

# Facteurs prédictifs de la fibrose hépatique sévère chez les patients obèses morbides opérés en chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie

Marie Cordonnier

► **To cite this version:**

Marie Cordonnier. Facteurs prédictifs de la fibrose hépatique sévère chez les patients obèses morbides opérés en chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie. Hépatologie et Gastroentérologie. 2016. <dumas-01370198>

**HAL Id: dumas-01370198**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01370198>**

Submitted on 22 Sep 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016

Thèse n°2016-32

Facteurs prédictifs de la fibrose hépatique sévère chez  
les patients obèses morbides opérés en chirurgie  
bariatrique par sleeve gastrectomie.

THESE  
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
SPECIALISE EN HEPATOGASTROENTEROLOGIE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 21 avril 2016  
PAR  
Marie CORDONNIER

PRESIDENT DU JURY	Monsieur le Pr NGUYEN-KHAC
MEMBRES DU JURY	Monsieur le Pr CHATELAIN
	Monsieur le Pr GALMICHE
	Monsieur le Dr SABBAGH
	Monsieur le Dr HAKIM
DIRECTEUR DE THESE	Monsieur le Pr NGUYEN-KHAC



*A mon maître,*

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépto-Gastroentérologue)

Chef du Service d'Hépto-Gastroentérologie

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"  
(D.R.I.M.E)

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail.

Je vous remercie de vos conseils qui m'ont permis de le mener à bien.

Merci pour ces quatre ans et demi d'internat durant lequel vous m'avez fait bénéficier de votre enseignement.

Veillez trouver dans ces quelques lignes l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.



*A mon maître,*

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.



*A mon maître,*

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Centre de biologie humaine - Biologie spécialisée

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.





*A mon maître,*

Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
(Chirurgie digestive)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.



*A mon maître,*

Monsieur le Dr Sami HAKIM

Praticien hospitalier (hépatogastroentérologie)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ces années passées en tant que co-interne puis chef.

Merci pour tes conseils, ta patience et pour tout ce que tu m'as appris.



*A mes parents,*

Merci pour ces valeurs essentielles que vous m'avez inculquées (travail, générosité, honnêteté), merci de votre soutien et de votre encouragement. Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous.

*A mon frère Nicolas et à ma sœur Camille,*

Pour toutes ces moments de bonheur passés durant notre enfance : jeux, complicité, fous rires.

*A mes grands parents maternels,*

Merci pour votre encouragement et votre regard bienveillant. Et pour toutes ces vacances passées à la Napoule...

*A ma grand-mère maternelle,*

Pour nos souvenirs de vacances aux Sables d'Olonne

*A mon mari Pierre,*

Merci de m'avoir « supporté » et soutenu durant ces études de médecine. Merci de m'avoir suivi à Amiens. Ton amour et ton soutien me sont d'une grande aide.

*A notre fils Martin,*

Parce que tu es la plus belle chose qui nous soit arrivée, parce que grâce à toi nous avons découvert qu'il était possible d'être intensément, follement, immensément heureux.

*A mon amie Sandra,*

Pour tous ces moments de travail intense mais aussi de fous rires durant l'externat, pour ton amitié, ton soutien, pour tout ce que nous avons partagé et que nous continuons à partager.

*A mon ami Florian,*

Pour cet externat passé ensemble, pour ton amitié et ta gentillesse.

*A mon ami Olivier,*

De la maternelle à l'internat à Amiens nous en avons fait du chemin !



*A mes amies Anaïs et Hélène,*

Pour leur amitié et leur soutien.

*A mon amie Aurélie,*

Il aura fallu aller jusqu'à Montréal pour que l'on se rencontre, quel bonheur de te connaître !

*A mon co-interne préféré, Jean-Philippe*

Le premier stage à Amiens m'a permis de te rencontrer. Quel bonheur de travailler avec toi !

Merci pour tous ces moments de rire malgré les horaires à rallonge, merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur permanente.

*A mes co-internes : Valérie, Ruxandra, Justine, Marion S, Constance, Julien, Clara, Aline, Clémentine, Marion T, Julie, Neila,*

Merci pour ces bons moments et ces soirées passées ensembles.

*A mes anciens co-internes, devenus chefs, Morgane, Marthe, Justine, Marie-Laure, Mathurin, Virginie, Adrien, Henri*

Merci pour votre accueil et vos conseils au début de l'internat.

*A Franck, Pierre, Matthieu, Vincent,*

Merci pour votre patience, vos conseils et votre enseignement.

*A Jean-Louis Dupas, Richard Delcenserie, Jean-Paul Joly,*

Merci pour votre gentillesse et le partage de vos connaissances.

*A l'équipe d'HGE de Compiègne, Dr Duchmann, Dr Latrive, Dr Messerschmitt, Dr Deneux-Pricope, Dr Sebbagh, à toutes les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires,*

*A l'équipe HGE de Creil, Pr Cadranel, Dr Belloula, Dr Lison, Dr Coutarel à toutes les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires,*

*A l'équipe infirmière et paramédicale du service HGE d'Amiens*

Pour votre patience, vos conseils, pour les moments de sérieux et de travail et les moments moins sérieux !





### **Liste des abréviations utilisées**

ALAT : Alanine amino transferase

ASAT : Aspartate amino transferase

GGT : Gamma glutamyl transpeptidase

PAL : phosphatases alcalines

CST : coefficient de saturation de la transferrine

CTF : capacité totale de fixation en fer de la transferrine

IMC :Indice de masse corporelle

TP : taux de prothrombine

INR : international standardized ratio

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

NASH : Non Alcoholic steato hepatitis

PBH : ponction-biopsie hépatique



## TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	21
1.1 Epidémiologie.....	21
1.2 Prise en charge de la NAFLD .....	21
1.3 Diagnostic de la cirrhose NASH .....	22
1.4 Objectifs de l'étude.....	23
2. PATIENTS ET METHODES .....	24
2.1 Patients.....	24
2.2 Recueil des données cliniques et biologiques.....	24
2.3 Variables histologiques.....	25
2.4 Analyse statistique .....	25
3. RESULTATS .....	26
3.1 Caractéristiques des patients.....	26
3.2 Comparaison de deux groupes de patients selon la fibrose hépatique F0F1F2 vs F3F429	
3.3 Construction d'un nouveau score de prédiction de la fibrose hépatique F3F4.....	31
3.4 Comparaison du nouveau score aux scores existants .....	33
4. DISCUSSION .....	34
5. CONCLUSION .....	37
6. ANNEXES .....	38
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	43



## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Epidémiologie

La prévalence du surpoids est en constante augmentation dans les pays occidentaux. En France 32,3% des adultes sont en surpoids et 15% présentent une obésité, avec un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> [1]. Des études récentes ont démontré l'association entre l'obésité sévère et le syndrome métabolique et la survenue de la maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD) [2].

La NAFLD recouvre un spectre large de pathologies allant de la stéatose hépatique simple, dont l'évolution est considérée comme bénigne, à la stéatohépatite non alcoolique (NASH) qui peut se compliquer de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [3]. La prévalence de la NAFLD est variable selon les études, variant de 6,3 à 33% avec une moyenne estimée à 20%, et la prévalence de la NASH est estimée entre 3 à 5%. [4]. Parallèlement à la prévalence du surpoids, la prévalence de la NAFLD est en augmentation constante et la cirrhose secondaire à une NASH est la deuxième indication de transplantation hépatique dans les pays occidentaux derrière l'hépatite virale C [5].

### 1.2 Prise en charge de la NAFLD

Différentes pistes thérapeutiques ont été évaluées pour traiter la NAFLD, le principal axe étant la réduction pondérale. Il a été démontré que la régression de la fibrose et que la résolution de la NASH surviennent pour une perte de poids supérieure ou égale à 10 % [6].

Néanmoins on sait que les règles hygiéno-diététiques, qui sont largement proposées aux patients, induisent en général chez les patients obèses une perte de poids modérée dont l'impact sur l'inflammation hépatique n'est pas connu [7].

La prise en charge médicale seule étant donc souvent insuffisante, la chirurgie bariatrique présente un intérêt majeur. En effet quelle que soit la procédure chirurgicale la perte pondérale est estimée à 14-25 % en 10 ans et on note une amélioration des paramètres biologiques tels que l'insulino-résistance avec la rémission possible du diabète [8]. Les bénéfices sont également histologiques avec une disparition de la NASH chez 85% des patients et réduction de la fibrose hépatique après 1 an [9].

### 1.3 Diagnostic de la cirrhose NASH

Il est important de diagnostiquer les patients atteints de cirrhose parmi les patients obèses candidats à une chirurgie bariatrique car la présence de celle-ci augmente la morbi-mortalité post opératoire. La mortalité est de 16,3% chez les patients ayant une cirrhose décompensée, de 0,9% chez les patients ayant une cirrhose compensée et de 0,3% chez les patients indemnes de cirrhose ( $p = 0,0002$ ) [10].

Malheureusement, la biologie standard est peu discriminante pour identifier les patients ayant une NAFDL. En effet 8% des patients ayant des taux d'amo-transférases normaux ont une stéatohépatite et 5% ont une fibrose hépatique avancée [11].

La méthode diagnostique de fibrose hépatique considérée comme le gold standard est la ponction biopsie hépatique. Néanmoins cette méthode présente quelques désavantages. Elle est invasive, peut engendrer des complications sévères, comme les saignements (0,3%), perforations, ou décès (0,01%) [12].

De plus cette méthode est imparfaite, avec des erreurs d'échantillonnage liées à la taille insuffisante du prélèvement qui contient moins de 10 espaces portes [13], des variations liées à la variabilité de répartition de la maladie au sein du parenchyme hépatique [14]. L'expérience de l'anatomo pathologiste qui examine la lame joue également un rôle dans le classement de la fibrose [15].

Il n'y a donc pas à l'heure actuelle de consensus sur l'indication de la biopsie hépatique chez les patients présentant une obésité morbide. L'American Association for the Study of Liver Disease recommande que la biopsie soit réservée aux cas où le doute persiste sur un autre diagnostic ou en cas de sanction thérapeutique [16], et l'European Association for the Study of Liver disease recommande que la PBH soit réalisée chez tous les sujets candidats à une chirurgie bariatrique [17].

Des techniques non invasives ont donc été développées et testées sur des populations de patients atteints de NASH. Il s'agit de techniques basées sur l'imagerie (fibroscan [18], scanner et IRM hépatique [19]) et de scores composites biologiques (NAFLD fibrosis score [20], BARD score [21], FIB-4 score [22], Fibrometer NAFLD [23], Hepascore [24]).

Cependant l'identification de la cirrhose avec ces tests non invasifs est moins précise et peut requérir selon le contexte une confirmation histologique [25]. De plus, ces différents scores n'ont pas été testés sur une population présentant une obésité morbide.

Enfin, les différents tests cités n'utilisent pas certains critères cliniques comme la durée d'exposition au surpoids, le périmètre abdominal.

#### **1.4 Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les facteurs prédictifs de la fibrose hépatique sévère dans une population de patients obèses et candidats à une chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie.

Les objectifs secondaires étaient la construction d'un nouveau score non-invasif, prédictif de la fibrose hépatique sévère et sa comparaison aux scores existants.



## **2. PATIENTS ET METHODES**

### **2.1 Patients**

Entre avril 2005 et février 2012, les patients pris en charge dans le service de Chirurgie Digestive du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Picardie pour une sleeve gastrectomie ont été répertoriés, puis inclus rétrospectivement dans cette étude. Les critères d'inclusion étaient (i) la réalisation d'une chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie et (ii) la disponibilité d'une ponction biopsie hépatique. Les critères de non inclusion étaient la présence d'une maladie hépatique associée telle qu'une hépatite chronique B ou C, une hémochromatose génétique, une hépatite auto immune, une maladie de Wilson, un déficit en alpha 1 anti trypsine, et enfin la présence d'une cirrhose décompensée.

La chirurgie bariatrique était indiquée chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou un IMC  $35 \geq \text{kg/m}^2$  associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie (Stéato-hépatite non alcoolique du foie, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil, maladie ostéo articulaire invalidante). Les contre indications à la chirurgie étaient la présence d'une comorbidité psychiatrique sévère, un trouble du comportement alimentaire, une pathologie oeso-gastrique évolutive et une cardiopathie sévère. La ponction biopsie hépatique était réalisée par le chirurgien en per opératoire de manière systématique.

### **2.2 Recueil des données cliniques et biologiques**

Les variables cliniques recueillies étaient la consommation d'alcool, l'existence d'un diabète, l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'IMC au moment de l'intervention chirurgicale, le poids et l'IMC maximal et minimal, l'ancienneté du surpoids (durée d'exposition), le périmètre abdominal et le tour de hanche. Les variables biologiques comportaient les transaminases (ASAT et ALAT), la Gamma-Glutamyl Transférase (GGT), les phosphatases alcalines (PAL), la bilirubine totale et la bilirubine indirecte, le taux de prothrombine (TP), l'INR, le taux de plaquettes, les taux de triglycérides, de cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol, la glycémie et l'insulinémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, la ferritinémie, le coefficient de saturation de la transferrine, la capacité de fixation de la transferrine. Les

sérologies virales des hépatites B et C étaient recueillies, ainsi que les anticorps anti nucléaires, anti muscles lisses, anti mitochondries et anti LKM1.

### 2.3 Variables histologiques

Les résultats histologiques de la ponction biopsie hépatique étaient recueillis. La fibrose hépatique et l'activité inflammatoire étaient classées par le score METAVIR (A0 : absence d'inflammation ; A1 : activité minimale ; A2 : activité modérée ; A3 : activité sévère ; F0 : absence de fibrose ; F1 : fibrose portale sans septa ; F2 : fibrose portale avec quelques septa ; F3 fibrose portale avec des ponts sans cirrhose ; F4 cirrhose). La stéatose hépatique était classée en pourcentage.

### 2.4 Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel R. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart types et valeurs extrêmes, puis comparées par le test de student. Les variables qualitatives ont exprimées en pourcentage puis comparées par le test du khi-deux ( $\chi^2$ ). Les différentes corrélations ont été évaluées par un test de Pearson. Une analyse univariée puis multivariée par régression logistique ont été effectuées. Toutes les variables avec une valeur de p inférieure à 0,05 en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée.

La construction d'un nouveau score prédictif de la fibrose hépatique F3F4 a été réalisée avec la formule de régression, puis les scores ont été calculés pour chaque stade de fibrose de F0 à F4, comparés par Anova, puis présentés en box plot selon la fibrose. Le cut off optimal du nouveau score pour diagnostiquer une fibrose F3F4 a été déterminé à l'aide de la courbe ROC, avec le calcul de la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative, la valeur prédictive positive, l'accuracy et de l'aire sous la courbe (AUROC), avec l'intervalle de confiance à 95%. Les AUROC des tests connus ont été recalculés pour notre population, puis comparés à celle de notre nouveau score avec le test de Mann-Whitney.

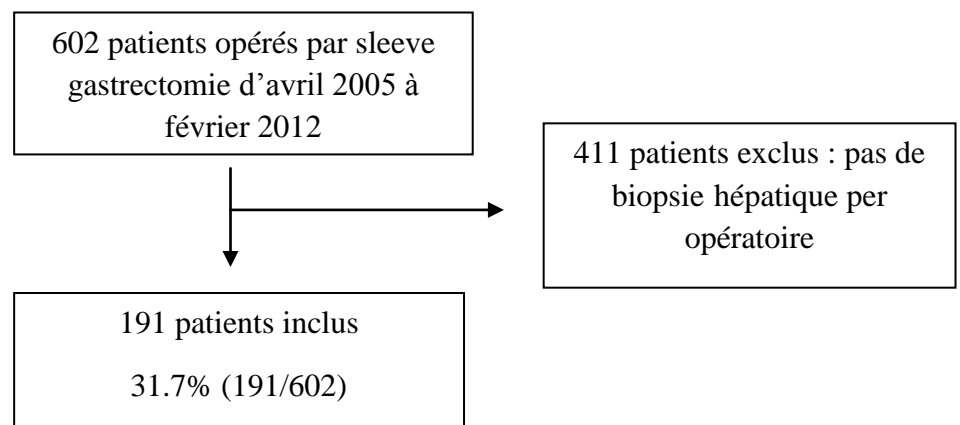
La valeur de la significativité statistique retenue était  $p < 0,05$ . L'étude a été menée en accord avec les recommandations d'Helsinki.

### 3. RESULTATS

#### 3.1 Caractéristiques des patients

L'étude s'est déroulée d'avril 2005 à février 2012 au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Picardie. Cent quatre vingt onze patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques ainsi que les résultats des scores prédictifs de fibrose (BARD score, FIB-4 score, fibrometer NAFLD) sont présentés dans le Tableau 1. L'âge moyen était de 43 ans, avec une prédominance féminine avec 141 patientes soit 74% de l'effectif. Les patients présentaient une obésité morbide avec un index de masse corporelle (IMC) moyen à 49.2 kg/m<sup>2</sup>, un poids moyen à 136,5 kg et un tour de taille moyen à 132,4 cm. La prévalence du diabète de type 2 était notable dans cette population avec 95 patients concernés (49,5%).

Sur le plan de l'histologie hépatique obtenue en per opératoire, 180 patients présentaient une stéatose  $\geq$  5% (94%), avec une stéatose moyenne à 24,4 %. L'activité inflammatoire était faible entre A0 à A1 dans 98% des cas (187/191). La fibrose hépatique était F0F1 dans 72,3% des cas (138/191), et F2 dans 21,4% des cas (41/191). Seuls 4 patients (2,1%) avaient une fibrose F4 et 8 patients (4.18%) avaient une fibrose F3.



**Figure 1** : flow chart

**Tableau 1** : caractéristiques de la population

<b>Caractéristiques</b> <b>(n=191)</b>	<b>Résultats</b>
Age (ans), moyenne [extrêmes]	43 [21-62]
Sexe M/F, n (%)	50 (26) / 141 (74)
Poids (kg)	136,5 [90-193]
Poids maximal (kg)	141,3 [101-200]
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	49,2 [33,2-69,9]
IMC maximal (kg/m <sup>2</sup> )	50,5 [40-75]
Périmètre abdominal (cm)	132,4 [99-171]
Tour de hanche (cm)	133,7 [105-175]
Durée d'exposition, BMI >30 kg/m <sup>2</sup> (ans)	18,2 [3-40]
Diabète type II, n (%)	95 (49,5)
Consommation excessive d'alcool	0
ASAT (UI/L)	38,88 [8-197]
ALAT (UI/L)	48,79 [10-427]
PAL (UI/L)	73,83 [14-210]
GGT (UI/L)	57,31 [9-401]
Bilirubine totale (µmol/L)	8,69 [2-46]
Bilirubine indirecte (µmol/L)	5,51 [0-17]
INR	1,04 [1-1,26]
Plaquettes (G/L)	261,71 [43-535]
Triglycérides (g/L)	1,71 [0,41-4,69]
Cholestérol total (g/L)	1,91 [1,12-3,01]

HDL-cholestérol (g/L)	0,47 [0,24-1,07]
LDL-cholestérol (g/L)	1,14 [0,45-2,48]
Rapport LDL-cholestérol/cholestérol total (%)	59,54 [39,7-79,4]
Glycémie à jeun (g/L)	1,16 [0,5-8,17]
Insulinémie à jeun	25,36 [1,5-117,4]
Hémoglobine glyquée (%)	6,43 [4,9-13,1]
Urée (mmol/L)	5,42 [2,4-10,3]
Ferritine (µg/L)	213,88 [9-1298]
CST (%)	24,12 [6,4-61,6]
CTF (µmol/L)	57,17 [2,21-80]
Score METAVIR, n (%) A0	92 (48,17)
A1	95 (49,73)
A2	4 (2,09)
A3	0 (0)
F0	51 (26,7)
F1	87 (45,55)
F2	41 (21,47)
F3	8 (4,18)
F4	4 (2,09)
Stéatose macrovacuolaire (%)	24,41 [0-90]
Stéatose ≥ 5%, n (%)	180 (94,24)
BARD Score	2,48 [1-4]
FIB 4 Score	0,98 [0,21-4,57]
Fibrometer NAFLD	20,91 [16,88-25,25]

### 3.2 Comparaison de deux groupes de patients selon la fibrose hépatique F0F1F2 vs F3F4

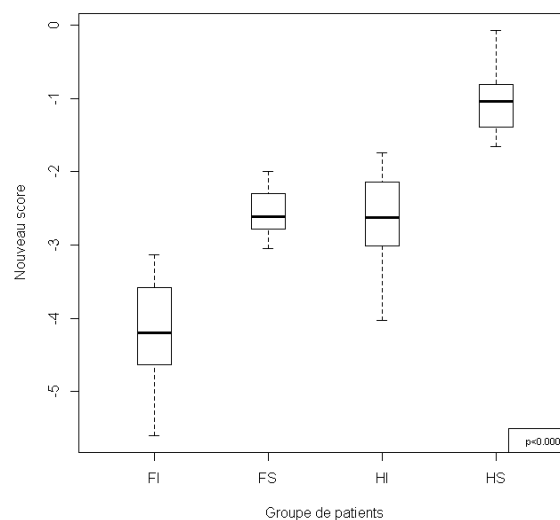
La population de l'étude a été divisée en 2 groupes selon la présence d'une fibrose hépatique sévère F3F4 versus une fibrose inférieure F0F1F2, puis comparés par une analyse univariée (Tableau 2). Seuls l'âge et le sexe masculin étaient associés de façon significative à la présence d'une fibrose F3F4, avec respectivement un odd ratio à 1,10 [IC95% : 1,02-1,17] ( $p=0,0083$ ) et 4,26 [IC95% : 1,29-14,11] ( $p=0,0176$ ). En analyse multivariée, seuls l'âge et le sexe masculin étaient significativement associés à la présence d'une fibrose hépatique  $F \geq 3$  avec respectivement un odd ratio à 1,09 [IC95% : 1,02-1,17] ( $p = 0,0107$ ) et 4,07 [IC95% : 1,18-13,97] ( $p=0,0257$ ).

Le cut off optimal pour l'âge était de 50 ans pour une sensibilité et une spécificité de 0,67 [0,59 ; 0,74].

Cette association est montrée par la Figure 2, où les hommes de plus de 50 ans ont le score le plus élevé, et les femmes de moins de 50 ans ont le score le plus faible. La prévalence la plus importante de fibrose hépatique F3F4 se trouve parmi le groupe des hommes de plus de 50 ans. Dans ce groupe, 5 patients (31%) ont une fibrose  $\geq F3$ . La prévalence la plus faible de fibrose sévère se trouve parmi le groupe des femmes de moins de 50 ans. Dans ce groupe 93 patients (98%) ont une fibrose  $\leq F3$ .

**Figure 2** : Comparaison du score pour 4 groupes d'âge.

(FI=femmes de moins de 50 ans ; FS=femmes de plus de 50 ans ; HI=hommes de moins de 50 ans ; HS=hommes de plus de 50 ans).



	<b>Fibrose F0F1F2 (n=179)</b>	<b>Fibrose F3F4 (n=12)</b>	<b>p</b>
Age (ans)	43	52	<b>0.0083</b>
Sexe (H vs. F)	43/137	7/5	<b>0.0176</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	49	47.8	0.4776
Périmètre abdominal (cm)	131.9	139.5	0.1510
Tour hanche (cm)	133.5	137	0.4479
Durée d'exposition (IMC>30 kg/m <sup>2</sup> ) (ans)	18.1	19.5	0.5710
ASAT (UI/L)	35.8	36.4	0.9543
ALAT (UI/L)	49	46.8	0.9543
PAL(UI/L)	42	70	0.6347
GGT (UI/L)	55.9	72.2	0.3762
Bilirubine totale (µmol/L)	8.85	6.625	0.2862
INR	1.04	1.03	0.3217
Plaquettes (G/L) <sup>2</sup>	265	233	0.4196
Triglycérides (g/L)	1.68	2.1	0.1139
Cholestérol Total (g/L)	1.91	1.93	0.9034
Diabète type 2 (oui vs. non)	86/92	8/4	0.2277
Glycémie (g/L)	1.16	1.19	0.8787
HbA1c (%)	6.38	6.9	0.2623
Urée (mmol/L)	5.38	6.2	0.1377
Stéatose (%)	23.95	31.8	0.1809
Ferritine (µg/L)	211.36	249.2	0.7179
Surcharge fer (oui vs non)	12/166	2/10	0.1844

**Tableau 2** : Comparaison F0F1F2 versus F3F4 (analyse univariée)

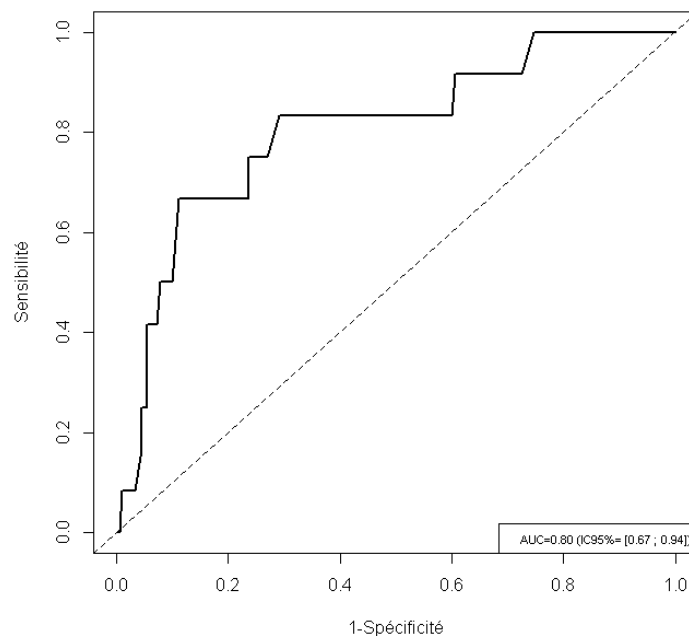
### 3.3 Construction d'un nouveau score de prédiction de la fibrose hépatique F3F4

Le nouveau score a été construit avec les deux facteurs indépendamment associés à la fibrose sévère, que sont l'âge et le sexe.

$$\text{Score} = -7.46 + 0.0882 * \text{Age} + 1.40 * \text{Sexe}$$

(avec Sexe=1 pour les hommes et Sexe=0 pour les femmes). Pour ce score, le cut off optimal pour le diagnostic de F3F4 est de -2,61 avec une sensibilité de 75% [IC95% : 0,43-0,95] et une spécificité de 74% [IC95% : 0,67-0,80], une valeur prédictive négative de 98 % [IC95% : 0,94-0,99], et une valeur prédictive positive de 16 % [IC95% : 0,08-0,29], accuracy à 74% [IC95% : 0,67-0,80], et une AUROC est à 0,80 [IC95% : 0,67-0,94], Figure 3.

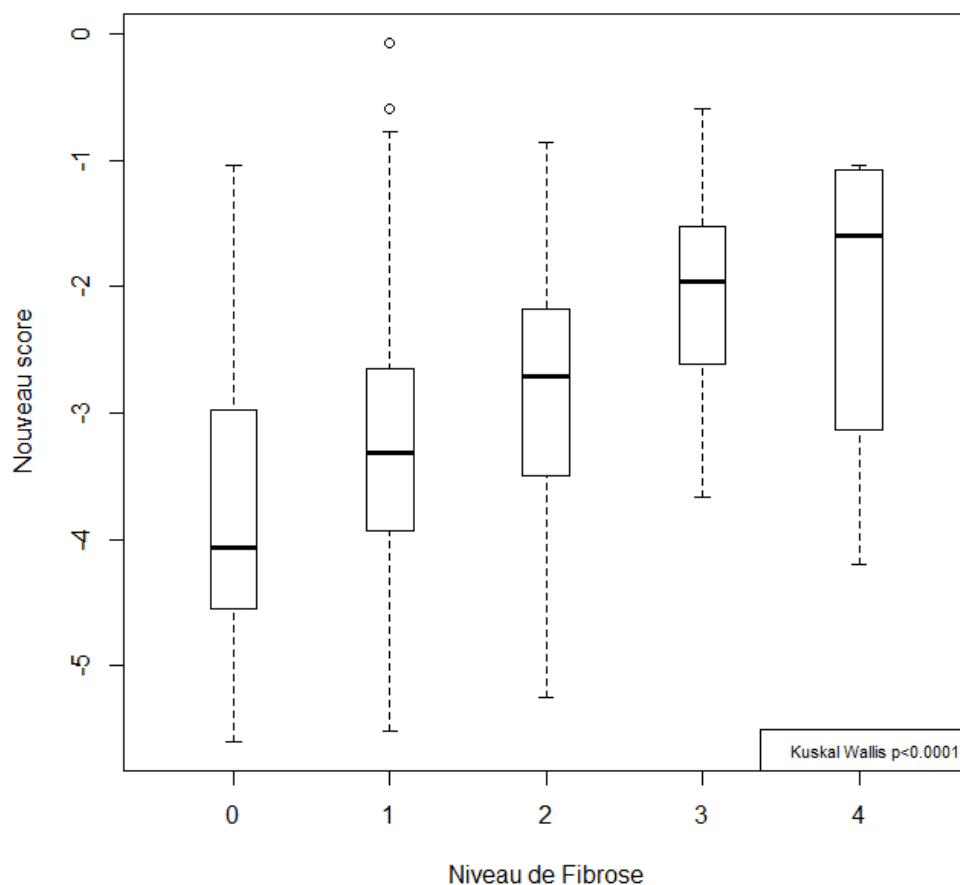
**Figure 3 :** Courbe ROC pour le nouveau score





La Figure 4 montre les box plots du nouveau score selon les niveaux de fibrose F0, F1, F2, F3 et F4. Les médianes du score étaient de -4.07 pour F0, -3.31 pour F1, -2.71 pour F2, -1.95 pour F3 et -1.60 pour F4 ( $p < 0.0001$ ). Dans le groupe des patients avec une fibrose F0F1F2, le score moyen était à -3,35. 25.8% ( $n=46/178$ ) des patients avaient un score supérieur à -2,61. Dans le groupe des patients avec une fibrose F3F4, le score moyen était à -2.07. 25% ( $n=3/12$ ) des patients avaient un score inférieur à -2,61.

**Figure 4 :** box plots du nouveau score selon la fibrose F0, F1, F2, F3 et F4 ( $p < 0.0001$ )



### 3.4 Comparaison du nouveau score aux scores existants

Par rapport à l'AUROC du nouveau score à 0,80 [IC95% :0,67-0,94], l'AUROC pour le score Bard était à 0,65 [IC95% : 0,32-0,97] (p=0,29), l'AUROC pour le score Fib-4 était à 0,71 [IC95% : 0,43-1,00] (p=0,39), et l'AUROC pour le Fibrometer NALFD était à 0,75 [IC95% : 0,51-0,98 ] (p=0,40) (Mann-Whitney test).

## 4. DISCUSSION

Le spectre des lésions hépatiques chez les patients porteurs d'une maladie stéatosique non alcoolique du foie est large, allant de la stéatose simple, au pronostic bénin, à la stéatohépatite non alcoolique du foie (NASH) pouvant évoluer vers une fibrose puis une cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [3]. Dans une étude longitudinale récente, seule la fibrose hépatique était significativement associée à une altération de la survie globale et de la survie sans transplantation à 20 ans, ainsi qu'à une fréquence plus élevée d'évènements hépatiques [26]. A l'inverse, ni l'intensité de la stéatose, ni la ballonnisation hépatocytaire, ni l'inflammation portale, et ni l'intensité de la NASH n'influençaient la survie à long terme en analyse multivariée. Le diagnostic de la fibrose hépatique est donc une priorité absolue dans la prise en charge des patients ayant une NAFLD, qui permettrait en présence d'une fibrose sévère F3 et surtout F4 d'instaurer des mesures préventives sur le dépistage de l'hypertension portale et celui du carcinome hépatocellulaire. De surcroît, la présence d'une fibrose sévère a un impact pronostique sur la survenue de la morbidité post opératoire après la chirurgie bariatrique [10].

Dans notre cohorte de patients obèses, L'âge moyen, le sexe ratio et les prévalences de la stéatose et de la stéato-hépatite sont comparables aux données de la littérature notamment dans la méta analyse de Machado et al. retrouvant 91% de stéatose et 37 % de stéato-hépatite [27]. La prévalence de la fibrose sévère F3 et F4 est faible avec seulement 6,3% des patients, comparables aux séries de la littérature [4], sauf pour les 2 études ayant permis la construction du NAFLD fibrosis score et du BARD score avec respectivement 51% et 30% de fibrose sévère [21 ;22]. Cependant, notre série est la seule réalisée chez des patients candidats à une chirurgie bariatrique, ce qui explique un poids moyen très élevé à 136,5 kg, un périmètre abdominal moyen à 132,4 cm, ainsi qu'un IMC moyen le plus élevé à 49,2 kg/m<sup>2</sup> de la littérature, et une biopsie hépatique réalisée en per opératoire.

Les deux facteurs associés à la fibrose sévère F3 et F4 étaient le sexe et l'âge. Ces données sont comparables à celles obtenues dans d'autres études qui ont montré une association entre le sexe masculin et le risque de NAFLD et de NASH [4]. L'âge est un paramètre très souvent associé à la fibrose dans d'autres scores non invasifs (NAFLD fibrosis score, Fib-4 score, Fibrometer NAFLD, Hepascore) [28], avec un cut off à 50 ans dans notre série, proche de ceux utilisés par ailleurs. Le sexe est par contre moins fréquemment incorporé aux autres scores tels que Hepascore [29]. Dans notre étude, le sexe est un critère

dont l'influence sur la survenue de la fibrose est de 4 fois supérieure à celle de l'âge. En combinant ces deux paramètres indépendants, les hommes âgés de plus de 50 ans avaient le score le plus élevé, et les femmes âgées de moins de 50 ans avaient le score le plus faible. Nos analyses univariées et multivariées n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative de la fibrose sévère avec les paramètres biologiques du foie, ni avec les paramètres liés au syndrome métabolique, cliniques ou biologiques. La durée de l'exposition au risque représenté par le surpoids  $>30 \text{ kg/m}^2$ , en moyenne de 18 ans dans cette série, n'apparaît pas comme un facteur prédictif de la sévérité de la fibrose. Contrairement aux autres hépatopathies chroniques comme les cirrhoses virales C ou alcooliques où plusieurs études ont démontré que la durée de l'infection ou de l'exposition à l'alcool était un facteur prédictif de cirrhose [30 ;31]. Cependant la durée d'exposition du surpoids est aussi un facteur confondant, liée à l'âge. De plus, il existe probablement un biais de mémorisation, les patients ne se souvenant pas forcément de l'âge exact de début du surpoids.

Un nouveau score pour le dépistage non invasif de la Fibrose sévère F3 et F4 chez les patients obèses a été construit avec ces deux paramètres indépendants, l'Age et le Sexe (dénommé « Fib-AS score »). Le score Fib-AS était significativement différent lorsqu'il était calculé pour chaque stade de fibrose hépatique, atteignant le plus haut niveau pour F3 et F4. Avec un score supérieur à -2,61, le diagnostic d'une fibrose F3F4 était retenu avec une sensibilité à 75% et une spécificité à 74% et une AUROC à 0,80 (IC95% = 0,67-0,94). Avec une valeur inférieure à -2,61, la fibrose sévère F3F4 pouvait être exclue avec une valeur prédictive négative de 98%. Ces performances diagnostiques sont comparables à celles décrites pour le ratio AST/ALT, APRI, BARD score, Fib-4 score, NAFLD fibrosis score, le Fibrotest, et le Fibrometer NAFLD, en particulier pour l'accuracy à 74% et le niveau de VPN [28]. Le score Fib-AS n'était pas supérieur au BARD score, au Fib-4 score et au Fibrometer NAFLD en comparaison directe dans notre étude. Son avantage est cependant d'être facile à calculer, ne nécessitant pas de biologie, et un accès libre.

L'alternative non-invasive aux tests biologiques simples ou composites est l'élastométrie hépatique, avec le Fibroscan, l'Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), le Shear Wave Elastography ou encore l'élastométrie par IRM, considérée comme la référence, mais est peu accessible. Le Fibroscan est la technique d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore la plus validée [32]. Cependant toutes les études ont été réalisées dans des populations ayant une NAFLD avec un IMC moyen maximum à  $30 \text{ kg/m}^2$ , ce qui est nettement inférieur à la situation des patients en chirurgie bariatrique comme dans notre série. Par ailleurs, il est

bien connu que le taux d'échec de mesure du Fibroscan est 4,6 % en population générale, mais qu'il peut atteindre 88% d'échec pour des IMC > 40kg/m<sup>2</sup> [33]. Avec une sonde adaptée au surpoids (Sonde XL), le taux d'échec est de 4,9% en cas d'IMC >40kg/m<sup>2</sup> versus 59% avec la sonde classique M, mais les niveaux d'élasticité hépatique diagnostique de la fibrose sont sensiblement plus bas avec la sonde XL par rapport à la sonde M [34]. Les données pour utiliser le Fibroscan chez des patients candidats à une chirurgie bariatrique sont encore insuffisantes. Enfin la combinaison d'un test biologique avec une technique d'élastométrie hépatique a démontré son intérêt chez les patients atteints de NAFLD avec la possibilité de réduire de 50 à 60 % le recours à la biopsie hépatique [35].

Notre étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective ce qui implique des biais, dans le recueil des données cliniques, biologiques et histologiques. Ces résultats doivent bénéficier d'une validation interne, puis externe indépendante.

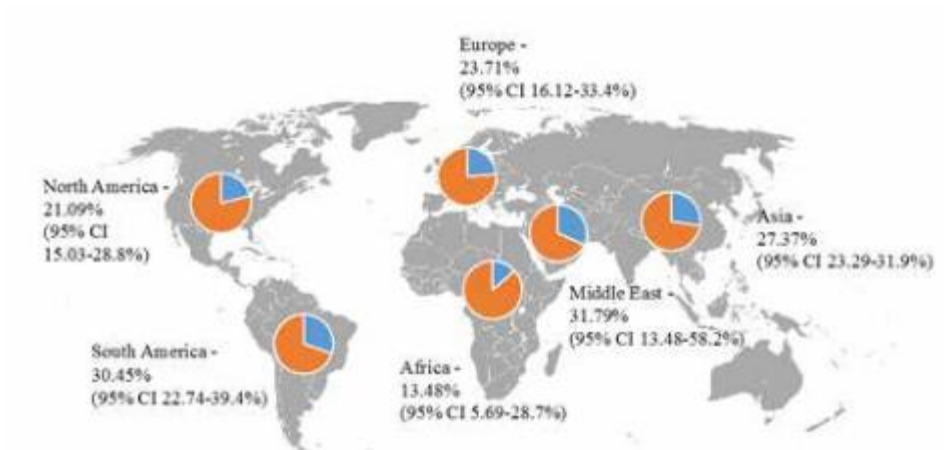
De plus les chirurgiens effectuaient une biopsie hépatique uniquement en présence d'aspect macroscopiquement anormal du foie, ce qui implique un biais de sélection. Malgré ce biais les prévalences de stéatose et de fibrose sévère ne sont cependant pas différentes de celles retrouvées dans les autres études.

## 5. CONCLUSION

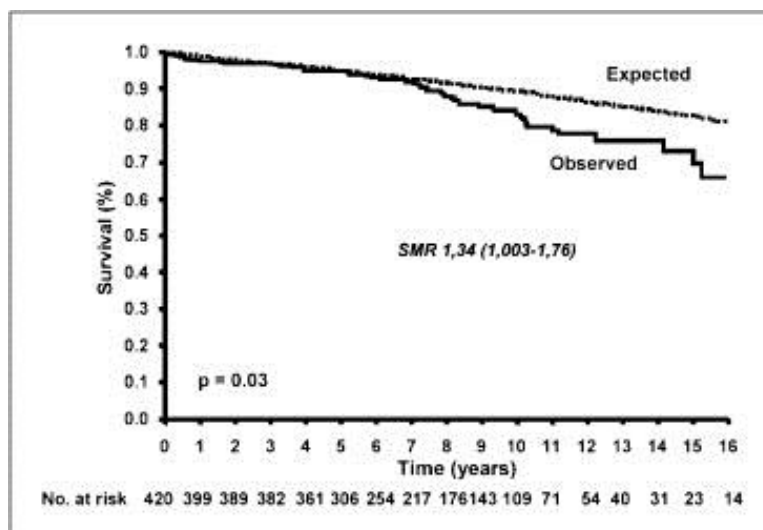
En conclusion, notre étude démontre que l'âge et le sexe sont des facteurs de risque de fibrose hépatique sévère F3 et F4 chez les patients obèses et candidats à une chirurgie bariatrique. La construction du score Fib-AS permet de prédire la fibrose sévère avec une bonne valeur prédictive négative.

## 6. ANNEXES

**Annexe 1** : prévalence globale estimée de la NAFLD (d'après Younossi et al [36])



**Annexe 2** : survie globale des patients ayant une NASH (D'après Adams et al [37])

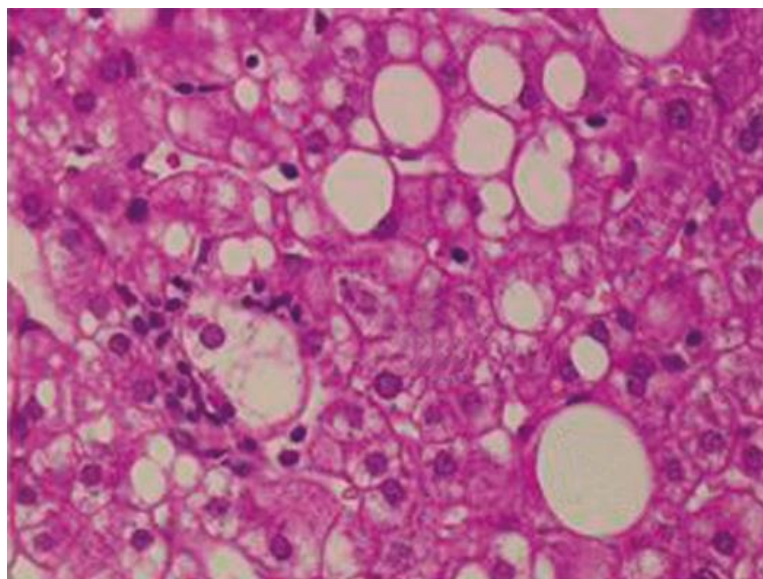


### Annexe 3: définition du syndrome métabolique (d'après Ansel et al [38])

OMS	EGIR	NCEP-ATPIII (modifiée en 2004 par l'AHA)	IDF
Insulino-sensibilité : clamp < Q1 ou GAJ $\geq 110$ mg/dl ou HGPO (2h) $\geq 140$ mg/dl + 2 autres critères (parmi les 4 suivants)	Insulino-sensibilité à jeun $\geq Q4$ + 2 autres critères (parmi les 4 suivants)	$\geq 3$ critères parmi les 5 suivants	Tour de taille élevé : $\geq 94$ cm (H) $\geq 80$ cm (F) + 2 autres critères (parmi les 4 suivants)
	GAJ $\geq 110$ mg/dl (à l'exclusion du diabète)	GAJ $\geq 100$ mg/dl	GAJ $\geq 100$ mg/dl
TG $\geq 150$ mg/dl et/ou HDL-C : $\leq 35$ mg/dl (H) $\leq 40$ mg/dl (F)	TG $\geq 180$ mg/dl et/ou HDL-C $< 40$ mg/dl	TG $\geq 150$ mg/dl HDL-C : $< 40$ mg/dl (H) $< 50$ mg/dl (F) et/ou traitement de l'hypoHDLémie	TG $\geq 150$ mg/dl HDL-C : $\leq 40$ mg/dl (H) $\leq 50$ mg/dl (F) et/ou traitement de l'hypoHDLémie
PA $\geq 140/90$ mmHg	PA $\geq 140/90$ mmHg et/ou traitement anti-HTA	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement anti-HTA	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement anti-HTA
Taille/hanche : $> 0,90$ (H) $> 0,85$ (F) et/ou IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> microalbuminurie $> 20$ mg/min ou albumine/créatinine urinaire : $\geq 30$ mg/g	Tour de taille : $\geq 94$ cm (H) $\geq 80$ cm (F)	Tour de taille : $\geq 102$ cm (H) $\geq 88$ cm (F)	

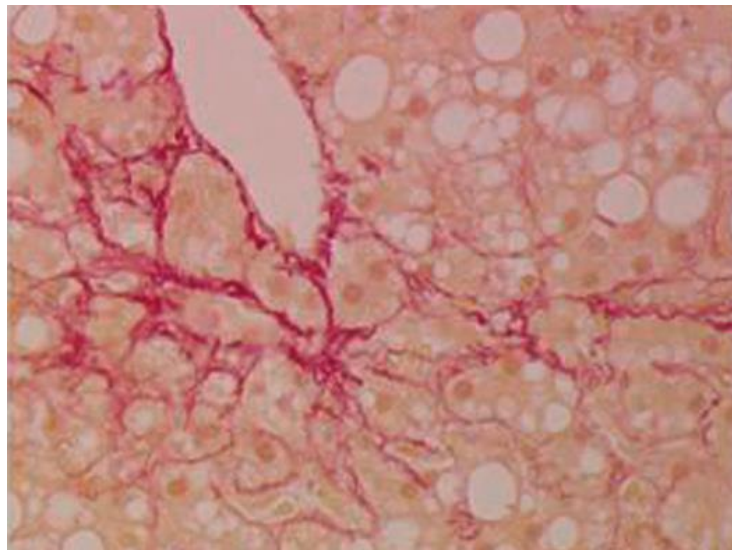
OMS : Organisation mondiale de la santé ; EGIR : Groupe européen pour l'étude de résistance à l'insuline ; NCEP/ATPIII : National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III ; AHA : American Heart Association ; IDF : International Diabetes Federation ; GAJ : glycémie à jeun ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; TG : triglycéridémie ; HDL-C : *high density lipoprotein-high density lipoprotein*-cholestérol ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle.

### Annexe 4 : lésions de stéatose et de ballonnisation hépatocytaires (d'après Lemoine et al [39])





**Annexe 5** : fibrose périsinusoidale (d'après Lemoine et al [39])



**Annexe 6** : score Metavir

**SCORE METAVIR**

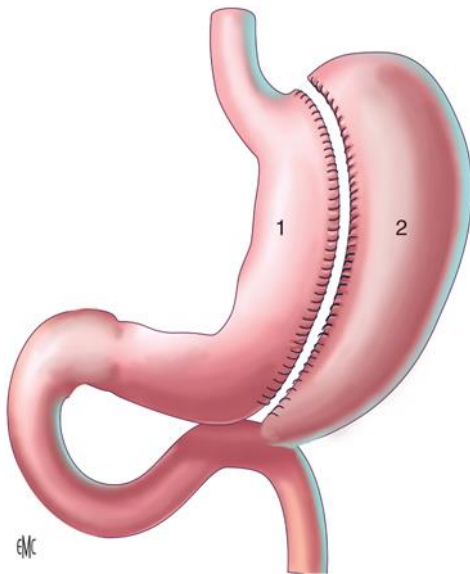
**Score A (activité)**

- Absente	A0
- Minime	A1
- Modérée	A2
- Sévère	A3

**Score F (fibrose)**

- Absence de fibrose	F0
- Fibrose portale stellaire sans septa	F1
- Fibrose portale avec rares septa	F2
- Nombreux septa sans cirrhose	F3
- Cirrhose	F4

**Annexe 7** : Sleeve gastrectomy (d'après Moszkowicz et al[40])



Gastrectomie longitudinale (sleeve ). 1. Manchon gastrique ; 2. estomac réséqué.

**Annexe 8** : indication de chirurgie bariatrique (d'après Fried et al [41])

IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup>
IMC 35-40 kg/m <sup>2</sup> ET des co-morbidités pour lesquelles la perte de poids induite chirurgicalement devrait améliorer les pathologies telles que les troubles métaboliques, les maladies cardio-respiratoires, les atteintes articulaires évoluées, les problèmes psychologiques liés à l'obésité, etc. (niveaux de preuve A, B et D)

**Annexe 9** : formules du fibrometer NAFLD, BARD, FIB4 (d'après (28))

FibrometerNAFLD :

$0.4184 \text{ glucose (mmol/L)} + 0.0701 \text{ ASAT (UI/L)} + 0.0008 \text{ ferritine } (\mu\text{g/L}) - 0.0102 \text{ plaquettes (G/L)} - 0.0260 \text{ ALAT (UI/L)} + 0.0459 \text{ poids (Kg)} + 0.0842 \text{ âge (années)} + 11.6226$

cut off  $\leq 0.611$  VPN 90%

$\geq 0.715$  VPP 90%

BARD score :

AST/ALT ratio  $\geq 0.8$  – 2 points;

BMI  $\geq 28$  – 1 point;

diabete – 1 point

cut off  $< 2$  : VPN 96%

FIB 4 fibrosis score :

cut off  $\leq 1.30$  VPN : 90%

$\geq 2.67$  VPP : 80%

## 7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles MA, et al. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab* 2015; 41:55-61.
2. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy *Ann Intern Med* 2000;132 :112-7.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the american association for the study of liver disease, American college of gastroenterology, the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005-23
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review : the epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-85.
5. Agopian VG, Kladas FM, Hong JC, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Sur* 2012; 256: 624-33.
6. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149:367-78.
7. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49:80–6.
8. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370:2002–2013.
9. Lasailly G, Caiazzo R et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149:379–88.
10. Mosko JD, Nguyen GC, et al. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol hepatol* 2011; 9:897-901
11. Kleiner DE, Berk PD, Hsu JY, Courcoulas AP, Flum D, Khandelwal S, et al. Hepatic pathology among patients without known liver disease undergoing bariatric surgery: observations and a perspective from the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS) study. *Semin Liver Dis* 2014; 34:98-107.
12. Piccino F, Sagnelli E, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 53:165-73.
13. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39:239-44

14. Ratziu V, Charlotte F, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:1898-906.
15. Larson SP, Bowers SP, et al. Histopathological variability between the right and left lobes of the liver in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y-bypass. *Clin gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1329-32.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592-609.
17. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53:372-84.
18. Rousselet MC, Michalak S, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257-64.
19. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurements in non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51:455-562.
20. Schenzer NF, et al. Non invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; 51:433-45.
21. Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a non invasive system that identify liver fibrosis in patient with NAFLD; *Hepatology*. 2007; 45:846-54.
22. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, & Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring sytem for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57:1441-7.
23. Shah, A.G, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1104-12.
24. Cales P, et al. Comparison of blood test for liver fibrosis specific or not specific to NAFLD. *J Hepatol* 2009; 50:165-73.
25. Adams LA, et al. Complex non invasive fibrosis models are more accurate than simple models in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:1536-43.
26. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 389-97.
27. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 34:98-107.

28. Castera L, Vilgrain V, Angulo P, et al. Non invasive evaluation of NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2013; 10:666-75.
29. Huang Y, Adams LA, Joseph J. The Ability of Hepascore to Predict Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease: a Meta-analysis. *Liver Int* 2016; doi: 10.1111/liv.13116
30. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44 (1 Suppl):S19-24.
31. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38:257-65
32. Wong V.W et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51:442-8
33. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48:606-13
34. Durango E, Dietrich C, Seitz HK. Direct comparison of the FibroScan XL and M probes for assessment of liver fibrosis in obese and nonobese patients. *Hepat Med* 2013; 4:43-52
35. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, Mezzabotta L, Craxi A. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international*. DOI : 10.1111/liv.12584
36. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L. and Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 doi:10.1002/hep.28431)
37. 34. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., Sanderson S.O., Lindor K.D., Feldstein A., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study *Gastroenterology* 2005; 129 (1) : 113-121
38. Ansel B., Bastard J.-P., Bruckert E. Syndrome métabolique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-363-A-10, 2011
39. Lemoine M., Serfaty L. Foie métabolique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-040-B-20, 2011
40. D. Moszkowicz, K. Vychnevskaja, M. Bretault, C. Barsamian, A.-J. Naude, C. Carette, S. Czernichow, J.-L. Bouillot. Chirurgie de l'obésité morbide de l'adulte. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2015:1-10 [Article 10-506-H-30].)
41. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al; International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders--European Chapter (IFSO-EC) and European Association

for Study of Obesity (EASO). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2014; 24:42-55

## **Facteurs prédictifs de la fibrose hépatique sévère chez les patients obèses morbides opérés en chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie**

**Introduction :** Les patients obèses, candidats à une chirurgie bariatrique, sont souvent porteurs d'une stéatose hépatique ou d'une stéatohépatite non alcoolique du foie. La présence d'une fibrose hépatique a un impact pronostic sur la survie à long terme, et augmente la morbi-mortalité post opératoire. Le but de notre étude a été d'étudier les facteurs de risque de fibrose hépatique dans une population de patients opérés par sleeve gastrectomie.

**Matériels et méthodes :** Les données cliniques et biologiques ont été colligées rétrospectivement chez 191 patients obèses opérés par sleeve gastrectomie, avec une ponction-biopsie hépatique. Une analyse univariée et multivariée a été réalisée à la recherche de facteurs associés à la fibrose sévère. Un score composite non-invasif a été construit pour la prédiction de la fibrose F3F4. Une courbe ROC était tracée pour la détermination du meilleur cut off.

**Résultats :** De 2005 à 2012, 191 patients obèses ont été inclus. L'âge et le sexe étaient significativement associés à l'intensité de la fibrose F3F4 en analyse multivariée OR=1.10 IC 95% [IC95% :1,02-1,17] (p =0.008) et 4,26 [1,29-14,11] (p=0,017). Le score de **Fibrose** sévère construit sur l'Age et le Sexe comprenait : Fib-AS = -7.46+0.0882\*Age+1.40\*Sexe (Sexe=1 hommes ; Sexe=0 femmes), avec un cut off optimal de -2.61, AUROC 0,80 [0,67-0,94], sensibilité 75% [0,43-0,95], spécificité 74% [0,67-0,80].

**Conclusion :** L'âge et le sexe sont des facteurs de risque de fibrose hépatique sévère F3 et F4 chez les patients obèses et candidats à une chirurgie bariatrique. Le nouveau score Fib-AS permet de prédire la fibrose sévère avec une bonne spécificité, et une bonne valeur prédictive négative.

**Mots clés :** score Fib-AS, NAFLD, NASH, cirrhose, chirurgie bariatrique, sleeve gastrectomie, test non-invasif de fibrose.

### **Predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery by sleeve gastrectomy**

**Introduction:** Obese patients who are candidates for bariatric surgery, are often carriers of hepatic steatosis or nonalcoholic steatohepatitis. The presence of liver fibrosis has an impact on the long-term survival, and increases postoperative morbidity and mortality. The aim of our study was to investigate the risk factors of liver fibrosis in a population of patients operated by sleeve gastrectomy.

**Materials and Methods:** Clinical and laboratory data were collected retrospectively in 191 obese patients undergoing sleeve gastrectomy, with a liver biopsy. Univariate and multivariate analysis were performed to search for factors associated with severe fibrosis. A non-invasive composite score was constructed for prediction of severe fibrosis F3F4. An ROC curve was plotted in order to determine the best cut off.

**Results:** From 2005 to 2012, 191 obese patients were included. Age and sex were significantly associated with the intensity of the F3F4 fibrosis in multivariate analysis OR = 1.10 95% CI [95% CI: 1.02 to 1.17] (p = 0.008) and 4.26 [1 ,29-14.11] (p = 0.017). Severe fibrosis score constructed on the Age and Gender included: Fib-AS = -7.46 + 1.40 + 0.0882 \* Age \* Sex (Sex = 1 men, Sex = 0 women), with an optimal cutoff of -2.61, AUROC 0.80 [CI 95% 0.67-0.94], sensitivity 75% [CI 95% 0.43-0.95], specificity 74% [CI 95% 0.67-0.80].

**Conclusion:** Age and sex are risk factors for severe liver fibrosis F3 and F4 in obese patients candidates for bariatric surgery. The new AS-Fib score predicts severe fibrosis with a good specificity, and good negative predictive value.

**Key words :** score Fib-AS, NAFLD, NASH, cirrhosis, bariatric surgery, sleeve gastrectomie, noninvasive fibrosis scoring systems.