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepato Baltim Md*. 1996 Aug;24(2):289–93.
14. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2467–74.
15. Lassailly G, Caïazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? *J Hepato*. 2013 Jun;58(6):1249–51.
16. 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. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):532–40.
17. Dixon JB. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic

steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2007 Feb;11(1):141–54, ix – x.

18. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Apr 24;
19. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Associates With Long-Term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Apr 29;
20. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011 Oct;9(10):897–901.
21. Muilenburg DJ, Singh A, Torzilli G, Khatri VP. Surgery in the patient with liver disease. *Anesthesiol Clin*. 2009 Dec;27(4):721–37.
22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846–54.
23. Wai C-T, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.
24. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 Oct;7(10):1104–12.
25. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441–7.
26. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):782–9.e4.
27. Scopinaro N, Gianetta E, Pandolfo N, Anfossi A, Berretti B, Bachi V. [Bilio-pancreatic bypass. Proposal and preliminary experimental study of a new type of operation for the functional surgical treatment of obesity]. *Minerva Chir*. 1976 May 31;31(10):560–6.
28. Sjöström L. Surgical intervention as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine*. 2000 Oct;13(2):213–30.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
30. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2402–10.
31. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg*. 2015 May 16;
32. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1261–9.
33. Rizvon MK, Chou CL. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am*. 2003 Jan;87(1):211–27.
34. Pestana L, Swain J, Dierkhising R, Kendrick ML, Kamath PS, Watt KD. Bariatric surgery in patients with cirrhosis with and without portal hypertension: a single-center

- experience. *Mayo Clin Proc.* 2015 Feb;90(2):209–15.
35. Takata MC, Campos GM, Ciofica R, Rabl C, Rogers SJ, Cello JP, et al. Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2008 Apr;4(2):159–64; discussion 164–5.
 36. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2015 Jul 3;
 37. Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, Hillebrand DJ, Hu K-Q. Factors associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of a large cohort of U.S. patients. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Sep;43(8):758–64.
 38. Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, Tavill A, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Sep;38(8):705–9.
 39. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould F-S, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery.* 2004 Jan;135(1):48–58.
 40. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2002 Feb;12(1):49–51.
 41. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 Jul;129(1):113–21.
 42. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1413–9.
 43. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):792–8.
 44. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012 Jun;142(7):1592–609.
 45. 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.* 2010 May 6;362(18):1675–85.
 46. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008 Oct;135(4):1176–84.
 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.* 2011 Oct 12;306(14):1549–56.
 48. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):916–22.

ANNEXES

SCORE NAS		
STEATOSE	BALLONISATION	INFLAMMATION LOBULAIRE
< 5% = 0	Absente = 0	Absente = 0
5 à 33% = 1	Un peu = 1	< 2 foyers / champ × 200 = 1
33 à 66 % = 2	Beaucoup = 2	2-4 foyers / champ × 200 = 2
> 66 % = 3		> 4 foyers / champ × 200 = 3

Annexe 1 : score NAS

SCORE METAVIR

Score A (activité) :

- Absente = A0
- Minimale = A1
- Modérée = A2
- Sévère = A3

Score F (fibrose) :

- Absente = F0
- Fibrose portale stellaire sans septa = F1
- Fibrose portale stellaire avec rares septa = F2
- Nombreux septa sans cirrhose = F3
- Cirrhose = F4

Annexe 2 : score METAVIR

SCORE BRUNT

- Absence de fibrose : F0
- Fibrose peri-sinusoïdale ou péri-cellulaire focal ou extensive : F1
- Fibrose péri-sinusoïdale ou péri-cellulaire avec fibrose portale focale ou extensive : F2
- Fibrose péri-sinusoïdale ou péri-cellulaire avec fibrose en pont : F3
- Cirrhose : F4

Annexe 3 : score Brunt

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

CHILD A : entre 5 et 6

CHILD B : entre 7 et 9

CHILD C : entre 10 et 15

Annexe 4 : score de CHILD-PUGH

MELD = 3.78 x (Ln bilirubine mg/dL) + 11.2 x (Ln INR) + 9.57 x (Ln creat
plasmatique mg/dL) + 6.43

Kamath PS et al. Hepatology 2001 ; 33(2) : 464
Wiesner RH et al. Liver Transpl. 2001 ; 7 (7) : 567

Annexe 5 : Score de MELD (Mayo End stage Liver Disease)

AUTEUR : Nom : VANVEUREN

Prénom : Charlotte

Date de Soutenance : Vendredi 25 septembre 2015 à 18 heures

Titre de la Thèse : Impact pronostique de l'histologie hépatique et des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique sur la morbi-mortalité de la chirurgie bariatrique.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES de spécialités médicales, Hépatogastro-entérologie.

Mots-clés : Histologie hépatique, marqueurs non invasifs de fibrose, morbi-mortalité, chirurgie bariatrique.

Résumé : Contexte : La chirurgie bariatrique est de plus en plus pratiquée du fait de l'augmentation de l'obésité. Ses résultats spectaculaires sur les complications de l'obésité telles que le diabète et les stéatopathies métaboliques, risquent d'augmenter le nombre de candidats à cette chirurgie. Néanmoins, la morbi-mortalité postopératoire des patients avec une stéatopathie métabolique sévère est peu connue. Des études préliminaires suggèrent qu'une atteinte hépatique (stéatopathie ou fibrose), sans que sa spécificité soit détaillée, serait un facteur de risque de morbi-mortalité postopératoire. Cependant, l'atteinte hépatique au cours de l'obésité est fréquente et variée. Il apparaît donc nécessaire de mieux caractériser les patients à haut risque de complications postopératoires.

Objectifs : Evaluer l'impact pronostique de l'histologie hépatique et des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique sur la morbi-mortalité de la chirurgie bariatrique.

Méthodes : Etude prospective de 1994 à 2015, incluant les patients opérés de chirurgie bariatrique au CHRU de Lille. Les données clinico-biologiques et histologiques étaient recueillies prospectivement le jour de la chirurgie. Les facteurs étudiés pouvant influencer la morbi-mortalité postopératoires étaient : la présence d'une fibrose significative ($\geq F2$ selon le score METAVIR), d'une cirrhose, d'une NASH, d'une stéatopathie sévère (score NAS ≥ 5) et les scores non invasifs de fibrose (NAFLD-FS, APRI, BARD et FIB-4). Les complications postopératoires ont été recensées au cours du suivi. La survie a été connue soit par la date de la dernière consultation soit par un appel au médecin traitant.

Résultats : 2021 patients ont été inclus dans l'étude. Les lésions histologiques associées à une majoration de la morbidité postopératoire étaient la présence d'une cirrhose (25% vs 11,37%) quelque que soit la chirurgie et d'une fibrose $\geq F2$ en cas de gastric bypass (23,29% vs 12,50%). La présence d'une NASH ou d'un score NAS élevé n'était pas associée à une majoration de la morbidité. Parmi les marqueurs non-invasifs, seul un NAFLD-FS à haut risque était associé à plus de complications postopératoires (16,62% vs 8,58%). Les autres scores non invasifs n'ont pas pu être analysés en raison d'un faible pouvoir discriminant. L'étude de la mortalité à 5 ans retrouvait 19 décès, soit une survie de 99,06 %. Il n'y avait pas plus de décès dans le groupe de patient avec une cirrhose.

Conclusion : La fibrose sévère ($\geq F2$ et/ou cirrhose) est associée à une majoration des complications postopératoires. Le NAFLD-FS semble être un outil simple pour sélectionner les patients nécessitant une évaluation hépatique afin d'identifier ceux à haut risque de complications postopératoires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy

Asseseurs : Monsieur le Professeur Alexandre Louvet, Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO, Madame le Docteur Valérie CANVA, Monsieur le Docteur Guillaume LASCAILLY