



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

**Evaluation des effets à 5 ans de la chirurgie bariatrique chez des patients
obèses ayant une stéatohépatite non alcoolique : étude prospective
monocentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 10 mai 2019 à 18 heures au
pôle Recherche

Par Line Carolle NTANDJA WANDJI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Madame le Docteur TALBODEC

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.

Symboles et abréviations

SD : standard deviation (déviation standard)

HAS : haute autorité de santé

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non alcoholic steatohepatitis

IMC : indice de masse corporelle

HTA : Hypertension artérielle

TP : taux de prothrombine

IQR : intervalle interquartile

ALAT : alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

GGT : *gamma*-glutamyltranspeptidase

LDL cholestérol : low density lipoprotein

HDL cholesterol : high density lipoprotein

HbA1c : hémoglobine glyquée

CHC : carcinome hépatocellulaire

HOMA : Homeostasis model assessment of insulin resistance

PBH : ponction biopsie hépatique

RHD : règles hygiénodietétiques

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I. Généralités.....	2
II. Définition, facteurs de risque et épidémiologie de la NASH	3
II.1 Définition.....	3
II.2 Epidémiologie et facteurs de risque.....	4
III. Stratégies thérapeutiques.....	8
III.1 Règles hygiéno-diététiques.....	8
III.2 Traitements médicamenteux.....	9
III.3 Chirurgie bariatrique.....	11
IV. Problématiques.....	12
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	13
I. Objectifs de l'étude.....	14
I.1 Objectif principal.....	14
I.2 Objectifs secondaires.....	14
II. Type de l'étude.....	14
III. Méthodologie.....	15
IV. Population étudiée.....	18
IV.1 Critères d'inclusion.....	18
IV.2 Critères d'exclusion.....	18
IV.3 Flowchart.....	19
V. Analyses statistiques.....	21
RÉSULTATS.....	22
I. Caractéristiques des patients a l'inclusion.....	23
II. Evolution histologique, clinique et biologique 1 an après chirurgie bariatrique	26
II.1 Evolution clinico-biologique.....	26
II.2 Evolution histologique.....	29
III. Evolution histologique, clinique et biologique 5 ans après chirurgie bariatrique.....	32

III.1 Evolution clinico-biologique.....	32
III.2 Evolution histologique.....	35
IV. Evolution histologique entre 1 et 5 ans après chirurgie bariatrique.....	37
V. Comparaison des caractéristiques des patients ayant une NASH persistante à celles des patients ayant une disparition de la NASH à 5 ans.....	39
DISCUSSION.....	42
CONCLUSION.....	48
ANNEXES.....	50
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	53

INTRODUCTION

I. GÉNÉRALITÉS

A l'échelle de l'épidémiologie mondiale, les maladies chroniques hépatiques représentent une des principales causes de mortalité et de morbidité (1). Les études et les projections de santé publique estiment le chiffre à 844 millions de personnes atteintes de maladies chroniques hépatiques. Leur morbidité ne cesse de progresser depuis les années 1980, et la mortalité annuelle globale est estimée aujourd'hui à environ 2 millions de décès (2)(3).

Les facteurs étiologiques ont connu de profonds bouleversements ces dernières décennies avec la diminution des hépatopathies virales suite aux politiques vaccinales dans l'hépatite B et aux innovations thérapeutiques antivirales de l'hépatite C. D'autre part, l'explosion de l'incidence de l'obésité et du diabète à partir de la fin des années 1980 conduit à l'émergence progressive de la stéatopathie dysmétabolique ou NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Ainsi, la NAFLD est devenue la première cause d'hépatopathie chronique dans le monde.

La NAFLD englobe plusieurs entités histopathologiques : la stéatose simple, une forme rapidement évolutive et inflammatoire la steatohépatite ou NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) et la cirrhose métabolique (4)(5). Elle résulte de l'insulinorésistance qui favorise l'augmentation de la quantité d'acides gras dans le foie via une activation de la lipogénèse hépatique et une augmentation de la lipolyse périphérique (6)(7). La forme inflammatoire ou NASH suscite un intérêt particulier car elle est le principal facteur de risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications (décompensation ou carcinome hépatocellulaire) (8)(9).

II. DÉFINITION, FACTEURS DE RISQUE ET EPIDEMIOLOGIE DE LA NASH

II.1 DEFINITION

En l'absence d'autres étiologies y compris une consommation excessive d'alcool (estimée à plus de 30gr/J chez l'homme et à plus de 20g/J chez la femme), la NASH se définit histologiquement. Son diagnostic est porté par l'analyse de l'anatomopathologiste, après réalisation d'une ponction biopsie hépatique.

La sémiologie histologique retrouve 3 signes principaux dont la présence combinée permet de retenir le diagnostic de NASH (10) :

- stéatose hépatique supérieure à 5% : elle est généralement macrovacuolaire et centrolobulaire
- ballonisation hépatocytaire
- Infiltrat inflammatoire lobulaire composé de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes

Il existe d'autres signes sémiologiques mineurs que l'on retrouve de manière inconstante dans la pathologie (11) tels que :

- l'inflammation portale
- Corps de Mallory-Denk
- Corps apoptotiques
- Vacuoles cytoplasmiques clarifiées
- Stéatose microvésiculaire
- Mégamitochondries

II.2 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

II.2.1. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de la NAFLD en population générale s'estime et s'évalue au moyen de méthodes diagnostiques non invasives, morphologiques

(échographie, IRM...) et biologiques. Ces outils ne distinguent pas la stéatose de la NASH, mais donnent un aperçu global de la prévalence de la NAFLD. Toutefois, ces outils doivent être utilisés dans une population représentative de la population d'intérêt ou de la population générale au risque de fausser la prévalence et l'incidence de la pathologie.

Les estimations et les études épidémiologiques décrivent une prévalence mondiale de l'ordre de 25% en population générale dont 3 à 5 % de NASH (12)(13). En Europe, la prévalence de la NAFLD est estimée à 24% (14) et l'incidence à 28,01 à 52,34 pour 1000 personnes années (15)(16). Ces données en particulier en France et en Europe sont contestables et sont probablement biaisées. Des données préliminaires françaises, à partir de cohortes plus représentatives de la population générale (cohorte CONSTANCES) retrouveraient une prévalence de l'ordre de 16.7% (IC95% 16,5-16,9) (18). Il n'existe pas de données claires sur la NASH en population générale car le diagnostic est histologique.

Les seules données fiables sur la NASH en France concernent les patients candidats à la chirurgie de l'obésité. Cette population obèse morbide bien que spécifique et ayant un très haut risque de NAFLD (prévalence de 85 à 90 %) est atteinte de NASH dans 7.7% à 12% des cas (19) (20).

II.2.2. Facteurs de risque

II.2.2.1. L'obésité (annexe 1)

Les données françaises (OBEPI 2012) confirment les évolutions épidémiologiques observées aux U.S.A. et à l'échelle mondiale. Ainsi, entre 1997 et 2012, chez les personnes de plus de 18 ans, la prévalence de l'obésité a augmenté de 8.5% à 15% (dont 1.2% d'obésité morbide). On estime qu'en 2012 environ 6 900000 personnes étaient obèses soit une augmentation de plus de 3.350 000

personnes par rapport à 1997. Concernant le surpoids, il concerne un Français sur 2 contre 40% en 1997 (Annexe 2).

La prévalence de NAFLD augmente au sein des populations obèses. Aux Etats Unis, en utilisant l'échographie, elle est estimée entre 57% et 44 % chez les hommes et les femmes ayant un IMC supérieur à 35 contre 7,5% chez les hommes et de 6,7 % chez les femmes sans obésité ni surpoids (21). Ces données sont confirmées par celles de la cohorte CONSTANCES avec une prévalence de 58,2 % chez les sujets obèses. Cette prévalence augmente jusqu'à 85% chez les sujets candidats à la chirurgie bariatrique (58).

II.2.2.2. Le diabète

En 2012, la prévalence du diabète de type 2 au sein de la population adulte française était de 5,5%. Cette dernière augmentait significativement par 3 chez les sujets en surpoids et par 7 chez les sujets obèses.

L'insulinorésistance est essentielle au développement du diabète de type 2 et de la NAFLD. Les patients diabétiques de type 2 ont une prévalence plus élevée de NAFLD et les lésions histologiques hépatiques sont plus sévères (22). L'ensemble des études de cohortes de larges effectifs (plus de 2000 patients) rapportent des prévalences de la NAFLD de l'ordre de 69,5% (23)(24). Ces prévalences ont été confirmées en population française dans la cohorte CONSTANCES, avec 63 % de NAFLD.

La prévalence de la NASH au sein de cette population est estimée à 22% par Williams et al (25). Le diabète apparaît comme un critère prédictif important de présence de NASH, tout comme l'IMC mais aussi l'âge et le sexe masculin.

II.2.3. L'âge et le sexe

Un âge élevé est associé à une augmentation du risque de NAFLD (26). L'impact de l'âge sur la prévalence concerne toutes les étiologies de maladies hépatiques. De plus, la sévérité de la présentation anatomo-clinique de la maladie définie par la fibrose est plus importante en cas d'âge avancé. (27). Les études de don d'organes sur la qualité des greffons confirment que l'âge élevé est un facteur de risque indépendant de développer une stéatose hépatique sévère (28).

Le sexe masculin est associé à un risque plus élevé de développer une NAFLD et ses complications. Une étude chez 26 527 patients asiatiques bénéficiant d'un check up montrait une prévalence de NAFLD de 31% chez les hommes et de 16% chez les femmes (29). D'autres études ont depuis confirmé ces données (30)(31). En France, la prévalence de la NAFLD est plus importante chez les hommes avec 66,8% contre 45,4% chez les femmes (18).

II.2.4. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini selon la US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (32) par l'association de 3 de ces 5 critères :

- Tour de taille >102 cm chez les hommes ou > à 88 cm chez les femmes
(chez les caucasiens)
- Taux de triglycérides ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L)
- HDL cholestérol <40 mg/dl (1,03 mmol/l) chez les hommes ou <50 mg/dl
(1,29 mmol/l) chez les femmes
- Tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg
- Glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/L)

L'enquête MONICA effectuée en France en population générale, entre 1995 et 1997 dans 3 villes (Lille, Toulouse et Strasbourg) chez 1778 hommes et 1730 femmes âgés de 35 à 64 ans, estime la prévalence du syndrome métabolique à

23.5% chez les hommes et 17.9% chez les femmes (Annexe 3). Le syndrome métabolique expose à un plus grand risque cardiovasculaire. Ainsi, l'étude prospective PRIME comportant 10 592 hommes de 50 à 55 ans rapporte 29,3% de syndrome métabolique chez les patients coronariens contre 22.4% chez les patients indemnes de pathologie coronarienne (33).

Le syndrome métabolique, anciennement nommé syndrome d'insulinorésistance est par conséquent associé à la présence d'une NAFLD. L'ensemble des études le confirme. A titre d'exemple, en 2007, *Kotronen et al* mesurait un risque de stéatose (spectroIRM) 4 fois supérieur chez les sujets ayant un syndrome métabolique(6). En cas de syndrome métabolique les lésions hépatiques histologiques sont plus sévères et associées à la présence d'une NASH ou d'une fibrose (34). La prévalence française de la NAFLD en cas de syndrome métabolique est de 59,8% contre 15,4% chez les patients sans syndrome métabolique (18).

II.2.5. Autres facteurs de risque, non liés à l'insulinorésistance.

Plusieurs variants génétiques ont permis d'identifier PNPLA3 et TM6SF2 comme associés à la présence de la NAFLD. La particularité de ces variants est leur caractère indépendant de l'insulinorésistance.

Dans plusieurs études publiées, l'allèle (rs738409 ; I148M) était associé à une augmentation de la stéatose et de l'inflammation hépatique. En effet, les patients ayant cet allèle avaient un risque de stéatose 2 fois supérieur à celui des patients n'ayant pas cet allèle. De plus, cet allèle est très présent chez les hispaniques, population ayant une très forte prévalence de NAFLD (35)(36). La NASH est plus fréquemment observée chez les homozygotes I148M (OR 3.488) (37).

III. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

III.1 RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Les patients ayant une NAFLD et par conséquent une NASH ont généralement un apport calorique journalier très important et une activité sédentaire (38). Une augmentation de l'activité physique (au moins 150 min / semaine d'activité modérée à intense) associée à un régime hypocalorique sont recommandés en vue d'une réduction pondérale.

Au moyen de ces recommandations et règles hygiéno-diététiques (RHD), une perte de poids de 3 à 5% permet une réduction de la stéatose, au-delà de 7%, il est objectivé une régression de l'insulinorésistance (39). L'amélioration ou la disparition des lésions nécrotico-inflammatoires (infiltration lobulaire et/ou ballonnisation hépatocytaire) et de la fibrose s'observent généralement lorsque la perte de poids est supérieure à 7-10% (39) (41).

Les règles hygiéno-diététiques sont par conséquent efficaces et sans risques pour le traitement de la NAFLD ou de la NASH. Les problématiques et limites de cette stratégie thérapeutique sont liées au fait que seuls 10% des patients atteignent l'objectif de perte pondérale de 10 % (42). La seconde limitation provient de la difficulté des patients à maintenir l'amaigrissement et les RHD dans le temps.

III.2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les résultats des RHD étant peu satisfaisants pour le plus grand nombre de patients (22), leur prise en charge nécessite des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. Néanmoins, pour le moment aucun traitement n'est validé ou recommandé dans la NASH et la NAFLD. De nombreuses pistes médicamenteuses

ont été explorées (43). On peut citer par exemple la vitamine E dont l'action antioxydante semblait attrayante (44). Cependant une limitation des prescriptions a été réalisée devant une augmentation théorique du risque de cancer de la prostate et ce malgré l'efficacité du traitement ($p= 0.001$).

Les traitements antidiabétiques oraux et ciblant l'insulinorésistance de manière générale présentaient des résultats prometteurs en recherche fondamentale. Cependant, toutes les études randomisées ont permis de conclure à l'inefficacité en comparaison au placebo pour la Metformine (45)(46) et les agonistes PPAR (*Peroxisome proliferatoractivated receptor*) comme la Rosiglitazone (47). La PIOGLITAZONE entraîne une amélioration de la stéatose, de la ballonnisation, de l'inflammation, de la fibrose et de la NASH (48). Sa prescription a été limitée par les agences de sécurité du médicament à la suite d'alertes sanitaires en rapport avec une augmentation du risque de cancer de la vessie. Les agonistes PPAR ciblant les récepteurs alpha et delta sont toujours en cours d'évaluation en phase III (Exemple de l'Elafibrinor). Toutefois les résultats de phase II étaient discutables car négatifs sur le critère de jugement principal et positifs en analyse de sous-groupe (49).

Une seconde famille de traitement ciblant l'insulinorésistance est en cours d'étude : les agonistes FXR avec l'acide obéticholique. L'activation de FXR permet une diminution de la réponse immune à l'inflammation et induit une amélioration de l'oxydation des acides gras. Les résultats de l'étude FLINT (50) objectivaient une amélioration de 2 points du score histologique sans aggravation de la fibrose. Une étude de phase III (REGENERATE) a donc été réalisée, les résultats intermédiaires ont été présentés à l'EASL 2019 à Vienne. La régression de la NASH n'était pas significative. Cependant, il était observé une régression significative de la fibrose chez les patients sous OCALIVA ($p=0.0002$). Bien qu'intéressant, le produit présente

des effets indésirables majeurs, puisque 51% des patients sous OCALIVA 25 mg souffrent de prurit et 9% d'entre eux sont conduits à interrompre le traitement.

D'autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'étude et ne ciblent pas en priorité d'insulino-résistance. Ainsi on citera l'ARAMCHOL (inhibiteur de la steryl coa désaturase 1) qui modifie le métabolisme des graisses et qui a démontré une amélioration de la stéatose. D'autres axes thérapeutiques modifient l'activité métabolique catabolique hépatique avec l'utilisation des agonistes aux récepteurs de la thyroïde : le VK2809.

Malgré l'intensité et les nombreux axes de recherche clinique, aucun traitement pharmacologique n'est actuellement efficace ou en passe de modifier significativement la maladie. La perte de poids reste l'axe thérapeutique princeps. Dans ces conditions, les stratégies de perte pondérale telle de la chirurgie bariatrique ont une place intéressante pour le traitement de la NASH chez les sujets avec un IMC > 35 kg/m².

III.3 CHIRURGIE BARIATRIQUE

La chirurgie bariatrique est à l'heure actuelle le traitement le plus efficace pour une perte de poids durable. Ces conséquences dépassent le cadre pondéral avec une réduction de la mortalité globale au long terme (51), en particulier celle liée au diabète, aux pathologies cardiaques et aux cancers. Chez les diabétiques, elle induit une rémission du diabète chez près de 30% de patients diabétiques (52).

Les critères validés en France concernent les patients obèses ayant un IMC \geq 40 kg/m² ou les patients avec un IMC \geq 35 kg/m² et ayant des comorbidités (diabète, HTA ou NASH). Plusieurs techniques sont actuellement disponibles,

elles sont classées en fonction de leur mécanisme restrictif (anneau gastrique, sleeve gastrectomy) ou malabsoratif (gastric bypass). L'efficacité est plus importante dans les techniques malabsorptives. En effet, le pourcentage de réduction pondérale est de 47 % environ en cas de mise en place d'un anneau, elle avoisine les 61% en cas de réalisation d'un bypass (53). La mortalité péri opératoire est estimée entre 0.1 et 0.3% (54).

La chirurgie bariatrique permet la rémission de la NASH dans 85% des cas à 1 an (55)(56)(57). L'évolution des lésions histologiques est marquée par une diminution de la stéatose de 60%(IQR, 40%-80%) à 10%(IQR, 2,5%-21,3%), une disparition de l'inflammation dans 67,1% des cas et de la ballonnisation chez 84,2% des patients (19). La fibrose était aussi améliorée de 30%. L'effet à long terme de la chirurgie sur la NAFLD est connu avec un maintien du bénéfice obtenu à 1 an jusqu'à la cinquième année (58). A l'inverse l'effet chez les patients ayant une NASH est inconnu. Par ailleurs, il existe un doute sur une potentielle aggravation de la fibrose après chirurgie bariatrique.

IV. PROBLEMATIQUES

Contrairement aux règles hygiéno-diététiques, la chirurgie bariatrique permet d'obtenir une perte pondérale significative et durable. Cependant, on observe à moyen terme un échappement caractérisé par une reprise pondérale chez près de 80% des patients (59). Ce regain pondéral est dû à une réduction de l'activité sportive, aux écarts alimentaires et à une distension gastrique due à l'augmentation des apports alimentaires entraînant une perte progressive de l'efficacité des procédures chirurgicales.

Cette reprise pondérale entraine-t-elle une récurrence de la NASH ? Si non, la disparition prolongée de la NASH a-t-elle un impact sur l'évolution de la fibrose ?

Matériels & Méthodes

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

I.1 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de la chirurgie bariatrique sur la régression de la NASH 1 et 5 ans après l'intervention chez des patients obèses morbides ayant une NASH au moment de la chirurgie bariatrique.

I.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires étaient multiples :

- Evaluation de la fibrose à 1 an, entre 1 et 5 ans et 5 ans après la chirurgie bariatrique.
- Evaluation de l'évolution des caractéristiques cliniques entre le moment de la chirurgie bariatrique, 1 et 5 ans plus tard.
- Evaluation des caractéristiques biologiques avant, 1 et 5 ans après chirurgie bariatrique : ALAT, ASAT, bilirubine, GGT, triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, glycémie à jeun, insulino-résistance (en utilisant le score HOMA), hémoglobine glyquée, albumine, TP, plaquettes, créatinine.

II. TYPE DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective monocentrique, réalisée au CHRU de Lille entre 1994 et juin 2017, au sein du service de chirurgie endocrinienne avec la collaboration des services d'anatomopathologie et d'hépatologie (no. CP06/49)

III. MÉTHODOLOGIE

Tous les patients sollicitant une prise en charge bariatrique bénéficiaient d'une évaluation intensive et multidisciplinaire préopératoire dont une prise en charge

nutritionnelle selon les recommandations de l'HAS. Ils recevaient une information claire, loyale et appropriée sur les différentes techniques chirurgicales disponibles, sur les risques et résultats attendus. Au décours, ils choisissaient une procédure parmi celles proposées.

Entre 1994 et 2001, seuls l'anneau gastrique (mis en place au cours d'une laparotomie) et le bypass biliointestinal décrit par Eriksson (61) étaient disponibles. Dès 2001, le bypass gastrique était réalisé. La technique du bypass biliointestinal fut arrêtée en 2004 au profit du bypass gastrique. Dès 2006, la procédure de sleeve gastrectomy était réalisée. Un consentement éclairé et signé était obtenu chez tous les patients participant à l'étude selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki. L'étude était approuvée par le comité d'éthique local et bénéficiait du soutien du ministère français de la santé dans le cadre d'un PHRC (programme hospitalier de recherche clinique).

Les biopsies hépatiques étaient réalisées durant la procédure chirurgicale. En juin 2017, elles étaient disponibles pour 2458 patients opérés. Les 64(2.5%) patients qui n'avaient pas eu de biopsies pour diverses raisons(oublis, difficultés techniques...) étaient exclus. La biopsie était réalisée dans les 10 minutes suivant la réalisation du pneumopéritoine afin d'éviter les artefacts secondaires à une exposition prolongée du foie. Jusqu'en 2010, le kit HEPAFIX était utilisé, remplacé par le système de biopsie MONOPTY (16G, ref: 121620; C. R. Bard, Tempe AZ) qui permettait une meilleure analyse du parenchyme hépatique.

Les anatomopathologistes ne disposaient pas des données cliniques et biologiques des patients. Ils posaient dans un premier temps le diagnostic de NASH dont la sévérité était évaluée selon le score de BRUNT (62) : grade 1 (léger), grade 2 (modéré), grade 3 (sévère). Ensuite, le score NAS, qui varie de 0 à 8(63) et résulte

de la somme des scores de stéatose (de 0 à 3) de ballonisation (de 0 à 2) et d'inflammation lobulaire (de 0 à 3) , était évalué rétrospectivement pour toutes les biopsies réalisées avant 2005 (date de publication du score) et de façon prospective pour celles réalisées après 2005. La fibrose était évaluée selon le score METAVIR ou KLEINER (Tableau 1).

Tableau 1. Fibrose selon Metavir et Kleiner.

Fibrose	Kleiner	Metavir
F0	Absence de fibrose	Absence de fibrose
F1	Fibrose périsinusoïdale ou périportale	Fibrose portale et périportale sans septums fibreux
1A	Fibrose périsinusoïdale centrolobulaire légère	
1B	Fibrose périsinusoïdale centrolobulaire modérée	
1C	Fibrose périportale	
F2	Fibrose péri sinusoïdale et portale	Fibrose portale et péri portale avec de rares septums fibreux
F3	Fibrose en ponts	Fibrose portale et péri portale avec de nombreux septums fibreux
F4	Cirrhose	Cirrhose

Pour tous les patients inclus, les variables suivantes étaient analysées au moment de la chirurgie bariatrique, à 1 an et à 5 ans : IMC, ALAT, ASAT, bilirubine, GGT, triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, glycémie à jeun, insulino-résistance (en utilisant le score HOMA), hémoglobine glyquée, albumine, TP, plaquettes, créatinine.

Par ailleurs, ils étaient convoqués pour la réalisation d'une PBH à 1 an et à 5 ans.

IV. POPULATION ÉTUDIÉE

IV.1 CRITÈRES D'INCLUSION

Ont été inclus prospectivement entre 1994 et juin 2017, tous les patients majeurs ayant eu une première chirurgie bariatrique dans le service de chirurgie endocrinienne du CHRU de Lille. Tous les patients opérés donnaient leur consentement après avoir reçu une information libre et éclairée. Les candidats retenus pour une chirurgie bariatrique devaient avoir les critères retenus par l'HAS à savoir un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 35 kg/m² avec des comorbidités (diabète évolutif depuis plus de 5 ans, HTA, NASH) ou un IMC ≥ 40 kg/m² en l'absence de contre-indications médicales ou psychiatriques.

IV.2 CRITÈRES D'EXCLUSION

Étaient exclus de l'analyse tous les patients :

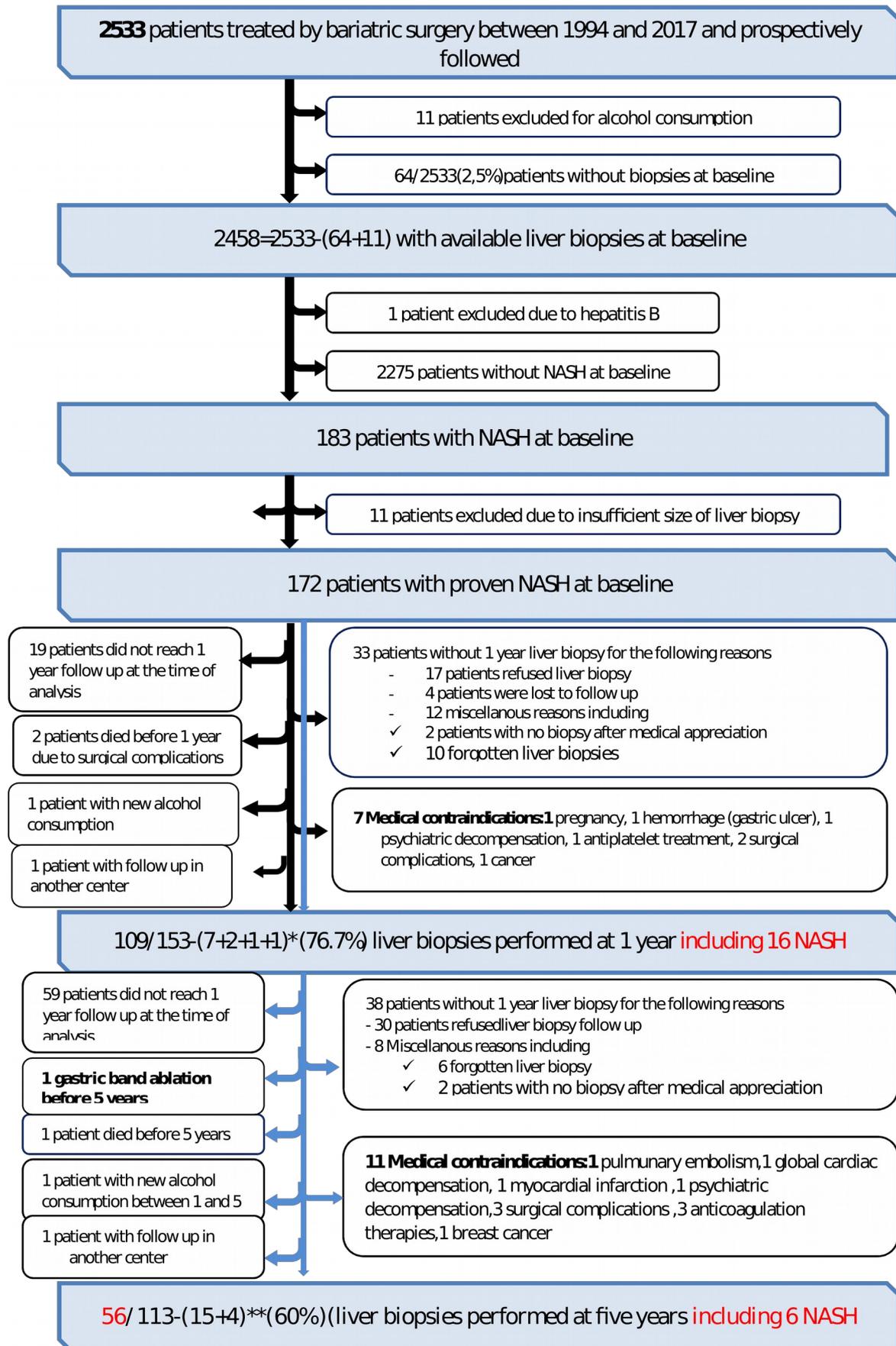
- mineurs
- ayant déjà eu une chirurgie bariatrique
- ayant une consommation excessive d'alcool définie par une consommation journalière de 30g ou plus chez l'homme et de 20g ou plus chez la femme. De plus, ils ne devaient pas avoir

- d'antécédent de consommation excessive d'alcool pendant plus de 2 ans durant les 20 dernières années.
- ayant une autre cause d'hépatopathie chronique d'où la nécessité d'une sérologie virale B négative, d'une sérologie virale C négative, l'absence de détection des anticorps des hépatites auto-immunes, et l'absence d'hémochromatose.
 - ayant une prise prolongée de médicaments hépatotoxiques
 - n'ayant pas eu de biopsie hépatique
 - n'ayant pas de NASH au moment de la chirurgie bariatrique

IV.3 FLOWCHART

En juin 2017, 2533 patients ayant une obésité sévère ou morbide ont eu une chirurgie bariatrique au CHRU de Lille. Parmi ces patients, 11 étaient exclus en raison de leur consommation excessive d'alcool, 1 avait une hépatite B et 64 autres car ils n'avaient pas eu de biopsies hépatiques lors de la chirurgie (oubli ou difficultés techniques).

2458 patients étaient inclus parmi lesquels 183 avaient une NASH prouvée histologiquement. Parmi ces patients, 11 étaient exclus en raison de leurs biopsies de qualité insuffisante (taille de la biopsie < 8 mm ou nombre d'espaces portes<6). Au total, 172 patients étaient inclus dans l'étude et suivis prospectivement.



V. ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les variables continues étaient exprimées par des moyennes (avec leur déviation standard) ou alors par des médianes. Les données ordinales et non ordinales étaient exprimées par des chiffres et pourcentages. Le score NAS était décrit en utilisant les médianes.

Les variables quantitatives paramétriques étaient analysées grâce au t test de student et au test de Fischer. Les variables non paramétriques quant à elles étaient analysées grâce au test de Mann-Whitney.

L'évolution des paramètres cliniques, biologiques et histologiques était évaluée chez le même sujet à 0, 1 et 5 ans après la chirurgie bariatrique à l'aide du test apparié de Wilcoxon pour les variables ordinales ou continues et par le t test de Student autrement.

Pour des valeurs de $p < 0,05$, les différences étaient considérées comme significatives.

Les données étaient analysées en utilisant le logiciel NCSS 9.

Résultats

I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

183(7,4%) patients sur les 2458 biopsiés au moment de la chirurgie avaient une NASH. Parmi les patients ayant une NASH, 11 patients ont été exclus car ils avaient des biopsies de qualité insuffisante (taille <8mm ou nombre d'espaces porte <6).

Parmi les 172 patients inclus, 39 (22,7%) ont eu un anneau gastrique, 111 (64,5%) ont eu un bypass gastrique, 21(12,2%) ont eu une sleeve gastrectomy et 1(0,6%) patient a eu un shunt biliointestinal.

Les différentes caractéristiques clinico-biologiques de la cohorte à l'inclusion sont résumées ci-dessous (Tableau 2).

Les patients étaient séparés en 3 groupes selon leur degré de sévérité histologique (<F3 Kleiner, F3-F4 Kleiner, F4 Metavir), les femmes étant prédominantes. Les données clinico-biologiques étaient comparées dans chaque groupe. Il est important de noter que l'IMC était plus bas dans les groupes histologiques plus graves, ce qui confirmerait l'absence d'impact du poids sur la gravité histologique. Cependant, dans ces groupes, l'âge des patients était plus élevé et ils avaient un profil métabolique plus sévère marqué par une insulino-résistance plus importante de même que l'hypertriglycéridémie. De même, le retentissement hépatique était plus marqué dans les groupes ayant une fibrose plus sévère : on observe ainsi des chiffres de GGT et de transaminases plus élevés.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques à l'inclusion.

Characteristics	overall(172)	Fibrosis (Kleiner)		Fibrosis (Metavir)
		<F3 (n=114)	≥F3 (n=54)	F4 (n=9)
Female sex, n (%)	113(65,7)	77(64,9)	37(68,5)	6(66,7)
Age, y, mean ± SD	46,5±10,6	45,8±11,2	48,2± 10,8	49,1±10,9
BMI, mean ± SD	48,3±8,2	48,3±8,8	47,8± 6,6	45,8±6,9
Diabetes, n (%)	120(69,7)	74(64,9)	45(83,3)	(77,8)
Hypertension, n (%)	130(75,5)	84(73,7)	43(79,6)	6(66,7)
HDL cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	1,08 ± 0,27	1,07±0,25	1,07±0,29	1,08±0,4
LDL cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	2,84 ± 0,9	2,82±0,9	2,84±1,1	2,69±1,29
Triglycerides, <i>mmol/L</i> median (IQR)	1,82(1,33 -2,52)	1,82(1,61-1,99)	1,92(1,55-2,29)	2,07(1,3-3,49)
Total cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	4,9 ± 1,1	4,9±1,1	4,9±1,2	4,7±1,4
ALT, <i>IU/L</i> , mean ± SD	50±23,6	49±24	53±22,6	55±20
GGT, <i>IU/L</i> , median (IQR)	56(32-79)	54(43-59)	85(64-114)	118(51-203)
bilirubin, <i>mg/dL</i> , median(IQR)	4(3-6)	4(4-5)	4(4-5)	5(3,6-7,2)
Fasting blood glucose, <i>mg/dL</i> , median (IQR)	130(100 -184)	117(108-132)	154(140 -180)	191(142-256)
Insulin Resistance Index, mean ± SD, HOMA	4,9±0,4	3,9±0,4	7,1±1,1	9,4±2,9
HBA1c, mean ± SD	7,5±1,9	7,3±1,9	7,9±2,1	8,3±2
Albumin, <i>g/L</i> ,mean ± SD	42,8±3	43±2,8	42,2±2,8	42,7±2,1
Platelets, <i>G/L</i> ,mean ± SD	259±63	255±58	253±72	209±67
PT,%,mean ± SD	96,2±5,3	97±4,2	94,9±5,6	95,9±5,1
creatinin, <i>mg/L</i> ,mean ± SD	8±2	8,3±2	7,6±1,4	8±2,2
biopsy length, <i>mm</i> ,median(IQR)	13(10-15)	13(12-15)	13(11-14)	14(10-17)
portal triads,median(IQR)	8(5-10)	7(7-8)	9(7-10)	8(7-10)
NAS score,n,mean ± SD	4,85±1,1	4,75±1	5,2±1,1	5,4±1,2
Steatosis, %, median (IQR)	60(40-75)	60(50-60)	60(50-70)	55(30-70)
Brunt, n (%)				
0	0	0	0	0
1	113(65,7)	88(77,2)	23(42,6)	1(11,1)
2	46(26,7)	23(20,2)	21(38,9)	5(55,6)
3	13(7,6)	3(2,6)	10(18,5)	3(33,3)
Ballooning, n (%)				
0	4(2,3)	4(3,5)	0	0
1	107(62,2)	76(66,7)	28(51,9)	2(22,2)
2	61(35,5)	34(29,8)	26(48,1)	7(77,8)
Lobular inflammation, n (%)				
0	9(5,2)	8(7)	1(1,9)	0
1	113(65,7)	79(69,3)	30(55,5)	4(44,4)

Résultats

2	46(26,7)	26(22,8)	20(37)	4(44,4)
3	4(2,4)	1(0,9)	3(5,6)	1(11,1)
Fibrosis (Metavir), *n (%)				
F0	56(33,3)			
F1	52(31)			
F2	27(16,1)			
F3	24(14,3)			
F4	9(5,3)			
Fibrosis (Kleiner), *n (%)				
0	28(16,7)			
1a	20(11,9)			
1b	13(7,8)			
1c	14(8,3)			
2	39(23,2)			
3	45(26,8)			
4	9(5,3)			

* Fibrosis could not be evaluated for 4 patients due to the quality of histologic sample (size).

II. EVOLUTION HISTOLOGIQUE, CLINIQUE ET BIOLOGIQUE 1 AN APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

II.1 EVOLUTION CLINICO-BIOLOGIQUE

1 an après la chirurgie bariatrique, on observe une amélioration significative de tous les paramètres clinico-biologiques hormis la bilirubine totale qui augmente et le TP qui diminue (Tableau 3). En effet, l'IMC moyen à 1 an est de 36 contre 48,4 au moment de la chirurgie, soit une baisse significative de 12.4 ($p < 0,0001$). En parallèle, on observe :

- une régression de l'insulinorésistance comme en témoigne le score HOMA qui passe de 4,6 à 1,77 à un an ($p < 0,0001$),
- une amélioration de la dyslipidémie et une régression du retentissement hépatique (normalisation des transaminases et des GGT).

Tableau 3. Evolution clinique, biologique et histologique au moment de l'inclusion et 1 an après chirurgie bariatrique.

Characteristics	Paired values analysis		
	Before surgery	1 Year after surgery	p value
BMI, mean ± SD	48,4 ± 8,2	36 ± 7,2	<0,0001 ^a
Biological characteristics			
HDL cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	1,08±0,3	1,28±0,33	<0,0001 ^a
LDL cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	2,86± 0,97	2,75± 0,83	0,18316 ^a
Triglycerides, <i>mmol/L</i> median (IQR)	2,2± 1,44	1,4± 0,7	<0,0001 ^a
Total cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	4,9± 1,1	4,65± 1	0,00364 ^a
AST, <i>IU/L</i> , mean ± SD	40,6±18,4	25,8±18,2	<0,0001 ^b
ALT, <i>IU/L</i> , mean ± SD	48,9±23	24,2±17,2	<0,0001 ^b
GGT, <i>IU/L</i> , median (IQR)	82(69,3-94,7)	40,3(28,6-51,9)	<0,0001 ^b
bilirubin, <i>mg/dL</i> , median(IQR)	0.49	0,58(0,26-0,63)	<0.0001 ^b
Fasting blood glucose, <i>mg/dL</i> , median (IQR)	152(141,8-162,3)	102,7(98,3-107,2)	<0,0001 ^b
Insulin Resistance Index, mean ± SD, HOMA	4,6± 0,45	1,77± 0,2	<0,0001 ^a
HBA1c, mean ± SD	7,5± 1,9	5,86± 0,96	<0,0001 ^a
Albumin, <i>g/L</i> , mean ± SD	42,8±2,9	42,4±2,9	0,105 ^a
Platelets, <i>G/L</i> , mean ± SD	260±63	255±61	0,19 ^a
PT, %, mean ± SD	96,4±5,2	93,9±7,7	0,0002 ^a
creatinin, <i>mg/L</i> , mean ± SD	0,8±0,2	0,76±0,15	0,00027 ^a
NAS score, n, mean ± SD	4.88 ±1.14	1.73 ±1.56	<0,0001 ^a
Brunt, n (%)			
0	0	93(85,3)	<0,0001 ^b
1	70(64,2)	10(9,2)	
2	29(26,6)	5(4,6)	
3	10(9,2)	1(0,9)	
Steatosis, median(IQR)	57,8(53,9-61,7)	17,5(13,9-21,1)	<0,0001 ^b
Ballooning, n (%)			
0	2(1,8)	84(77,1)	<0,0001 ^b
1	65(59,6)	16(14,6)	
2	42(38,6)	9(8,3)	
Lobular inflammation, n (%)			
0	6(5,5)	65(59,6)	<0,0001 ^b
1	74(67,9)	38(34,9)	
2	27(24,8)	5(4,6)	
3	2(1,8)	1(0,9)	
Fibrosis (Metavir), * n (%)			
F0	31(29)	48(44,4)	<0,0001 ^b

Résultats

F1	36(33.7)	31(28.7)	
F2	23(21.5)	15 (13.9)	
F3	13(12.1)	11(10.2)	
F4	4(3,7)	3(2.8)	
Fibrosis (Kleiner), *n (%)			0,004 ^c
0	11(10.3)	38(35.2)	
1a	15(14)	7(6,5)	
1b	9(8,4)	4(3,7)	
1c	10(9.3)	17(15,7)	
2	27(25,2)	17(15.7)	
3	31(29)	22(20,4)	
4	4(3,7)	3(2,7)	

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

^a Paired Student t test.

^b Wilcoxon signed rank test.

*Fibrosis could not be evaluated for 2 patients at M0 and for 1 patient at M12 due to the quality of histologic sample (number of portal triads)

II.2 EVOLUTION HISTOLOGIQUE

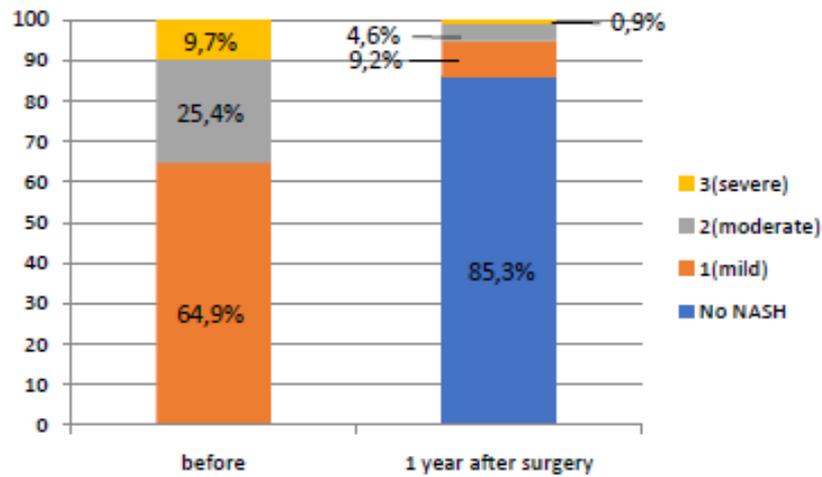
II.2.1. Régression de la NASH et évolution du score NAS

1 an après chirurgie bariatrique, on observe une disparition de la NASH chez 85,3% des patients (n=93) (Figure 1). Cette amélioration est observée indépendamment du stade de sévérité initial, bien qu'elle soit plus importante chez les patients ayant une NASH « légère » selon le score de Brunt (64,9% à l'inclusion contre 8,8% à 1 an, $p < 0,0001$). Tous les paramètres de la NASH s'améliorent à 1 an (Tableau 2):

- la stéatose régresse de 57,8% (IQR 53,9-61,7) à 17,5 (IQR 13,9-21,1)
- 77,1% des patients n'ont plus de ballonnisation contre 1,8% au moment de l'inclusion ($p < 0,0001$).
- 59,6% des patients n'ont plus d'inflammation lobulaire contre 5,5% à l'inclusion ($p < 0,0001$)

On observe parallèlement à la régression de la NASH une diminution du score NAS entre l'inclusion et 1 an après la chirurgie bariatrique (4,88 contre 1,73 $p < 0,0001$).

Figure 1: Evolution de la NASH 1 an après chirurgie bariatrique

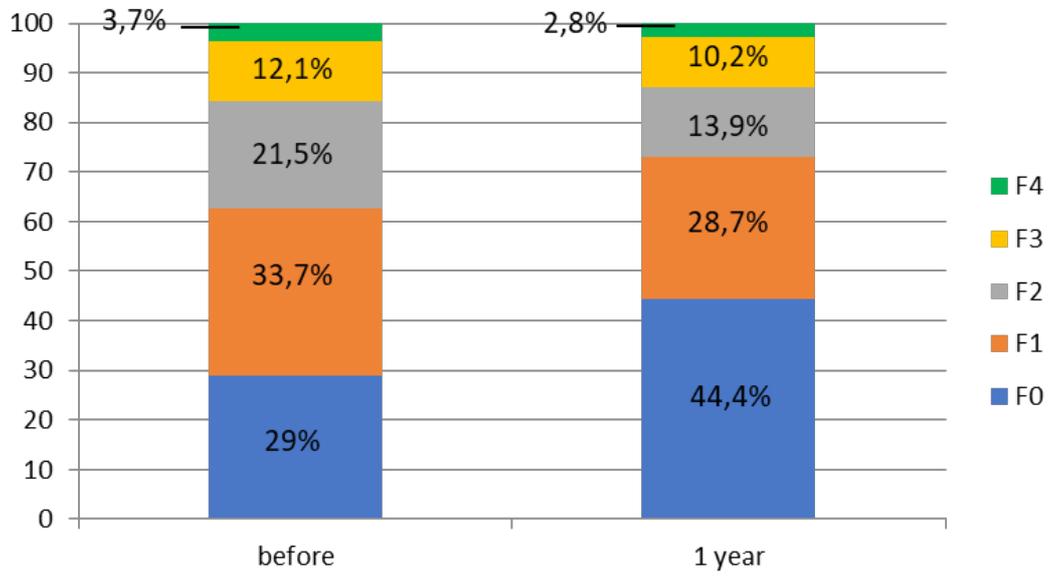


II.2.2. Evolution de la fibrose

On observe une amélioration significative de la fibrose (quel que soit le stade initial) selon qu'on utilise le score de METAVIR ($p < 0,0001$) ou le score de Kleiner ($p < 0,004$) 1an après la chirurgie bariatrique. Si on considère tous les patients de la cohorte, l'amélioration de la fibrose est retrouvée chez 25.8 % des patients en se basant sur le score METAVIR et chez 45,3% des patients en utilisant le score de Kleiner.

A 1 an, 44,4% des patients de la cohorte n'ont plus de fibrose selon le score METAVIR contre 29% à l'inclusion ($p < 0,0001$) ; seuls 13 % des patients ont une fibrose avancée (F3-F4) (Figure 2).

Figure 2: Evolution de la fibrose entre 0 et 1 an selon le score METAVIR



III. EVOLUTION HISTOLOGIQUE, CLINIQUE ET BIOLOGIQUE 5 ANS APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

L'enjeu de cette étude était de confirmer le maintien du bénéfice à long terme de la chirurgie bariatrique chez des patients ayant une NASH sachant que ce traitement est à l'heure actuelle le seul efficace.

III.1 EVOLUTION CLINICO-BIOLOGIQUE

5 ans après la chirurgie bariatrique, la diminution de l'IMC reste significative passant de 48,4 à l'inclusion à 36,3 soit une baisse de 12,1 ($p < 0,0001$) (Tableau 4). On observe une régression significative de l'insulinorésistance entre l'inclusion et 5 ans, le score de HOMA régresse de 4,8 à 1,8 ($p < 0,0001$). Concernant les paramètres du bilan lipidique, une amélioration globale est observée bien qu'elle soit significative uniquement pour les dosages d'HDL et de triglycérides qui passent respectivement de 1,1 à 1,3 mmol/L et de 2,2 à 1,3 mmol/L entre l'inclusion et 5 ans ($p < 0,0001$). De même, on observe une normalisation persistante des paramètres hépatiques à 5 ans (transaminases et GGT).

Tableau 4. Evolution clinique, biologique et histologique au moment de l'inclusion et 1 an après chirurgie bariatrique

Characteristics	Paired values analysis		
	Before surgery	5 Year after surgery	P value
BMI, mean ± SD	48.4±7.2	36.3±7.8	<0.0001 ^a
Biological characteristics			
HDL cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	1.1±0.3	1.3±0.3	<0.0001 ^a
LDL cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	2.7 ±0.98	2.8 ±0.8	0.514
Triglycerides, <i>mmol/L</i> median (IQR)	2.2(1.8-2.6)	1.3(1.2-1.5)	<0.0001 ^a
Total cholesterol, <i>mmol/L</i> , mean ± SD	4.8 ±1.1	4.7 ±1	0.47
AST, <i>IU/L</i> , mean ± SD	40.2±19	25.3±13.5	<0.0001 ^b
ALT, <i>IU/L</i> , mean ± SD	51 ±25	23 ±15	<0.0001 ^b
GGT, <i>IU/L</i> , median (IQR)	72(58-86)	38(24-50)	0.00021 ^b
bilirubin, <i>mg/dL</i> , median(IQR)	0.48(0.44-0.52)	0.47(0.43-0.52)	0.812
Fasting blood glucose, <i>mg/dL</i> , median (IQR)	147.3(133-161.5)	112(103-121)	<0.0001 ^b
Insulin Resistance Index, mean ± SD, HOMA	4.8 ±0.58	1.8 ±0.2	<0.0001 ^a
HBA1c, mean ± SD	7.6±2	6.1±0.9	<0.0001 ^a
Albumin, <i>g/L</i> ,mean ± SD	42.7±2.7	42.6±3.6	0.755 ^a
Platelets, <i>G/L</i> ,mean ± SD	248±61	240±56	0.195 ^a
PT,%,mean ± SD	95 ±5.9	95 ±6.5	0.329 ^a
creatinin, <i>mg/L</i> ,mean ± SD	8.3±2	8±3	0.268 ^a
Histologic characteristics			
Steatosis,median(IQR)	59.6(54.7-64.5)	16,3(10,9-21,8)	<0.0001 ^b
NAS score,n,mean ± SD	4.96 ±1.1	1.35 ±1.56	<0.0001 ^a
Brunt,n(%)			<0.0001 ^b
0	0	49(89.1)	
1	36(64,3)	3(5.5)	
2	15(26.8)	2(3.6)	
3	5(8.9)	1(1,8)	
Ballooning, *n (%)			<0,05 ^b
0	3(5.4)	47(85.5)	
1	30(53.6)	5(9.1)	
2	23(41)	3(5.4)	
Lobular inflammation, *n (%)			<0,05 ^b
0	4(7.1)	34(61.8)	
1	41(73,2)	18(32,7)	
2	10(17,9)	3(5,5)	
3	1(1,8)	0	
Fibrosis (Metavir),*n (%)			0,05 ^b

Résultats

F0	16(28,6)	34(61.8)	
F1	20(35,7)	13(23,6)	
F2	13(23.2)	2(3,6)	
F3	5(8,9)	4(7,3)	
F4	2(3,6)	2(3,6)	
Fibrosis (Kleiner), *n (%)			0,0002 ^c
0	6(10,7)	33(60)	
1a	10(17.9)	3(5,5)	
1b	4(7.1)	2(3,6)	
1c	7(12.5)	5(9.1)	
2	13(23.2)	5(9.1)	
3	14(25)	5(9.1)	
4	2(3,6)	2(3,6)	

a Paired Student t test.

b Wilcoxon signed rank test.

* Brunt, Ballooning, lobular inflammation and fibrosis could not be evaluated for 1 patient at M60 due to the quality of histologic sample (size).

III.2 EVOLUTION HISTOLOGIQUE

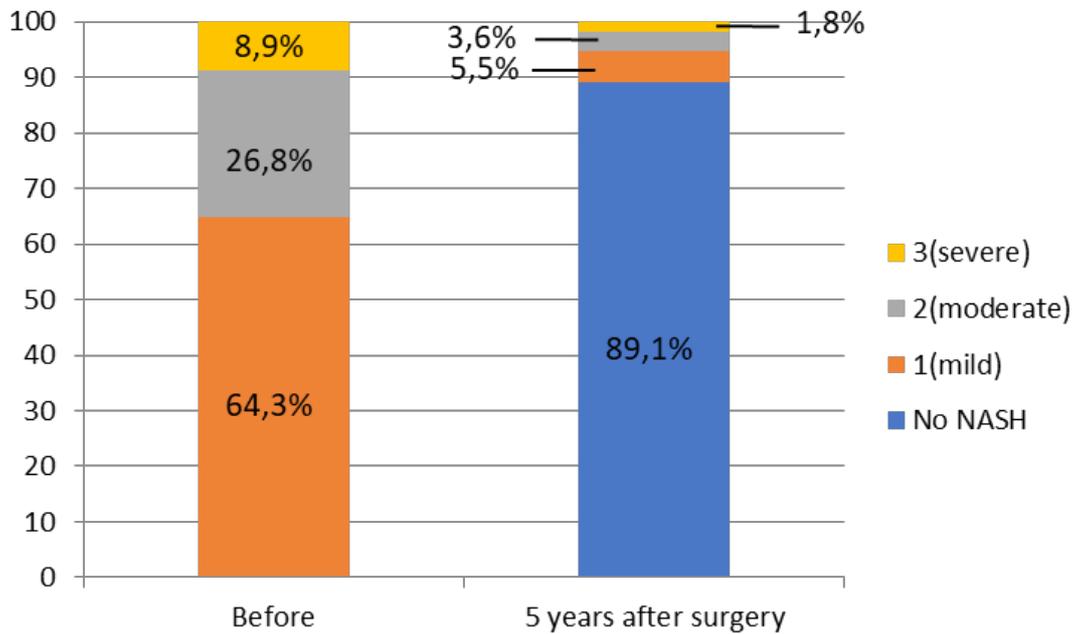
III.2.1. Régression de la NASH et évolution du score NAS

5 ans après la chirurgie bariatrique, on observe une disparition de la NASH chez 89,1%($p<0,0001$) des patients ($n=49$) (Tableau 4). La disparition de la NASH reste indépendante du stade de sévérité initial et la tendance observée à un an reste la même à savoir une disparition plus importante de la NASH chez les patients ayant un stade de sévérité léger. Tous les paramètres constituant la NASH s'améliorent aussi à 5 ans (Tableau 4) :

- la stéatose est de 16,3 (IQR 10,9-21,8) contre 59,6% (IQR 54,7-64,5) au moment de l'inclusion ($p<0,0001$)
- 85,5% des patients n'ont plus de ballonnisation contre 5,4% au moment de l'inclusion ($p<0,05$).
- 61,8% des patients n'ont plus d'inflammation lobulaire contre 7,1% à l'inclusion ($p<0,05$)

On observe parallèlement à la régression de la NASH une diminution du score NAS entre l'inclusion et 5 ans (4,96 contre 1,35 ; $p<0,0001$).

Figure 3: Evolution de la NASH 5 ans après chirurgie bariatrique

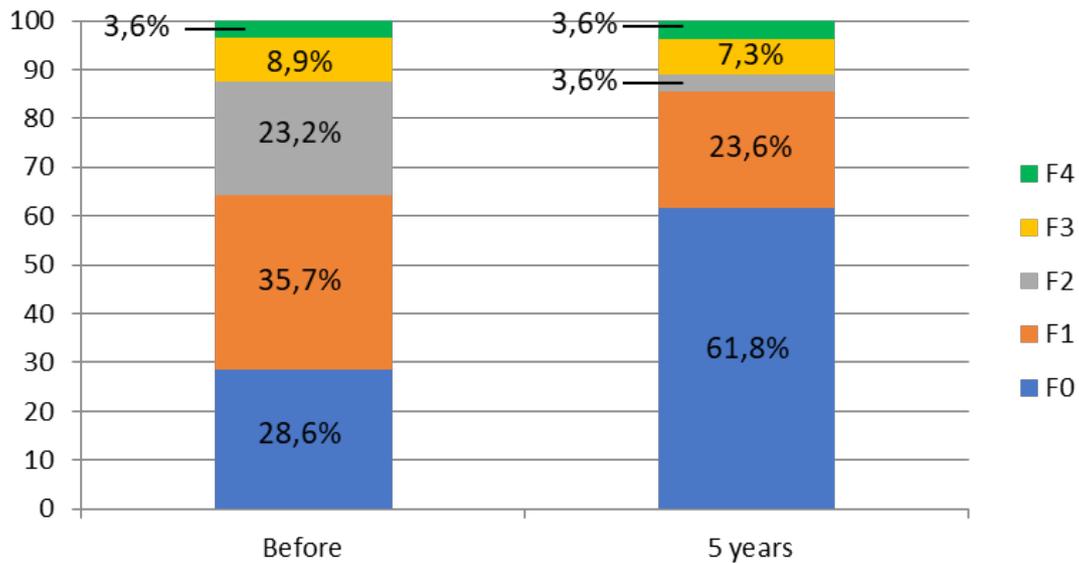


III.2.2. Evolution de la fibrose

On observe une amélioration significative de la fibrose (quel que soit le stade initial) selon le score de METAVIR ($p < 0,0001$) ou selon le score de Kleiner ($p < 0,0002$) 5ans après la chirurgie bariatrique. Si on considère tous les patients de la cohorte, l'amélioration de la fibrose selon METAVIR est retrouvée chez 25,4 % des patients ($p = 0,000234$) et chez 71% ($p = 0,000004$) des patients si on s'intéresse plutôt au score Kleiner.

Par ailleurs, 61,8 % des patients de la cohorte n'ont plus de fibrose (METAVIR) à 5 ans contre 28,6% à l'inclusion ($p < 0,0001$). Cependant, bien qu'elle soit significative l'amélioration est plus faible pour les stades de fibrose avancés.

Figure 4: Evolution de la fibrose entre 1 et 5 ans selon le score METAVIR.



IV. EVOLUTION HISTOLOGIQUE ENTRE 1 ET 5 ANS APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

La période intermédiaire entre 1 et 5 ans est une période cruciale à cause des phénomènes d'échappement et de regain pondéral

Si on s'intéresse aux patients ayant eu une biopsie à 1 an et à 5 ans (n=54) (Tableau 4), on observe une disparition de la NASH respectivement chez 85,2% et 90,6% des patients à 1 et 5 ans. La différence entre 1 et 5 ans n'est pas significative (p=0,43). Concernant les différents paramètres de la NASH, seule la ballonisation s'améliore de façon significative entre 1 et 5 ans (p=0,03). La fibrose régresse de manière significative (Tableau 5).

Tableau 5. Evolution histologique entre 1 et 5 ans après chirurgie bariatrique

Characteristics	Paired values analysis		P value
	1 Year after surgery(n=54)	5 Years after surgery(n=54)	
Histologic characteristics			
Brunt, n (%)			0.43 ^b
0	46(85.2)	48(90.6)	
1	5(9.2)	2(3.8)	
2	2(3.7)	1(1.9)	
NAS score,n,mean ± SD	1.77±1,57	1.31±0.19	0.02 ^b
Steatosis,median(IQR)	19.9(13.7-26.1)	17.5 (11.4-23.6)	0.09 ^b
Ballooning, **n (%)			0,03 ^b
0	42(77.8)	46(86.8)	
1	7(12.9)	5(9.4)	
2	5(9.3)	2(3.8)	
Lobular inflammation, **n (%)			0.859 ^b
0	33(61.1)	32(60.4)	
1	18(33.3)	18(34)	
2	2(3.7)	3(5.6)	
3	1(1.9)	0	
Fibrosis (Metavir),* n (%)			0.01 ^b
F0	18(34)	33(62.3)	
F1	21(39.6)	12(22.6)	
F2	5(9.4)	2(3.8)	
F3	7(13.2)	4(7.5)	
F4	2(3.8)	2(3.8)	
Fibrosis (Kleiner), *n (%)			0,007 ^b
0	14(26.4)	32(60.3)	
1a	2(3.8)	3(5.7)	
1b	3(5.7)	1(1.9)	
1c	11(20.7)	3(5.7)	
2	11(20.7)	7(13.2)	
3	10(18.9)	5(9.4)	
4	2(3.8)	2(3.8)	

* Fibrosis could not be evaluated for 1 patient at 1 year due to the quality of histologic sample (size).

* ballooning and inflammation could not be evaluated for 1 patient at 5 years, fibrosis could not be evaluated for 2 patients due to the quality of histologic sample (size).

V. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT UNE NASH PERSISTANTE A CELLE DES PATIENTS AYANT UNE DISPARITION DE LA NASH A 5 ANS

Si on compare les caractéristiques des patients ayant une NASH persistante à 5 ans à celles de ceux chez qui elle disparaît (Tableau 6)(Tableau 7)(Tableau 8):

- Au moment de la chirurgie : le BMI est comparable ($p=0,26$) et est en moyenne de 47,8. Les autres paramètres clinico- biologiques sont comparables hormis les GGT :131,7(102,3-162,7) contre 67,7 IQR (60,7-74,7), $p =0,003$) et l'index HOMA (Tableau 6). En effet, l'index HOMA est respectivement de $3,96 \pm 0,35$ et $10,56 \pm 6,9$ chez les patients n'ayant plus de NASH à 5 ans contre ceux chez qui elle persiste ($p<0,0001$).
- Un an après la chirurgie bariatrique : la perte de poids est plus importante chez les patients n'ayant plus de NASH. La réduction de l'IMC est de $12,9 \pm 0.69$ chez les patients n'ayant plus de NASH contre $7,1 \pm 1.5$, $p=0,01$). Il existe une différence significative pour tous les paramètres biologiques et histologiques. En effet, on observe une normalisation des GGT et des triglycérides, une nette régression de l'insulinorésistance et une amélioration de tous les paramètres histologiques de la NASH (Tableau 7)
- 5 ans après la chirurgie, tous les paramètres clinico-biologiques s'améliorent de façon significative chez les patients n'ayant plus de NASH en comparaison à ceux chez qui elle persiste. La réduction du BMI est respectivement de $13,4 \pm 1$ contre $5,9 \pm 1,5$ chez les patients n'ayant plus de NASH et chez les patients ayant une NASH persistante ($p=0,002$). L'insulinorésistance est réfractaire chez les patients ayant une NASH persistante.

Tableau 6 . Baseline : comparaison des patients avec ou sans NASH persistante à 5 ans

Characteristics	NASH disappearance	NASH persistence	P value
Triglycerides, <i>mmol/L</i> median (IQR)	2,17(1,99 -2,35)	2,24(2,01-2,48)	0.83 ^a
GGT, <i>IU/L</i> , median (IQR)	67,7(60,7-74,7)	131,7(102,3-162,7)	0.003 ^b
Fasting blood glucose, <i>mg/dL</i> , median (IQR)	144,8 (137-151)	170(151-188)	0,15 ^b
Insulin Resistance Index, mean ± SD, HOMA	3,.96± 0,35	10,.56± 6.9	<0,0001 ^a
NAS score,mean ± SD	4,79 ±0,11	5,3 ±10,34	0.23 ^a
Steatosis,median(IQR)	59,9(54,5-59,4)	62,5(56,4-68,5)	0.22 ^b
Lobular inflammation median (IQR)	1,25 (1,18-1,31)	1,31 (1,11-1,52)	0.69 ^b
Ballooning, median (IQR)	1,34 (1,28-1,4)	1.47 (1.33-1.61)	0.33 ^b

^a Paired Student t test.

^b Wilcoxon signed rank test.

Tableau 7.1an: Comparaison des patients avec ou sans NASH persistante à 5 ans

Characteristics	NASH disappearance	NASH persistence	P value
Triglycerides, <i>mmol/L</i> median (IQR)	1,19(1,12 -1,24)	1,72(1,55-1,9)	0.004 ^a
GGT, <i>IU/L</i> , median (IQR)	31,5(25,8-37,1)	100,7(56,9-144,4)	0.007 ^b
Fasting blood glucose, <i>mg/dL</i> , median (IQR)	100 (97-103)	116(104-129)	0,03 ^b
Insulin Resistance Index, mean ± SD, HOMA	1,42± 0,13	4,6± 1,09	0.02 ^a
NAS score, mean ± SD	1,25 ±0,10	4,1 ±0.27	<0.001 ^a
Steatosis, median(IQR)	14,5 (12,4-16,5)	34,5(24,8-41,1)	0.0001 ^b
Lobular inflammation, median (IQR)	0,35 (0,29-0,42)	1,15 (0,60-1,32)	<0.0001 ^b
Ballooning, median (IQR)	0,13 (0,09-0,17)	1,52 (1.33-1.71)	<0.0001 ^b

Tableau 8.5ans: Comparaison des patients avec ou sans NASH persistante à 5 ans

Characteristics	NASH disappearance	NASH persistence	P value
Triglycerides, <i>mmol/L</i> median (IQR)	1,32(1,20 -1,45)	1,86(1,51-2,28)	0.03 ^a
GGT, <i>IU/L</i> , median (IQR)	34,1(26,5-41,6)	87,3(35,8-138,6)	0.008 ^b
Fasting blood glucose, <i>mg/dL</i> , median (IQR)	109,6 (104-115,1)	146(122,9-170,8)	0,01 ^b
Insulin Resistance Index, mean ± SD, HOMA	3,96± 0,35	10,56± 6.9	<0,0001 ^a
NAS score,mean ± SD	1,19 ±0,19	2,75 ±0,59	0.09 ^a
Steatosis,median(IQR)	16,02(12,27-19,8)	26,25(24,9-37,2)	0.06 ^b
Lobular inflammation, median (IQR)	0,37 (0,27-0,47)	0,75 (0,54-0,96)	0.06 ^b
Ballooning, mean± SD	0,08 (0,03-0,13)	0,62 (0,21-1,03)	0.02 ^b

Discussion

Dans cette étude prospective, la réalisation des biopsies était programmée (au moment de la chirurgie bariatrique en per opératoire, puis à 1 et 5 ans). 172 patients ayant une NASH étaient inclus. Concernant le critère de jugement principal, on observe une disparition de la NASH à 1 et 5 ans respectivement chez 85.3% ($p < 0.0001$) et 89.1% ($p < 0.0001$) des patients. Les résultats à 1 an sont comparables à ceux de la littérature (55)(56)(57). L'ensemble du bénéfice clinique, métabolique et histologique obtenu au décours de la première année grâce à la chirurgie bariatrique est globalement maintenu dans le temps jusqu'à la cinquième année. Il n'existe pas d'échappement, avec une récurrence de la NASH à 5 ans.

La chirurgie bariatrique semble être le traitement le plus optimal de la NASH en comparaison aux règles hygiénodététiques ou aux résultats des essais cliniques de phase II des traitements pharmacologiques actuellement en développement de phase III (Acide obéticholique, Elafibranor). Toutefois, 15% des patients répondent partiellement : ils présentent une NASH persistante bien que leur activité histologique (score NAS) s'améliore. Ces patients présentent 2 spécificités : une plus grande sévérité métabolique initiale avec une insulino-résistance plus marquée au moment de la chirurgie et une réponse plus modeste à la chirurgie avec une perte de poids significativement plus faible. Entre 1 et 5 ans, il n'y a pas de différence significative en terme de réduction pondérale, cependant l'effectif est faible. La persistance d'une insulino-résistance avec un index de QUICKI supérieur à 3,13 avait déjà été décrite comme étant associée à des lésions histologiques plus sévères en post opératoire (stéatose et lésions inflammatoires hépatiques). La régression de l'insulino-résistance pourrait donc être un facteur pronostique ou un marqueur diagnostique de disparition de la NASH en post-opératoire. La perte de poids idéale pourrait alors être adaptée à la sévérité de l'insulino-résistance afin d'optimiser l'efficacité globale du traitement.

La réévaluation précoce des patients en post-opératoire semble nécessaire, car l'identification de la persistance d'une NASH permettrait d'intensifier le suivi diététique pour améliorer la perte de poids. Par ailleurs, en cas d'échec de ces stratégies médicales, une seconde manche chirurgicale pourrait être intéressante, telle que la conversion d'un anneau gastrique en gastric bypass pour maximiser la perte de poids et le bénéfice clinique. En effet la situation n'est pas totalement figée, puisque parmi les 16 patients ayant une NASH à 1 an, 9 ont pu être réévalués à 5 ans. Seulement 22% de ces patients avaient toujours une NASH à 5 ans. L'intensité du suivi est par conséquent primordiale. Le suivi permet d'éviter la reprise de poids et la récurrence de la NASH, mais aussi d'améliorer la perte de poids entre 1 et 5 ans, en particulier pour les patients ayant bénéficié d'un anneau gastrique. En effet, chez certains patients opérés d'anneau gastrique la réponse pondérale peut s'observer au delà de la première année. Le choix de la procédure chirurgicale influence le suivi et probablement la réponse au traitement.

Des analyses post hoc ont été réalisées afin de comparer les deux interventions chirurgicales les plus fréquentes : l'anneau gastrique et le gastric bypass. La perte de poids est significativement plus importante à 1 an en cas de bypass gastrique. La réduction de l'IMC est de $14,3 \pm 0,47$ en cas de bypass gastrique contre $6,4 \pm 0,56$ $p < 0,0001$ en cas d'anneau. A 5 ans, cette différence n'est pas significative entre les 2 procédures ($p = 0.23$) à cause d'une part d'une réduction pondérale décalée dans le temps chez les patients ayant un anneau et d'autre part d'un regain pondéral plus important chez les patients ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomy. Contrairement aux patients ayant un bypass gastrique, la NASH persistait plus chez les patients ayant un anneau (30.4% vs 7.6%, $p = 0.015$). Ces données sont donc concordantes à celles publiées par *Caiazza et al* chez les patients ayant une NAFLD avec un score

NAS \geq 3 (60). D'autres études, avec de plus grands effectifs devront être réalisées pour confirmer ces conclusions. On peut cependant déjà conclure qu'aucune étude ne permettra de différencier le bénéfice du bypass en comparaison avec la sleeve gastrectomy compte tenu de l'absence de démonstration de différence significative à 5 ans sur de larges effectifs sur la rémission du diabète ou sur la perte pondérale(67).

Les résultats à court et long terme (1 et 5 ans) confortent l'intérêt de la chirurgie bariatrique dans cette indication chez les patients ayant un IMC supérieur à 35 kg/m². Ces résultats confirment les recommandations initiales de l'HAS faites en 2009, qui s'appuyaient essentiellement sur des avis d'experts pour valider cette indication.

De plus, notre étude souligne l'intérêt de sélectionner des patients avec une pathologie avancée compte tenu du bénéfice sur les lésions de fibrose. En effet, On observe une amélioration significative (à 1 an) de la fibrose (quel que soit le stade initial, $p < 0.0001$) : 44,4% des patients de la cohorte n'ont plus de fibrose selon le score METAVIR vs 29% à l'inclusion ($p < 0,0001$), seuls 13 % des patients gardent une fibrose avancée (F3-F4). Les mêmes constatations sont faites 5 ans après la chirurgie bariatrique. On observe une amélioration significative de la fibrose (quel que soit le stade initial) selon le score de METAVIR ($p < 0.0001$) ou selon le score de Kleiner ($p < 0.0002$). Par ailleurs, 61,8 % des patients de la cohorte n'ont plus de fibrose (METAVIR) vs 28.6% à l'inclusion ($p < 0.0001$). Cependant, bien qu'elle soit significative l'amélioration est plus faible pour les stades de fibrose avancés.

L'indication est ainsi optimale pour les patients ayant un IMC supérieur à 35 kg/m². Toutefois, les patients avec un IMC inférieur à 35 kg/m² sont en impasse thérapeutique. En cas de maladie hépatique sévère définie par la présence d'une

fibrose avancée, les patients ne peuvent pas attendre un traitement alternatif médicamenteux. L'indication chirurgicale doit être considérée et évaluée dans cette indication. En effet il existe des résultats chirurgicaux très satisfaisants pour des patients diabétiques avec un IMC entre 28 et 35 kg/m². Ces études ont modifié les indications chirurgicales aux USA. Une étude Française multicentrique (NASHsurg) est actuellement en cours pour évaluer cette indication. Cependant, le bénéfice maximal individuel attendu concerne les patients ayant une fibrose avancée, mais les risques liés à l'intervention chez ces mêmes patients ne peuvent pas être négligés.

En effet, la chirurgie bariatrique est contre-indiquée chez les patients ayant une cirrhose notamment à cause de la prévalence plus importante de la morbidité et de la mortalité post opératoire chez ces derniers. Dans la littérature, la mortalité atteint 0.9% chez les patients ayant une cirrhose compensée voire 17% chez les patients décompensés (64). Dans notre cohorte, 54 patients présentaient une fibrose F3/F4 dont 9 une cirrhose. Aucun patient ayant une fibrose avancée n'est décédé en post opératoire. 3 décès ont été enregistrés dans notre cohorte , dont 1 entre 1 et 5 ans n'ayant pas de lien avec la chirurgie . Ces patients avaient une fibrose 1c ou 2 selon le score de Kleiner. Ces bons résultats ont été obtenus au prix d'une sélection pré-opératoire rigoureuse .Tous les patients ayant une cirrhose avaient une maladie compensée, Child A5, sans antécédent de décompensation. Une mesure du gradient porto –cave était réalisée .Seuls les patients ayant un gradient ≤ 10 mmHg étaient opérés. D'autres études sur de plus larges effectifs sont nécessaires pour confirmer ces données.

Au total, cette étude nous indique que le contrôle de la pathologie initiale qu'est la NASH permet d'améliorer la fibrose. Ce concept avait été décrit dans

d'autres étiologies comme l'hépatite B (*Marcellin et al 2013*)(66) ou encore la cirrhose auto-immune.

Conclusion

Conclusion

Cette étude prospective monocentrique confirme l'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur la disparition de la NASH avec une efficacité précoce (à 1 an) qui se confirme à cinq ans. La disparition de la maladie hépatique sous jacente est dépendante de la perte de poids et de l'amélioration de l'insulinorésistance. La disparition de la NASH permet également l'amélioration progressive de la fibrose.

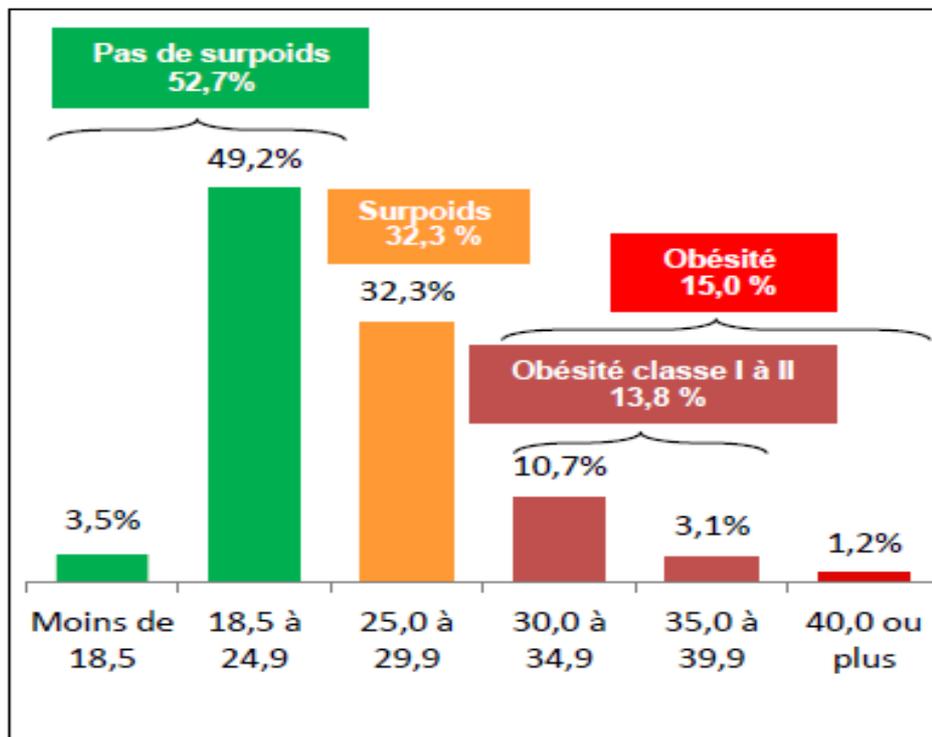
Une attention particulière doit être portée aux patients ayant une NASH persistante afin d'adapter leur suivi et d'envisager des alternatives thérapeutiques.

ANNEXES

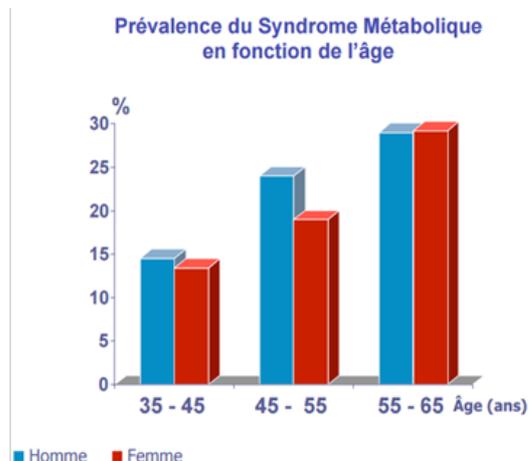
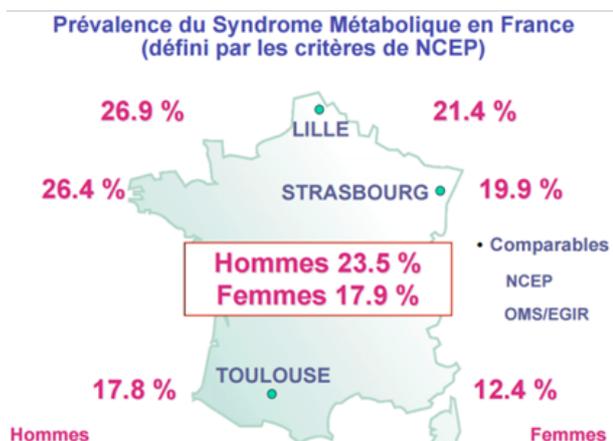
Annexe 1. Définition du surpoids et de l'obésité selon l'IMC.

	Classe de l'obésité	IMC (kg/m ²)
Poids normal		18,5 - 24,9
Surpoids		25,0 - 29,9
Obésité	I. modérée	30,0 - 34,9
	II. sévère	35,0 - 39,9
	III. morbide	≥ 40

Annexe 2: Répartition de la population en fonction du niveau d'IMC, OBEPI 2012.



Annexe 3 Prévalence du syndrome métabolique, enquête française entre 1995 et 1997 (MONICA).



Annexe 4 : NAS score

	Stéatose	Ballonisation	Inflammation lobulaire
< 5%	0	Absente 0	Absente 0
5-33%	1	Un peu 1	< 2 foyers/ champ x 200 1
> 33-66%	2	Beaucoup 2	2-4 foyers/ champ x 200 2
> 66%	3		> 4 foyers/ champ x 200 3

Score ≥ 5 : NASH
 Score 3-4 : borderline
 Score < 3 : pas de NASH

Annexe 5 : Procédures bariatriques

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):2–6
- 2- Mokdad, A. A., Lopez, A. D., Shahrzad, S., et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014 12:145 **Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.**
- 3- Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014;12:159.
- 4- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *YGAST.* 1999 ;116 :1413-1419
- 5- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980 Jul;55(7):434-8.
- 6- Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92: 3490–7
- 7- Lemoine M, Serfaty L. Nonalcoholic fatty liver disease. *Presse Med.* 2012; 41(2):169-89
- 8- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver contre nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13, 643–654.e1-9.
- 9- Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and

ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53(6):1874–1882.

10-Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005. ;41:1313–1321.

11-EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016

12-Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34:274–285.

13-Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:11–20.

14-Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the united states and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016; 20:205–214.

15-Bellentani S, Saccoccio G, Masutti Fetal. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000 Jan.18;132(2):112–7.

16-Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328–357.

17-Younossi, Z. M. *et al.* The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016. Jul;64:73–84.

- 18-Nabi, K. Lacombe, J. Boursier, P. Mathurin, et al (Paris, Anger, Lille, Bordeaux, Villejuif, Strasbourg). Résumé n°CO-013 Epidémiologie de la stéatose non alcoolique et de la fibrose dans la population générale française: une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO). AFEF 2018
- 19- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug ;149(2) :379-88
- 20-Anty, Rodolphe et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* .2012 Nov;57(5):1090-1096.
- 21-Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013 Jul 1; 178(1): 38–45.
- 22-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* 2005 Jan.;42(1):132–8.
- 23-Targher G et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. [Diabetes Care](#). 2007 May; 30(5): 1212-1218.
- 24-Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty

liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009 ; 29: 113-9.

- 25-Williams CD, Stengel J, Asike MI, 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.* 2011 Jan.;140(1):124–31.
- 26- Kagansky N, Levy S, Keter D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease :a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver Int* 2004 vol. 24, no. 6, pp. 588–594
- 27-Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55:607–613.
- 28-Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47:239–244.
- 29- Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; Aug;9(8):616-22. doi: 10.1631/jzus.B0720016.
- 30-Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010
- 31-Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012 (2012) 47: 586. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0533-z>
- 32-Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the

International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161

33-Bataille et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. [Diabetes Metab](#). November 2006, Pages 475-479

34-Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011. Feb.11;53(3):810–20.

35-Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008. ;40:1461–1465.

36-Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009; 1056–1060.

37-Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011. ;53:1883–1894.

- 38-L. Gerber, M. Otgonsuren, A. Mishra, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study *Aliment Pharmacol Ther*, 2012 ;36:772–81. doi: 10.1111/apt.12038
- 39-Y.O. Kim, D. Schuppan When GLP-1 hits the liver: a novel approach for insulin resistance and NASH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012 302(8):G759-61
- 40-K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis *Hepatology*, 2010. Aug.;41(8):754–62.
- 41-E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot, *et al.* Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis *Gastroenterology*, 149 (2015), pp. 367-378
- 42-T.A. Wadden, S. Volger, D.B. Sarwer, *et al.* A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice *N Engl J Med*, 2011;365:1969–1979.
- 43-Lassailly *et al.* Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* June 2016, Pages 1835-1848
- 44-Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV *et al.* Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010. ; 362:1675–1685.
- 45-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; 2000 Sep.1;6(9):998–1003.

- 46-M.O. Rakoski, A.G. Singal, M.A.Rogers, *et al.* Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* . 32 (2010) 1211-1221;
- 47-Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa *et al.* Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and-delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* .2016 May; 150(5):1147-1159.e5. doi: 10.1053
- 48-R. Belfort, S.A. Harrison, K. Brown, *et al* .A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, , 355 (**2006**) , pp. 2297 - 2307
- 49-Bart Staels, Anne Rubenstrunk Benoit Noel *et al* .Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, *Hepatology* Vol. 58, No. 6, 2013
- 50-Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015 Mar 14;385(9972):956-65. doi: 10.1016
- 51-L. Sjostrom, K. Narbro, C.D.Sjostrom, *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):741-52.

- 52-Schauer, Philip R et al. "Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes." *N Engl J Med* 2017; 376:641-651
- 53-Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004 ; 292:1724–1737.
- 54-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(5):445–454. doi:10.1056/NEJMoa0901836
- 55-J.G. Kral, S.N. Thung, S. Biron, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*, , 135 (2004) , pp. 48 - 58 23
- 56-Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647–1654.
- 57-Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:368–373.
- 58-Mathurin, P., Hollebecque, A., Arnalsteen, L. et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009; 137:532–540.
- 59-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*. 2012 ;28:53–58.
- 60-R. Caiazzo, G. Lassailly, E. Leteurtre, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce

nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study *Ann Surg*, 2014 ;260:893–899.

61-Eriksson F. Biliointestinal bypass. *Int J Obes* 1981 ; 5:437–447.

62-E.M. Brunt, C.G. Janney, A.M. Di Bisceglie, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions *Am J Gastroenterol*, 1999; 94:2467–2474.

63-Kleiner D.E., E.M. Brunt, M. Van Natta,*et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005 ;41:1313–1321.

64-Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011 ;9(10):897–901

65-Hocking MP, Duerson MC, O’Leary JP, *et al.* Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med* 1983 Apr 28;308(17):995-9

66-Marcellin P *et al* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013 Feb 9;381(9865):468-75. doi: 10.1016

67- Salminen P, Helmiö M, Ovaska J ,*et al.* Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial;*JAMA* 2018 01 16; 319(3):241-254

AUTEUR : NTANDJA WANDJI

Line Carolle

Date de Soutenance : 10 mai 2019 à 18h

Titre de la Thèse : Evaluation des effets à 5 ans de la chirurgie bariatrique chez des patients obèses atteints de stéatohépatite non alcoolique : étude prospective monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2019

DES + spécialité : DES GASTROENTEROLOGIE

Mots-clés : NASH , obésité, chirurgie bariatrique

Résumé :

Introduction : La chirurgie bariatrique permet une disparition de la NASH chez 85% des patients à 1 an. L'efficacité à long terme n'est pas connue. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la chirurgie bariatrique à long terme chez les patients obèses ayant une NASH à l'inclusion.

Matériels et Méthodes : De mai 1994 à juin 2017, 2533 patients opérés d'une chirurgie bariatrique au CHRU de Lille ont été inclus prospectivement. Une évaluation clinique (BMI, diabète, HTA etc), biologique (profil métabolique, l'index d'insulinorésistance) et histologique était réalisée avant la chirurgie, à 1 an puis 5 ans après l'intervention.

Résultats : 1/ A l'inclusion, 172 patients avaient une NASH. 2/ Un an après la chirurgie, la NASH disparaît chez 85,3% ($p < 0,0001$) des patients. Tous les paramètres de la NASH s'améliorent : la stéatose régresse de 57,8% (IQR 53,9-61,7) à 17,5 (IQR 13,9-21,1) ; 77,1% des patients n'ont plus de ballonnisation contre 1,8% au moment de l'inclusion ($p < 0,0001$). 59,6% des patients n'ont plus d'inflammation lobulaire contre 5,5% à l'inclusion ($p < 0,0001$). Après disparition de la NASH, on observe une amélioration de la fibrose chez 25,8 % (score METAVIR) et chez 45,3 (score de Kleiner). 44,4% des patients de la cohorte n'ont plus de fibrose selon le score METAVIR vs 29% à l'inclusion ($p < 0,0001$). L'IMC régresse significativement passant de 48,4 à 36 ($p < 0,0001$). En parallèle, on note une amélioration du bilan métabolique : l'insulinorésistance évaluée par le score HOMA passe de 4,6 à 1,77 ($p < 0,0001$), et la dyslipidémie s'améliore. On note également une normalisation des transaminases et des GGT. 3/A 5 ans : on observe une disparition de la NASH chez 89,1% ($p < 0,0001$) des patients. Tous les paramètres de la NASH s'améliorent : la stéatose diminue à 16,3% (IQR 10,9-21,8) contre 59,6% (IQR 54,7-64,5) au moment de l'inclusion ($p < 0,0001$). 85,5% des patients n'ont plus de ballonnisation contre 5,4% au moment de l'inclusion ($p < 0,05$). 61,8% des patients n'ont plus d'inflammation lobulaire contre 7,1% à l'inclusion ($p < 0,05$). Par ailleurs, 61,8 % des patients de la cohorte n'ont plus de fibrose (METAVIR) vs 28,6% à l'inclusion ($p < 0,0001$). L'IMC régresse de 48,4 à l'inclusion à 36,3 ($p < 0,0001$). L'amélioration du bilan métabolique persiste : le score de HOMA régresse de 4,8 à 1,8 ($p < 0,0001$) et tous les paramètres du bilan lipidique s'améliorent ($p < 0,0001$). La normalisation des paramètres hépatiques (transaminases et GGT) persiste.

Conclusion : La chirurgie bariatrique permet donc la disparition de la NASH y compris à long terme. Par ailleurs, on observe une amélioration de la fibrose après disparition de la NASH. La chirurgie bariatrique a donc une place essentielle dans la prise en charge des patients ne tirant aucun bénéfice significatif des règles hygiéno-diététiques.

Président : Monsieur le Pr Philippe MATHURIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Louvet, Madame le Docteur GNEMMI, Madame le Dr TALBODEC, Monsieur le Dr LASSAILLY