



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose après une chirurgie bariatrique améliore la survie à 15 ans : une étude de cohorte prospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 17/05/2024 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Armelle GOEMANS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO**

**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.

**La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose après  
une chirurgie bariatrique améliore la survie à 15 ans : une  
étude de cohorte prospective.**

## Table des matières

Abréviations .....	5
Résumé : .....	6
Introduction : .....	7
Matériels et Méthodes : .....	10
Population : description de la cohorte « Lille Bariatric Cohort »/ABOS.....	10
Description de la cohorte .....	10
Evolution des techniques chirurgicales dans la cohorte .....	11
Les critères de jugement .....	13
Critère de jugement principal.....	13
Critères de jugement secondaires.....	13
Critères d'inclusion et d'exclusion : .....	15
Critères d'inclusion .....	15
Critères d'exclusion.....	16
Analyse histologique.....	17
Analyses statistiques .....	19
Résultats : .....	21
Population.....	21
Association de la MASH/fibrose initiale et survie à long terme.....	25
Impact de la disparition de la MASH à 1 an sur la survie à 15 ans .....	27
Statut fibrose à 1 an de la chirurgie et survie .....	31
Description des causes de mortalité.....	35
Discussion .....	37
Conclusion .....	41
Bibliographie .....	42

## Abréviations

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

FDA : Food and Drug Administration (Agence Américaine du Médicament)

GGT : Gamma glutamyl transférase

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : Lipoprotéine de haute densité du cholestérol

HES : Hématéine-éosine-safran

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de La Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IQR : Interquartile

LDL : Lipoprotéine de basse densité du cholestérol

MASH : stéatohépatite d'origine métabolique ou dénommée en anglais « Metabolic dysfunction–Associated SteatoHepatitis

MASLD : Stéatose hépatique d'origine métabolique ou dénommée en anglais « metabolic-dysfunction associated fatty liver disease

NAS : NAFLD Activity Score

NASH : stéato-hépatite non alcoolique

TP : Temps de Prothrombine.

## Résumé :

**Introduction :** La stéatopathie dysmétabolique (MAFLD) et sa forme évolutive et inflammatoire la MASH sont les manifestations hépatiques du syndrome d'insulinorésistance. La MASH s'associe à une augmentation de la mortalité notamment hépatique, cardiovasculaire et oncologique. Son traitement repose essentiellement sur la perte de poids au moyen de mesures hygiéno-diététiques ou grâce à la chirurgie bariatrique. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique s'appuie sur la disparition histologique de la MASH et/ou une amélioration de la fibrose. Cependant aucune étude n'a encore démontré que ces critères de jugement histologique étaient associés à un bénéfice de survie ou de morbidité. L'objectif de notre étude est d'évaluer la survie à long terme en post chirurgie bariatrique en fonction de la réponse histologique.

**Méthode :** Notre étude s'appuie sur la cohorte prospective de chirurgie bariatrique de Lille incluant des patients majeurs ayant bénéficié d'une première chirurgie bariatrique au CHU de Lille entre 1994 et 2021. Les patients ont bénéficié selon leur statut histologique initial de biopsies séquentielles (lors de l'inclusion, à 1 an et à 5 ans). Le recueil de la mortalité est rétrospectif, mais exhaustif au moyen du fichier du CepiDC. L'analyse histologique permet de déterminer la présence d'une stéatose, la présence et la gradation d'une stéatohépatite et d'une fibrose. Une analyse univariée et multivariée est réalisée afin d'étudier la survie à 15 ans post chirurgie bariatrique en fonction de la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et de la disparition de la fibrose significative (inférieure à F2).

**Résultats :** 2641 patients ont bénéficié d'une biopsie initiale lors de l'inclusion dans la cohorte. Parmi ces derniers, 232 sont atteints de MASH et 266 sont atteints de fibrose ( $\geq$ F2). La durée médiane de suivi des patients est de 10,1 ans. Les patients atteints de MASH ou de fibrose avancée à l'inclusion ont une survie à 15 ans plus faible (83,9 % vs. 92,7 % ( $p < 0,001$ ) ; 79,8 % vs. 94,0 % ( $p < 0,001$ )). 594 patients ont bénéficié d'une biopsie à 1 an permettant de statuer sur la présence d'une MASH et/ou d'une fibrose. Ceux dont la MASH disparaît présentent une amélioration de leurs paramètres cliniques (perte de poids), biologiques et histologiques. La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose par rapport à la persistance de la MASH ou l'aggravation de la fibrose est associée à une amélioration de la survie à 15 ans (88,4 % vs. 70,8 %,  $p = 0,009$ ). Il n'y a pas de différence significative de survie à 15 ans entre les patients sans MASH initiale et ceux avec une résolution de la MASH (88,4 % vs. 92,4 %,  $p=0.38$ ). L'évolution favorable de la fibrose avancée F2-F4 vers une fibrose F0-F1 par rapport à la persistance d'une fibrose avancée est associée à une amélioration de la survie à 15 ans (90% vs. 68.3%,  $p=0.02$ ). Il n'y a pas de différence significative de survie à 15 ans entre les patients sans fibrose avancée initiale et ceux présentant une rémission de la fibrose avancée à F0-F1 (94.9% vs. 90 %,  $p=0.13$ ).

**Conclusion :** La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et la régression de la fibrose F2-F4 à F0-F1 sur une biopsie réalisée à un an de la chirurgie bariatrique sont associées à une diminution de la mortalité à 15 ans. La réponse histologique pourrait donc servir de marqueur de substitution à la mortalité dans le traitement de la MASH.

## Introduction :

La stéatopathie dysmétabolique également appelée MAFLD (Stéatose hépatique d'origine métabolique ou dénommée en anglais « metabolic-dysfunction associated fatty liver disease ») et sa forme évolutive la MASH (stéatohépatite d'origine métabolique ou dénommée en anglais « Metabolic dysfunction–Associated SteatoHepatitis ») sont les manifestations hépatiques du syndrome d'insulinorésistance. La stéatopathie dysmétabolique se définit par la présence de stéatose dans au moins 5% des hépatocytes à l'histologie chez un patient ayant des facteurs de risque métabolique, en l'absence de consommation excessive d'alcool et d'autres étiologies de maladie hépatique. La stéatohépatite correspond sa forme évolutive<sup>1</sup> et inflammatoire. Elle se définit histologiquement par la présence de 3 lésions pathognomoniques : stéatose, inflammation lobulaire et ballonnisation hépatocytaire. Il existe une multitude d'autres signes histopathologiques de la MASH comme les mégamitochondries, les corps de Councilman, les corps de Mallory etc ... Dans l'histoire naturelle de la MASLD, la MASH est associée à un surrisque de cirrhose et de mortalité à long terme<sup>2,3</sup>.

De nos jours, la MASLD représente la maladie hépatique la plus fréquente dans le monde du fait de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque métabolique comme l'obésité et le diabète. A l'échelle mondiale, la prévalence est estimée à 25% de la population adulte. Les données françaises<sup>4</sup> indiquent une prévalence autour de 18,2 %, qui s'aggrave avec l'âge, le sexe masculin, la présence d'un diabète, et l'obésité.

L'histoire naturelle de la MASLD est principalement dépendante de ses cofacteurs métaboliques, de l'âge, du sexe, de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. La progression vers la cirrhose est sous la dépendance de l'atteinte nécrotico-inflammatoire c'est-à-dire de la présence d'une MASH. Toutefois, c'est bien la sévérité de la fibrose qui détermine le pronostic hépatique.<sup>5</sup> Ce dernier est en lien avec la cirrhose, mais également avec le risque de carcinome hépatocellulaire, qui apparaît principalement sur foie de cirrhose, avec une incidence annuelle de 2%. Le carcinome hépatocellulaire peut aussi se développer sur foie non cirrhotique avec une incidence nettement moins importante, mais qui rapportée à l'échelle de la prévalence populationnelle devient significative.

En cas d'atteinte hépatique moins sévère, la stéatohépatie est surtout associée à un surrisque de mortalité globale<sup>6,7</sup> en raison de l'augmentation des événements cardiovasculaires, et des risques métaboliques et oncologiques. Les différentes études soulignent l'association entre la stéatohépatie métabolique et les risques de cancers colorectaux, gastriques, pancréatiques, utérins.

Le contrôle et le traitement de la stéatohépatie métabolique s'obtient grâce à la perte de poids. Plus l'amaigrissement est significatif, plus l'effet histologique est important. En cas de forme initiale bénigne principalement stéatosique, une perte de poids de 3 à 5% suffit à améliorer la maladie hépatique. Pour des formes inflammatoires, c'est-à-dire pour une MASH, il sera nécessaire d'atteindre une perte de poids de l'ordre de 7 à 10 % afin d'avoir un taux de rémission de 60 à 90%. Néanmoins, la principale problématique du régime et des stratégies hygiéno-diététiques est que seuls 10% des patients réussiront à atteindre de tels objectifs et moins de 50% d'entre eux réussiront à

maintenir ce bénéfice pondéral au-delà de 3 ans. Dans ce contexte, d'autres stratégies thérapeutiques comme la chirurgie bariatrique ou les traitements pharmacologiques, permettant une perte de poids et une optimisation des profils d'insulinorésistance, semblent adaptées à la pathologie et son histoire naturelle.

Ainsi, la chirurgie bariatrique, est un traitement ancien de l'obésité morbide, qui a vu son recours s'accroître au cours des années 1990-2000. Elle réduit le risque de surmortalité en lien avec l'obésité morbide<sup>8</sup>, diminue la probabilité d'évènement cardiovasculaire et également le risque de survenue de certains cancers dont le sein ou le côlon.

Dans le cadre de la stéatopathie métabolique, la chirurgie bariatrique est la méthode thérapeutique la plus efficace pour réduire la stéatose.<sup>9</sup> Les patients conservant une insulino-résistance plus importante après chirurgie, sont ceux chez qui persistent des lésions histologiques plus sévères<sup>10</sup>. Comme attendu, les patients avec une réponse métabolique insuffisante sont ceux avec une perte de poids moindre.

Dans le contexte de la MASH, la chirurgie bariatrique induit jusqu'à 70 à 80% de rémission<sup>11, 12,13</sup> et permet de diminuer le risque de complications hépatiques et cardiovasculaires en comparaison avec des patients non opérés<sup>14</sup>. Néanmoins, on ne peut déterminer si cet effet est dépendant de la réponse histologique (la disparition de la MASH) et s'il existe un lien avec la mortalité.

L'objectif de ce travail est de déterminer si la réponse histologique définie comme la disparition de la MASH sans aggravation de la fibrose en post chirurgie bariatrique permet une diminution de la mortalité.

## Matériels et Méthodes :

### Population : description de la cohorte de chirurgie bariatrique « Lille Bariatric Cohort »/ABOS

#### Description de la cohorte

La cohorte de chirurgie bariatrique de Lille est une étude de cohorte prospective débutée en 1994 au CHU de Lille afin d'étudier sur le long terme l'impact de la chirurgie bariatrique. Les participants sont des adultes ayant bénéficiés d'une première chirurgie bariatrique au CHU de Lille et ayant acceptés le recueil d'information clinique, biologique et histologique avant et après la chirurgie bariatrique.

Les antécédents médicaux et les informations cliniques, tels que le poids, la taille, l'âge, le sexe, ainsi que la présence de diabète, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, ont été recueillis.

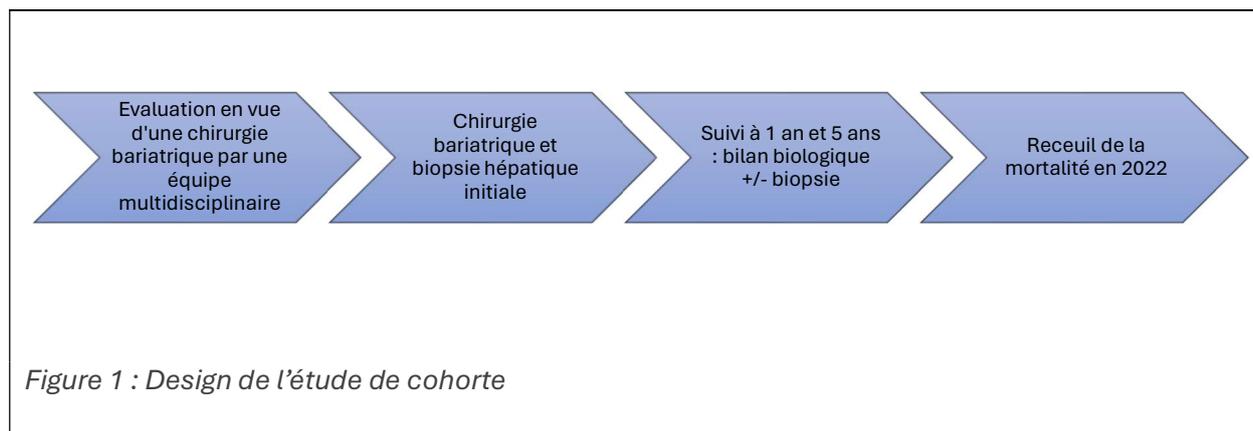
Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié :

- D'un bilan biologique sanguin de routine pendant l'hospitalisation initiale
- D'une ponction biopsie hépatique durant la chirurgie bariatrique.

Les patients ont été suivis de manière prospective à 1 an et 5 ans. Une nouvelle biopsie hépatique a été proposée à tous les patients jusqu'en 2010, puis uniquement chez les atteints de MASH ou d'une fibrose hépatique sur la biopsie initiale. En effet, en 2009, une étude<sup>15</sup> a souligné qu'il n'y avait pas de progression significative de la fibrose chez les patients souffrant de stéatose métabolique non compliquée cinq ans après avoir subi une chirurgie bariatrique.

A noter que de 2020 à 2021, l'épidémie de COVID 19 a drastiquement diminué l'accès à la chirurgie bariatrique et par conséquent la réalisation des biopsies hépatiques.

La mortalité a été recueillie en Aout 2022 à partir du registre national des décès (CépiDc, INSERM, France) en partenariat avec l'INSEE.



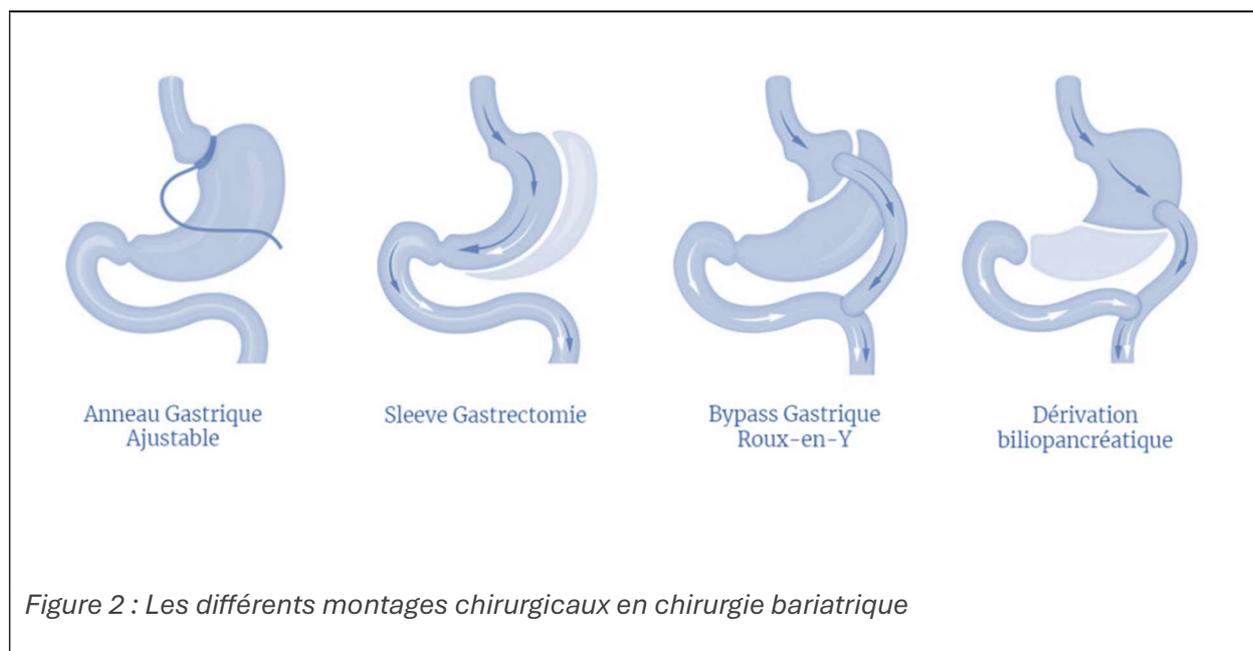
## Evolution des techniques chirurgicales dans la cohorte

L'indication de la chirurgie bariatrique est validée après une évaluation préopératoire multidisciplinaire, en accord avec les recommandations françaises.

Chaque patient a rencontré une équipe multidisciplinaire composée d'un médecin nutritionniste, d'un chirurgien digestif, d'un psychologue, d'un diététicien et d'une infirmière d'éducation thérapeutique permettant d'adapter un programme d'éducation thérapeutique d'une durée obligatoire de 6 à 12 mois. A la fin de ce programme une nouvelle évaluation pluridisciplinaire est réalisée afin de valider la chirurgie.

Le type de chirurgie est décidé conjointement entre l'équipe pluridisciplinaire et le patient après avoir été informé des modalités des différentes procédures, de leurs bénéfices attendus et des risques.

De 1994 à 2001, seules des interventions de type bypass bilio-intestinal et pose d'un anneau gastrique sont réalisées. De 2001 à 2004, le bypass bilio-intestinal est progressivement remplacé par le bypass gastrique puis définitivement interrompu en 2004. Depuis 2006, les patients bénéficient également de sleeve gastrectomie autrement appelée gastrectomie longitudinale.



## Les critères de jugement

### Critère de jugement principal

Le but de ce travail est de mettre en évidence une association entre la réponse histologique après chirurgie bariatrique et la survie à long terme chez les sujets à haut risque, définis comme les patients MASH et/ou ceux avec une fibrose  $\geq$  F2 à l'intervention.

Le critère de jugement principal est la survie à 15 ans chez les patients MASH à l'intervention en fonction de leur réponse histologique à 1 an post chirurgie bariatrique : résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose ou persistance de la MASH/aggravation de la fibrose.

L'effet de la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose est étudié en analyse ajustée sur l'âge, le genre, l'IMC, la présence d'un diabète, d'une hypertension artérielle d'une dyslipidémie et la sévérité de la fibrose initiale définie en deux stades (F0-F1 vs. F2-F4).

### Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- La survie à 15 ans chez les patients MASH à l'intervention en fonction de leur réponse histologique à 1 an post chirurgie bariatrique : résolution de la MASH sans considérer la fibrose ou persistance de la MASH.

- La survie à 15 ans chez les patients avec une fibrose  $\geq$  F2 à l'intervention en fonction de leur réponse histologique à 1 an post chirurgie bariatrique définie comme l'amélioration de la fibrose à un stade F0-F1 ou la persistance d'une fibrose  $\geq$  F2.
- Effet de l'amélioration d'un stade de fibrose après chirurgie sur la survie à 15 ans
- Etude des caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de la réponse histologique chez les patients MASH.

## Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les patients de l'étude ont été inclus dans la cohorte entre 1994 et 2021. Les patients adressés au CHU de Lille pour évaluation et correspondants aux indications de chirurgie bariatrique selon les recommandations françaises ont été inclus le jour de l'intervention chirurgicale dans la cohorte de chirurgie bariatrique de Lille.

Les patients inclus ont signé un consentement écrit et l'étude est réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki et approuvée par un comité d'éthique.

## Critères d'inclusion

Les patients :

- Sont âgés de 18 ans ou plus le jour de l'évaluation
- Sont atteints d'obésité
  - o Morbide ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ )
  - o Ou sévère ( $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) depuis plus de 5 ans avec résistance au traitement médical et présence d'au moins une comorbidité (HTA, diabète)
- Bénéficient de l'assurance maladie.

## Critères d'exclusion

Les patients :

- Ne consomment pas d'alcool de manière excessive (défini comme la consommation quotidienne de plus de 20g d'alcool chez la femme et 30g chez l'homme sur une période de plus de 2 ans durant les 20 dernières années).
- N'ont pas d'antécédent de consommation de médicaments hépatotoxiques.
- N'ont pas d'antécédent connu de maladie hépatique chronique.
- N'ont pas de contre-indication médicale ou psychologique à la chirurgie bariatrique.

## Analyse histologique

Les biopsies hépatiques ont systématiquement été réalisées durant la procédure chirurgicale. Pour la réalisation de l'analyse histologique et l'utilisation des données dans l'étude, les échantillons devaient mesurer au moins 8 mm de long et contenir au moins 6 espaces portes. Les prélèvements ont été étudiés avec les colorations d'hématéine-éosine-safran (HES), le rouge SIRIUS et de PERL's afin de déterminer la présence de stéatose, d'inflammation et de fibrose.

L'analyse des échantillons s'est déroulée en plusieurs étapes :

- 1) Diagnostic de la stéatose : quantification du pourcentage d'hépatocyte contenant de la graisse.
  
- 2) Diagnostic de la stéato-hépatite et gradation par deux scores :
  - NAS (NAFLD Activity Score) allant de 0 à 8 et définit par l'addition des scores de stéatose (de 0 à 3), d'inflammation lobulaire (de 0 à 3) et de ballonnisation des hépatocytes (0 à 2) <sup>16</sup>.
  - BRUNT (sévérité de la nécrose inflammatoire) : 3 stades (faible 1, modéré 2, sévère 3).<sup>17</sup>

3) Diagnostic de la fibrose hépatique évaluée de manière semi-quantitative avec le score de BRUNT/KLEINER fibrose :

<b>Stade de fibrose</b>		<b>Aspect histologique</b>
<b>F0</b>		Normal
<b>F1</b>	a	Faible fibrose péricellulaire
	b	Fibrose péricellulaire modérée
	c	Fibrose portale
<b>F2</b>		Fibrose périverneuse et péricellulaire avec ou sans fibrose portale ou périportale
<b>F3</b>		Fibrose extensive ou en pont avec distorsion d'architecture sans argument pour une cirrhose
<b>F4</b>		Cirrhose

Après 2005, toutes les biopsies ont été actualisées avec le score du NASH-CRN. C'est-à-dire avec la classification de la fibrose selon Brunt, Kleiner et un score NAS. Les résultats rendus étaient tous standardisés.

Les anatomopathologistes étaient en aveugle des données clinico-biologiques.

## Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane et interquartile et étudiées avec le test de STUDENT ou le test de MANN – WHYTNEY U en cas de répartition non gaussienne. Les variables catégorielles ont été exprimées en nombre (pourcentage) et étudiées avec le test du K2.

Les caractéristiques initiales et à 1 an post chirurgie des patients ont été décrites et comparées entre les patients ayant ou non bénéficié d'une biopsie à 1 an.

Les caractéristiques initiales et à 1 an post chirurgie des patients ont été décrites :

- Selon les groupes :
  - Patients avec recherche MASH initiale
  - Patients avec recherche de MASH initiale et à 1 an
  - Patients avec recherche de MASH et de fibrose initiale et à 1 an
- Selon la réponse histologique
  - Concernant la MASH : Absence de MASH initiale vs. résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose vs. persistance de la MASH ou aggravation de la fibrose
  - Concernant la fibrose : absence ou fibrose modérée (F0-F1) initiale, vs. amélioration de la fibrose à 1 an F2-F4 à F0-F1 vs. persistance d'une fibrose avancée.

La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan Meier et censurée à 15 ans après la chirurgie bariatrique.

Le test du Log Rank et le modèle de COX sont utilisés afin d'obtenir une analyse de la survie globale. Le modèle de Cox est ajusté sur l'âge, le genre, l'IMC, la présence d'un diabète, d'une hypertension artérielle ou d'une dyslipidémie et la sévérité de la fibrose initiale définie en deux stades (F0-F1 vs. F2-F4).

Les différents facteurs étudiés en ce qui concerne la survie à 15 ans sont :

- La présence d'une MASH et d'une fibrose initiale.
- La réponse histologique de la MASH à 1 an après ajustement.
- La réponse histologique de la fibrose à 1 an.
  - Amélioration de la fibrose définie comme la diminution d'au moins un stade de fibrose selon les patients ayant de la fibrose seule ou fibrose associée à une MASH.
  - Amélioration de la fibrose définie comme une fibrose diminuée de F2-F4 à F0-F1 à 1 an.

Le seuil de significativité a été défini à 0,05 pour la p-value, et l'intervalle de confiance a été fixé à 95 %.

# Résultats :

## Population

En octobre 2021, la cohorte de chirurgie bariatrique de Lille comprend 3028 patients.

387 patients ont été exclus :

- 331 patients devant l'absence de réalisation de biopsie initiale (non réalisée ou manque de matériel)
- 41 patients devant l'absence d'évaluation de la MASH sur la biopsie
- 12 patients avec un antécédent de consommation d'alcool avant ou après la chirurgie
- 2 patients porteurs du virus de l'hépatite B
- 1 patient atteint d'une tumeur neuroendocrine découverte dans les 3 mois après la chirurgie.

Sur les 2641 patients restants, 6 sont décédés dans l'année suivant la chirurgie. Parmi ces 6 patients décédés, 2 étaient porteurs d'une MASH mais leur cause de décès était extra hépatique.

En accord avec la politique de réalisation des biopsies hépatiques, 746 patients ont bénéficié d'une biopsie initiale et à 1 an après la chirurgie. Seules 732 biopsies permettent de statuer sur la présence d'une MASH et 594 sur l'existence d'une MASH et/ou de fibrose.

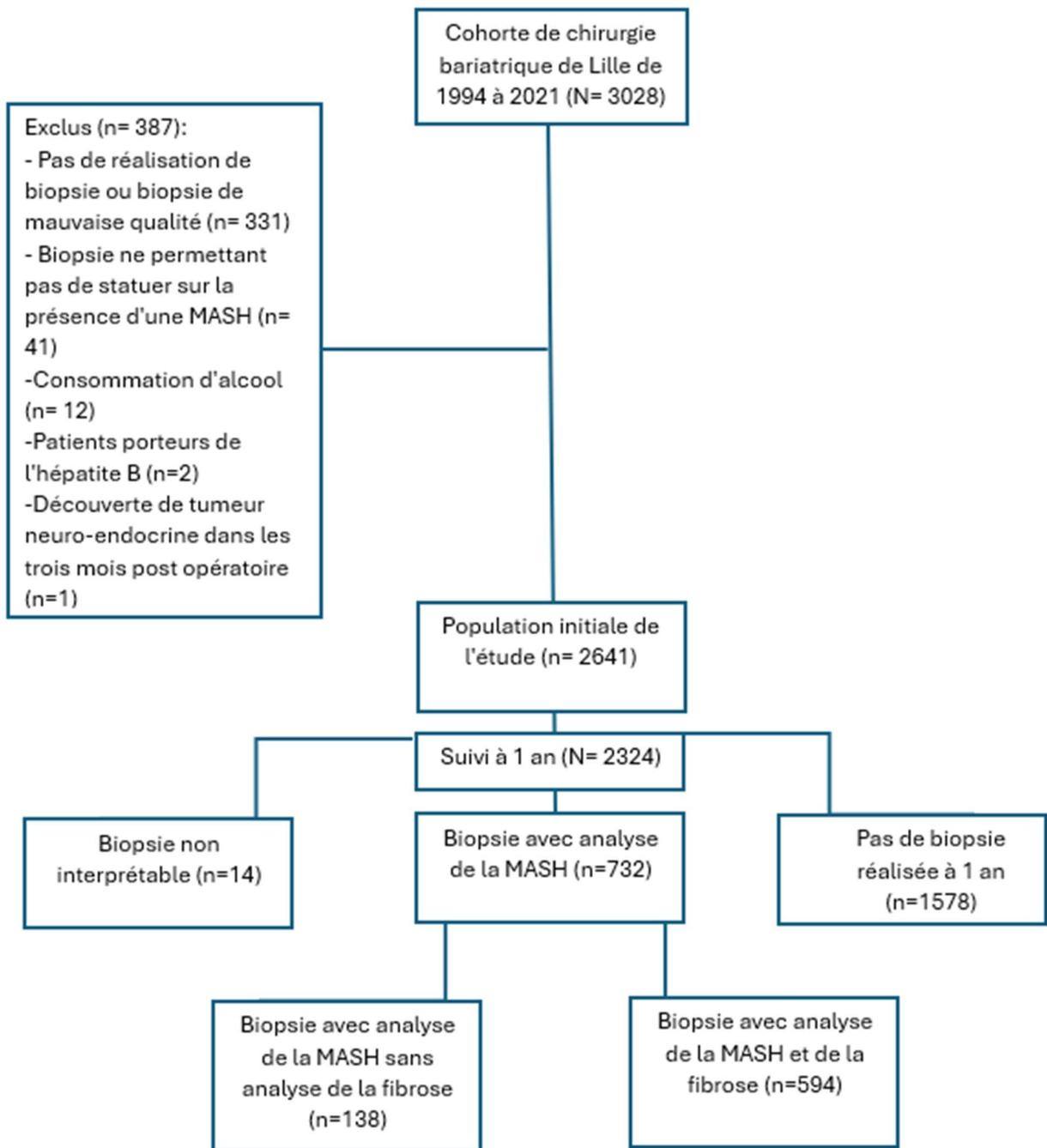
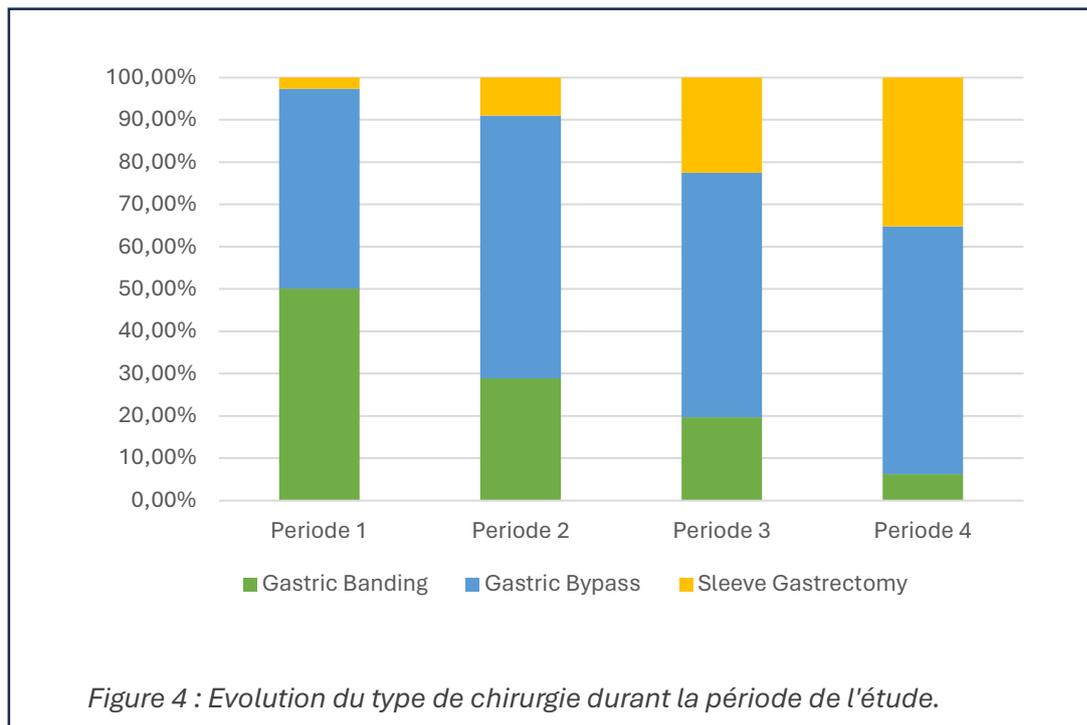


Figure 3 : Diagramme de flux de la cohorte

La durée médiane de suivi des patients est de 10,1 ans [7.4 à 13.7]. La proportion de bypass gastrique s'élève à 56 % et est restée stable au cours de la période étudiée. En revanche, la proportion de pose d'anneaux gastriques a diminué, cette technique étant progressivement remplacée par la sleeve gastrectomie.



Comme attendu et en accord avec le changement de la politique de réalisation des biopsies à un an (uniquement si MASH ou fibrose initiale), les patients ayant eu une biopsie à un an sont plus sévères que ceux sans biopsie notamment sur l'IMC, la présence de diabète et d'HTA. La survie à 15 ans des patients ayant eu une biopsie à 1 an ou non n'est pas significativement différente ((92.5% [95% IC: 90.5-94.6] vs. 92.4% [95% IC: 90.4-94.4] p=0.89).

Caractéristiques	Pas de biopsie hépatique à 1 an N = 1776	Biopsie hépatique à 1 an N = 746(*)	Valeur de p
<b>Caractéristiques initiales du patient</b>			
Sexe (hommes), %	24.8	26.9	0.34
<b>Âge, années</b>	42.5 [33.4-51.1]	44.0 [35.0-51.6]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>HTA, %</b>	48.2	54.3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Diabète, %</b>	32.4	39.6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dyslipidémie, %</b>	41.2	0.54	<b>&lt; 0,001</b>
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	45.2 [41.2-50.6]	47.2 [43-54]	<b>&lt; 0,001</b>
Longueur de la biopsie, mm	10 [7-15]	11 [7-15]	0.16
<b>Stéatose, %</b>	20 [5-40]	40 [15-60]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Inflammation lobulaire</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ballonisation des hépatocytes</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>N.A.S.</b>	1 [1-2]	2 [1-4]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Fibrose (Brunt)</b>	0 [0-0]	0 [0-1]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>HBA1c, %</b>	5.7 [5.4-6.3]	6 [5.6-7.1]	<b>&lt; 0,001</b>
Glycémie à jeun, mg/dL	99 [90-118]	101 [87-128]	0.73
<b>Créatinine, mg/L</b>	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.7-0.9]	<b>&lt; 0,001</b>
Albumine, g/L	43 [41-45]	42.9 [40.5-44.5]	0.01
Cholestérol total, mmol/L	4.9 [4.3-5.6]	5.1 [4.5-5.7]	0.002
LDL Cholestérol, mmol/L	3.1 [2.5-3.6]	3.0 [2.4-3.5]	0.03
<b>HDL Cholestérol, mmol/L</b>	1.1 [1.0-1.3]	1.2 [1.0-1.4]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Triglycérides, mmol/L</b>	1.4 [1.0-1.9]	1.5 [1.1-2.1]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Bilirubine totale, mg/dL</b>	0.4 [0.3-0.5]	0.4 [0.3-0.6]	<b>&lt; 0,001</b>
ASAT, IU/L	22 [19-29]	23 [18-31]	0.51
<b>ALAT, IU/L</b>	25 [18-37]	29 [20-43]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>GGT, IU/L</b>	28 [20-45]	36 [23-55]	<b>&lt; 0,001</b>
Hémoglobine, g/dL	13.9 [13.1-14.7]	13.8 [13.1-14.7]	0.35
<b>Plaquettes, G/L</b>	276 [236-321]	266 [224-308]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Temps de prothrombine, rapport (%)</b>	100 [97-100]	99 [92-100]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Caractéristiques du patient un an après l'intervention</b>			
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	33.4 [29.4-38.6]	36.6 [32.5-41.6]	<b>&lt; 0,001</b>
Delta IMC, kg/m <sup>2</sup>	12 [7.7-15.9]	11.3 [7.3-15.6]	0.14
<b>HBA1c, %</b>	5.3 [5.1-5.7]	< 0,001	<b>&lt; 0,001</b>
Glycémie à jeun, mg/dL	88 [82-97]	89 [81-99]	0.36
<b>Créatinine, mg/dL</b>	0.7 [0.6-0.8]	0.8 [0.7-0.9]	<b>&lt; 0,001</b>
Albumine, mg/L	43 [41-44]	43 [40-44]	0.05
Cholestérol total, mmol/L	4.6 [4.0-5.2]	4.7 [4.0-5.3]	0.08
LDL Cholestérol, mmol/L	2.8 [2.3-3.3]	2.7 [2.2-3.3]	0.08
HDL Cholestérol, mmol/L	1.3 [1.1-1.5]	1.3 [1.1-1.6]	0.05
<b>Triglycérides, mmol/L</b>	1.0 [0.8-1.3]	1.2 [0.8-1.5]	<b>&lt; 0,001</b>
Bilirubine totale, mg/dL	0.5 [0.4-0.6]	0.5 [0.4-0.7]	0.10
ASAT, IU/L	20 [17-24]	19 [16-24]	0.06
ALAT, IU/L	18 [13-23]	18 [14-25]	0.009
<b>GGT, IU/L</b>	15 [10-24]	20 [12-31]	<b>&lt; 0,001</b>
Hémoglobine, mg/L	13.6 [12.8-14.4]	13.6 [12.9-14.6]	0.22
Plaquettes, G/L	258 [220-298]	257 [213-297]	0.12
<b>Temps de prothrombine, rapport (%)</b>	98 [91-100]	96 [88-100]	<b>&lt; 0,001</b>

Tableau 1 : Caractéristiques des patients ayant bénéficié ou non d'une biopsie à 1 an de la chirurgie.

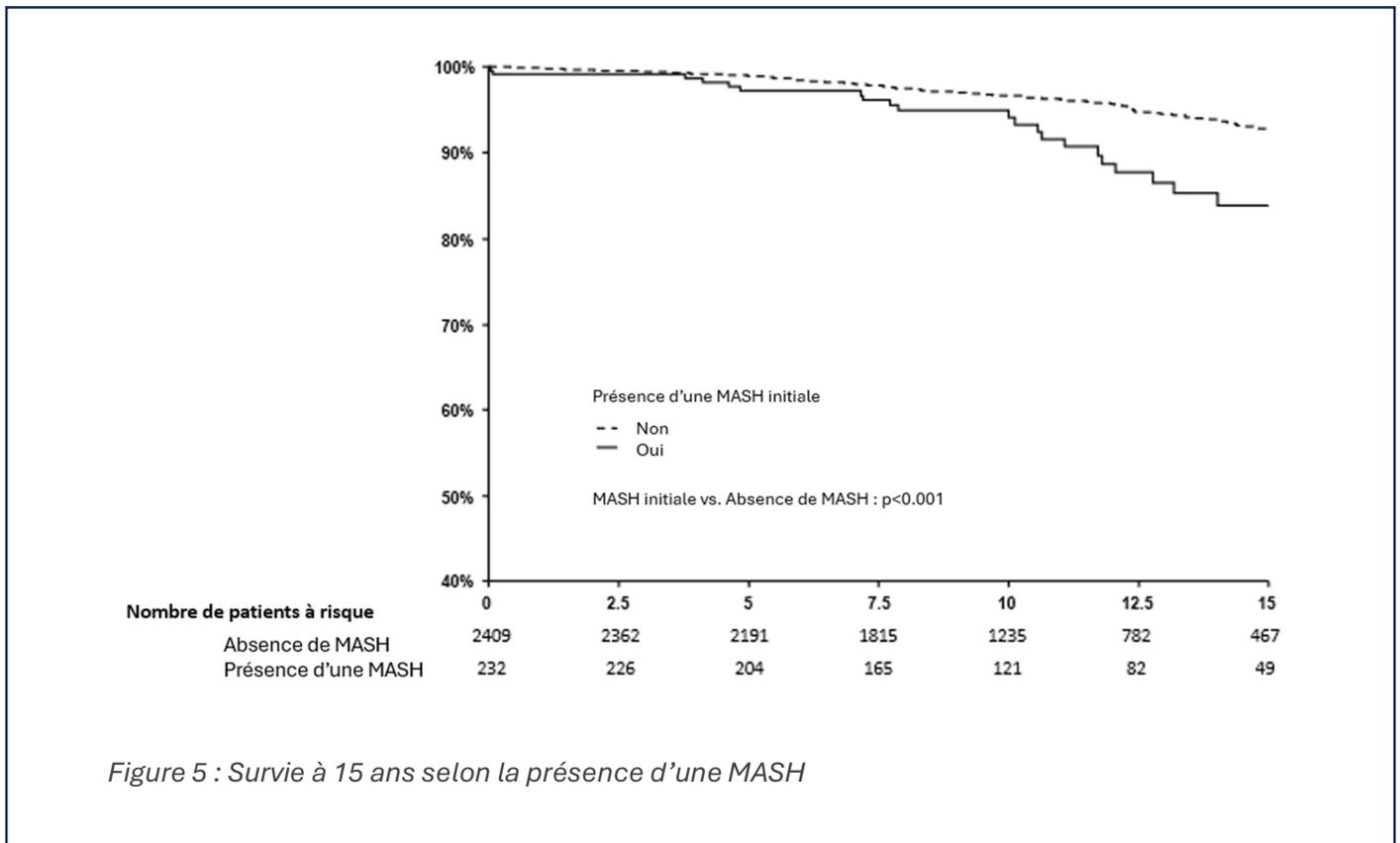
(\*) : Tous les patients chez lesquels une biopsie hépatique a été réalisée (sans tenir compte de la qualité).

## Association de la MASH/fibrose initiale et survie à long terme

Parmi les 2641 patients ayant eu une biopsie initiale, 232 sont atteints de MASH soit environ 8,8%. Le statut concernant la présence de fibrose est disponible chez 2467 patients, 266 ont une fibrose significative (F2-F4) soit environ 10,8%.

La survie à 15 ans est plus faible chez les patients ayant :

- Une MASH initiale (83.9% ; 95% IC, 77.1 à 90.8) par rapport aux patients n'en ayant pas (92.7% ; 95% IC, 91.1 à 94.3), avec un HR de 2.21 (95% IC, 1.38 à 3.53).
- Une fibrose initiale (79.8% ; 95% IC, 72.9 à 86.7) par rapport aux patients n'en ayant pas (94.0% ; 95% IC, 92.6 à 95.5).



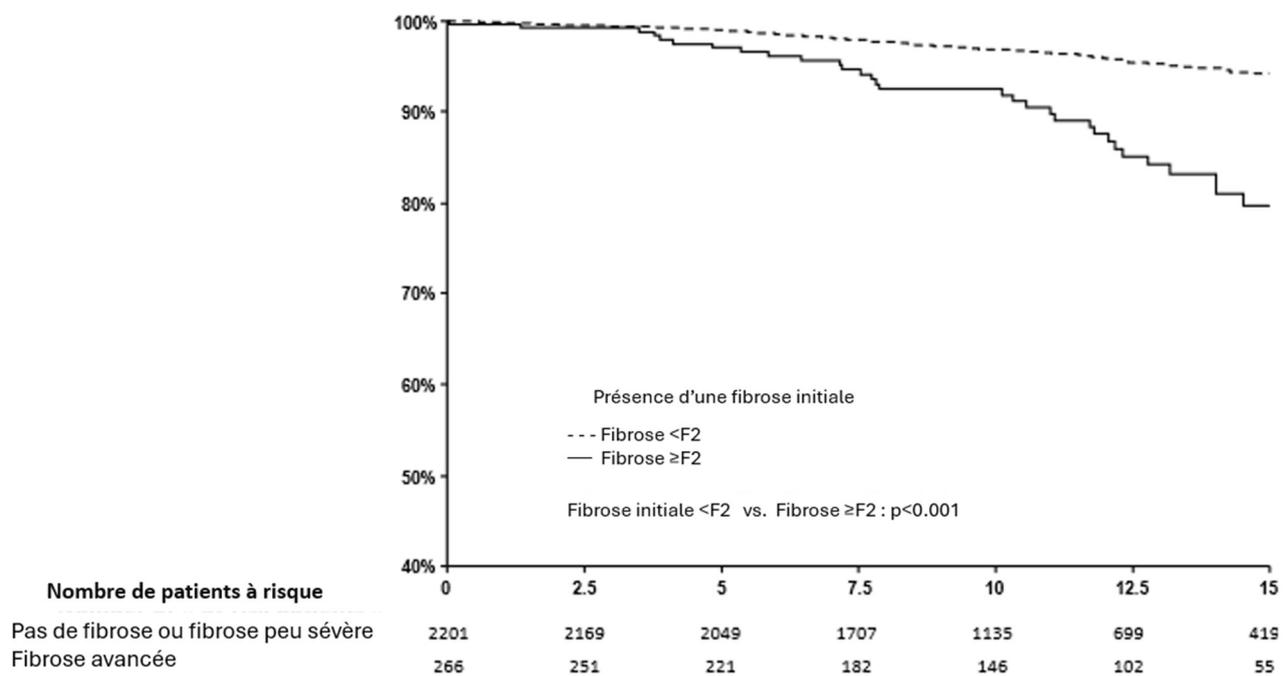
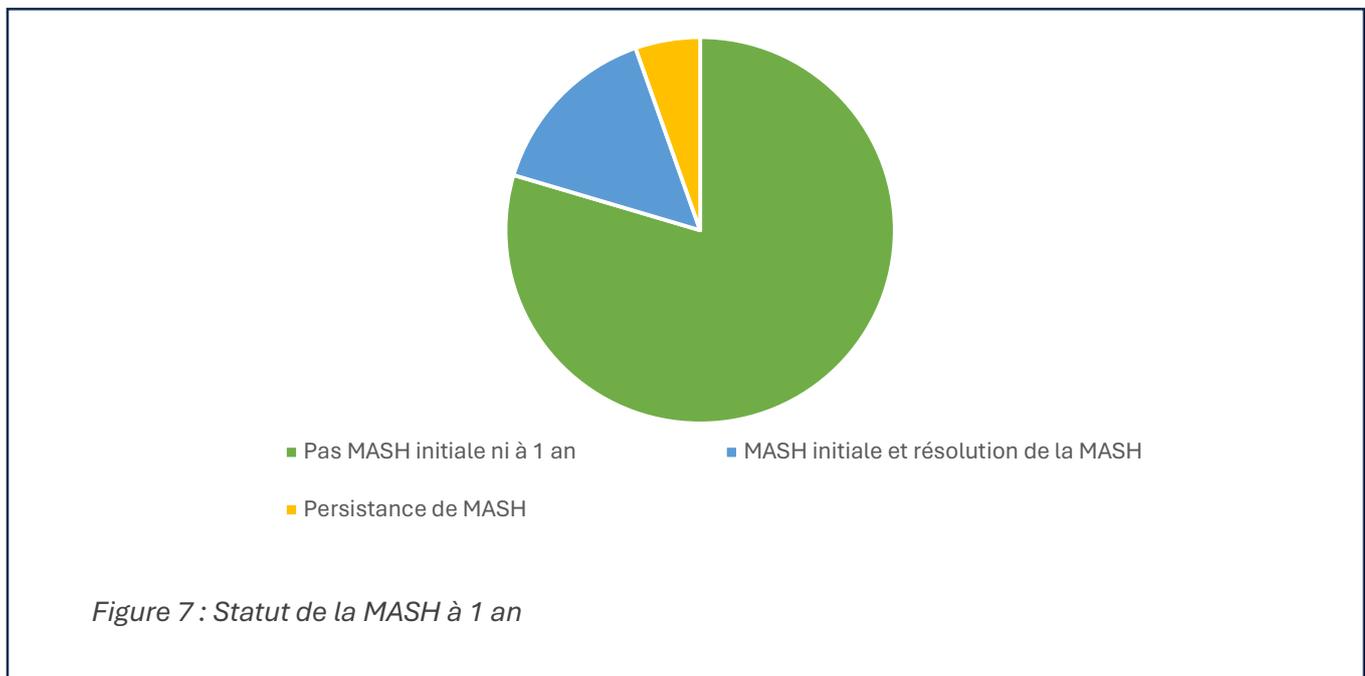


Figure 6 : Survie à 15 ans selon la présence d'une fibrose

## Impact de la disparition de la MASH à 1 an sur la survie à 15 ans

Parmi les 594 patients ayant eu une biopsie à 1 an permettant de déterminer la présence ou non de MASH et de fibrose :

- 473 n'ont pas de MASH initialement
- 89 ont une MASH ayant régressée à 1 an sans aggravation de la fibrose
- 32 ont une persistance de la MASH ou une aggravation de la fibrose à 1 an.



Les patients dont la MASH disparaît sans que la fibrose ne progresse présentent une plus grande réduction pondérale ((baisse de l'IMC : médian [IQR], -11.8 [8.9 à 15.4] kg/m<sup>2</sup>; vs. -9.2 kg/m<sup>2</sup> [6.5-12]; p=0.04) et une amélioration plus marquée de leurs paramètres biologiques et histologiques.

Caractéristiques	Absence de MASH initiale N= 473 (*)	Resolution de la MASH sans aggravation de fibrose N=89 (5)	Persistance de la MASH et/ou aggravation de la fibrose N=32 (6)	Valeur de p (*vs §)	Valeur de p (§ vs &)
<b>Caractéristiques initiales du patient</b>					
Sexe (hommes), %	24.2%	38,2%	37.5%	0.006	0.94
Âge, années	42,6 [34.2-50.7]	48.1 [39.4-56.3]	47.1 [41.7-55.0]	< 0,001	0.82
HTA, %	48.7%	73.6%	71.0%	< 0,001	0.78
Diabète, %	32.7%	73.0%	78.1%	< 0,001	0.57
Dyslipidémie, %	53.1%	55.6%	48.4%	0.65	0.48
IMC, kg/m <sup>2</sup>	47.6 [43.1-54.4]	46.3 [41.5-52.6]	47.1 [42.4-52.1]	0.14	0.91
Longueur de la biopsie, mm	12 [8-15]	13 [10-16]	11.5 [8-15]	0.04	0.14
Stéatose, %	30 [10-60]	60 [47.5-72.5]	65 [31.3-78.8]	< 0,001	0.75
N.A.S.	2 [1-3]	5 [4-5]	5 [4-6]	< 0,001	0.85
Fibrose (Brunt)	0 [0-1]	2 [1-3]	3 [1-3]	< 0,001	0.07
HBA1c, %	5.9 [5.6-6.5]	7.1 [6.0-9.1]	6.7 [5.9-8.1]	< 0,001	0.49
Glycémie à jeun, mg/dL	99 [86-115]	140 [99-189]	127 [104-181]	< 0,001	0.86
Créatinine, mg/L	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.7-0.9]	0.7 [0.7-0.9]	0.31	0.55
Albumine, g/L	42.4 [40.3-44.5]	43 [41.3-45]	43 [40.2-45]	0.04	0.82
Cholestérol total, mmol/L	5.1 [4.5-5.7]	5.0 [4.5-5.7]	4.5 [3.7-5.1]	0.86	0.01
LDL Cholestérol, mmol/L	3.0 [2.5-3.5]	3.1 [2.5-3.6]	2.5 [2.0-3.4]	0.76	0.04
HDL Cholestérol, mmol/L	1.2 [1.0-1.4]	1.1 [0.9-1.2]	1.0 [0.8-1.3]	< 0,001	0.60
Triglycérides, mmol/L	1.4 [1.1-2.0]	1.7 [1.3-2.4]	1.6 [1.3-2.4]	< 0,001	0.70
Bilirubine totale, mg/dL	0.4 [0.3-0.6]	0.5 [0.3-0.6]	0.4 [0.3-0.6]	0.20	0.75
ASAT, IU/L	22 [17-28]	36 [27-50]	39 [30-58]	< 0,001	0.25
ALAT, IU/L	27 [19-40]	46 [33-65]	40 [30-57]	< 0,001	0.27
GGT, IU/L	31 [21-47]	51 [35-78]	82 [50-133]	< 0,001	0.009
Hémoglobine, g/dL	13.8 [13.2-14.7]	14.1 [13.3-14.9]	13.9 [12.8-14.9]	0.06	0.47
Plaquettes, G/L	273 [231-312]	253 [214-293]	237 [172-296]	0.02	0.26
Temps de prothrombine, rapport (%)	100 [94-100]	100 [93-100]	95 [89-100]	0.77	0.04
<b>Caractéristiques du patient un an après l'intervention</b>					
IMC, kg/m <sup>2</sup>	36.6 [32.4-41.7]	34.8 [31.0-41.6]	36.8 [31.7-40.7]	0.09	0.41
ΔIMC, kg/m <sup>2</sup>	11.7 [7.1-16.1]	11.8 [8.9-15.4]	9.2 [6.5-12]	0.52	0.04
Longueur de la biopsie, mm	13 [10-16]	13 [10-16]	15 [12-20]	0.78	0.007
Stéatose, %	5 [1-15]	5 [1-20]	20 [10-40]	0.17	< 0,001
N.A.S.	1 [0-1]	1 [0.25-1]	3.5 [2.25-4]	0.02	< 0,001
Fibrose (Brunt)	0 [0-0]	1 [0-2]	3 [2-3]	< 0,001	< 0,001
HBA1c, %	5.4 [5.2-5.8]	5.7 [5.2-6.3]	5.8 [5.3-6.5]	< 0,001	0.61
Glycémie à jeun, mg/dL	87 [80-97]	93 [86-108]	104 [87-117]	< 0,001	0.24
Créatinine, mg/L	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.6-0.9]	0.7 [0.7-0.9]	0.45	0.55
Albumine, g/L	42.5 [40-44]	43 [41-45]	43 [41-45]	0.05	0.83
Cholestérol total, mmol/L	4.7 [4.0-5.3]	4.6 [4.1-5.2]	4.6 [4.0-5.3]	0.77	0.98
LDL Cholestérol, mmol/L	2.7 [2.2-3.2]	2.8 [2.3-3.2]	2.8 [2.1-3.3]	0.65	0.99
HDL Cholestérol, mmol/L	1.3 [1.1-1.6]	1.2 [1.0-1.5]	1.1 [1.0-1.4]	0.01	0.19
Triglycérides, mmol/L	1.1 [0.8-1.5]	1.2 [0.9-1.6]	1.3 [1.1-1.8]	0.02	0.19
Bilirubine totale, mg/dL	0.5 [0.4-0.7]	0.5 [0.4-0.7]	0.5 [0.4-0.6]	0.25	0.21
ASAT, IU/L	19 [16-23]	21 [18-27]	29 [17-41]	0.001	0.03
ALAT, IU/L	17 [14-24]	19 [15-27]	26 [15-38]	0.03	0.09
GGT, IU/L	18 [12-30]	22 [14-33]	32 [17-80]	0.03	0.01
Hémoglobine, g/dL	13.6 [12.8-14.5]	14.1 [13.1-15.1]	13.8 [12.4-14.8]	0.004	0.12
Plaquettes, G/L	258 [212-298]	243 [217-273]	253 [175-286]	0.14	0.82
Temps de prothrombine, rapport (%)	97 [89-100]	96 [90-100]	95 [83-100]	0.55	0.26

Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon l'évolution du statut histologique (présence d'une MASH) à 0 et 1 an de la chirurgie.

(\*) L'échelle de Brunt a été utilisée pour évaluer la fibrose.

La survie à 15 ans diffère significativement entre les trois groupes :

- Diminution de la survie chez les patients avec persistance de MASH ou aggravation de la fibrose (70.8% ; 95% IC, 51.7 à 90.0) par rapport aux patients sans MASH initiale (92.9%; 95% IC, 90.3 à 95.4).
- Diminution de la survie chez les patients avec persistance de MASH ou aggravation de la fibrose (70.8% ; 95% IC, 51.7 à 90.0) par rapport aux patients ayant une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose ((88.4%; 95% IC, 79.3 à 97.5).

En utilisant les patients sans MASH initiale comme groupe de référence et après ajustement, les patients avec persistance de MASH ou aggravation de la fibrose sont associés à un sur risque de mortalité (HR ajusté, 2.54; 95% IC, 1.06 à 6.10) contrairement aux patients avec une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose (HR ajusté, 0.73; 95% IC, 0.28 à 1.87). Autrement dit, Il n'y a pas de différence significative de survie à 15 ans entre les patients sans MASH initiale et ceux avec une résolution de la MASH (88,4 % vs. 92,4 %, p=0.38).

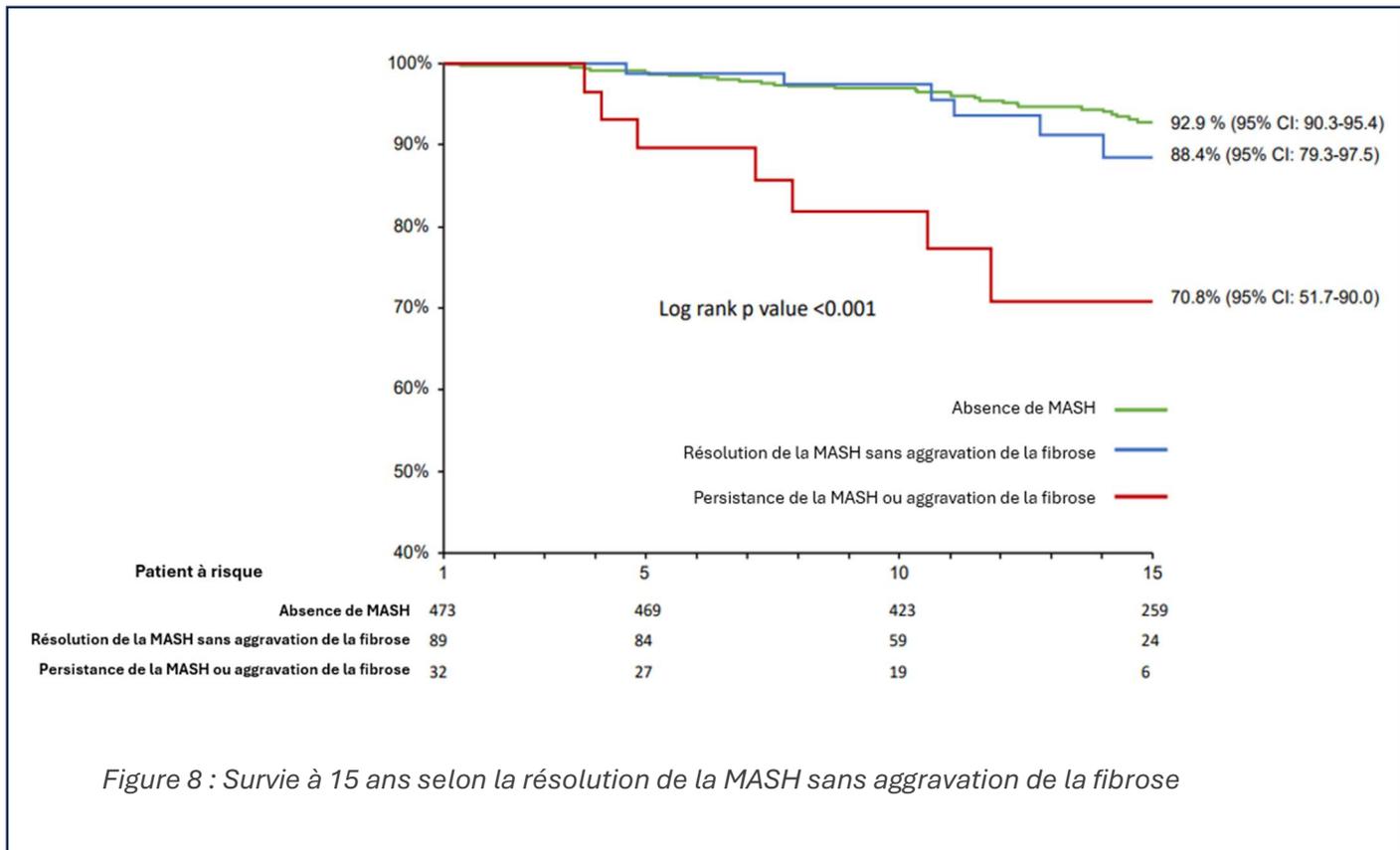


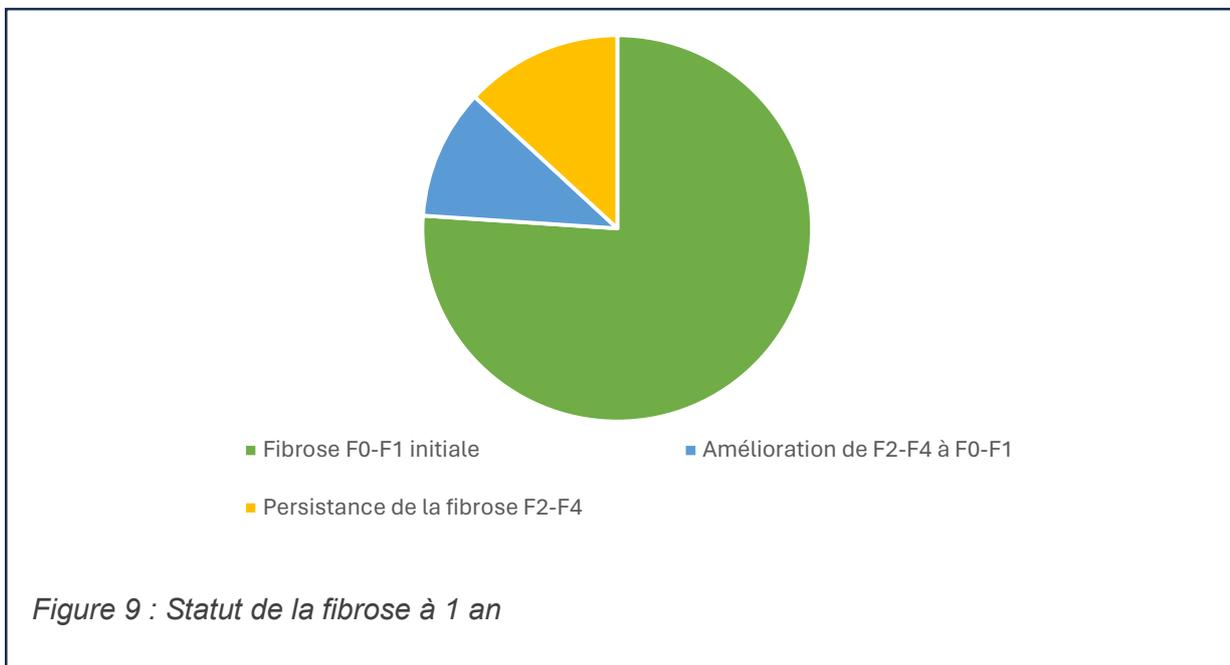
Figure 8 : Survie à 15 ans selon la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose

Une seconde analyse a été réalisée sur 732 patients pour lesquels le statut de la MASH était disponible à 0 et 1 an, sans analyse de la fibrose. Parmi ces patients, 116 ont présenté une résolution de la MASH et 29 ont montré une persistance de la MASH. Les patients ayant une résolution de la MASH (89.8% ; IC à 95% [82.4 à 97.3]) ont une survie similaire à ceux qui n'avaient pas de MASH initiale (93.2%; IC à 95% [91.0 à 95.4]), tandis que les patients avec une persistance de la MASH ont eu une survie moindre (69.3%; IC à 95% [49.8 à 88.8]).

## Statut fibrose à 1 an de la chirurgie et survie

Parmi les 594 patients dont le statut concernant la fibrose est disponible :

- 448 sont initialement F0-F1
- 64 ont une amélioration de la fibrose de F2-F4 à F0-F1
- 77 ont une persistance de la fibrose F2-F4
- 5 ont une aggravation de la fibrose de F0-F1 à F2-F4. (Ce sous-groupe a été exclu de l'analyse).



Caractéristiques	Fibrose F0-F1 N=448 (*)	Amélioration de la fibrose <F2 N= 64 (§)	Pas d'amélioration de la fibrose ou aggravation N= 77 (&)	Valeur de p (* vs §)	Valeur de p (§ vs &)
<b>Caractéristiques initiales du patient</b>					
Sexe (hommes), %	24.3	34.4	36.4	0.08	0.81
Âge, années	42.2 [34.2-50.3]	45.3 [37.7-53.2]	51.0 [43.7-56.8]	0.07	0.007
HTA, %	47.4	71.0	73.7	<0.001	0.72
Diabète, %	33.3	58.7	72.7	<0.001	0.08
Dyslipidémie, %	53.0	56.5	49.3	0.61	0.41
IMC, kg/m <sup>2</sup>	47.5 [43.1-54]	46.6 [42.8-55.7]	46.7 [42.5-54.4]	0.93	0.69
Longueur de la biopsie, mm	12 [8-15]	15 [10-18]	11 [9-15]	<0.001	0.002
Stéatose, %	30 [14-60]	45 [21-70]	50 [30-70]	0.01	0.64
Inflammation lobulaire	0 [0-0]	1 [0-1]	1 [1-1]	<0.001	0.26
Ballonisation des hépatocytes	0 [0-0]	1 [0-1]	1 [0-1]	<0.001	0.02
N.A.S.	2 [1-3]	3 [2-5]	4 [3-5]	<0.001	0.10
Fibrose (Brunt)	0 [0-1]	2 [2-3]	3 [3-3]	<0.001	<0.001
HBA1c, %	5.9 [5.5-6.5]	6.3 [5.8-7.5]	6.9 [5.9-9.1]	<0.001	0.11
Glycémie à jeun, mg/dL	98 [86-115]	115 [96-148]	144 [107-199]	<0.001	0.03
Créatinine, mg/L	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.7-0.9]	0.44	0.97
Albumine, g/L	43 [41-45]	43 [41-45]	42 [40-45]	0.04	0.03
Cholestérol total, mmol/L	5.1 [4.5-5.7]	5.0 [4.4-5.4]	4.7 [4.0-5.5]	0.07	0.36
LDL Cholestérol, mmol/L	3.1 [2.5-3.6]	3.0 [2.4-3.4]	2.8 [2.1-3.5]	0.32	0.23
HDL Cholestérol, mmol/L	1.2 [1.0-1.4]	1.0 [0.8-1.3]	1.1 [0.9-1.3]	<0.001	0.33
Triglycérides, mmol/L	1.5 [1.1-2.0]	1.5 [1.1-2.3]	1.7 [1.2-2.5]	0.30	0.34
Bilirubine totale, mg/dL	0.4 [0.3-0.6]	0.5 [0.4-0.6]	0.5 [0.3-0.6]	0.04	0.80
ASAT, IU/L	22 [18-28]	31 [21-40]	35 [28-48]	<0.001	0.02
ALAT, IU/L	27 [19-40]	44 [29-62]	40 [31-55]	<0.001	0.94
GGT, IU/L	31 [21-47]	43 [36-69]	72 [45-132]	<0.001	<0.001
Hémoglobine, g/dL	13.8 [13.2-14.6]	14 [13-15.2]	13.9 [12.6-14.9]	0.25	0.23
Plaquettes, G/L	275 [234-315]	256 [209-297]	229 [189-281]	0.04	0.04
Temps de prothrombine, rapport (%)	100 [94-100]	100 [92-100]	94 [89-100]	0.99	0.22
<b>Caractéristiques du patient un an après l'intervention</b>					
IMC, kg/m <sup>2</sup>	36.2 [32.1-41.3]	35.8 [31-41.2]	37.9 [31.6-43.4]	0.63	0.27
ΔIMC, kg/m <sup>2</sup>	11.6 [7.3-15.7]	12 [8.2-17]	10.8 [6.7-15.1]	0.34	0.06
Longueur de la biopsie, mm	13 [10-16]	12 [10-15]	14 [10-17]	0.87	0.08
Stéatose, %	4 [1-15]	5 [1-20]	15 [5-40]	0.63	<0.001
Inflammation lobulaire	0 [0-0]	0 [0-0]	1 [0-1]	0.96	<0.001
Ballonisation des hépatocytes	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]	0.34	<0.001
N.A.S.	1 [0-1]	1 [0-2]	2 [1-3]	0.44	<0.001
Fibrose (Brunt)	0 [0-0]	1 [0-1]	3 [2-3]	<0.001	<0.001
HBA1c, %	5.4 [5.2-5.8]	5.5 [5.2-5.9]	5.8 [5.4-6.4]	0.31	0.008
Glycémie à jeun, mg/dL	87 [80-96]	90 [82-104]	98 [85-122]	0.02	0.10
Créatinine, mg/L	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.6-0.9]	0.35	0.73
Albumine, g/L	42.6 [40-44]	43 [41-44]	43 [41-45]	0.27	0.87
Cholestérol total, mmol/L	4.7 [4.0-5.3]	4.5 [3.8-5.2]	4.5 [4.0-5.3]	0.49	0.59
LDL Cholestérol, mmol/L	2.7 [2.2-3.2]	2.7 [2.0-3.1]	2.6 [2.1-3.3]	0.66	0.99
HDL Cholestérol, mmol/L	1.3 [1.1-1.6]	1.2 [1.0-1.6]	1.2 [1.0-1.5]	0.27	0.93
Triglycérides, mmol/L	1.1 [0.8-1.4]	1.2 [0.9-1.6]	1.3 [0.9-1.7]	0.86	0.09
Bilirubine totale, mg/dL	0.5 [0.4-0.7]	0.5 [0.4-0.7]	0.5 [0.4-0.6]	0.38	0.27
ASAT, IU/L	19 [16-22]	21 [17-25]	26 [22-36]	0.008	<0.001
ALAT, IU/L	17 [13-23]	18 [15-26]	25 [18-36]	0.03	0.004
GGT, IU/L	17 [11-29]	19 [14-30]	31 [19-66]	0.11	<0.001
Hémoglobine, g/dL	13.6 [12.8-14.5]	13.7 [13-14.8]	13.5 [12.8-14.6]	0.003	0.02
Plaquettes, G/L	260 [218-300]	246 [201-273]	228 [185-263]	0.007	0.21
Temps de prothrombine, rapport (%)	94 [90-100]	94 [87-100]	92 [84-100]	0.76	0.03

Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon l'évolution du statut histologique (présence d'une fibrose légère ou avancée) à 0 et 1 an de la chirurgie.

Les patients dont la fibrose s'améliore à 1 an ont une survie similaire à ceux étant F0-F1 initialement (90.0%, 95% IC, 81.1 à 98.9) contre (94.9%; 95% ;IC, 92.7 à 97.1). En revanche, les patients présentant une fibrose avancée persistante ont une réduction de la survie à 15 ans. (68.3%; 95% IC, 54.6 à 82.0).

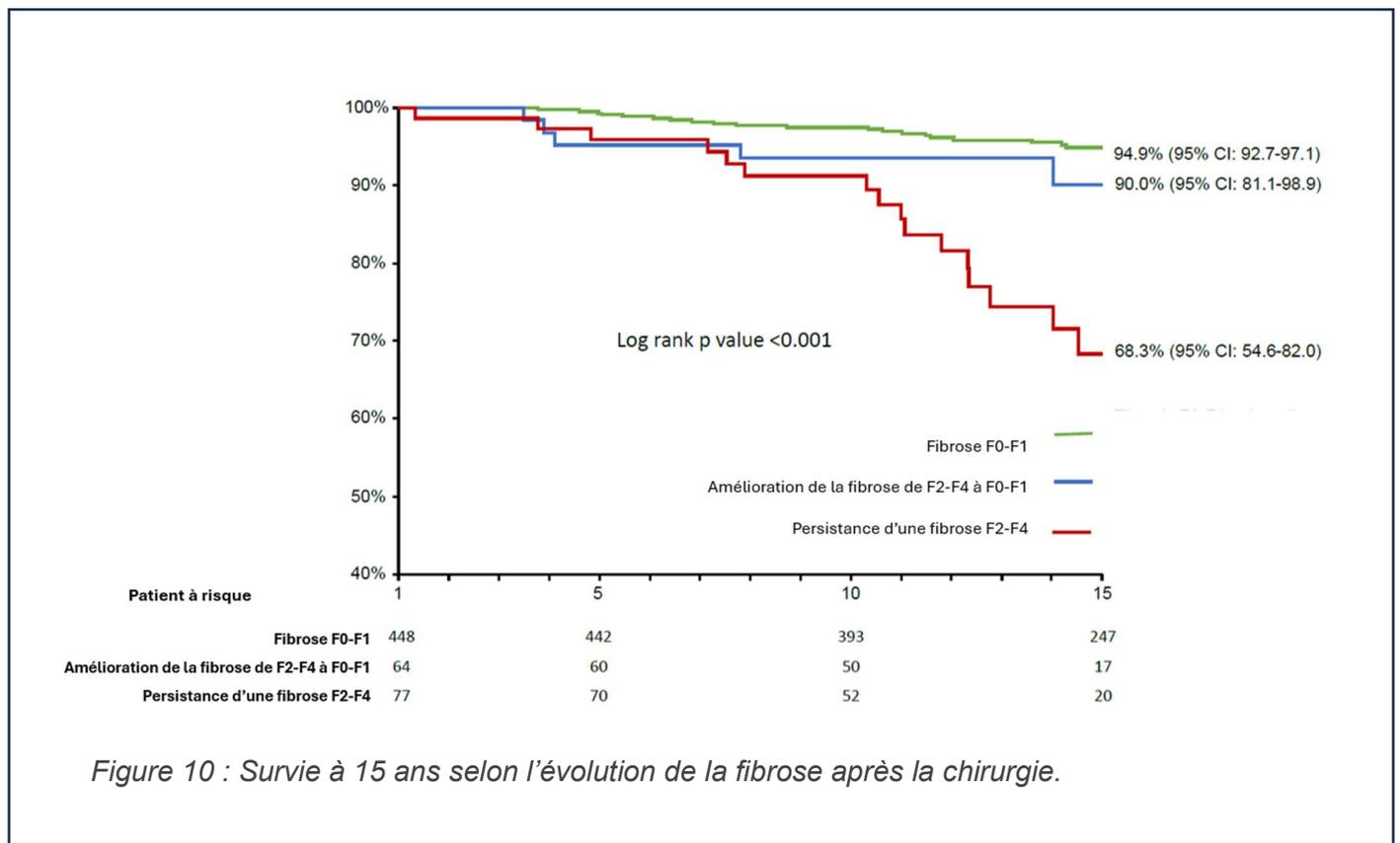


Figure 10 : Survie à 15 ans selon l'évolution de la fibrose après la chirurgie.

En utilisant les patients étant F0-F1 comme groupe de référence et après ajustement, les patients présentant une aggravation de la fibrose présentent un risque accru de mortalité (HR, 4.03; IC 95% [1.86 à 8.72]), contrairement aux patients dont la fibrose avancée est résolue (HR, 1.49; IC 95% [0.52 à 4.24]).

Lors de l'analyse des 265 patients présentant une fibrose de stade F1 à F4, l'amélioration d'au moins un grade de fibrose n'est pas associée à une amélioration de la survie à 15 ans (87.4% [IC 95%: 81.3% à 93.5%] chez 108 patients avec amélioration vs 83.6% [IC 95%: 75.0% à 92.1%] chez 157 patients sans amélioration, HR=0.68; IC à 95%: 0.33 à 1.44, p=0.31). Lorsque cette analyse est restreinte aux patients présentant à la fois une MASH et une fibrose initiale, il n'y a également aucune différence significative de survie (HR=0.64; IC 95%: 0.20 à 2.0, p=0.43).

## Description des causes de mortalité

L'analyse rétrospective des causes de mortalité est disponible chez 55.4% des patients ayant bénéficié d'une réévaluation histologique à 1 an. La principale cause de mortalité est cardiovasculaire (28.2%). La mortalité en lien avec un évènement hépatique représente 27% des décès chez les patients atteints de MASH et 11% des décès chez les patients non atteints de MASH (aucune analyse statistique du fait du nombre de valeurs manquantes n'a été réalisé).

Causes de décès	Totale	MASH	Absence de MASH
<b>Cardiovasculaire</b>	28,17%	27,77%	28,30%
<b>Cancer</b>	16,90%	16,67%	16,98%
<b>Hépatique</b>	15,49%	27,77%	11,32%
<b>Infectieuse</b>	19,72%	16,67%	20,75%
<b>Rénale</b>	4,23%	5,56%	3,77%
<b>Post-opératoire</b>	2,82%	5,56%	1,89%
<b>Respiratoire</b>	2,82%		3,77%
<b>Psychiatrique</b>	5,63%		7,55%
<b>Autre</b>	4,23%		5,66%

Tableau 4 : Description des causes de mortalité selon la présence d'une MASH ou non

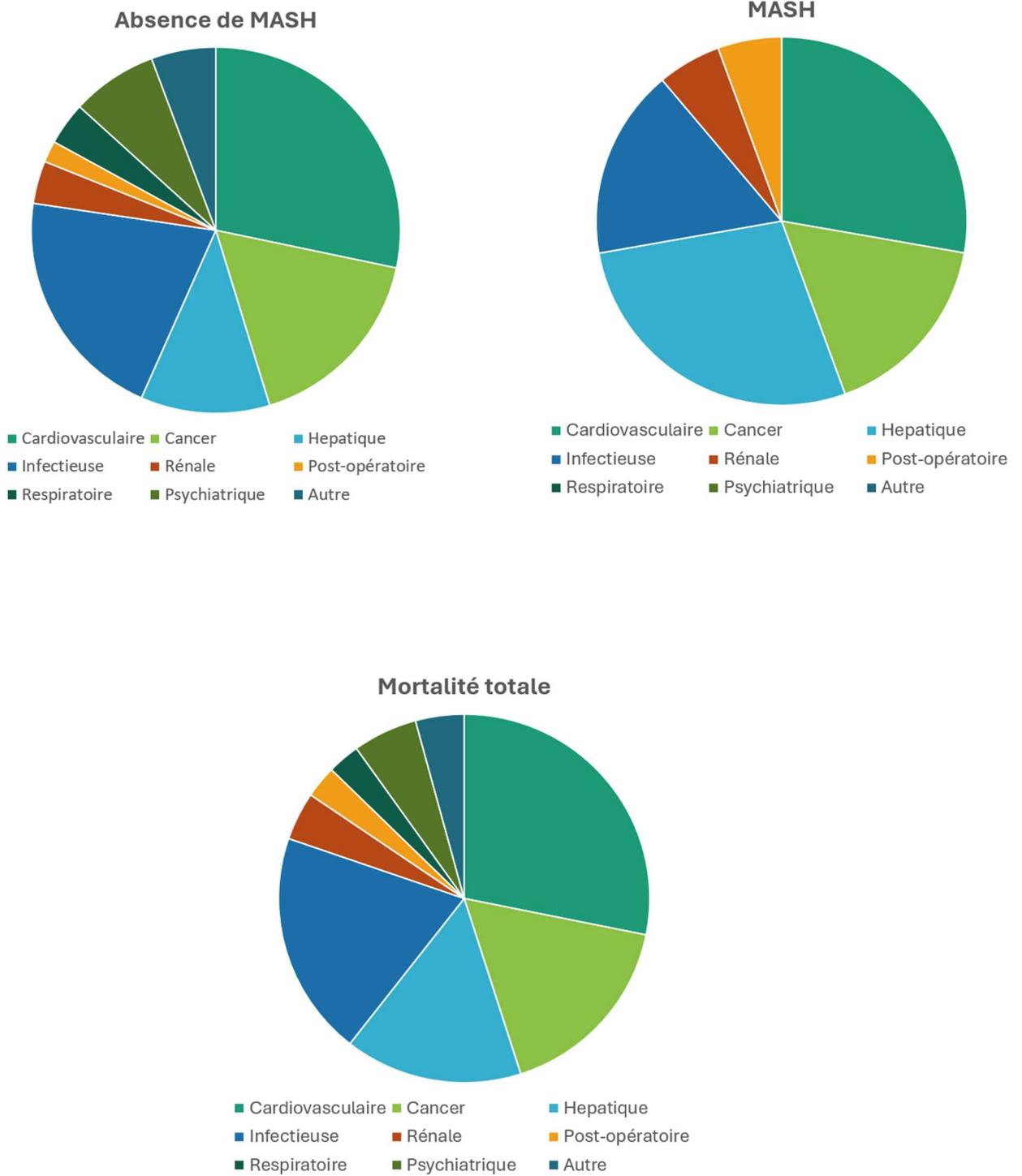


Figure 11 : Description des causes de décès selon la présence ou non d'une MASH

## Discussion

Ce travail d'analyse de la cohorte de chirurgie bariatrique du CHU de Lille, a permis d'établir un lien entre la réponse histologique hépatique après chirurgie bariatrique chez les patients à haut risque de morbi-mortalité hépatique et cardiovasculaire et la mortalité à long terme. Il s'agit du premier travail à faire le lien entre réponse histologique au traitement et survie. Ainsi, notre étude révèle que la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose est associée à une amélioration de la survie à 15 ans. L'amélioration de la fibrose s'associe également à une meilleure survie.

Jusqu'à présent, plusieurs études de cohorte ou des essais ont mis en exergue les nombreux bénéfices de la chirurgie bariatrique que ce soit sur la perte de poids, la survie à long terme, la rémission ou le traitement du diabète et la réduction des événements cardiovasculaires. Une étude<sup>14</sup> s'est notamment intéressée à l'effet de la chirurgie chez les patients avec une MASH. Cette dernière souligne la réduction significative des événements cardiovasculaire et hépatique chez les patients MASH après intervention en comparaison aux patients MASH non opérés. Néanmoins, cette étude ne disposait pas d'une histologie post-opératoire permettant de différencier les trajectoires des patients en fonction de leur réponse anatomopathologique. Or, cette dernière apparaît comme un marqueur prédictif du devenir des patients opérés.

La réponse histologique est un point déterminant à plusieurs égards.

Premièrement, l'histologie établit le diagnostic de la MASH<sup>18</sup>. Il n'existe aucun test ou marqueurs non-invasifs permettant de la supplanter. L'histologie peut par

conséquent être réévaluée après traitement pour déterminer l'efficacité d'un traitement. Initialement, la stéatopathie métabolique était divisée en deux catégories : la stéatose et la MASH. Puis, la classification de Kleiner, le Nafld Activity Score, a permis de grader et d'évaluer la stéatopathie métabolique sur l'ensemble de son spectre nosologique avec trois composantes principales : la stéatose, l'inflammation lobulaire et la ballonisation hépatocytaire. Cette approche a pu aider à comprendre les principales actions physiopathologiques des traitements testés, déterminer leur cible d'action, sur la stéatose ou les lésions nécrotico-inflammatoire. Le score NAS est alors apparu comme un critère de jugement pour le développement thérapeutique. Ces critères ont été affinés en concertation avec la FDA pour remplacer l'analyse de la mortalité. Ces critères (disparition de la MASH sans aggravation de la fibrose, amélioration de la fibrose de un stade, diminution de score NAS de deux points) ont été déterminés via les connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie, sans pour autant qu'ils aient été démontrés comme associés à la diminution de la mortalité<sup>19</sup>. Ainsi, l'histologie est devenue l'élément déterminant dans le développement thérapeutique, que ce soit pour l'inclusion des patients dans les études mais aussi pour déterminer l'efficacité thérapeutique d'un traitement. Notre étude vient fournir un chaînon manquant pour que ces critères histologiques soient considérés comme des substituts à la mortalité.

Cependant, il convient d'être prudent quant à ces conclusions. En effet, les analyses fournies ont été obtenues dans le contexte de la chirurgie bariatrique, c'est-à-dire le contexte d'un traitement à l'effet multi-cible. La chirurgie bariatrique via la perte de poids peut être considérée comme une chirurgie métabolique pour ses effets sur l'ensemble des composants du syndrome métabolique. Ainsi, l'extrapolation de ces résultats à des données après traitements de molécules ayant une action

spécifiquement et/ou exclusivement hépatique semble difficile. Ainsi le RESMETIROM, un agoniste du récepteur bêta de la thyroïde, n'aura probablement pas le même effet qu'un agoniste GLP-1 tel que le SEMAGLUTIDE qui aura lui une action systémique comme la chirurgie bariatrique.

Deuxièmement, notre étude fournit une donnée intéressante concernant la fibrose. En effet, il semble que la diminution d'un point de fibrose ne soit pas associée à une diminution de la mortalité. Deux éléments explicatifs peuvent être mis en avant :

1/ L'amélioration de la fibrose a été étudiée chez les patients avec une fibrose supérieure à F2 sans que l'on considère le caractère inflammatoire de l'histologie c'est-à-dire la MASH. Il semble que ce soit bien l'effet « anti-inflammatoire » qui guide la réponse et l'amélioration histologique. Par ce biais, on ne considère pas nécessairement les patients avec un « fort » potentiel d'amélioration ce qui peut affecter l'analyse statistique. L'analyse de sous-groupe restreinte au patient MASH avec fibrose n'était pas statistiquement significative mais cette analyse peut manquer de puissance.

2/ Ce résultat peut souligner également que simplement réduire d'un niveau la fibrose n'est pas suffisant. En effet, la disparition de la fibrose avancée ou extensive, tout comme la résolution de la MASH semble être le véritable objectif à atteindre. Ce point devra être confirmé car il modifie les critères de substitution de la FDA pour l'évaluation thérapeutique.

Notre étude présente des limites. Tous nos patients n'ont pu bénéficier d'une évaluation histologique systématique après intervention. Néanmoins, il n'existait pas de différences en termes de survie concernant le groupe de patient avec et sans biopsie. Le deuxième point limitant concerne les causes de mortalité des patients qui n'ont

malheureusement pas pu être recueillies dans près de 50% des cas. Cette situation crée un biais ne permettant pas la réalisation d'analyse statistique et notamment de déterminer si la disparition de la MASH diminue de la mortalité hépatique ou si l'effet observé concerne seulement la mortalité cardiovasculaire et oncologique.

Si on se penche sur les pratiques cliniques, cette étude vient renforcer l'importance d'une réévaluation histologique après chirurgie bariatrique chez les patients avec une MASH ou avec une fibrose extensive. En effet, la réponse histologique au traitement apparaît comme un marqueur qui permettrait d'adapter le projet thérapeutique du patient et potentiellement guider la création d'algorithmes de prise en charge<sup>20</sup>. Par exemple, un patient ayant bénéficié de la pose d'un anneau gastrique pourrait se voir proposer une biopsie systématique à un an, et en cas d'absence de réponse histologique, envisager un traitement plus intensif (by pass, ...).

On conçoit aisément que la réalisation d'une biopsie hépatique systématique chez tous les patients soit une contrainte logistique aux conséquences multiples pour le patient, les structures de soins et les coûts. La nécessité de développer ou tester des marqueurs non-invasifs associé à la survie apparaît comme la prochaine étape du développement thérapeutique<sup>21</sup>.

## Conclusion

Dans cette large étude de cohorte prospective, menée au CHU de Lille, la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose sur une biopsie hépatique réalisée à un an de la chirurgie bariatrique est associée à une diminution de la mortalité à 15 ans. La résolution de la fibrose avancée ou significative (passage de F2-F4 à F0-F1) diminue également la mortalité à long terme à la différence de la réduction d'un stade de fibrose. La réponse histologique au traitement s'inscrit donc comme un marqueur associé à la mortalité et comme un outil performant pour le développement des thérapeutiques. La validation de leur performance devra se confirmer en dehors du contexte de chirurgie bariatrique.

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Leon A. Adams et al., « The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study », *Gastroenterology* 129, n° 1 (juillet 2005): 113-21
- <sup>2</sup> Christi A. Matteoni et al., « Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity », *Gastroenterology* 116, n° 6 (1 juin 1999): 1413-19.
- <sup>3</sup> Elizabeth E Powell, Vincent Wai-Sun Wong, et Mary Rinella, « Non-alcoholic fatty liver disease », *The Lancet* 397, n° 10290 (5 juin 2021): 2212-24.
- <sup>4</sup> Oumarou Nabi et al., « Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: The French Nationwide NASH-CO Study », *Gastroenterology* 159, n° 2 (août 2020): 791-793.e2.
- <sup>5</sup> Paul Angulo et al., « Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-Term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease », *Gastroenterology* 149, n° 2 (août 2015): 389-397.e10.
- <sup>6</sup> Rebecca J. Taylor et al., « Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Gastroenterology* 158, n° 6 (1 mai 2020): 1611-1625.e12.
- <sup>7</sup> Tracey G. Simon et al., « Mortality in Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from a Nationwide Cohort », *Gut* 70, n° 7 (juillet 2021): 1375-82.
- <sup>8</sup> Lars Sjöström et al., « Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects », *New England Journal of Medicine* 357, n° 8 (23 août 2007): 741-52.
- <sup>9</sup> Line Carolle NtandjaWandji, Gregory Baud, et Guillaume Lassailly, « Quelle place pour la chirurgie bariatrique dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ? », *La Presse Médicale* 48, n° 12 (1 décembre 2019): 1502-6.
- <sup>10</sup> Philippe Mathurin et al., « The Evolution of Severe Steatosis after Bariatric Surgery Is Related to Insulin Resistance », *Gastroenterology* 130, n° 6 (mai 2006): 1617-24.
- <sup>11</sup> Ornella Verrastro et al., « Bariatric–Metabolic Surgery versus Lifestyle Intervention plus Best Medical Care in Non-Alcoholic Steatohepatitis (BRAVES): A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial », *The Lancet* 401, n° 10390 (mai 2023): 1786-97.
- <sup>12</sup> Guillaume Lassailly et al., « Bariatric Surgery Provides Long-Term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis », *Gastroenterology* 159, n° 4 (octobre 2020): 1290-1301.e5.
- <sup>13</sup> Guillaume Lassailly et al., « Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients », *Gastroenterology* 149, n° 2 (août 2015): 379-88; quiz e15-16.

---

14 Ali Aminian et al., « Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis », *JAMA* 326, n° 20 (23 novembre 2021): 2031-42.

<sup>15</sup> Philippe Mathurin et al., « Prospective Study of the Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Liver Injury in Patients without Advanced Disease », *Gastroenterology* 137, n° 2 (août 2009): 532-40.

16 David E. Kleiner et al., « Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease », *Hepatology (Baltimore, Md.)* 41, n° 6 (juin 2005): 1313-21.

<sup>17</sup>17 E. M. Brunt et al., « Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions », *The American Journal of Gastroenterology* 94, n° 9 (septembre 1999): 2467-74.

<sup>18</sup> Arun J. Sanyal et al., « Endpoints and Clinical Trial Design for Nonalcoholic Steatohepatitis », *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54, n° 1 (juillet 2011): 344-53.

<sup>19</sup> Mary E. Rinella et al., « Report on the AASLD/EASL Joint Workshop on Clinical Trial Endpoints in NAFLD », *Journal of Hepatology* 71, n° 4 (octobre 2019): 823-33.

<sup>20</sup> Anne Lautenbach et al., « The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis », *Obesity Surgery* 32, n° 10 (octobre 2022): 3280-88.

<sup>21</sup> Mariana V. Machado et Helena Cortez-Pinto, « Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Critical Appraisal », *Journal of Hepatology* 58, n° 5 (mai 2013): 1007-19.

**AUTEURE** : GOEMANS Armelle

**Date de soutenance** : 17 mai 2024

**Titre de la thèse** : La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose après une chirurgie bariatrique améliore la survie à 15 ans : une étude de cohorte prospective.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement** : Hépatologie

**DES + FST/option** : Hépatogastroentérologie

**Mots-clés** : MASH, stéatopathie métabolique, fibrose hépatique, chirurgie bariatrique, survie à long terme, réponse histologique

**Résumé :**

**Introduction** : La stéatopathie dysmétabolique (MAFLD) et sa forme évolutive et inflammatoire la MASH sont les manifestations hépatiques du syndrome d'insulinorésistance. La MASH s'associe à une augmentation de la mortalité notamment hépatique, cardiovasculaire et oncologique. Son traitement repose essentiellement sur la perte de poids au moyen de mesures hygiéno-diététiques ou grâce à la chirurgie bariatrique. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique s'appuie sur la disparition histologique de la MASH et/ou une amélioration de la fibrose. Cependant, aucune étude n'a encore démontré que ces critères de jugement histologique étaient associés à un bénéfice de survie ou de morbidité. L'objectif de notre étude est d'évaluer la survie à long terme en post chirurgie bariatrique en fonction de la réponse histologique.

**Méthode** : Notre étude s'appuie sur la cohorte prospective de chirurgie bariatrique de Lille incluant des patients majeurs ayant bénéficié d'une première chirurgie bariatrique au CHU de Lille entre 1994 et 2021. Les patients ont bénéficié selon leur statut histologique initial de biopsies séquentielles (lors de l'inclusion, à 1 an et à 5 ans). Le recueil de la mortalité est rétrospectif, mais exhaustif au moyen du fichier du CepiDC. L'analyse histologique permet de déterminer la présence d'une stéatose, la présence et la gradation d'une stéatohépatite et d'une fibrose. Une analyse univariée et multivariée est réalisée afin d'étudier la survie à 15 ans post chirurgie bariatrique en fonction de la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et de la disparition de la fibrose significative (inférieure à F2).

**Résultats** : 2641 patients ont bénéficié d'une biopsie initiale lors de l'inclusion dans la cohorte. Parmi ces derniers, 232 sont atteints de MASH et 266 sont atteints de fibrose ( $\geq$ F2). La durée médiane de suivi des patients est de 10,1 ans. Les patients atteints de MASH ou de fibrose avancée à l'inclusion ont une survie à 15 ans plus faible (83,9 % vs. 92,7 % ( $p < 0,001$ ) ; 79,8 % vs. 94,0 % ( $p < 0,001$ ). 594 patients ont bénéficié d'une biopsie à 1 an permettant de statuer sur la présence d'une MASH et/ou d'une fibrose. Ceux dont la MASH disparaît présentent une amélioration de leurs paramètres cliniques (perte de poids), biologiques et histologiques. La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose par rapport à la persistance de la MASH ou l'aggravation de la fibrose est associée à une amélioration de la survie à 15 ans (88,4 % vs. 70,8 %,  $p = 0,009$ ). Il n'y a pas de différence significative de survie à 15 ans entre les patients sans MASH initiale et ceux avec une résolution de la MASH (88,4 % vs. 92,4 %,  $p=0.38$ ). L'évolution favorable de la fibrose avancée F2-F4 vers une fibrose F0-F1 par rapport à la persistance d'une fibrose avancée est associée à une amélioration de la survie à 15 ans (90% vs. 68.3%,  $p=0.02$ ). Il n'y a pas de différence significative de survie à 15 ans entre les patients sans fibrose avancée initiale et ceux présentant une rémission de la fibrose avancée à F0-F1 (94.9% vs. 90 %,  $p=0.13$ ).

**Conclusion** : La résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose et la régression de la fibrose F2-F4 à F0-F1 sur une biopsie réalisée à un an de la chirurgie bariatrique sont associées à une diminution de la mortalité à 15 ans. La réponse histologique pourrait donc servir de marqueur de substitution à la mortalité dans le traitement de la MASH.

**Composition du Jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

**Assesseurs** : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY