



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la chirurgie bariatrique chez les patients F3-F4 : étude de la morbi-mortalité, analyses cliniques, biologiques et histologiques.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 2023 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Fabiola POULAIN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO**

**Madame le Docteur Line Carolle NTANDJA-WANDJI**

**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.



## **ABREVIATIONS UTILISEES**

ACR : arrêt cardio-respiratoire

AVP : accident de la voie publique

EASL : European Association for the Study of the Liver

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

IMC : indice de masse corporelle

ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite

MASLD : Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non Alcoholic SteatoHepatitis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TIPS : Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt

SAS : syndrome d'apnées du sommeil



## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	13
<b>INTRODUCTION</b> .....	15
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	18
<b>CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE</b> .....	19
<b>CRITERES DE JUGEMENT</b> .....	20
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	22
1. Caractéristiques de la population.....	22
2. Techniques chirurgicales .....	23
3. Définition des patients cirrhotiques et prise en charge spécialisée .....	24
4. Variables.....	25
5. Analyses statistiques .....	26
6. Aspect règlementaire et éthique .....	27
<b>RESULTATS</b> .....	28
1. Caractéristiques générales des patients et comparaison des groupes .....	28
2. Effet de la chirurgie sur la fibrose. ....	32
a. <i>Amélioration de la fibrose</i> .....	32
b. <i>Critères associés à l'amélioration de la fibrose.</i> .....	33
3. Effet à court terme de la chirurgie chez les patients F3-F4. ....	35
a. <i>Evolution globale à 1 an.</i> .....	35
b. <i>Evolution en fonction de l'étiologie.</i> .....	38
c. <i>Evolution en fonction de la fibrose.</i> .....	39
d. <i>Evolution des plaquettes en fonction de l'étiologie et de la fibrose.</i> .....	42
4. Etude de la mortalité.....	43
a. <i>Mortalité à court terme.</i> .....	43
b. <i>Survie globale à long terme.</i> .....	43
c. <i>Survie en fonction de l'étiologie.</i> .....	45
d. <i>Causes de mortalité.</i> .....	47
e. <i>Variables associées à la mortalité.</i> .....	48
5. Etude de la morbidité.....	52
a. <i>Etude des complications chirurgicales en fonction de la fibrose.</i> .....	52
b. <i>Etude des complications complications en fonction de l'étiologie.</i> .....	53
<b>DISCUSSION</b> .....	55
<b>CONCLUSION</b> .....	58
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	59
<b>ANNEXES</b> .....	61



## RESUME

### Contexte :

L'obésité est un problème de santé publique préoccupant du fait de son incidence croissante et de son retentissement hépatique (NASH puis cirrhose). La chirurgie bariatrique est une des options dans le traitement de l'obésité et permettrait la régression des complications générales à long terme, une diminution de la mortalité globale et une diminution de la fibrose.

L'objectif principal de l'étude est d'étudier les conséquences de la chirurgie bariatrique chez les patients F3-F4 en terme d'amélioration de fibrose, de morbidité post-opératoire et de mortalité.

### Méthodes :

Nous avons mené une étude prospective monocentrique chez les patients obèses opérés d'une chirurgie bariatrique de 1994 à 2021 au CHU de Lille, dont 146 patients avaient une fibrose extensive parmi les 3071 patients opérés.

### Résultats :

La chirurgie bariatrique permet une amélioration globale de la fibrose qui reste conditionnée par 1) la sévérité de la maladie hépatique initiale : l'amélioration de la cirrhose est observée chez 45,2% des patients F4 (contre une amélioration de la fibrose chez 89,6% des patients F3,  $p = 0,0005$ ), la disparition de la NASH est de 72,7% en cas de fibrose extensive (contre 91,9% en l'absence de fibrose extensive,  $p = 0,005$ ) ; et 2) la cause de la maladie hépatique : l'amélioration de la fibrose est observée chez 77,6% des patients NAFLD.

Il n'y a pas de surmortalité dans l'année post-opératoire chez les F3-F4 mais, à long terme, la mortalité à 15 ans est de 25,8% chez les F4 et de 8,87% chez les F3 (contre 0,04% en l'absence de fibrose extensive).

En terme de morbidité, la fibrose extensive est associée à une durée d'intervention plus longue (182min vs 150min,  $p = 0,000$ ), des complications chirurgicales plus nombreuses (28-29% vs 8%,  $p = 0,000$ ) et une durée de séjour post-opératoire plus longue (4-5 jours vs 3 jours,  $p = 0,000$ ).

### Conclusion :

Grâce à la chirurgie bariatrique, il est observé une disparition de la cirrhose chez 45,2% des cas et une régression globale de 74,2% de la fibrose extensive. Il n'a pas été retrouvé de surmortalité post-opératoire chez les patients F3-F4 mais, malgré la régression de la fibrose, la mortalité à 15 ans reste plus importante avec une prédominance de l'étiologie hépatique.



## INTRODUCTION

Avec plus d'un milliard de sujets souffrant d'obésité en 2022, la lutte contre cette maladie et ses conséquences en fait une des priorités de santé publique de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Les atteintes multiples de l'obésité sur l'organisme majorent très significativement la mortalité cardiovasculaire (AVC, infarctus du myocarde), et carcinologique (cancer du sein, côlon, etc.). A l'échelle hépatique, l'obésité, et principalement l'obésité abdominale liée à une augmentation de la graisse viscérale, s'associe fortement au risque de stéatopathie métabolique hépatique dite « NAFLD » pour Non Alcoholic Fatty Liver Disease ou plus récemment « MASLD » pour Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease. La NAFLD est responsable d'accumulation de lipides intra-cytoplasmiques provoquant une inflammation tissulaire hépatique associée à une souffrance cellulaire hépatocytaire appelée NASH<sup>(1,2)</sup> (Non Alcoholic SteatoHepatitis). La NASH, correspond à l'atteinte histologique progressive responsable de fibrogénèse hépatique qui, à terme, conduit à la fibrose extensive et à la cirrhose ainsi qu'à ces complications à type d'hypertension portale (ascite, hémorragie), d'insuffisance hépatocellulaire et de cancer<sup>(3)</sup> (carcinome hépatocellulaire). La prévalence de la NAFLD est estimée à 25% de la population mondiale<sup>(4)</sup>. Bien que la proportion de NASH au sein de cette population est de 5 à 20%, la prévalence de cette dernière pourrait évoluer en raison de l'augmentation d'incidence du diabète de type 2 à l'échelle mondiale. Les modélisations aux USA estiment que la prévalence du CHC et de la cirrhose NASH vont augmenter de près de 150 à 170% entre 2015 et 2030<sup>(5)</sup>. Le traitement de l'obésité, mais aussi de la NASH, apparaît donc comme un enjeu majeur.

Aujourd'hui, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé pour le traitement de la NASH. Quelques molécules prometteuses ciblant simultanément l'obésité, l'insulino-résistance et la NASH sont susceptibles d'émerger dans les prochaines années. Au rang des meilleures familles candidates, on retrouve les agonistes GLP-1 et notamment le sémaglutide<sup>(6)</sup>. Néanmoins, les traitements ne sont pas exclusivement allopathiques, et la

chirurgie bariatrique est aujourd'hui recommandée par l'EASL en traitement de seconde ligne après échec des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids) chez le sujet obèse morbide (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> avec comorbidités). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) reconnaît à la chirurgie les indications suivantes depuis 2009 : patients ayant un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou bien un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (hypertension artérielle, syndrome d'apnée du sommeil, troubles respiratoires sévères, diabète de type 2, maladie ostéo-articulaire invalidante, stéatohépatite non alcoolique).

Les bénéfices de la chirurgie bariatrique sont multiples avec une réduction de la mortalité globale, de la mortalité cardiovasculaire, du risque de cancer du sein, et une diminution de la survenue du diabète de type 2 ainsi qu'une rémission complète jusqu'à 35% du diabète 5 ans après l'intervention. A l'échelle hépatique, une étude randomisée récente<sup>(7,8)</sup> a confirmé les résultats des études de cohorte avec près de 70% de rémission de la NASH sans aggravation de la fibrose. A moyen terme (5 ans), la disparition de la NASH, en cas de perte pondérale suffisante, permet une amélioration de la fibrose dans près de 70% des cas et surtout une disparition de la fibrose extensive chez ces patients dans 45% des cas.

Néanmoins, la chirurgie est essentiellement effectuée chez des patients qui ne présentent pas de maladie hépatique significative dans plus de 80% des cas et l'amélioration de la fibrose est principalement observée chez des patients avec des atteintes peu sévères et avec un âge de moins de 50 ans. Hors, la cible principale du traitement concerne les patients à haut voire à très haut risque de mortalité hépatique, c'est-à-dire les malades avec une fibrose extensive F3-F4.

La mortalité globale de la chirurgie bariatrique reste faible d'environ moins de 0.5% et varie selon les centres et les techniques utilisées. De plus, grâce à cette chirurgie, il est observé dans différentes études, une réduction de la mortalité à long-terme qui varie entre environ 30 et 50% en fonction des cohortes avec une réduction de 30% à 20 ans dans la cohorte suédoise de *L. Carlsson et al.*<sup>(9)</sup> et une réduction de 53% à 10 ans dans la cohorte

américaine de *D. Arterburn et al.* <sup>(10)</sup>. Dans le cas des patients cirrhotiques, la mortalité est supérieure avec, selon la méta-analyse menée par *J. Bai et al.* <sup>(11)</sup> en 2022 chez des patients obèses avec une cirrhose compensée, une mortalité de 1.3% et un taux de complications plus important avec une incidence de 19.2% chez de tels patients. A noter que le taux de mortalité serait de 18.2% dans le cadre d'une cirrhose décompensée contre 0.9% en cas de cirrhose compensée.

L'effet de la chirurgie bariatrique chez les patients F3-F4 est relativement mal connu que ce soit à court terme (morbidité post-opératoire), mais aussi en terme d'effet sur la fibrose et sur la mortalité globale et hépatique. Le but de notre étude est d'étudier les conséquences de la chirurgie bariatrique chez les patients F3-F4 en terme de morbidité post-opératoire, de mortalité à 15 ans et de bénéfice histologique global.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### Objectif principal :

Etudier l'évolution histologique de la fibrose dans une population de patients obèses opérés d'une chirurgie bariatrique et dont l'histologie initiale retrouvait une fibrose extensive classée F3-F4.

### Objectifs secondaires :

- Définir les critères associés à l'amélioration de la fibrose.
- Décrire l'évolution post-opératoire.
- Etudier les causes de mortalité.
- Etudier les critères associés à la mortalité à 15 ans.
- Etudier la morbidité post-opératoire.

## **CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE**

L'étude réalisée est descriptive et monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Lille avec un recueil prospectif des données clinico-biologiques et histologiques des patients opérés d'une chirurgie bariatrique de 1994 à 2021.

## CRITERES DE JUGEMENT

### Principal :

Le critère de jugement principal est l'amélioration de la fibrose lors de la dernière évaluation connue chez les patients opérés d'une chirurgie bariatrique pour qui l'histologie initiale retrouve une fibrose classée F3-F4 selon la classification de Brunt.

Le critère utilisé est composite et comprend les données histologiques quand elles sont disponibles, sinon les données des outils non-invasifs : Fibroscan®, Fibrotest® et FIB-4.

### Secondaires :

- Définir les critères associés à l'amélioration de la fibrose.
- Décrire l'évolution biologique post-opératoire : évolution des valeurs biologiques telles que ASAT, ALAT, GGT, bilirubine totale, TP, plaquettes à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après la chirurgie.
- Etudier la mortalité et la morbidité post-opératoire :
  - o Mortalité à 3 mois.
  - o Morbidité selon la classification de Clavien-Dindo (\*).
- Etudier les causes de mortalité, définies sur l'étude des dossiers médicaux et réparties en causes : cardiovasculaire, hépatique, oncologique, infectieuse.
- Etudier les critères associés à la mortalité à 15 ans (basés sur l'analyse des caractéristiques cliniques à baseline et clinicobiologiques à 1 an de la chirurgie).

(\*) la classification de Clavien-Dindo est un score de morbidité post-opératoire qui est défini dans le tableau ci-dessous :

<b>Grade 1</b>	Toute déviation des suites post-opératoires sans utilisation de médicaments ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique. Les anti-émétiques, anti-pyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytiques et la physiothérapie sont autorisés.
<b>Grade 2</b>	Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris une transfusion sanguine ou l'introduction non planifiée de nutrition parentérale.
<b>Grade 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale.</li> <li>b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique sous anesthésie générale.</li> </ul>
<b>Grade 4</b>	Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs : <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dysfonction d'un seul organe (y compris la dialyse).</li> <li>b) Dysfonction de plusieurs organes.</li> </ul>
<b>Grade 5</b>	Décès.

*Classification de Clavien-Dindo.*

## MATERIELS ET METHODES

### 1. Caractéristiques de la population

L'ensemble des patients opérés d'une chirurgie bariatrique (anneau gastrique, sleeve gastrectomy, gastric bypass ou dérivation biliopancréatique) dans le service de chirurgie endocrinienne et digestive du CHRU de Lille depuis 1994 ont été inclus de façon prospective à partir de la date de la chirurgie.

Au préalable de la chirurgie, les patients ont bénéficié d'une évaluation pluridisciplinaire incluant une évaluation médico-chirurgicale, nutritionnelle, diététique et psychologique, conformes aux recommandations de l'HAS. La prise en charge chirurgicale s'inscrit donc dans un parcours de soins personnalisé avec un suivi préalable pendant environ 6 à 12 mois. Le type de chirurgie est choisie par le patient après une information éclairée en consultation dédiée, avec explications des avantages et des inconvénients de chaque procédure ainsi que des résultats attendus.

#### Critères d'inclusion :

- Age de plus de 18 ans
- Obésité morbide (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) ou obésité sévère (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) associée à au moins une comorbidité parmi : HTA, SAS, DT2, maladie ostéo-articulaire invalidante, stéatohépatite non alcoolique.
- Absence de contre-indication médicale ou psychologique à la chirurgie bariatrique.
- Fibrose classée F3-F4 selon Brunt sur la biopsie per-opératoire.

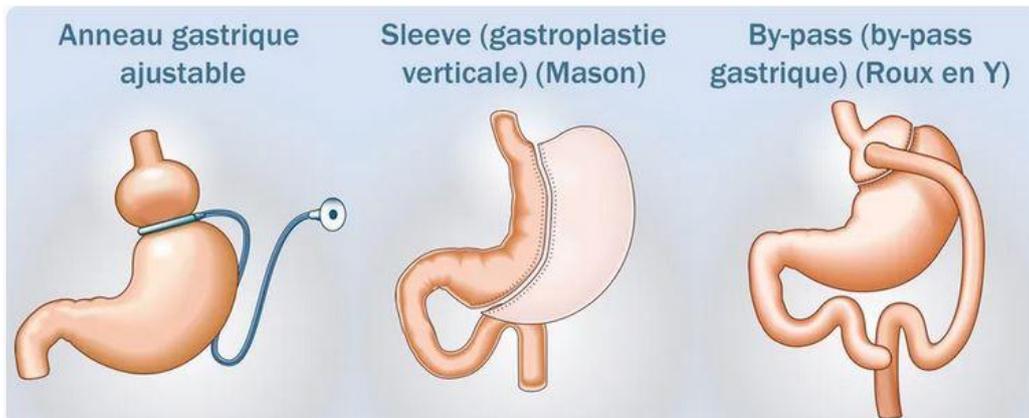
#### Critères d'exclusion :

- Cirrhose décompensée.
- Antécédent de chirurgie bariatrique.
- Femmes enceintes.

## 2. Techniques chirurgicales

Il existe actuellement trois techniques chirurgicales utilisées dans le cadre de l'obésité avec l'anneau gastrique, la sleeve gastrectomy et le by-pass avec une prévalence respectivement de 12%, 53% et 33% <sup>(12)</sup>.

Historiquement, seuls la dérivation bilio-pancréatique et l'anneau gastrique étaient réalisés de 1994 à 2001 : la dérivation bilio-pancréatique consiste en la réalisation d'une gastrectomie associée à la création d'un court-circuit intestinal pour limiter l'absorption ; l'anneau gastrique est placé autour de la partie supérieure de l'estomac et peut désormais se réaliser sous coelioscopie. Puis, à partir de 2001, la technique du by-pass gastrique (Roux-en-Y) devient plus fréquente et consiste en la réalisation d'une poche gastrique connectée directement sur une anse iléale montée. Elle remplacera la dérivation bilio-pancréatique à partir de 2004. Puis, à partir de 2006, il est réalisé une gastroplastie verticale appelée sleeve gastrectomy qui se répand rapidement et devient la technique désormais la plus utilisée.



*Les différents montages chirurgicaux actuels – HAS 2009*

### 3. Définition des patients cirrhotiques et prise en charge spécialisée

Dans notre population, nous avons identifié deux catégories différentes de patients cirrhotiques avec soit :

- Une cirrhose diagnostiquée en pré-opératoire par le biais de faisceaux d'arguments clinico-biologiques, voire histologiques en cas de doute. Dans ce cas, une mesure du gradient porto-systémique a été réalisée pour différencier les patients cirrhotiques sans hypertension portale significative des patients avec hypertension portale significative, en raison du risque de morbi-mortalité plus important chez ces patients. L'indication de la chirurgie bariatrique était donc discutée en RCP en présence d'un hépatologue référent et validée en cas de gradient inférieur à 10 mmHg. En cas de gradient supérieur à 10 mmHg sans signe de décompensation clinique de cirrhose, un TIPS au préalable de la chirurgie était mis en place. Un contrôle scannographique à 6 mois était donc réalisé pour s'assurer de la perméabilité du TIPS avant d'envisager la chirurgie dans un second temps.
- Une cirrhose découverte en per-opératoire par la découverte d'un foie macroscopiquement dur et/ou nodulaire, ou bien sur la biopsie chirurgicale réalisée systématiquement. En cas de biopsie retrouvant de fibrose F3 mais un foie macroscopiquement dur/nodulaire en per-opératoire, les patients étaient recôtés F4.

L'amélioration de la fibrose a été étudiée à long terme avec un suivi jusqu'à 15 ans, et était évaluée soit sur des critères histologiques via les biopsies hépatiques de réévaluation, soit sur des critères non-invasifs en cas de refus du patient ou bien en cas de balance bénéfice-risque non en faveur de la réalisation de la biopsie. L'amélioration de la fibrose est définie par une fibrose histologiquement prouvée < F3, de Fibroscan < 8 kPa ou Fibrotest < F3 ou de FIB-4 < 1,3, et ce en l'absence de signe de décompensation clinique post-opératoire. Les limites

de Fibroscan inférieur à 8kPa et de FIB-4 inférieur à 1,3 ont été utilisées de façon conforme à l'algorithme des recommandations de l'EASL de 2021.

#### 4. Variables

Les différentes variables ont été déterminées en fonction des données recueillies de manière prospective à partir du jour de la chirurgie, considérée comme la date d'inclusion. Toutes les variables ont été recueillies à l'inclusion, à 1 an, à 5 ans, à 10 ans et à 15 ans. Les données de survie ont été calculées à partir de la date des dernières nouvelles.

Les différentes données regroupent :

- Des données cliniques telles que le poids (kg), l'IMC (kg/m<sup>2</sup>), le tabagisme actif ou sevré (estimé en paquets-années), la consommation d'alcool (g/j), un diabète, une dyslipidémie, une hypertension artérielle, un SAS appareillé ou non.
- Des données de morbidité et de mortalité classées selon la classification de Clavien-Dindo (détaillée en Annexe) dont la gravité des complications péri-opératoires et post-opératoires s'étend de I à V avec respectivement tout écart par rapport à une évolution post-opératoire normale sans utilisation de médicaments ni intervention au décès. Concernant la survie, les patients décédés ont été retrouvés via le Registre National des Décédés. Les causes de décès ont été recherchées sur le logiciel Sillage ou par le biais du médecin traitant.
- Des données biologiques recueillies à partir du logiciel Sillage : hémoglobine (g/dL), plaquettes (G/L), leucocytes (G/L), créatinine (mg/L), urée (g/L), glycémie à jeun (mmol/L), Hb1Ac (%), bilan lipidique (mmol/L), triglycérides (mmol/L), ASAT (UI/L), ALAT (UI/L), GGT (UI/L), PAL (UI/L), bilirubine totale et conjuguée (mg/L), temps de prothrombine (%), INR, albumine (g/L).
- Des données histologiques par ponction-biopsie hépatique per-opératoire et systématique le jour de l'inclusion puis transpariétale lors du suivi. Les résultats de la

biopsie étaient standardisés par les anatomopathologistes avec description de la stéatose, score NAS (incluant la stéatose, l'inflammation lobulaire et la ballonnisation des hépatocytes et variant de 0 à 8), fibrose selon Kleiner, fibrose selon Metavir, score de Brunt. Tous ces scores sont détaillés en Annexe.

- En cas de refus des patients ou de contre-indication à la réalisation de la ponction-biopsie hépatique, une évaluation non invasive de la fibrose par Fibroscan®, Fibrotest® et/ou FIB-4 a été proposée. Pour rappel, le score FIB-4 est calculé à partir de l'âge, des plaquettes, de la valeur des ASAT et des ALAT et permet de prédire la présence d'une fibrose avancée F3-F4 avec une valeur prédictive positive de 67% si  $> 2,67$  et permet d'exclure une fibrose avancée avec une valeur prédictive négative de 90% si  $< 1,30$ .

## 5. Analyses statistiques

Les variables continues sont exprimées en médiane avec leur « interquartile range » (IQR). Les données ordinales et catégorielles ont été exprimées numériquement (nombre) et en pourcentage. Le score NAS et les scores de fibrose (Brunt, Metavir) sont des variables semi-quantitatives de 0 à 8 pour le NAS et de 0 à 4 pour la fibrose. Ces données ont été exprimées en médianes avec leur IQR. Concernant la fibrose, cette dernière a été séparée en deux catégories : fibrose extensive F3-F4 et absence de fibrose extensive F0-F2.

Les données de baseline sont décrites selon la présence d'une fibrose extensive.

Pour les comparaisons statistiques, les variables qualitatives ont été analysées grâce au test de Chi-2 ou du Fisher's test. Les variables quantitatives sont comparées grâce au Student's t-test ou au "non-parametric Wilcoxon test".

L'analyse de la survie a été effectuée grâce à un test de Kaplan-Meier (utilisant le Log-Rank test). Un modèle de régression de Cox et une régression logistique ont été utilisés pour l'analyse multivariée afin d'identifier les variables associées à la survie.

Tous les tests étaient effectués de manière bilatérale. La valeur de significativité du p était une valeur inférieure à 0,05. Les données sont représentées avec leur intervalle de confiance à 95%.

Le délai pour l'analyse de survie a été étudié pour chaque groupe. A 15 ans, 20% des patients étaient encore présents dans le suivi, permettant ainsi l'analyse à cette date. (Pocock Stuart J, Tim C Clayton, Douglas G Altman; Lancet 2002; 359; 1686-89).

L'analyse a été effectuée avec le logiciel NCSS software version 9 (Kaysville, UT, USA).

## 6. Aspect réglementaire et éthique

Un consentement écrit et éclairé de tous les patients a pu être obtenu et l'étude a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies prospectivement à partir de la date de la chirurgie, correspondant à la date d'inclusion. La base de données a été déclarée au Comité de Protection des Personnes (n° CP06/49).

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques générales des patients et comparaison des groupes

Au total, 3071 patients obèses opérés d'une chirurgie bariatrique ont été inclus de 1994 à 2021 avec : 2925 patients dont l'histologie initiale retrouvait une fibrose classée < F3 selon la classification de Brunt, 115 patients avec une fibrose classée F3 et 31 patients avec une fibrose classée F4. Parmi les 146 patients F3 et F4, 131 trouvaient de la NAFLD sur l'histologie initiale et 15 présentaient une autre étiologie (alcool, auto-immune, VHC, VHB).

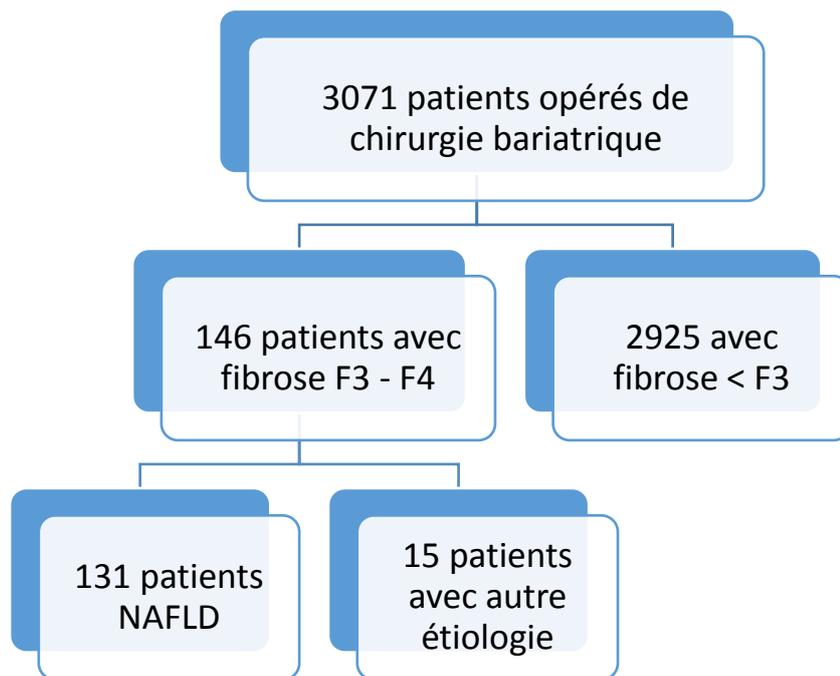


Figure 1 - Diagramme de flux.

Comme détaillé dans le tableau 1, à l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant une fibrose < F3 et ceux ayant une fibrose F3-F4 sur des variables telles que le BMI, la dyslipidémie et la créatinine.

Les deux groupes étaient cependant significativement différents sur des variables telles que : l'âge, le sexe, le diabète, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées du sommeil, la glycémie, l'Hb1Ac, les plaquettes, l'albumine, le bilan hépatique, le TP, le bilan lipidique, le FIB-4, le score NAS, la stéatose et la fibrose selon la classification de Brunt.

En effet, dans le groupe des patients avec une fibrose initiale inférieure à F3, les patients sont plus jeunes (42,1 ans vs 51-49,7 ans,  $p = 0,000$ ), de sexe féminin (76% vs 52-55%,  $p = 0,000$ ), avec une prévalence plus faible de diabète (30% vs 70-71%,  $p = 0,000$ ), moins d'HTA (57% vs 80-77%,  $p = 0,000$ ) et moins de SAS (57% vs 80-71%,  $p = 0,000$ ). De façon attendue, le bilan hépatique est significativement plus perturbé dans le groupe avec fibrose classée F3 ou F4 (avec par exemple une médiane de la bilirubine totale respectivement à 4, 4,2 et 5,8mg/L dans le groupe < F3, F3 et F4 avec  $p = 0,000$ ), tout comme les plaquettes, l'albumine et le TP qui sont significativement plus bas dans les groupes F3-F4 ; le FIB-4, le score NAS et la fibrose selon Brunt sont significativement plus élevés dans les groupes F3-F4.

De plus, les caractéristiques à l'inclusion entre les groupes des patients ayant une fibrose F3 et ceux ayant une fibrose F4 sont comparées à l'inclusion. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes hormis pour les variables telles que : les plaquettes ( $p = 0,000$ ), l'albumine ( $p = 0,014$ ), les ASAT ( $p = 0,034$ ), la bilirubine ( $p = 0,015$ ), le TP ( $p = 0,008$ ) et le FIB-4 ( $p = 0,000$ ). A noter qu'il n'y avait donc pas de différence significative concernant les caractéristiques cliniques et péri-opératoires à l'inclusion entre le groupe F3 et F4.

Les variables concernant la période per- et post-opératoire seront détaillées dans le paragraphe 5. a. Etude des complications chirurgicales.

	< F3 (n = 2925)	F3 (n = 115)	F4 (n = 31)	p (Groupe < F3 vs F3- F4)	p (Groupe F3 vs F4)
<b><u>Clinique</u></b>					
Age, années, médiane (IQR)	42,1 [32,9-51,1]	51 [41,4-58,1]	49,7 [41,6-55,6]	0,000*	0,420
Sexe masculin, n (%)	715 (24)	55 (48)	14 (45)	0,000*	0,792
BMI, kg/m <sup>2</sup> , médiane (IQR)	45,7 [41,6-51,4]	46,1 [41,4-53,6]	46,4 [41-55,5]	0,620	0,956
Diabète, n (%)	822 (30)	79 (70)	22 (71)	0,000*	0,909
Dyslipidémie, n (%)	1585 (60)	67 (60)	19 (61)	0,989	0,882
HTA, n (%)	1508 (57)	92 (80)	23 (77)	0,000*	0,624
SAS, n (%)	1286 (57)	82 (80)	20 (71)	0,000*	0,355
<b><u>Biologie</u></b>					
Glycémie, mmol/L, médiane (IQR)	5,5 [5,0-6,5]	7,7 [5,8-11]	7,9 [5,6-10,9]	0,000*	0,984
Hb1Ac, %, médiane (IQR)	5,8 [5,4-6,4]	6,8 [6-8,1]	7,2 [6-8,5]	0,000*	0,734
Créatinine, mg/L, médiane (IQR)	8 [7-9]	8 [7-9]	7 [6,8-9]	0,745	0,504
Plaquettes, G/L, médiane (IQR)	276 [236-319]	246 [208-284]	175 [149-233]	0,000*	0,000*
Albumine, g/L, médiane (IQR)	43 [41-45]	43 [40-45]	41 [39-42,5]	0,012*	0,014*
ASAT, UI/L, médiane (IQR)	22 [18-29]	38 [28-52]	46 [33,3-67]	0,000*	0,034*
ALAT, UI/L, médiane (IQR)	26 [18-37]	45 [30-64]	52 [31-68,3]	0,000*	0,559
GGT, UI/L, médiane (IQR)	29 [20-45]	56 [42-115]	95 [51-133]	0,000*	0,073
Bilirubine totale, mg/L, médiane (IQR)	4 [3-5]	4,2 [3,8-6]	5,8 [4-8]	0,000*	0,015*
TP, %, médiane (IQR)	100 [95-100]	94 [87-100]	89 [82-96]	0,000*	0,008*
Cholestérol total, mmol/L, médiane (IQR)	4,9 [4,3-5,6]	4,6 [4,1-5,3]	4,6 [3,7-5,4]	0,004*	0,687
HDL-cholestérol, mmol/L, médiane (IQR)	1,1 [1-1,3]	1,1 [1-1,2]	1,1 [0,9-1,4]	0,004*	0,288
LDL-cholestérol, mmol/L, médiane (IQR)	3 [2,5-3,6]	2,7 [2,1-3,3]	2,57 [1,7-3,3]	0,000*	0,586
Triglycérides, mmol/L, médiane (IQR)	1,4 [1-1,9]	1,7 [1,3-2,6]	1,6 [1-2,2]	0,000*	0,253
FIB-4, médiane (IQR)	0,7 [0,5-1]	1,1 [0,8-1,6]	1,9 [1,2-2,6]	0,000*	0,000*
<b><u>Per- et post-opératoire</u></b>					
Score ASA, médiane (IQR)	2 [2-3]	3 [2-3]	3 [2-3]	0,000*	0,428
Durée intervention, min, médiane (IQR)	150 [111-200]	182 [138-237,5]	182 [140,8-259,5]	0,000*	0,646
Durée pneumopéritoine, min, médiane (IQR)	110 [71-151]	141 [95-194,5]	152 [124-198]	0,000*	0,113
Durée séjour soins intensifs, j, médiane (IQR)	1 [1-1]	1 [0-2]	1 [0-1]	0,420	0,390
Durée séjour post-opératoire, j, médiane (IQR)	3 [2-4]	4 [3-6]	5 [2-6]	0,000*	0,970
Complications chirurgicales, n (%)	226 (8)	32 (28)	9 (29)	0,000*	0,895
Score de Clavien, médiane (IQR)	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-2]	0,000*	0,390
<b><u>Histologie</u></b>					
Score NAS, médiane (IQR)	1 [1-2]	4 [2-5]	3,5 [2-5]	0,000*	0,915
Stéatose, %, médiane (IQR)	20 [5-50]	50 [30-70]	50 [18,8-70]	0,000*	0,488
Fibrose, classification Brunt, médiane (IQR)	0 [0-0]	3 [3-3]	4 [4-4]	0,000*	0,000*

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'inclusion.

Dans le tableau 2, les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été étudiées en fonction de l'étiologie NAFLD et No NAFLD. Dans le groupe NAFLD, il y avait significativement des patients de sexe féminin, davantage diabétiques (glycémie plus élevée), avec un HDL-cholestérol plus, des triglycérides plus élevés, une hémoglobine plus basse, des plaquettes plus élevées, des ASAT plus bas, une bilirubine totale plus basse, un TP plus élevé, un FIB-4 plus bas, une stéatose plus importante et avec une fibrose moins sévère.

	n NAFLD	Valeurs groupe NAFLD	n No NAFLD	Valeurs groupe No NAFLD	p
<b><u>Clinique</u></b>					
Age, années, médiane	131	50,3 [41,3 ; 56,8]	15	53,0 [46,1 ; 61,7]	0,156
Sexe masculin, %	131	44,3	15	73,3	0,033*
Poids, kg, moyenne	130	136,8 +/- 26,8	15	136,3 +/- 26,0	0,990
BMI, kg/m <sup>2</sup> , moyenne	130	47,8 +/- 8,2	15	46,5 +/- 5,3	0,833
Diabète, %	97	81,4	12	33,3	0,000*
Dyslipidémie, %	94	39,3	12	50	0,480
HTA, %	94	68,1	12	66,7	0,921
SAS, %	95	79,0	12	83,3	0,723
<b><u>Biologie</u></b>					
Glycémie, mmol/L, médiane	106	7,4 [5,6 ; 10,5]	12	6,1 [5,0 ; 7,3]	0,046*
Hémoglobine, g/dl, médiane	122	13,9	15	14,8	0,040*
Albumine, g/L, médiane	121	43 [40 ; 45]	14	42 [40,3 ; 44,3]	0,769
Plaquettes, G/L, médiane	122	243 [203,5;284,3]	15	182 [166 ; 208]	0,000*
ASAT, UI/L, médiane	126	38 [28 ; 52]	15	50 [36 ; 72]	0,013*
ALAT, UI/L, médiane	126	46 [30 ; 64]	15	51 [34 ; 72]	0,300
GGT, UI/L, médiane	123	64 [42 ; 118]	14	86,5 [51 ; 224,5]	0,079
Bilirubine totale, mg/L, médiane	124	4,45 [3,7 ; 6]	15	6 [5 ; 9]	0,009*
TP, %, médiane	120	94 [88 ; 100]	15	86 [76 ; 90]	0,001*
Cholestérol total, mmol/L, médiane	126	4,6 [4,1 ; 5,3]	15	4,6 [3,8 ; 5,1]	0,688
HDL-cholestérol, mmol/L, médiane	126	1,1 [0,9 ; 1,2]	15	1,2 [1,1 ; 1,3]	0,012*
LDL-cholestérol, mmol/L, médiane	126	2,7 [2,0 ; 3,2]	15	2,8 [2,3 ; 3,5]	0,302
Triglycérides, mmol/L, médiane	126	1,8 [1,3 ; 2,6]	15	1 [0,8 ; 1,5]	0,000*
FIB-4, médiane	120	1,1 [0,8 ; 1,6]	15	2,3 [1,7 ; 3,0]	0,000*
<b><u>Histologie</u></b>					
Stéatose, médiane	131	50 [30 ; 70]	14	17,5 [9,5 ; 52,5]	0,018*
Score NAS, médiane	127	4 [2 ; 5]	14	2 [2 ; 5,25]	0,290
Fibrose selon Brunt, médiane	128	3 [3 ; 3]	14	3 [3 ; 4]	0,007*

Tableau 2. Caractéristiques de la population en fonction de l'étiologie. (NB : les médianes sont exprimées avec les IQR et les moyennes avec les écart-types)

## 2. Effet de la chirurgie sur la fibrose.

### a. *Amélioration de la fibrose.*

Dans le cadre du critère de jugement principal, nous avons étudié l'évolution de la fibrose F3-F4 grâce au suivi à long terme de notre cohorte sur 15 ans et à un critère composite incluant l'histologie, le FIB-4, le Fibroscan® ou le Fibrotest®. Dans la mesure du possible, le critère histologique était pris en compte, puis le Fibroscan®-Fibrotest® puis le FIB-4. La réévaluation a pu être effectuée chez 58 patients F3 et 31 patients F4. Les autres ont été perdus de vue.

D'après le tableau 3, l'amélioration de la fibrose était significativement plus importante en l'absence de cirrhose avec une amélioration chez 89,6% des F3 et 45,2% des F4,  $p = 0,0005$  et une amélioration globale de la fibrose chez 74,2% des patients F3-F4.

	<b>Absence amélioration fibrose (n = 23)</b>	<b>Amélioration fibrose (n = 66)</b>	
<b>F3</b>	10,3% (6)	89,6% (52)	100% (58)
<b>F4</b>	54,8% (17)	45,2% (14)	100% (31)
<b>Total</b>	25,8%	74,2%	

*Tableau 3. Amélioration de la fibrose en fonction de l'histologie initiale.*

*b. Critères associés à l'amélioration de la fibrose.*

*i. En fonction de l'étiologie.*

Parmi les patients avec amélioration de fibrose, 77,6% d'entre eux présentaient une NAFLD initialement, de façon tendancielle ( $p = 0,07$ ).

	<b>Absence amélioration fibrose</b>	<b>Amélioration fibrose</b>	
<b>No NAFLD</b>	46,2%	53,9%	100%
<b>NAFLD</b>	22,4%	77,6%	100%
<b>Total</b>	25,8%	74,2%	

*Tableau 4. Amélioration de la fibrose en fonction de l'étiologie.*

*ii. Critères généraux associés à l'amélioration de la fibrose.*

Par le biais d'une analyse univariée, il a pu être mis en évidence les critères associés à l'amélioration de la fibrose (tableau 5) avec, présence en cas d'amélioration : d'une insulino-résistance plus élevée ( $p = 0,044$ ), des plaquettes plus élevées ( $p = 0,000$ ), des ASAT plus faibles ( $p = 0,031$ ), d'une bilirubine totale plus faible ( $p = 0,034$ ), d'un TP plus élevé ( $p = 0,003$ ), d'un FIB-4 plus bas ( $p = 0,000$ ) et d'une fibrose selon Brunt et Metavir plus basse ( $p = 0,000$ ).

	n (Groupe amélioration)	Médiane (IQR)	n (Groupe absence amélioration)	Médiane (IQR)	p
<b><u>Clinique</u></b>					
Poids, kg	66	135 [115 ; 157]	23	144 [103 ; 156]	0,646
BMI, kg/m <sup>2</sup>	66	48,1 [43,9 ; 55,6]	23	46 [39,8 ; 50,3]	0,076
Age, années	66	49,4 [39,1 ; 55,8]	23	50,9 [43,6 ; 55,9]	0,540
<b><u>Biologie</u></b>					
Glycémie, mmol/L	63	6,8 [5,5 ; 9,3]	22	7,5 [5,0 ; 11,1]	0,652
Hb1Ac, %	62	6,8 [6,0 ; 8,1]	23	6,6 [5,8 ; 8,7]	0,929
HOMA2-IR	32	3,9 [2,9 ; 4,7]	7	2,7 [2,1 ; 3,0]	0,044*
Hémoglobine, g/dL	60	13,8 [13 ; 14,8]	22	13,5 [12,7 ; 14,5]	0,593
Plaquettes, G/L	60	255 [218,5 ; 297]	22	170 [124,8 ; 193,8]	0,000*
LDL-cholestérol, mmol/L	65	2,7 [2,0 ; 3,4]	21	2,4 [1,6 ; 3,1]	0,436
HDL-cholestérol, mmol/L	65	1,1 [1,0 ; 1,3]	21	1,1 [0,9 ; 1,4]	0,976
Triglycérides, mmol/L	65	1,7 [1,2 ; 2,3]	21	1,6 [0,9 ; 1,9]	0,376
ASAT, UI/L	63	37 [28 ; 57]	22	48 [35,5 ; 62,8]	0,031*
ALAT, UI/L	63	49 [34 ; 65]	22	50,5 [33,3 ; 71,8]	0,396
GGT, UI/L	61	66 [40 ; 116]	21	85 [54,5 ; 168]	0,062
Bilirubine totale, mg/L	63	5 [3 ; 6]	21	6 [4 ; 8,5]	0,034*
TP, %	59	95 [89 ; 100]	21	89 [83 ; 93]	0,003*
Albumine, g/L	61	43 [40 ; 45]	20	40,8 [38,3 ; 43]	0,062
FIB-4	60	1,0 [0,7 ; 1,5]	21	2,4 [1,6 ; 2,8]	0,000*
<b><u>Histologie</u></b>					
Stéatose	66	60 [28,8 ; 80]	22	50 [28,8 ; 70]	0,251
NASH	66	1 [0 ; 1]	20	1 [0 ; 1]	0,560
Score NAS	62	4 [2 ; 5,3]	22	3 [2 ; 5]	0,635
Fibrose Brunt	63	3 [3 ; 3]	22	4 [3 ; 4]	0,000*
Fibrose Metavir	66	2,5 [2 ; 3]	22	4 [3 ; 4]	0,000*

Tableau 5. Critères associés à l'amélioration de la fibrose.

3. Effet à court terme de la chirurgie chez les patients F3-F4.

a. *Evolution globale à 1 an.*

Concernant le groupe avec fibrose initiale inférieure à F3, toutes les moyennes des variables étudiées sont différentes de façon significative à 1 an, comme détaillé dans le tableau

6.

	n	Moyenne à J0 +/- $\sigma$	Moyenne à M12 +/- $\sigma$	p
<b><u>Clinique</u></b>				
BMI, kg/m <sup>2</sup>	2363	47,3 +/- 8,1	35,4 +/- 7,6	0,000*
<b><u>Biologie</u></b>				
Glycémie, mmol/L	2288	6,3 +/- 2,6	5,1 +/- 1,7	0,000*
Hb1Ac, %	2153	6,1 +/- 2,7	5,3 +/- 2,5	0,000*
Cholestérol total, mmol/L	2238	5,0 +/- 1,2	4,5 +/- 1,7	0,000*
LDL-cholestérol, mmol/L	2222	3,0 +/- 1,3	2,7 +/- 1,5	0,000*
HDL-cholestérol, mmol/L	2231	1,2 +/- 0,6	1,2 +/- 1,1	0,000*
Triglycérides, mmol/L	2238	1,6 +/- 1,5	1,0 +/- 1,2	0,000*
Hémoglobine, g/dL	2246	13,9 +/- 2,8	13,7 +/- 6,5	0,000*
Plaquettes, G/L	2242	277,8 +/- 66,1	259,6 +/- 66,2	0,000*
ASAT, UI/L	2271	25,0 +/- 12,6	21,0 +/- 9,3	0,000*
ALAT, UI/L	2282	31,4 +/- 21,2	20,4 +/- 14,2	0,000*
GGT, UI/L	2216	39,6 +/- 39,1	22,5 +/- 27,4	0,000*
Bilirubine totale, mg/L	2274	4,6 +/- 2,4	5,5 +/- 3,1	0,000*
TP, %	2158	94,2 +/- 17,9	90,8 +/- 20,1	0,000*
<b><u>Histologie</u></b>				
Stéatose (%)	584	38,1 +/- 27,2	13,0 +/- 18,0	0,000*
Score NAS	648	1,9 +/- 2,0	0,8 +/- 1,6	0,000*
Fibrose Brunt	535	0,5 +/- 0,7	0,3 +/- 0,7	0,000*

Tableau 6. Evolution des caractéristiques de la population à un an pour le groupe < F3.

Pour le groupe présentant une fibrose initiale classée F3 (tableau 7), il a été mis en évidence de façon significative une baisse du BMI, de l'Hb1Ac (et de la glycémie), des triglycérides, des ASAT, des ALAT, des GGT et du TP. Cependant nous notons une légère ascension du HDL-c et de la bilirubine totale. Concernant les variables histologiques, la stéatose moyenne diminue significativement de 51,1% à 22,4% ( $p = 0,000$ ), le score NAS de 4,0% à 1,8% ( $p = 0,000$ ) et la fibrose de 3,0 à 2,0 ( $p = 0,000$ ).

	n	Moyenne à J0 +/- $\sigma$	Moyenne à M12 +/- $\sigma$	p
<b><u>Clinique</u></b>				
BMI, kg/m <sup>2</sup>	107	47,6 +/- 8,0	36,2 +/- 6,9	0,000*
<b><u>Biologie</u></b>				
Glycémie, mmol/L	101	8,6 +/- 4,1	5,9 +/- 1,8	0,000*
Hb1Ac, %	99	7,3 +/- 2,6	5,9 +/- 1,0	0,000*
Cholestérol total, mmol/L	101	4,6 +/- 1,7	4,4 +/- 1,6	0,030*
LDL-cholestérol, mmol/L	101	2,5 +/- 1,8	2,5 +/- 1,4	0,090
HDL-cholestérol, mmol/L	101	1,0 +/- 1,0	1,1 +/- 1,1	0,000*
Triglycérides, mmol/L	101	1,9 +/- 1,6	1,3 +/- 1,3	0,000*
Hémoglobine, g/dL	98	14,0 +/- 2,8	13,7 +/- 2,7	0,008*
Plaquettes, G/L	98	250,3 +/- 69,8	243 +/- 66,6	0,065
ASAT, UI/L	102	41,7 +/- 20,0	28,4 +/- 21,2	0,000*
ALAT, UI/L	103	50,2 +/- 26,8	27,4 +/- 21,1	0,000*
GGT, UI/L	98	97,3 +/- 90,3	46,3 +/- 69,3	0,000*
Bilirubine totale, mg/L	101	4,7 +/- 2,5	5,3 +/- 2,4	0,009*
TP, %	98	91,3 +/- 16,3	86,8 +/- 21,5	0,003*
<b><u>Histologie</u></b>				
Stéatose, %	61	51,1 +/- 24,8	22,4 +/- 23,9	0,000*
Score NAS	60	4,0 +/- 1,8	1,8 +/- 2,2	0,000*
Fibrose selon Brunt	60	3,0 +/- 0	2,0 +/- 1,8	0,000*

Tableau 7. Evolution des caractéristiques de la population à un an pour le groupe F3.

Quant au groupe avec une fibrose initiale classée F4 (tableau 8), nous observons une baisse significative des moyennes à 1 an des variables telles que : le BMI, la glycémie, l'Hb1Ac (et la glycémie), le cholestérol total, les triglycérides, les ASAT, les ALAT, les GGT, la stéatose, le score NAS et la fibrose selon Brunt. Il n'y a pas de différence significative pour le HDL-c, le LDL-c, l'hémoglobine, les plaquettes, la bilirubine totale et le TP.

	n	Moyenne à J0 +/- $\sigma$	Moyenne à M12 +/- $\sigma$	p
<b><u>Clinique</u></b>				
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29	47,4 +/- 8,2	37,2 +/- 7,0	0,000*
<b><u>Biologie</u></b>				
Glycémie, mmol/L	28	8,2 +/- 3,0	5,7 +/- 1,8	0,000*
Hb1Ac, %	28	6,8 +/- 3,5	4,7 +/- 4,0	0,000*
Cholestérol total, mmol/L	28	4,7 +/- 1,2	3,5 +/- 3,7	0,011*
LDL-cholestérol, mmol/L	28	2,4 +/- 2,4	1,8 +/- 3,2	0,136
HDL-cholestérol, mmol/L	28	1,1 +/- 0,4	0,5 +/- 2,7	0,768
Triglycérides, mmol/L	28	2,0 +/- 1,8	0,6 +/- 2,7	0,000*
Hémoglobine, g/dL	27	13,6 +/- 1,6	13,5 +/- 1,9	0,682
Plaquettes, G/L	27	194,7 +/- 77,6	218,6 +/- 107,5	0,113
ASAT, UI/L	27	54,9 +/- 33,0	48,2 +/- 61,0	0,008*
ALAT, UI/L	27	55,6 +/- 35,1	42,3 +/- 62,0	0,003*
GGT, UI/L	26	130,5 +/- 179,4	94,2 +/- 207,4	0,000*
Bilirubine totale, mg/L	27	6,4 +/- 3,3	8,2 +/- 9,2	0,293
TP, %	26	80,3 +/- 28,5	85,8 +/- 11,7	0,394
<b><u>Histologie</u></b>				
Stéatose, %	20	48 +/- 27,4	18,8 +/- 19,7	0,001*
Score NAS	19	3,6 +/- 1,9	2,1 +/- 1,6	0,009*
Fibrose Brunt	20	3,8 +/- 0,4	3,4 +/- 0,8	0,027*

Tableau 8. Evolution des caractéristiques de la population à un an pour le groupe F4.

*b. Evolution en fonction de l'étiologie.*

De plus, par le biais du tableau 9, nous avons pu étudier l'évolution des variables à 1 an en fonction de la présence initiale de NAFLD. En effet, il y avait une évolution significative du delta de BMI, de l'Hb1Ac, des plaquettes, des ASAT, du TP et du FIB-4.

	n NAFLD	Valeurs groupe NAFLD	n No NAFLD	Valeurs groupe No NAFLD	p
<b><u>Clinique</u></b>					
Poids à M12, moyenne	121	103,8 +/- 21,5	15	112,2 +/- 28,0	0,312
Delta poids à M12, moyenne	121	32,0 +/- 19,4	15	25,2 +/- 12,0	0,108
BMI à M12, moyenne	121	36,2 +/- 7,0	15	38,1 +/- 6,6	0,355
Delta BMI à M12, moyenne	121	11,5 +/- 6,1	15	8,5 +/- 4,4	0,044*
Excess Weight Loss, moyenne	121	49,3 +/- 35,4	15	41,9 +/- 22,0	0,201
<b><u>Biologie</u></b>					
Glycémie à M12, médiane	96	5,2 [4,7 ; 6,0]	11	4,9 [4,5 ; 5,4]	0,171
Hb1Ac à M12, médiane	32	5,8 [5,3 ; 6,8]	5	5,2 [4,8 ; 5,4]	0,015*
Hémoglobine à M12, moyenne	118	13,5 +/- 2,5	14	14,4 +/- 1,9	0,109
Albumine à M12, médiane	111	42,5 [41 ; 45]	13	41 [38,5 ; 44,5]	0,199
Plaquettes à M12, médiane	118	242,5 [198,8 ; 283,8]	14	200,5 [157,5 ; 241]	0,013*
Delta plaq. à M12, médiane	111	-2 [-33 ; 19]	14	10 [-13 ; 32,3]	0,158
ASAT à M12, médiane	118	24 [19 ; 33]	14	36 [24 ; 50,2]	0,003*
Delta ASAT à M12, médiane	115	10 [2 ; 23]	14	11 [-3 ; 33]	0,883
ALAT à M12, médiane	119	22 [16 ; 31]	14	28,5 [20,8 ; 53,3]	0,083
Delta ALAT à M12, médiane	116	17,5 [6 ; 38,8]	14	23,5 [4 ; 47,5]	0,682
GGT à M12, médiane	117	30 [17 ; 57]	14	42,5 [23,5 ; 84,5]	0,077
Delta GGT à M12, médiane	111	32 [15 ; 66]	13	29 [5 ; 116,5]	0,890
Bilirubine totale, médiane	119	5 [4 ; 6,2]	14	6 [4,8 ; 9,5]	0,057
TP à M12, médiane	120	91,5 [84 ; 99,8]	13	82 [66,5 ; 90]	0,010*
Cholestérol total, médiane	119	4,4 [3,9 ; 5,0]	14	4,3 [3,6 ; 5,1]	0,628
LDL-cholestérol, médiane	119	2,6 [2,0 ; 3,1]	14	2,6 [1,9 ; 3,3]	0,783
HDL-cholestérol, médiane	119	1,2 [1,0 ; 1,4]	14	1,2 [1,0 ; 1,3]	0,582
Triglycérides, médiane	119	1,3 [0,9 ; 1,8]	14	1,0 [0,6 ; 1,5]	0,060
FIB-4, médiane	116	1,0 [0,7 ; 1,4]	14	2,3 [1,4 ; 3,3]	0,000*
Delta FIB-4 à M12, moyenne	108	0,4 +/- 4,0	14	0,0 +/- 0,6	0,462
<b><u>Histologie</u></b>					
Stéatose à M12, médiane	72	15 [5 ; 30]	10	10 [1 ; 40]	0,594
Score NAS à M12, médiane	70	1,5 [1 ; 3]	10	2,5 [0 ; 3,5]	0,829
Delta NAS à M12, médiane	70	2 [1 ; 3]	9	2 [-1 ; 4]	0,800
Fibrose Brunt à M12, médiane	71	3 [2 ; 3]	10	3 [2,8 ; 4]	0,121

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques à 1 an en fonction de l'étiologie. (NB : les médianes sont exprimées avec les IQR et les moyennes avec les écart-types)

c. Evolution en fonction de la fibrose.

i. Evolution clinico-biologique en fonction de la fibrose.

Les box plot ci-dessous (figures 2, 3, 4, 5 et 6) illustrent l'évolution clinico-biologique à 1 an après la chirurgie en fonction de la fibrose pour les variables telles que le BMI, les plaquettes, les ASAT, les GGT et la bilirubine.

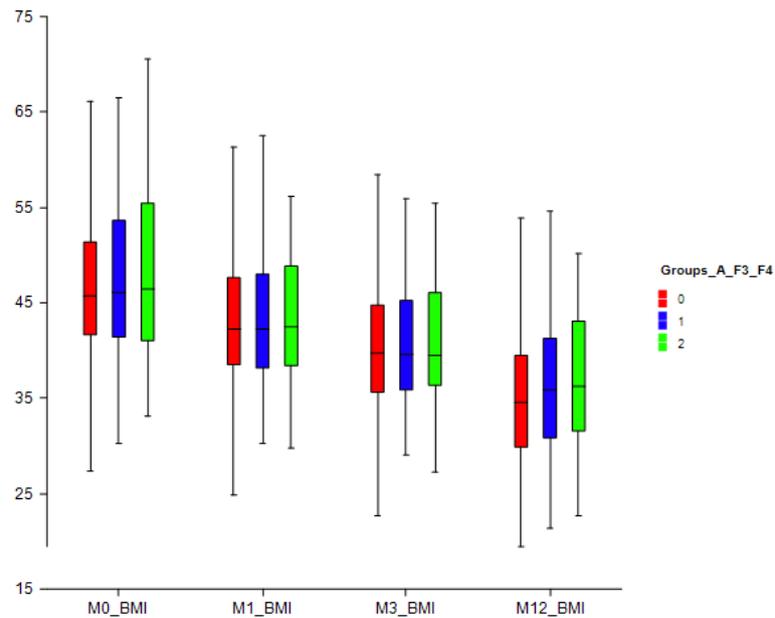


Figure 2. Evolution du BMI à 1 an.

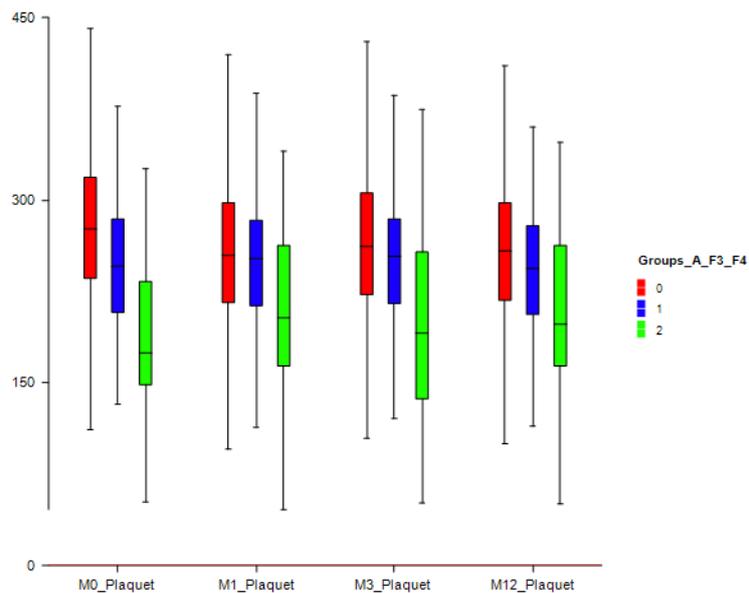


Figure 3. Evolution des plaquettes à 1 an.

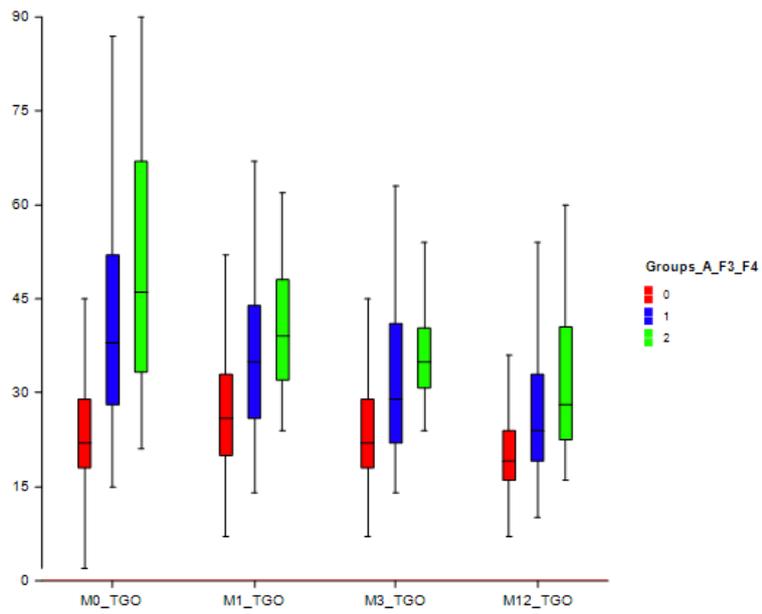


Figure 4. Evolution des ASAT à 1 an.

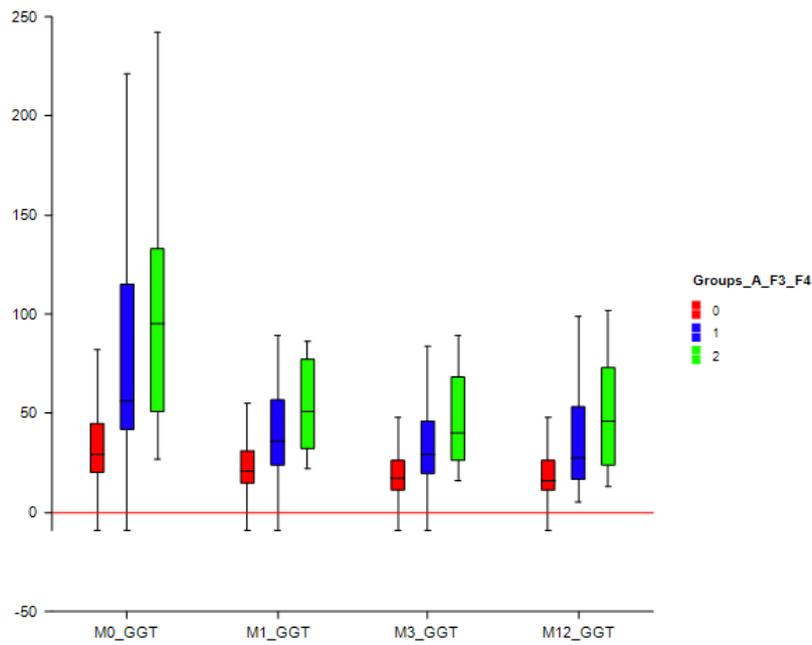


Figure 5. Evolution des GGT à 1 an.

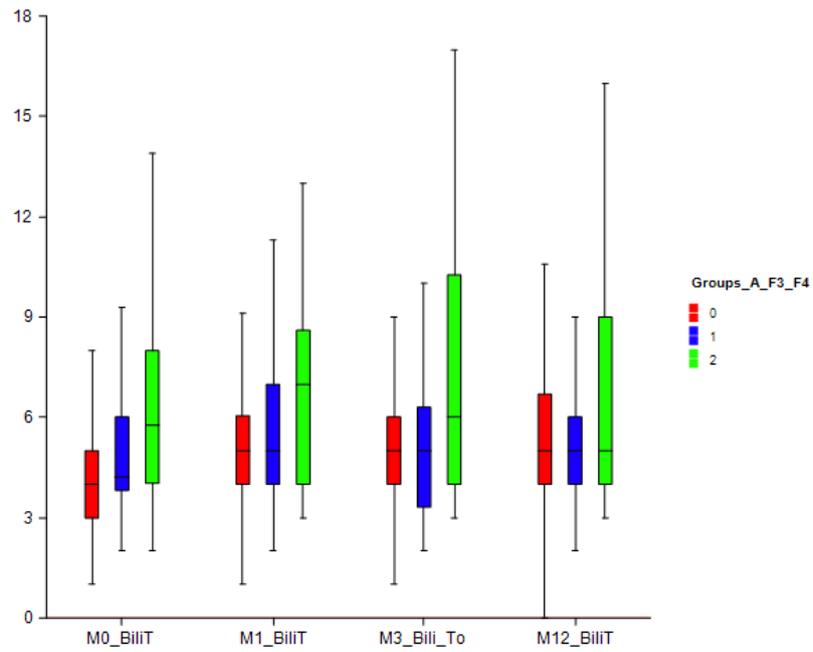


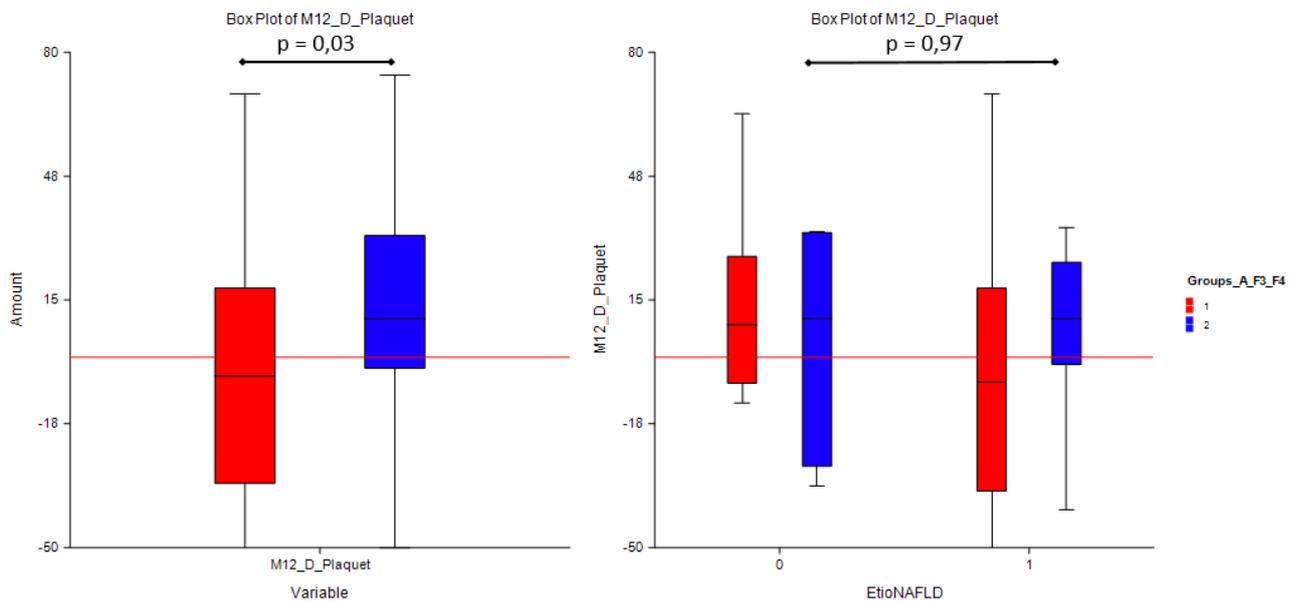
Figure 6. Evolution de la bilirubine à 1 an.

ii. Disparition de la NASH en fonction de la fibrose.

Concernant l'évolution de la NASH à 1 an de la chirurgie, il est observé une disparition globale de la NASH de 84,8%. Parmi les 63% de NASH du groupe F3-F4, il est observé une disparition de la NASH chez 72,7% d'entre eux contre une disparition de la NASH de 91,9 % chez les patients avec une fibrose < F3 avec  $p = 0,005$ .

*d. Evolution des plaquettes en fonction de l'étiologie et de la fibrose.*

L'étude de l'évolution des plaquettes (figure 7), par le biais du delta entre M12 et à baseline, a montré une augmentation significative des plaquettes chez les patients du groupe F4 vs. F3 ( $p = 0,03$ ). Par ailleurs, cette augmentation n'était pas dépendante de l'étiologie NAFLD ( $p = 0,97$ ). A savoir que l'augmentation des plaquettes pourrait refléter l'amélioration de l'hypertension portale.



*Figure 7. Evolution des plaquettes à 1 an selon l'étiologie et la fibrose.*

#### 4. Etude de la mortalité.

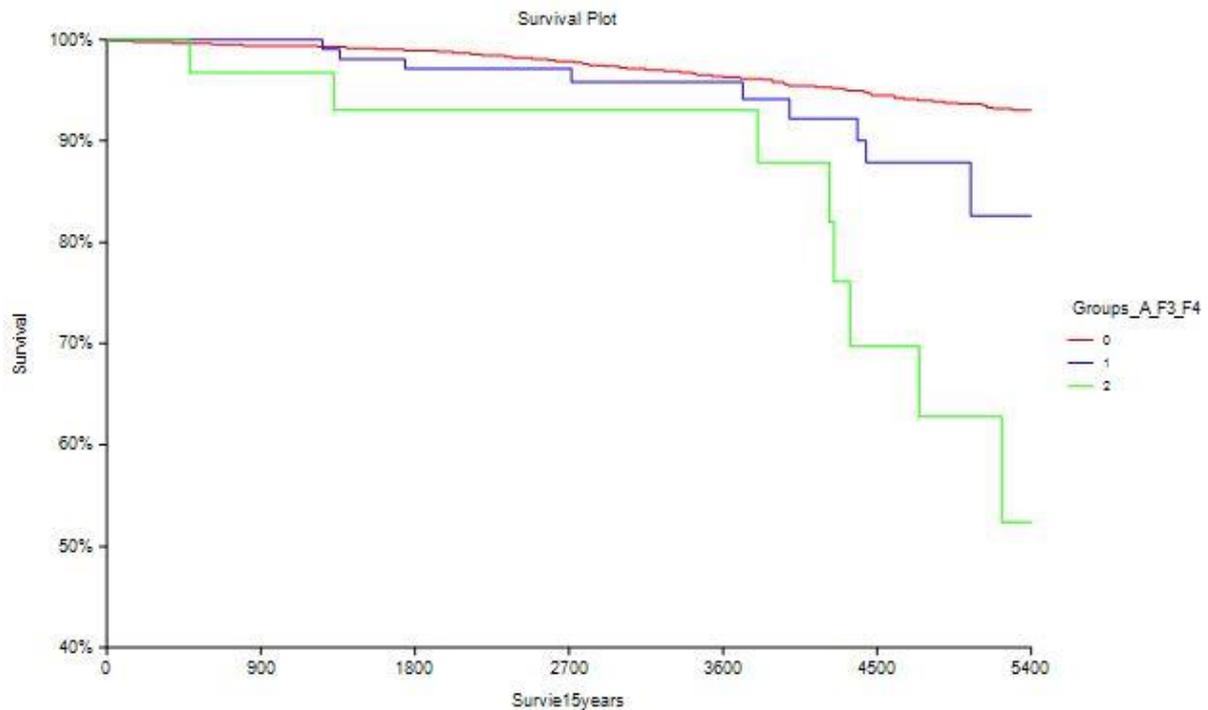
##### a. *Mortalité à court terme.*

Seuls 6 décès étaient observés durant la première année post-opératoire. Aucun de ces patients ne présentait de fibrose extensive (F3-F4).

##### b. *Survie globale à long terme.*

Au total, il a été rapporté 137 décès pendant le suivi avec : 0,04% de patients décédés dans le groupe avec une fibrose initiale < F3, 8,87% dans le groupe F3 et 25,8% dans le groupe F4.

D'après la figure 8, la survie globale à 15 ans est significativement différente avec respectivement 93,04% dans le groupe < F3, 82,55% dans le groupe F3 ( $p = 0,0152$ ) et 52,36% dans le groupe F4 ( $p = 0,0000$ ). A noter que la survie globale à 15 ans entre les groupes F3 et F4 est aussi significativement différente avec  $p = 0,0154$ .



Nb à risque	0	900 j	1800 j	2700 j	3600 j	4500 j	5400 j
< F3	2919	2850	2621	2165	1464	938	569
F3	115	113	97	76	56	40	23
F4	31	28	24	21	18	11	5

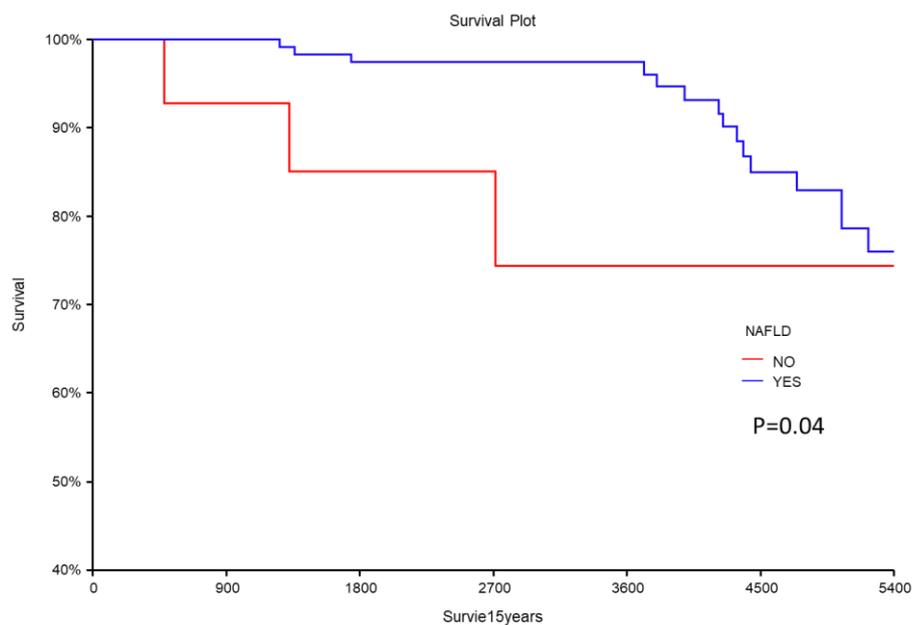
	< F3 (n = 2919)	F3 (n = 115)	F4 (n = 31)	Comparaison F3 vs F4
<b>Nb décès (%)</b>	119 (0,04)	10 (8,87)	8 (25,8)	/
<b>Survie en %, IC 95%</b>	93,04 [91,69-94,39]	82,55 [71,91-93,19]	52,36 [25,57-79,16]	/
<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>	Contrôle	0,46 [0,18 ; 1,14]	0,16 [0,03 ; 0,87]	0,34 [0,11 ; 1,04]
<b>p-value</b>	/	0,0152	0,0000	0,0154

Figure 8. Courbe de survie globale à 15 ans.

c. *Survie en fonction de l'étiologie.*

i. *NAFLD :*

Nous avons étudié la survie des sujets NAFLD à 10 ans et à 15 ans (figure 9). L'analyse à 10 ans était plus pertinente en raison du faible effectif du groupe sans NAFLD et de la taille d'échantillon des patients à risque. A 10 ans, la survie était de 97,5% [94,6-100] dans le groupe NAFLD contre 74,5% [48,8-100] dans le groupe sans NAFLD, avec  $p = 0,002$  ; à 15 ans, la survie était de 78.6% [68,1-89,1] dans le groupe NAFLD contre 74,5% [48,8-100] dans le groupe sans NAFLD avec  $p = 0,04$ .

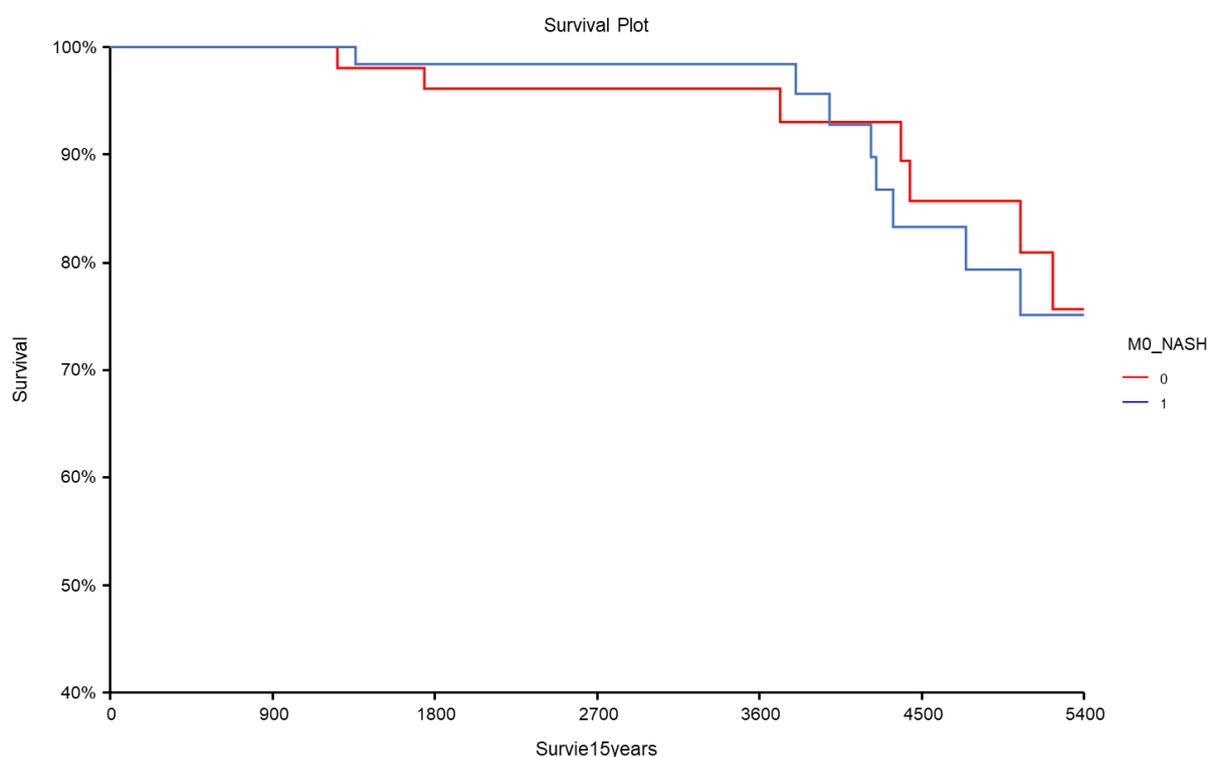


Nb à risque	0	900 j	1800 j	2700 j	3600 j	4500 j	5400 j
NAFLD	131	128	112	89	72	49	26
Sans NAFLD	15	14	11	8	3	2	2

Figure 9. Courbe de survie à 15 ans selon présence ou non de NAFLD.

ii. NASH :

Comme détaillé dans la figure 10, dans le sous-groupe de patients NAFLD avec fibrose extensive, il n'y avait pas de différence significative de survie en fonction de la présence ou non d'une NASH initiale. En effet, la survie dans le groupe avec présence initiale de NASH est égale à 75,2% et à 74,9% dans le groupe sans NASH, avec  $p = 0,920$ .



Nb à risque	0	900 j	1800 j	2700 j	3600 j	4500 j	5400 j
No NASH	58	53	50	40	32	24	12
NASH	70	68	60	48	38	25	22

	No NASH (n = 58)	NASH (n = 70)
<b>Nb décès</b>	7	8
<b>Survie en %, IC 95%</b>	74,9% [58,5-92,6]	75,2% [59,7-90,8]
<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>	Contrôle	1,13 [0,38-2,89]
<b>p-value</b>	/	0,920

Figure 10. Courbe de survie à 15 ans selon présence ou non de NASH.

d. Causes de mortalité.

Parmi les 18 patients décédés du groupe F3 et F4, nous avons recueilli les causes de décès (figure 11) : 28% des décès étaient liés à une cause hépatique (2 hémorragies digestives, 2 ISLA, 1 DOA), 22% à une infection sévère (4 pneumopathies dont 1 à COVID-19), 22% d'origine inconnue, 11% à une cause néoplasique (sein et poumon), 11% à une autre étiologie (pancréatite, AVP) et 6% à une cause cardiovasculaire (1 ACR). La NAFLD était présente initialement chez 15 des 18 patients F3-F4 décédés, les causes de mortalité en fonction de l'étiologie sont détaillées dans le tableau 10.

**Causes de décès chez les patients F3-F4**

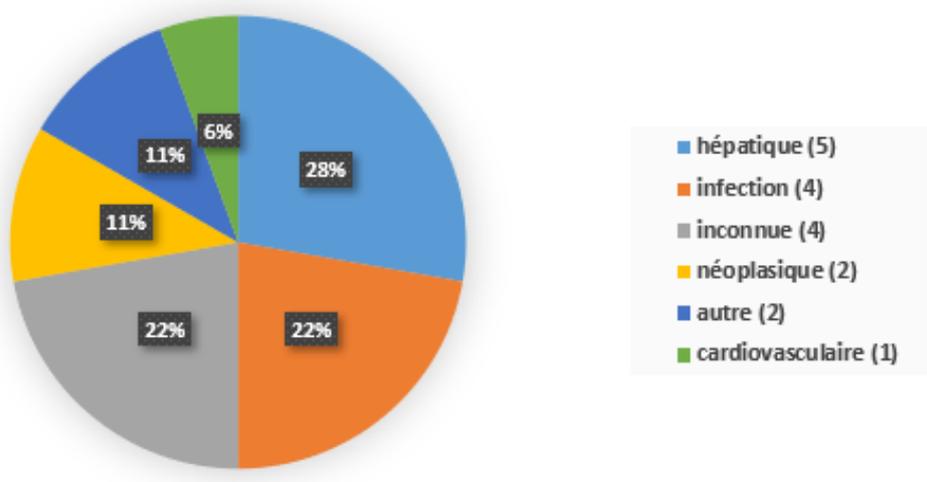


Figure 11. Causes de décès chez les patients F3 – F4.

Causes de mortalité	NAFLD (n = 15)	Sans NAFLD (n = 3)
<b>Hépatique (5)</b>	4 (26,7%)	1 (33,3%)
<b>Infection (4)</b>	3 (20%)	1 (33,3%)
<b>Cardiovasculaire (1)</b>	1 (6,7%)	0
<b>Néoplasique (2)</b>	2 (13,3%)	0
<b>Autre (2)</b>	2 (13,3%)	0
<b>Inconnue (4)</b>	3 (20%)	1 (33,3%)

Tableau 10. Répartition des causes de mortalité en fonction de la présence de NAFLD.

e. *Variables associées à la mortalité.*

i. *Analyse univariée à l'inclusion.*

Par le biais d'une analyse univariée, nous avons recherché les variables associées à la mortalité à 15 ans. D'après le tableau 11, les variables à l'inclusion significativement associées à une mortalité plus importante sont : l'âge, le BMI, le diabète, la dyslipidémie, l'HTA, le SAS, le sexe masculin, la glycémie, la créatinine, les plaquettes, les GGT, la bilirubine totale, le TP, le LDL-cholestérol, le FIB-4, le score ASA, la durée de séjour en soins intensifs et en post-opératoire, le score de Clavien, la fibrose selon Brunt.

	n vivants	Moyenne +/- $\sigma$	n décédés	Moyenne +/- $\sigma$	p
<b><u>Clinique</u></b>					
Age, ans	2928	41,50 +/- 0,40	137	49,90 +/- 1,87	0,000*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	2756	47,06 +/- 0,15	132	50,47 +/- 0,70	0,000*
Delta de BMI à M12	2384	11,86 +/- 0,12	115	11,03 +/- 0,55	0,091
Delta de poids à M12	2429	33,23 +/- 0,35	115	32,42 +/- 1,61	0,300
Diabète, %	2733	38,4	126	55,7	0,000*
Dyslipidémie, %	2644	27,7	122	47,0	0,000*
HTA, %	2664	44,0	124	68,1	0,000*
SAS, %	2367	57,4	108	70	0,000*
Sexe masculin, %	2884	24,4	128	48,9	0,000*
<b><u>Biologie</u></b>					
Glycémie, mmol/L	2682	6,67 +/- 0,35	129	6,88 +/- 1,58	0,000*
Créatinine, mg/l	2677	8,18 +/- 0,52	129	10,95 +/- 0,52	0,000*
Plaquettes, G/L	2656	278,83 +/- 1,30	127	244,22 +/- 5,94	0,000*
Albumine, g/l	2487	42,11 +/- 0,14	116	42,86 +/- 0,66	0,595
ASAT, UI	2665	26,06 +/- 1,28	127	28,57 +/- 1,28	0,131
ALAT, UI	2673	32,26 +/- 0,43	129	32,78 +/- 1,95	0,361
GGT, UI	2600	41,88 +/- 1,00	124	78,72 +/- 4,59	0,000*
Bilirubine totale, mg/l	2661	4,51 +/- 0,05	129	5,26 +/- 0,22	0,001*
TP, %	2604	92,82 +/- 0,41	116	89,78 +/- 1,94	0,031*
Cholestérol total, mmol/L	2637	4,98 +/- 0,08	125	4,72 +/- 0,37	0,077
HDL-cholestérol, mmol/L	2627	1,12 +/- 0,02	125	1,10 +/- 0,07	0,742
LDL-cholestérol, mmol/L	2618	2,93 +/- 0,03	124	2,54 +/- 0,13	0,003*
Triglycérides, mmol/L	2638	1,68 +/- 0,06	125	1,69 +/- 0,26	0,058
FIB-4	2616	0,72 +/- 0,02	125	1,18 +/- 0,11	0,000*
<b><u>Per- et post-opératoire</u></b>					
Score ASA	2102	2,13 +/- 0,02	108	2,61 +/- 0,08	0,000*
Durée intervention, min	2356	162,70 +/- 1,51	117	170,50 +/- 6,78	0,364
Durée pneumopéritoine, min	2198	119,13 +/- 1,35	109	118,94 +/- 6,07	0,996
Durée séjour soins intensifs, j	1605	1,00 +/- 0,08	100	1,92 +/- 0,33	0,001*
Durée séjour post-opératoire, j	2510	4,27 +/- 0,11	123	5,46 +/- 0,49	0,005*
Score de Clavien	2928	0,20 +/- 0,01	137	0,42 +/- 0,06	0,024*
<b><u>Histologie</u></b>					
Score NAS	2578	1,54 +/- 0,04	121	1,68 +/- 0,19	0,100
Stéatose, %	2588	28,98 +/- 0,51	121	32,63 +/- 2,36	0,252
Fibrose Brunt	2382	0,44 +/- 0,02	107	0,98 +/- 0,08	0,000*

Tableau 11. Analyse univariée à l'inclusion.

ii. Analyse univariée des variables à 1 an de la chirurgie.

Par la suite, nous avons utilisé les valeurs des variables à 1 an après la chirurgie. D'après le tableau 12, les variables significativement associées à la mortalité à 15 ans sont : le BMI, l'hémoglobine, les plaquettes, la glycémie, l'Hb1Ac, la créatinine, les triglycérides, les ASAT, les ALAT, les GGT, le FIB-4, la fibrose selon Brunt. Il n'y avait pas de différence significative concernant les variables telles que : l'albumine, le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, la bilirubine, le TP, la stéatose et le score NAS.

	n vivants	Moyenne +/- $\sigma$	n décédés	Moyenne +/- $\sigma$	p
<b><u>Clinique</u></b>					
BMI à M12, kg/m <sup>2</sup>	2429	35,22 +/- 0,15	116	39,55 +/- 0,70	0,000*
<b><u>Biologie</u></b>					
Hémoglobine à M12, g/dL	2380	13,73 +/- 0,13	112	13,62 +/- 0,59	0,050*
Plaquettes à M12, G/L	2379	259,64 +/- 1,37	112	241,99 +/- 6,33	0,004*
Glycémie à M12, mmol/L	2402	5,11 +/- 0,03	115	5,81 +/- 0,16	0,000*
Hb1Ac, %	2297	5,35 +/- 0,05	108	4,99 +/- 0,23	0,019*
Créatinine à M12, mg/l	2393	7,80 +/- 0,11	114	11,18 +/- 0,51	0,000*
Albumine à M12, g/L	2234	41,89 +/- 0,15	109	42,52 +/- 0,67	0,726
Cholestérol total à M12, mmol/L	2377	4,52 +/- 0,04	115	4,54 +/- 0,16	0,699
LDL-cholestérol à M12, mmol/L	2370	2,68 +/- 0,03	114	2,56 +/- 0,14	0,290
HDL-cholestérol à M12, mmol/L	2373	1,21 +/- 0,02	114	1,17 +/- 0,11	0,878
Triglycérides à M12, mmol/L	2377	1,04 +/- 0,03	115	1,25 +/- 0,11	0,000*
Bilirubine totale à M12, mg/l	2400	5,51 +/- 0,07	114	6,24 +/- 0,30	0,223
ASAT à M12, UI	2397	21,37 +/- 0,26	114	28,97 +/- 1,18	0,000*
ALAT à M12, UI	2404	20,75 +/- 0,33	114	25,02 +/- 1,51	0,011*
GGT à M12, UI	2388	22,79 +/- 0,75	113	55,70 +/- 3,46	0,000*
TP à M12, %	2337	90,84 +/- 0,41	102	88,48 +/- 1,96	0,521
FIB-4 à M12	2349	0,70 +/- 0,05	111	0,96 +/- 0,22	0,000*
<b><u>Histologie</u></b>					
Stéatose à M12, %	648	13,73 +/- 0,73	47	17,55 +/- 2,73	0,249
Score NAS à M12	705	0,92 +/- 0,06	48	1,27 +/- 0,24	0,526
Fibrose Brunt à M12	698	0 +/- 0,03	49	0,18 +/- 0,12	0,019*

Tableau 12. Analyse univariée à 1 an après la chirurgie.

*iii. Analyse multivariée.*

Dans le cadre de l'analyse multivariée sur les données de baseline (tableau 13), les variables associées à la mortalité de façon significative et indépendante sont : l'âge ( $p = 0,000$ ), le BMI ( $p = 0,002$ ), le sexe masculin ( $p = 0,000$ ) et le groupe F3-F4 ( $p = 0,017$ ). Cependant, le diabète, la dyslipidémie, l'HTA n'y étaient pas associés.

	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	1,06	[1,04-1,08]	0,000*
<b>BMI</b>	1,03	[1,01-1,05]	0,002*
<b>Diabète</b>	0,95	[0,64-1,40]	0,797
<b>Dyslipidémie</b>	0,90	[0,60-1,33]	0,589
<b>HTA</b>	1,59	[0,97-2,61]	0,065
<b>Sexe masculin</b>	2,47	[1,72-3,55]	0,000*
<b>Groupe F3-F4</b>	1,87	[1,12-3,14]	0,017*

*Tableau 13. Analyse multivariée.*

## 5. Etude de la morbidité.

### a. *Etude des complications chirurgicales en fonction de la fibrose.*

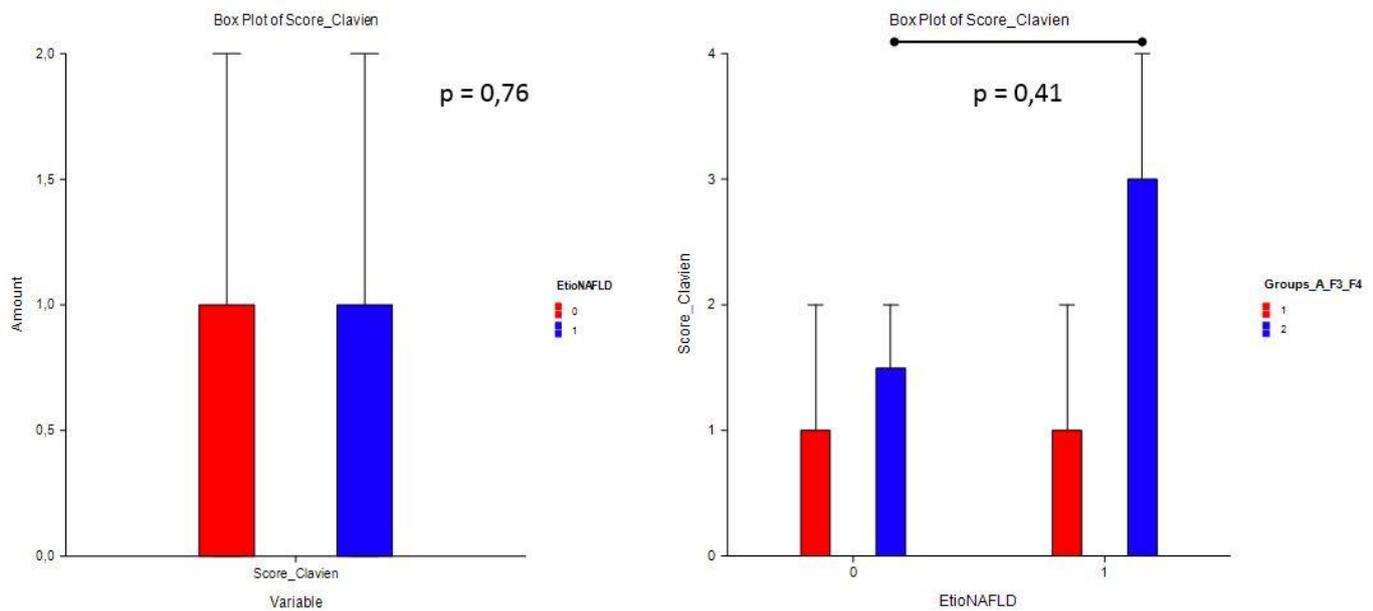
Comme détaillé dans le tableau 1, la durée d'intervention était plus longue dans les groupes F3 et F4 avec chacun 182 min contre 150 min dans le groupe < F3 ( $p = 0,000$ ). Les complications chirurgicales étaient significativement plus nombreuses avec un score de Clavien plus élevé dans le groupe F3 et F4 avec respectivement 28% et 29% de complications vs 8% dans le groupe < F3 ( $p = 0,000$ ). Par contre, le taux de complications chirurgicales n'est pas significatif entre le groupe F3 et le groupe F4 avec  $p = 0,895$ .

Quant à la durée de séjour post-opératoire, elle est significativement plus importante dans le groupe F3-F4 que dans le groupe < F3, avec une durée médiane de 3 jours pour le groupe < F3 contre 4-5 jours pour le groupe F3-F4 ( $p = 0,000$ ).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de séjour en soins intensifs dans les différents groupes.

*b. Etude des complications complications en fonction de l'étiologie.*

D'après la figure 12, il n'y avait pas de différence significative en terme de complications (selon la classification de Clavien) en fonction de la présence ou non de NAFLD ( $p = 0,76$ ). Les complications étaient identiques entre les patients F4 quelque soit l'étiologie ( $p = 0,41$  pour le groupe F4). De même pour la durée de séjour post-opératoire (figure 13) avec  $p = 0,71$  entre le groupe NAFLD et non NAFLD. Cependant, la durée de chirurgie (figure 14) était significativement plus longue en cas de NAFLD ( $p = 0,047$ ) et en cas de fibrose F3 ( $p = 0,02$ ).



*Figure 12. Score de Clavien en fonction de l'étiologie et de la fibrose.*

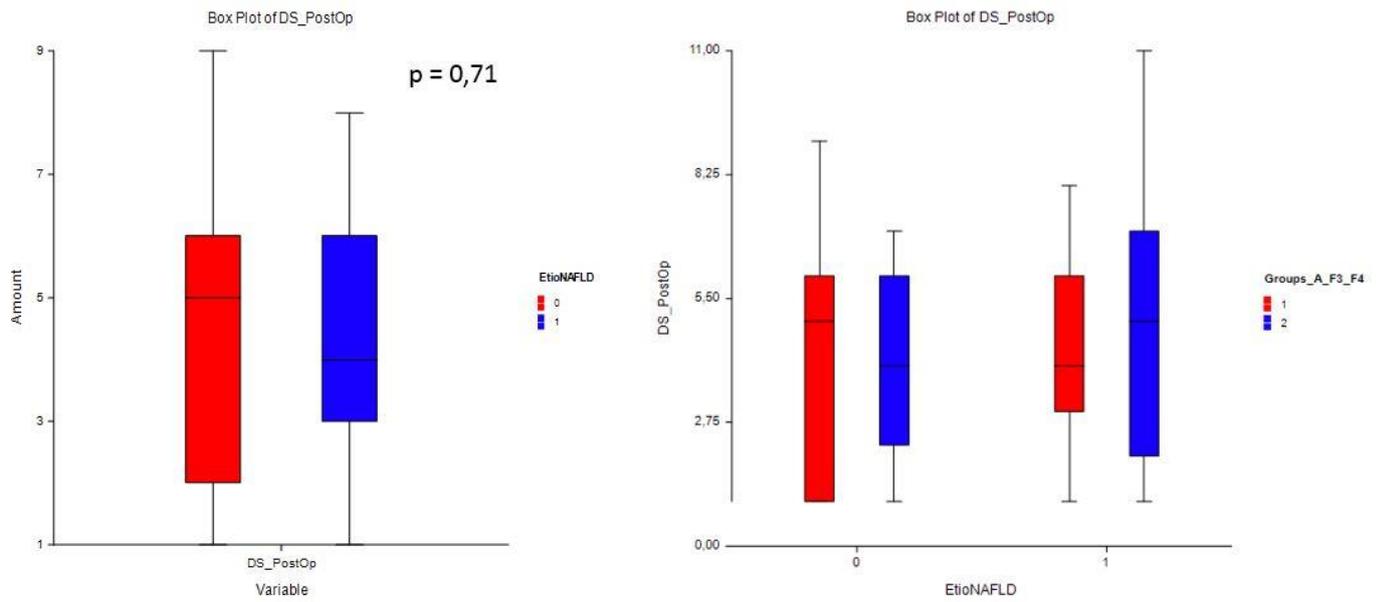


Figure 13. Durée de séjour post-opératoire en fonction de l'étiologie et de la fibrose.

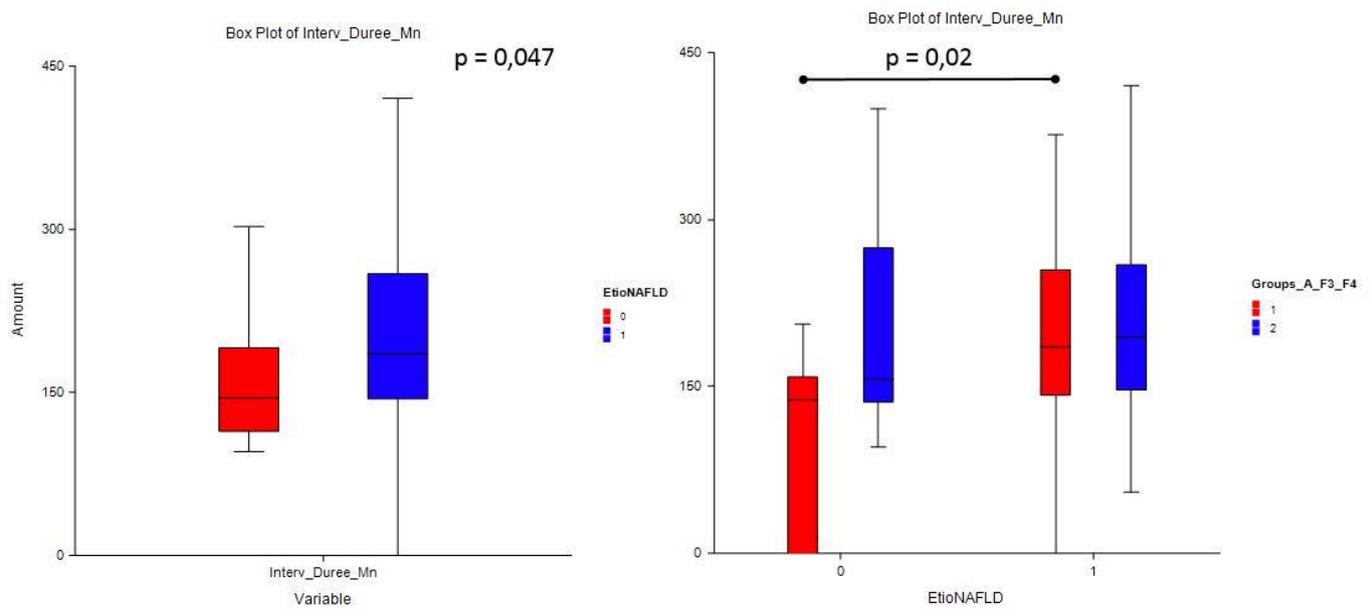


Figure 14. Durée de chirurgie en fonction de l'étiologie et de la fibrose.

## DISCUSSION

Notre étude prospective montre que la chirurgie bariatrique permet une amélioration de près de 74,2% de la fibrose chez les patients F3-F4 avec près de 45% de disparition de la cirrhose. Malgré ce bénéfice, la fibrose extensive est associée à une augmentation de la mortalité à 15 ans. Bien que la mortalité post-opératoire ne soit pas affectée par la présence d'une fibrose extensive dans notre cohorte, la morbidité est quant à elle significativement plus forte.

Notre étude est une des premières à démontrer de manière prospective que la disparition de la cirrhose est possible au décours de la chirurgie bariatrique. Cette observation avait déjà été faite pour d'autres étiologies comme après dérivation biliaire chez les patients atteints de cirrhose biliaire secondaire ou après mise en place d'un traitement anti-virale B. Deux éléments intriqués jouent un rôle essentiel sur la réponse : la gravité de la maladie hépatique et sa cause. En effet, la sévérité initiale de la maladie (F3 vs F4) influence les capacités d'amélioration de la fibrose, avec une diminution significative de la réponse de 89,6% chez les F3 et 45,2% chez les F4. En cas de maladie hépatique sévère, il est aussi montré une moindre disparition de la NASH avec 72,7% en cas de fibrose extensive (contre 91,9% en l'absence de fibrose extensive).

De plus, l'étiologie de la maladie hépatique semble modifier la réponse au traitement chirurgical, avec une moins bonne survie à 10 ans et tendance à moins d'amélioration de la fibrose en l'absence de NAFLD. En effet, chez 77,6% des patients NAFLD une amélioration de la fibrose est obtenue et serait en partie liée à l'insulino-résistance et donc au profil métabolique du patient obèse. Mais cela ne s'observerait qu'en cas d'une perte pondérale suffisante (effet significatif du delta de BMI à 1 an) qui reste conditionnée par la technique chirurgicale utilisée (non développée ici). Cependant, dans notre cohorte, les patients non NAFLD se sont moins améliorés, sur certains points, probablement du fait d'une gravité initiale plus importante.

Concernant la mortalité, l'étude à court terme ne met pas en évidence de surmortalité ce qui paraît étonnant en comparaison avec la littérature. Par exemple, dans la cohorte de *JD Mosko et al.* de 2011 <sup>(13)</sup>, la mortalité péri-opératoire était plus importante en cas de cirrhose compensée qu'en l'absence de cirrhose avec, après ajustement, un risque de mortalité 2,17 fois plus élevé. Dans notre cohorte, cela pourrait être liée au faible effectif et potentiellement à des biais de sélection liés à la réalisation d'une RCP pré-opératoire permettant une expertise chez ces patients à haut risque de mortalité.

Cependant, la mortalité à long terme reste élevée chez les patients F3-F4. Néanmoins, aucune surmortalité n'a été observée en cas de présence de NASH à l'intervention, suggérant un effet de l'intervention sur la disparition histologique de la NASH et son risque de progression. Toutefois, une interrogation persiste sur le bénéfice à long terme chez les patients F4 sans NAFLD. Seule une étude cas-témoins ou une étude randomisée pourrait répondre à cette question. Néanmoins, nos résultats devront être confirmés compte-tenu de notre faible effectif, mais poussent à proposer la chirurgie bariatrique aux patients F3-F4 comme recours thérapeutique en cas de NASH ou de NAFLD avec fibrose avancée. En effet, d'après l'étude contrôlée appariée d'*Aminian et al.* en 2021 <sup>(14)</sup> analysant la survie et le risque d'évènements hépatiques et cardiovasculaires chez les patients atteints de NASH a démontré que la chirurgie bariatrique diminuait le risque de cirrhose et ses complications de 12,4% ainsi que le risque d'AVC et d'IDM de 13,9% en comparaison avec le traitement médical.

En terme de morbidité post-opératoire, celle-ci reste plus élevée avec une durée plus longue de la chirurgie et de l'hospitalisation, et plus de complications chirurgicales en cas de fibrose extensive. Ces conclusions restent comparables à celles de la littérature.

Un élément limitant de notre étude provient du fait que l'amélioration de la fibrose est obtenue sur la base d'un critère composite entre données histologiques et clinico-biologiques quand ces dernières sont indisponibles. Environ 39% de patients, soit une proportion non-négligeable, ont été perdus de vue. Bien que des appels téléphoniques et des RDV aient été envoyés aux patients, très peu ont été de nouveau évalués. Toutefois, nous sommes sereins

sur la validité des données de survie compte-tenu de l'accès au fichier national des décès (CepiDC). De plus, on ne peut exclure dans nos analyses, un manque de puissance ou des biais comme des biais de sélection de sujets.

## **CONCLUSION**

La chirurgie bariatrique chez des patients obèses est donc une réelle prouesse en terme d'amélioration, sur le long terme, des comorbidités liés à l'obésité et d'amélioration de la fibrose. En raison du risque de morbi-mortalité supérieur chez les patients avec une fibrose extensive F3-F4, il est important de réaliser une évaluation hépatique spécialisée en centre expert au préalable de la chirurgie bariatrique avec identification des facteurs de risque. Un suivi multidisciplinaire est donc important afin de repérer les patients candidats et de proposer précocement le traitement chirurgical de l'obésité pour éviter une évolution cirrhogène.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>(1)</sup> Albert Tran, Philippe Gual. Non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Clinics and Research Hepatoly Gastroenteroly*. 2013 Feb ; 37(1) : 17-29.
- <sup>(2)</sup> Kerry L Donnelly 1 , Coleman I Smith, Sarah J Schwarzenberg, Jose Jessurun, Mark D Boldt, Elizabeth J Parks. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005 May ; 115(5) : 1343-51.
- <sup>(3)</sup> Leon A Adams, James F Lymp, Jenny St Sauver, Schuyler O Sanderson, Keith D Lindor, Ariel Feldstein, Paul Angulo. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul ; 129(1) : 113-21.
- <sup>(4)</sup> Zobair M Younossi, Aaron B Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, Mark Wymer. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul ; 64(1) : 73-84.
- <sup>(5)</sup> Chris Estes, Homie Razavi, Rohit Loomba, Zobair Younossi, Arun J Sanya. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan ; 67(1) : 123-133.
- <sup>(6)</sup> Philip N Newsome, Kristine Buchholtz, Kenneth Cusi, Martin Linder, Takeshi Okanoue, Vlad Ratziu, Arun J Sanyal, Anne-Sophie Sejling, Stephen A Harrison. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25 ; 384(12) : 1113-1124.
- <sup>(7)</sup> Guillaume Lassailly, Robert Caiazzo, Line-Carolle Ntandja-Wandji, Viviane Gnemmi, Gregory Baud, Helene Verkindt, Massih Ningarhari, Alexandre Louvet, Emmanuelle Leteurtre, Violeta Raverdy, Sébastien Dharancy, François Pattou, Philippe Mathurin. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020 Oct ; 159(4) : 1290-1301.

- <sup>(8)</sup> Guillaume Lassailly, Robert Caiazzo, David Buob, Marie Pigeyre, Hélène Verkindt, Julien Labreuche, Violeta Raverdy, Emmanuelle Leteurtre, Sébastien Dharancy, Alexandre Louvet, Monique Romon, Alain Duhamel, François Pattou, Philippe Mathurin. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug ; 149(2) : 379-88.
- <sup>(9)</sup> Lena M S Carlsson, Kajsa S jholm, Peter Jacobson, Johanna C Andersson-Assarsson, Per-Arne Svensson, Magdalena Taube, Björn Carlsson, Markku Peltonen. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15 ; 383(16) : 1535-1543.
- <sup>(10)</sup> David E Arterburn, Maren K Olsen, Valerie A Smith, Edward H Livingston, Lynn Van Scoyoc, William S Yancy Jr, George Eid, Hollis Weidenbacher, Matthew L Maciejewski. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015 Jan 6 ; 313(1) : 62-70.
- <sup>(11)</sup> Jie Bai, Zhe Jia, Yu Chen, Yongguo Li, Sujun Zheng, Zhongping Duan. Bariatric Surgery is Effective and Safe for Obese Patients with Compensated Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2022 May ; 46(5) : 1122-1133.
- <sup>(12)</sup> FMC gastro, Chirurgie de l'obésité : risque et gestion des complications. Maud Robert, POST'U 2016.
- <sup>(13)</sup> Jeffrey D Mosko, Geoffrey C Nguyen. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct ; 9(10) : 897-901.
- <sup>(14)</sup> Ali Aminian, Abbas Al-Kurd, Rickesha Wilson, James Bena, Hana Fayazzadeh, Tavankit Singh, Vance L Albaugh, Faiz U Shariff, Noe A Rodriguez, Jian Jin, Stacy A Brethauer, Srinivasan Dasarathy, Naim Alkhouri, Philip R Schauer, Arthur J McCullough, Steven E Nissen. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 2021 Nov 23 ; 326(20) : 2031-2042.

## ANNEXES

### Score NAS

Stéatose		Ballonisation des hépatocytes		Inflammation lobulaire	
< 5%	0	Aucun	0	Absente	0
5-33%	1	Quelques-uns	1	< 2 foyers / champ x 200	1
> 33-66%	2	Nombreux	2	2-4 foyers / champ x 200	2
> 66%	3			> 4 foyers / champ x 200	3

Score  $\geq$  5 : NASH

Score < 3 : pas de NASH

### Fibrose selon Metavir

F 0	Absence de fibrose
F 1	Fibrose portale et péri-portale sans septum fibreux
F 2	Fibrose portale et péri-portale avec de rares septa fibreux
F 3	Fibrose portale et péri-portale avec de nombreux septa fibreux
F 4	Cirrhose

### Brunt

Grade	Stéatose	Ballonisation	Inflammation
1	1-2	Minime	Lobulaire : 1-2 Portale : 0-1
2	2-3	Modérée	Lobulaire : 2 Portale : 1-2
3	3	Sévère	Lobulaire : 3 Portale : 1-2

Avec stéatose : 1 :  $\leq$  33% ; 2 > 33% et < 66% ; 3  $\geq$  66%

### Classification de Clavien-Dindo

Grade 1	Toute déviation des suites post-opératoires sans utilisation de médicaments ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique. Les anti-émétiques, anti-pyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytiques et la physiothérapie sont autorisés.
Grade 2	Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris une transfusion sanguine ou l'introduction non planifiée de nutrition parentérale.
Grade 3	c) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale. d) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique sous anesthésie générale.
Grade 4	Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs : c) Dysfonction d'un seul organe (y compris la dialyse). d) Dysfonction de plusieurs organes.
Grade 5	Décès.



**AUTEURE : Nom : POULAIN**

**Prénom : Fabiola**

**Date de soutenance : Le 22 Septembre 2023**

**Titre de la thèse : Impact de la chirurgie bariatrique chez les patients F3-F4 : étude de morbi-mortalité, analyses cliniques, biologiques et histologiques.**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Hépatologie**

**DES + FST/option : Hépato-Gastro-Entérologie.**

**Mots-clés : obésité, chirurgie bariatrique, fibrose extensive, morbi-mortalité.**

**Contexte** : L'obésité est un problème de santé publique préoccupant du fait de son incidence croissante et de son retentissement hépatique (NASH puis cirrhose). La chirurgie bariatrique est une des options dans le traitement de l'obésité et permettrait la régression des complications générales à long terme, une diminution de la mortalité globale et une diminution de la fibrose. L'objectif principal de l'étude est d'étudier les conséquences de la chirurgie bariatrique chez les patients F3-F4 en terme d'amélioration de fibrose, de morbidité post-opératoire et de mortalité.

**Méthodes** : Nous avons mené une étude prospective monocentrique chez les patients obèses opérés d'une chirurgie bariatrique de 1994 à 2021 au CHU de Lille.

**Résultats** : La chirurgie bariatrique permet une amélioration globale de la fibrose qui reste conditionnée par 1) la sévérité de la maladie hépatique initiale : l'amélioration de la cirrhose est observée chez 45,2% des patients F4 (contre une amélioration de la fibrose chez 89,6% des F3,  $p = 0,0005$ ), la disparition de la NASH est de 72,7% en cas de fibrose extensive (contre 91,9% sans fibrose extensive,  $p = 0,005$ ) ; et 2) la cause de la maladie hépatique : l'amélioration de la fibrose est observée chez 77,6% des patients NAFLD.

Il n'y a pas de surmortalité dans l'année post-opératoire chez les F3-F4 mais la mortalité à long terme est plus importante (25,8% chez les F4, 8,87% chez les F3, contre 0,04% sinon).

En terme de morbidité, la fibrose extensive est associée à une durée d'intervention plus longue (182min vs 150min,  $p = 0,000$ ), des complications chirurgicales plus nombreuses (28-29% vs 8%,  $p = 0,000$ ) et une durée de séjour plus longue (4-5 jours vs 3 jours,  $p = 0,000$ ).

**Conclusion** : Grâce à la chirurgie bariatrique, il est observé une disparition de la cirrhose chez 45,2% des cas et une régression globale de 74,2% de la fibrose extensive. Il n'a pas été retrouvé de surmortalité post-opératoire chez les patients F3-F4 mais, malgré la régression de la fibrose, la mortalité à 15 ans reste plus importante avec une prédominance de l'étiologie hépatique.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Philippe MATHURIN**

**Assesseurs : Pr Robert CAIAZZO, Dr Line-Carolle NTANDJA-WANDJI**

**Directeur de thèse : Dr Guillaume LASSAILLY**

