



Sleeve gastrectomie et œsophage de Barrett : résultats à long terme d'une étude multicentrique franco-italienne

Lionel Sebastianelli

► To cite this version:

Lionel Sebastianelli. Sleeve gastrectomie et œsophage de Barrett : résultats à long terme d'une étude multicentrique franco-italienne. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02337867

HAL Id: dumas-02337867

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02337867>

Submitted on 29 Oct 2019

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.

Sleeve gastrectomie et œsophage de Barrett : résultats à long terme d'une étude multicentrique franco-italienne

Article original

***Systematic endoscopy five years after sleeve gastrectomy results in a high rate of Barrett's
esophagus : results of a multicenter study.***

THÈSE

Présentée et soutenue à la faculté de Médecine de Nice

Le 19 octobre 2018

Par

SEBASTIANELLI Lionel

Né le 01/09/1988 à Marseille

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine (Diplôme d'État)

Président du Jury : Professeur BAQUE Patrick

Directeur de Thèse : Professeur IANNELLI Antonio

Membres du Jury : Professeur ROBERT Maud

Docteur TURRIN Nicolas

Docteur VANBIERVLIET Geoffroy



Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyens

Pédagogie
Recherche
Etudiants

Pr ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA Jean
M JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AMIEL Jean Urologie (52.04)
- M. BAQUÉ Patrick Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
- M. BERNARDIN Gilles Réanimation Médicale (48.02)
- M. BOILEAU Pascal Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
- M. DARCOURT Jacques Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
- M. ESNAULT Vincent Néphrologie (52-03)
- M. FENICHEL Patrick Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
- M. FUZIBET Jean-Gabriel Médecine Interne (53.01)
- M. GILSON Éric Biologie Cellulaire (44.03)
- M. GUGENHEIM Jean Chirurgie Digestive (52.02)
- M. HASSEN KHODJA Reda Chirurgie Vasculaire (51.04)
- M. HÉBUTERNE Xavier Nutrition (44.04)
- M. HOFMAN Paul Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
- Mme ICHAI Carole Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
- M. LACOUR Jean-Philippe Dermato-Vénéréologie (50.03)
- M. LEFTHERIOTIS Geogres Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
- M. MARQUETTE Charles-Hugo Pneumologie (51.01)
- M. MARTY Pierre Parasitologie et Mycologie (45.02)
- M. MICHIELS Jean-François Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
- M. MOUROUX Jérôme Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
- Mme PAQUIS Véronique Génétique (47.04)
- M. PAQUIS Philippe Neurochirurgie (49.02)
- M. QUATREHOMME Gérald Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
- M. RAUCOULES-AIMÉ Marc Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
- M. ROBERT Philippe Psychiatrie d'Adultes (49.03)
- M. SANTINI Joseph O.R.L. (55.01)
- M. THYSS Antoine Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
- M. TRAN Albert Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence Pédiopsychiatrie (49.04)

M. BARRANGER Emmanuel Gynécologie Obstétrique (54.03)

M. BÉRARD Étienne Pédiatrie (54.01)

Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence Cancérologie – Génétique (47.02)

M. BONGAIN André Gynécologie-Obstétrique (54.03)

Mme BREUIL Véronique Rhumatologie (50.01)

M. CASTILLO Laurent O.R.L. (55.01)

M. CHEVALLIER Patrick Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

M. DE PERETTI Fernand Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)

M. DRICI Milou-Daniel Pharmacologie Clinique (48.03)

M. FERRARI Émile Cardiologie (51.02)

M. FERRERO Jean-Marc Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

M. FONTAINE Denys Neurochirurgie (49.02)

M. GIBELIN Pierre Cardiologie (51.02)

M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

M. LEVRAUT Jacques Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)

M. LONJON Michel Neurochirurgie (49.02)

M. MOUNIER Nicolas Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

M. PADOVANI Bernard Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

M. PICHE Thierry Gastro-entérologie (52.01)

M. PRADIER Christian Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)

Mme RAYNAUD Dominique Hématologie (47.01)

M. ROSENTHAL Éric Médecine Interne (53.01)

M. SCHNEIDER Stéphane Nutrition (44.04)

M. STACCINI Pascal Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)

M. THOMAS Pierre Neurologie (49.01)

M. TROJANI Christophe Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. ANTY Rodolphe Gastro-entérologie (52.01)

M. BAHADORAN Philippe Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BAILLIF Stéphanie Ophtalmologie (55.02)

Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)

M. BENIZRI Emmanuel Chirurgie Générale (53.02)

M. BENOIT Michel Psychiatrie (49.03)

M. BOZEC Alexandre ORL- Cancérologie (47.02)

M. BREAUD Jean Chirurgie Infantile (54.02)

M. CHEVALIER Nicolas Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Mme CHINETTI Giulia Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)

M. CLUZEAU Thomas Hématologie (47.01)

M. DELLAMONICA Jean réanimation médicale (48.02)

M. DELOTTE Jérôme Gynécologie-obstétrique (54.03)

M. FOURNIER Jean-Paul Thérapeutique (48.04)

Mlle GIORDANENGO Valérie Bactériologie-Virologie (45.01)

Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)

M. GUÉRIN Olivier Gériatrie (48.04)

M. IANNELLI Antonio Chirurgie Digestive (52.02)

M. ILIE Marius Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M JEAN BAPTISTE Elixène Chirurgie vasculaire (51.04)

M. PASSERON Thierry Dermato-Vénéréologie (50.03)

M. ROGER Pierre-Marie Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)

M. ROHRLICH Pierre Pédiatrie (54.01)

M. ROUX Christian rhumatologie (50.01)

M. RUIMY Raymond Bactériologie-virologie (45.01)

Mme SACCONI Sabrina Neurologie (49.01)

M. SADOUL Jean-Louis Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

- M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
- M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
- Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
- M. BRONSARD Nicolas Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
- Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
- M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
- M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
- M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
- M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
- M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
- Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
- M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
- Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
- Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
- Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
- Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
- M. MONTAUDIE Henri Dermatologie (50.03)
- Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
- M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
- Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
- M. SAVOLDELLI Charles Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
- Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
- M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
- M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc M. GÉRARD Jean-Pierre
 M. BALAS Daniel M. GILLET Jean-Yves
 M. BATT Michel M. GRELLIER Patrick
 M. BLAIVE Bruno M. GRIMAUD Dominique
 M. BOQUET Patrice M. HARTE Michel
 M. BOURGEON André M. JOURDAN Jacques
 M. BOUTTÉ Patrick M. LAMBERT Jean-Claude
 M. BRUNETON Jean-Noël M. LAZDUNSKI Michel
 Mme BUSSIERE Françoise M. LEFEBVRE Jean-Claude
 M. CAMOUS Jean-Pierre M. LE FICHOUX Yves
 M. CANIVET Bertrand Mme LEBRETON Elisabeth
 M. CASSUTO Jill-patrice M. LOUBIERE Robert
 M. CHATEL Marcel M. MARIANI Roger
 M. COUSSEMENT Alain M. MASSEYEFF René
 Mme CRENESSE Dominique M. MATTEI Mathieu
 M. DARCOURT Guy M. MOUIEL Jean
 M. DELLAMONICA Pierre Mme MYQUEL Martine
 M. DELMONT Jean M. ORTONNE Jean-Paul
 M. DEMARD François M. PRINGUEY Dominique
 M. DESNUELLE Claude M. SAUTRON Jean Baptiste
 M. DOLISI Claude M. SCHNEIDER Maurice
 Mme EULLER-ZIEGLER Liana M. TOUBOL Jacques
 M . FRANCO Alain M. TRAN Dinh Khiem
 M. FREYCHET Pierre M VAN OBBERGHEN Emmanuel
 M. GASTAUD Pierre M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques M. GIUDICELLI Jean

M. BASTERIS Bernard M. MAGNÉ Jacques

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie Mme MEMRAN Nadine

Mme DONZEAU Michèle M. MENGUAL Raymond

M. EMILIOZZI Roméo M. PHILIP Patrick

M. FRANKEN Philippe M. POIRÉE Jean-Claude

M. GASTAUD Marcel

Mme ROURE Marie-Claire



REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Professeur Patrick BAQUE, tout d'abord je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury mais également pour votre désir constant d'améliorer les conditions étudiantes malgré les barrières qui peuvent se dresser devant vous, la faculté de médecine de Nice a de la chance de vous avoir comme Doyen.

Professeur Antonio IANNELLI, mon directeur de thèse mais pas que... L'enseignement que tu prodigues sans compter, autant sur le plan chirurgical que scientifique font de toi un Professeur de chirurgie très respecté et pour moi un de mes mentors. Ta disponibilité depuis le début de ce travail m'a permis de concrétiser cette thèse avec un article à la clé malgré la distance qui nous séparait depuis un an. Je t'en remercie énormément et j'espère que notre collaboration dans un futur très proche sera tout aussi fructueuse. Je suis fier de travailler avec toi à partir de novembre.

Professeur Maud ROBERT, je suis honoré de vous voir siéger dans mon jury malgré le trajet que vous avez dû faire ! En effet, vous êtes une des référentes en chirurgie bariatrique à Lyon et je suis fier que vous ayez soutenu ce projet de thèse. Votre collaboration à ce travail et vos conseils ont été très précieux pour moi.

Docteur Nicolas TURRIN, je tiens à te remercier pour ton enseignement durant mes six mois à l'hôpital Saint-Joseph à Marseille. Tu es l'exemple même que l'apprentissage de la chirurgie peut se faire dans une bonne ambiance et dans un climat de confiance. Ton ouverture d'esprit m'a impressionné : « montre-moi comment vous faites les sleeve à Nice, je te regarde », « pas de soucis, reconvoque mes malades pour ta thèse » ...Ta présence dans ce jury était la suite logique pour moi.

Docteur Geoffroy VANBIERVLIET, merci d'avoir apporté ton expertise d'endoscopiste de renom dans ce jury et tout le long de ma thèse. Tu n'as pas du tout hésité à soutenir ce projet dès que nous t'en avons parlé et à rajouter des patients rapidement en endoscopie pour nous arranger, je t'en suis très reconnaissant et je suis content de savoir que nous allons pouvoir travailler ensemble à partir de novembre.

TABLE DES MATIÈRES

• Abréviations.....	p12
• Introduction.....	p13
• Patients et Méthode.....	p15
• Résultats.....	p18
• Discussion.....	p23
• Conclusion.....	p26
• Annexes.....	p27
• <i>Article Original</i>	p32
• <i>Bibliographie</i>	p42
• <i>Figures and tables</i>	p45
• Serment d'Hippocrate.....	p51

ABRÉVIATIONS

Déviati   standard (ds)

Gastri   by pass en Y (GBP  )

Indice de masse corporelle (IMC)

Intervalle de confiance 95 % (IC95%)

Inhibiteurs de pompe    protons (IPP)

Non significatif (ns)

  sophage de Barrett (OB)

Reflux Gastro   sophagien (RGO)

Sleeve gastrectomie (SG)

INTRODUCTION

Quelques chiffres

Selon les chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé, le nombre de cas d'obésité a triplé depuis 1975. En 2016, plus de 1.9 milliards d'adultes (39%) étaient en surpoids et 650 millions (13%) étaient obèses. Concernant les mineurs, 340 millions d'enfants de 5 à 18 ans étaient en surpoids ou obèses et 41 millions de moins de 5 ans. Souvent considérée comme un problème de santé publique des «pays riches», l'obésité affecte également les pays en voie de développement. En Afrique le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a augmenté de 50 % depuis 2000 et près de la moitié des enfants obèses de moins de 5 ans vivaient en Asie en 2016(1).

De façon parallèle, la chirurgie bariatrique est en expansion constante depuis quelques années avec un nombre d'interventions par an ayant quadruplé entre 2005 et 2014 (47084 patients opérés en 2014). Parmi celles-ci le nombre de Sleeve Gastrectomies (SG) a également connu un grand essor puisqu'il représentait 60,7 % des procédures en 2014 en France et c'est également la technique la plus pratiquée à travers le monde (2,3).

Obésité, reflux gastro œsophagien (RGO) et œsophage de Barrett (OB)

L'obésité favorise le RGO notamment en augmentant la pression intra-abdominale (4,5) et certaines études montrent que plus d'un patient obèse sur deux souffre de cette pathologie (6). La fréquence et la durée d'exposition au RGO ainsi que la présence d'une hernie hiatale sont associées à une plus grande incidence d'(OB).

Pour rappel, l'OB correspond au remplacement de la muqueuse œsophagienne malpighienne normale par une muqueuse glandulaire. Cette métaplasie est liée au RGO. L'exposition acido-peptique est en effet le facteur étiologique principal mais non exclusif car les sécrétions biliaires et le reflux entéro-gastrique sont eux aussi responsables du développement de l'OB et de ses complications (7).

Ainsi, la métaplasie, définissant l'OB, est une muqueuse au sein de laquelle se succèdent des modifications cellulaires ainsi que des mutations de l'ADN responsables de l'apparition de la dysplasie pouvant elle-même évoluer secondairement vers l'adénocarcinome œsophagien (8).

C'est cette séquence métaplasie-dysplasie-cancer, caractéristique de l'évolution maligne de l'OB, qui a conduit à une classification du degré dysplasique (9). Elle distingue quatre stades : absence de dysplasie, aspect indéterminé pour la dysplasie, dysplasie de bas grade (DBG) et dysplasie de haut grade (DHG).

Le diagnostic d'OB repose sur l'association simultanée d'un aspect endoscopique évocateur et de la présence d'un épithélium glandulaire sur les biopsies œsophagiennes. Celles-ci doivent également déterminer le stade cité ci-dessus.

La sévérité du reflux est plutôt liée à la longueur de l'OB sans être prédictive de son existence et il peut y avoir une discordance entre la clinique et les lésions endoscopiques. En effet certaines séries décrivent que 40 à 60 % des malades symptomatiques n'ont pas de lésion œsophagienne à l'endoscopie et, inversement, des équipes décrivent que seulement 20 % des malades ayant une œsophagite décrivent du pyrosis (10).

Sleeve gastrectomies et reflux gastro-œsophagien

Certains facteurs peuvent améliorer le RGO s'il existait auparavant comme la réduction de la pression abdominale, la réduction de la production acide, l'accélération de la vidange gastrique et la réduction du volume de l'estomac (11,12).

A contrario, d'autres mécanismes peuvent favoriser la survenue du RGO ou même une apparition de novo comme la diminution de la compliance gastrique avec une augmentation de la pression intra gastrique et des erreurs techniques telles que le rétrécissement trop important à la jonction verticale et horizontale de la SG, la persistance du fundus ou d'une hernie hiatale, la forme finale (en entonnoir) et le twist de la SG (13–15).

Il est maintenant admis pour la plupart des séries de la littérature que le RGO constitue une des complications principales à distance de la SG rendant les patients dépendants aux inhibiteurs de pompes à protons (IPP) et amenant parfois lors des cas de résistance aux IPP à des conversions en gatric by pass en Y (GBPY) (13,16,17).

Du fait de la durée souvent longue entre le début de l'exposition au RGO et l'apparition de lésions consécutives à celui-ci comme l'œsophagite ou l'OB, seules les études avec un suivi suffisamment prolongé peuvent les identifier tandis que les études plus courtes peuvent simplement statuer sur l'évolution de la symptomatologie de RGO.

Sleeve et œsophage de Barrett

Deux études récentes ont rapporté des prévalences importantes d'OB autour des 15 % après 5 à 10 ans de suivi après la SG (18,19). De façon intéressante, dans la série de Genco et al, 26,4% des patients atteints d'OB n'avaient pas de symptomatologie de RGO au moment du diagnostic.

La prévalence d'OB dans la population générale est décrite aux alentours de 1,6% dans une large série (20) donc il semble que l'association entre SG et OB soit forte pouvant justifier des contrôles endoscopiques systématiques à distance de l'intervention. Selon l'équipe de Genco et al, cette surveillance est d'autant plus justifiée du fait de l'absence de symptomatologie pour environ un quart des patients avec OB. Ces résultats ont justifié, pour certains centres, la politique de proposer à titre systématique des fibroscopies de contrôle chez tous les patients avec des SG de plus de 5 ans.

Le but de notre étude était donc d'évaluer la prévalence de l'OB ainsi que celle des symptômes de RGO, des signes endoscopiques d'œsophagite et de l'utilisation des IPP dans une série hétérogène de patients avec un recul d'au moins 5 ans après la SG, de façon multicentrique entre la France et l'Italie. Nous avons également voulu identifier des facteurs de risque associés à l'OB.

PATIENTS ET MÉTHODE

Nous avons contacté des centres experts en chirurgie bariatrique en France et en Italie en sélectionnant ceux qui avaient adopté la politique des fibroscopies de contrôle systématique 5 ans après la SG et qui collectaient leurs données de façon prospective tout en étant en accord avec les recommandations internationales de diagnostic d'OB (classification de Prague C & M) (22–24).

Pour être inclus dans l'étude, chaque centre devait collecter au moins 10 patients avec des données recueillies de manière prospective entre janvier 2017 et juillet 2018.

Critères d'inclusion :

- Une fibroscopie pré-opératoire ne montrant aucun signe d'OB avant la SG.
- Une consultation au moins 5 ans après la SG recueillant des informations ciblées à savoir la présence de symptômes de RGO, l'utilisation d'IPP, le poids actuel.

- Une nouvelle fibroscopie réalisée au moins 5 ans après la SG dans le but de rechercher des lésions d'OB en accord avec les recommandations internationales (classification de Prague C & M) (21–23)
- Un consentement signé des patients concernant la réalisation de la fibroscopie avec des informations détaillées sur les risques et bénéfices de celle-ci
- Des biopsies endoscopiques en cas d'anomalies macroscopiques en accord avec les recommandations internationales concernant le diagnostic d'OB (23)

Critères d'exclusion

- Patients dont la SG était une conversion d'une autre technique de chirurgie bariatrique
- Absence d'endoscopie avant la SG
- Œsophage de Barrett avant la SG
- Une conversion de la SG dans un autre technique ou une réfection de la SG

Cinq centres respectant ces critères et acceptant de participer à l'étude ont au final été inclus dont trois en France (Lyon, Marseille et Nice) et deux en Italie (Naples et Padoue).

L'investigateur principal de chaque centre devait remplir une base de données standardisée avec les caractéristiques préopératoires : âge, genre, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), symptomatologie de RGO, utilisation d'IPP, présence d'une œsophagite. Au bout de minimum 5 ans, les mêmes données étaient collectées, en rajoutant la perte de poids totale et d'excès de poids après chirurgie, la consommation d'alcool ou de tabac et la présence d'OB. Toutes les données ont été anonymisées et insérées dans une base commune après avoir obtenu au préalable les autorisations pour l'exploitation de cette base (MR003 - R019; Numéro 2003095 - CNIL).

But de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'OB dans une série multicentrique de patients obèses opérés d'une SG il y a au moins 5 ans par des chirurgiens expérimentés dans des centres référents en chirurgie bariatrique en France et en Italie où la SG est pratiquée depuis des années. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer dans le même temps la prévalence des

symptômes de RGO, de l'utilisation d'IPP, de l'œsophagite en endoscopie et d'essayer d'identifier des facteurs de risque associés à l'apparition de l'OB.

Le critère de jugement principal était défini par les critères histologiques définissant la métaplasie de l'OB selon les recommandations récentes de la société anglaise de gastro-entérologie sur la prise des OB (23). En effet, selon ces mêmes recommandations les biopsies étaient pratiquées sur les zones suspectes d'OB après un protocole standardisé d'endoscopie transmis aux différents centres.

Le pourcentage de perte de poids totale était défini par la formule suivante : $((\text{poids avant chirurgie} - \text{poids à la réévaluation}) / \text{poids avant chirurgie}) \times 100$. La perte d'excès de poids était calculée avec un IMC idéal à 25Kg/m² $((\text{IMC post-op} / (\text{IMC pré-op} - \text{IMC idéal}) \times 100)$. L'échec de la SG était défini par un pourcentage insuffisant de perte d'excès de poids < 50 % à la réévaluation.

Le RGO clinique était défini par la présence d'un pyrosis ou de régurgitations. Cette symptomatologie était considérée comme mineure lorsque les signes étaient présents moins de deux fois par semaine ou ne nécessitaient pas d'IPP. Le RGO était classé comme « de novo » lorsque le patient était asymptomatique et qu'il n'avait pas de signe d'œsophagite au moment de l'intervention (24).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été présentées avec des moyennes et leur déviation standard tandis que les données qualitatives ont été exposées par des pourcentages de la population générale étudiée. Une analyse univariée a été réalisée grâce au test χ^2 de Pearson ou au test de Fisher pour les variables qualitatives et le test-t de Student a été utilisé pour les données quantitatives. Une analyse multivariée a ensuite été réalisée avec un modèle de régression en fonction de l'âge, du genre et des différences significatives au moment de l'intervention sur les caractéristiques de la population afin d'évaluer les paramètres associés à la prévalence de l'OB au moins 5 ans après la SG. Un taux significatif était défini par un $p < 0,05$ dans toutes nos analyses et elles ont été réalisées grâce au logiciel « SAS » (Statistical Analysis Software) Enterprise Guide version 5.1.

RÉSULTATS

Sur la période de janvier 2017 à juillet 2018, quatre-vingt-dix patients opérés d'une SG avec un suivi minimum de cinq ans ont été réévalués en consultation chirurgicale puis en endoscopie et ont donc été inclus dans l'étude de manière prospective après avoir recueilli leur consentement. La population était composée de 24 hommes et de 66 femmes avec au moment de la SG un âge moyen de 41 (ds +/-11) ans et un IMC moyen de 46 (+/-8) Kg/m². Le suivi moyen a été de 78 (+ 15) mois avec au moment de la réévaluation, un IMC de 34 (+/-8) Kg/m², un pourcentage de perte de poids totale de 25 (+/-12) % et une perte d'excès de poids de 58 (+/-27) % (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avant la SG et au moment du suivi

Caractéristiques	Préopératoires	Au moment du suivi	<i>p</i>
Patients (N)	90	90	-
Ratio homme/femme (%)	24 (27 %) / 66 (73 %)	-	-
Age moyen, ds	41 +/-11	48 +/-11	-
Suivi moyen (mois), ds	-	78 +/- 15	-
Poids moyen (Kg), ds	127 +/-24	94 +/-22	<0.0001
IMC moyen, ds	46 +/-8	34 +/-8	<0.0001
Perte de poids totale %, ds	-	25 % +/-12	-
Perte d'excès de poids %, ds	-	58 % +/-27	-
Œsophage de Barrett N (%)	0	17 (18.8 %)	-
RGO symptomatique N (%)	20 (22 %)	68 (76 %)	<0.0001
Patients sous IPP N (%)	20 (22 %)	46 (52 %)	<0.0001
Œsophagite N (%)	9 (10 %)	37 (41 %)	<0.0001

SG, Sleeve Gastrectomie; ds, Déviation Standard; N, Nombre de patients; IMC, Indice de Masse Corporelle; RGO, Reflux Gastro Œsophagien; IPP, Inhibiteurs de Pompes à Protons; ns, Non Significatif ($p > 0.05$). La perte d'excès de poids a été calculée avec un IMC idéal à 25 Kg/m²; la valeur de *p* a été calculée pour les valeurs quantitatives et qualitatives respectivement grâce au test de Student et Chi²

Au moment de l'intervention, les patients étaient comparables dans les 5 centres concernant l'utilisation des IPP et la présence d'œsophagite. Cependant, une différence significative a été mise en évidence sur la prévalence des symptômes de RGO (tableau 2a). Ceci peut s'expliquer du fait des habitudes de pratique et des indications retenues par les différents centres. En effet, certains d'entre eux ont adopté la politique de ne pas proposer de SG aux patients ayant une symptomatologie de RGO compte tenu du risque d'aggravation dans la plupart des cas (13,15).

Au moment du suivi, la seule différence significative mise en évidence entre les différents centres était la prévalence de l'œsophagite (tableau 2 b).

Concernant notre critère principal, la prévalence d'OB confirmée à l'histologie au moment du suivi dans cette série multicentrique a été de 18,8 % représentant donc 17 patients pour lesquels de la métaplasie gastrique remplaçant la muqueuse œsophagienne a été mise en évidence. De façon intéressante, la différence n'était pas significative entre les centres malgré la plus grande prévalence de RGO au moment de l'intervention dans certains d'entre eux (tableau 2b).

La plupart des patients atteints d'OB (16 sur 17 ; 94%) avaient une symptomatologie de RGO qui était modérée dans quatre cas (25%) avec moins de deux manifestations par semaine et sans utilisation d'IPP et quasi quotidienne ou dépendante des IPP dans les 75 % restants. *

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la consommation de tabac ou d'alcool et la prévalence de l'OB. A contrario, il a été mis en évidence en analyse univariée, une association significative entre l'échec de SG et la présence d'un OB. Cette corrélation a été confirmée après analyse multivariée, en appariant sur l'âge, le genre, la présence de RGO et la consommation d'IPP, avec un odd ratio OR = 6,7 [IC 95 % = 1,7 – 25,7] (tableau 3 et 4).

Tableau 2a : Données pré-opératoires par centre

	Centres de chirurgie bariatrique					
	Naples	Nice	Lyon	Marseille	Padoue	<i>p</i>
Patients N (%)	20	18	21	19	12	ns
Œsophage de Barrett à l'histologie N	0	0	0	0	0	na
RGO symptomatique N (%)	5 (25)	1 (6)	2 (10)	2 (11)	9 (75)*	<0.0001
Patients sous IPP N (%)	4 (20)	2 (11)	7 (33)	1 (5)	5 (41)	ns
Œsophagite N (%)	2 (10)	2 (11)	3 (14)	0	2 (17)	ns

IPP, Inhibiteurs de Pompes à Protons ; RGO, Reflux Gastro Œsophagien. ns, non significatif ($p > 0.05$); na, non applicable. Les valeurs de *p* ont été calculées grâce au test de Kruskal-Wallis ($p < 0.05$). * indique la valeur significativement différente des autres centres.

Tableau 2b : Données au moment du suivi par centre

	Centres de chirurgie bariatrique					
	Naples	Nice	Lyon	Marseille	Padoue	<i>p</i>
Patients N (%)	20	18	21	19	12	ns
Œsophage de Barrett à l'histologie N	1 (5)	5 (28)	5 (24)	5 (26)	1 (8)	ns
RGO symptomatique N (%)	15 (75)	14 (78)	14 (67)	14 (74)	11 (92)	ns
Patients sous IPP N (%)	9 (45)	8 (44)	12 (57)	8 (42)	6 (50)	ns
Œsophagite N (%)	12 (60)	10 (62)	5 (26)	4 (19)	6 (50)	0.01

IPP, Inhibiteurs de Pompes à Protons ; RGO, Reflux Gastro Œsophagien. ns, non significatif ($p > 0.05$); Les valeurs de *p* ont été calculées grâce au test de Kruskal-Wallis ($p < 0.05$).

Tableau 3 : Comparaison en sous-groupes en fonction de la présence ou pas d'un OB

	Pas d'œsophage de Barrett N= 71	Présence d'un œsophage de Barrett N= 17	p
RGO symptomatique N (%)	50 (70.5)	16 (94.1)	0.06
Patients sous IPP N (%)	38 (53.5)	7 (43.7)	0.50
Œsophagite N (%)	29 (40.8)	8 (47.1)	0.64
Échec de SG*	20 (29.0)	12 (70.6)	<0.01

IPP, Inhibiteurs de Pompes à Protons ; RGO, Reflux Gastro Œsophagien; L'échec de SG était défini par une perte d'excès de poids <50% au moment du suivi

Table 4 : Analyse multivariée pour identifier les facteurs de risque associés à l'OB

	Odd ratio	IC 95%	p
Échec de SG*	6.7	1.7-25.7	<0.01
Age de 30 à 39 (ref.18 à 29)	1.2	0.2-8.7	0.83
Age de 40 à 49 (ref.18 à 29)	1.6	0.2-11.8	0.76
Age > 50 (ref.18 à 29)	1.8	0.2-13.1	0.61
Femme (ref. homme)	1.1	0.3-4.8	0.88
RGO symptomatique	0.5	0.1-2.6	0.39
Oesophagite	1.7	0.5-6.2	0.39
Prise d'IPP	0.4	0.1-1.7	0.23

IPP, Inhibiteurs de Pompes à Protons ; RGO, Reflux Gastro Œsophagien; IC 95% Intervalle de Confiance 95%, ref. référence *L'échec de SG était défini par une perte d'excès de poids <50% au moment du suivi

La prévalence du RGO a également augmenté de manière significative entre la période préopératoire et au moment du suivi puisqu'elle est passée respectivement de 21 % à 76 % ($p < 0,01$) dont la moitié étant un RGO « de novo » (figure 1). La symptomatologie était mineure (< deux manifestations par semaines, sans utilisation d'IPP) dans 18 % des cas (12 patients) tandis que les symptômes étaient quasi quotidiens ou que les patients utilisaient des IPP au moins de façon occasionnelle dans le reste des cas c'est à dire chez 82 % des patients symptomatiques (56). Concernant les 20 patients (22%) symptomatiques en préopératoire, huit ont empiré leur RGO, neuf ont gardé la même symptomatologie et trois ont été améliorés par la chirurgie sur le plan du reflux (figure 1).

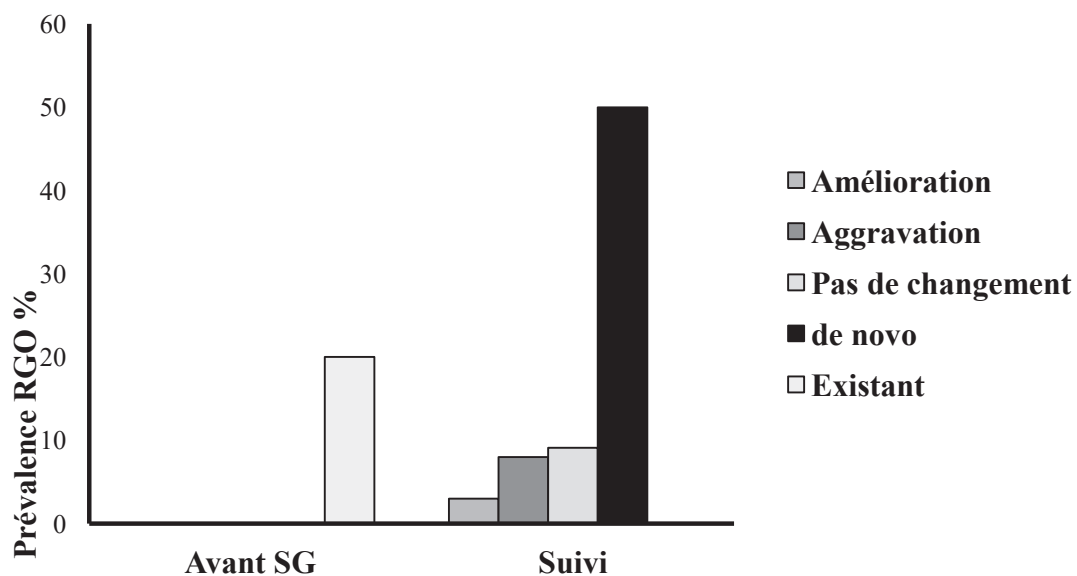


Figure 1 : Prévalence (%) des symptômes de RGO avant la SG et au moment du suivi moyen de 78 mois

De façon concomitante, la consommation d'IPP a augmenté de manière statistiquement significative en passant de 20 patients (22 %) en pré-opératoire à 46 (52 %) au moment du suivi ($p < 0,0001$). Il en est de même pour la prévalence de l'œsophagite avec 9 patients (10 %) avant la chirurgie contre 37 patients (41 %) lors de la réévaluation endoscopique au moins 5 ans après la SG avec une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$). Parmi ces 37 patients atteints d'œsophagite, 7 (19%) étaient asymptomatiques, 2 (5%) avaient une symptomatologie modérée de RGO et les 28 restants (76%) nécessitaient des IPP ou avaient des symptômes quasi quotidiens.

DISCUSSION

Cette étude multicentrique explorant la fréquence de l'OB cinq ans ou plus après SG confirme que cette procédure est suivie par un taux élevé de 18,8 % de transformation de la muqueuse squameuse œsophagienne par de la muqueuse métaplasique à l'histologie.

Notre but était de collecter les données de différents centres référents en chirurgie bariatrique afin d'éliminer un effet centre dû à la variabilité inter individuelle concernant la technique chirurgicale. En effet, certains chirurgiens peuvent plus ou moins pousser la dissection péri-hiatale et celle du fundus en laissant en place une quantité variable de cette partie de l'estomac sécrétant l'acide chlorhydrique. Il en est de même pour d'autres variations techniques telles que la quantité d'antra laissée en place, l'agrafage droit ou spiralé, la taille des bougies de calibration utilisées et tout autre détail technique pouvant influencer les résultats. Nos données ont montré que la différence de prévalence de l'OB entre les cinq centres n'était pas statistiquement significative indiquant de ce fait que l'apparition d'OB ne semblait pas liée aux éventuelles variations techniques.

Le RGO est la cause principale de développement de la métaplasie glandulaire sur le bas œsophage (25). De façon concordante, nous avons trouvé une forte association entre la prévalence d'OB et la symptomatologie de RGO puisque 94 % des patients atteints étaient symptomatiques. La littérature actuelle semble en accord sur le fait que la SG est pourvoyeuse de RGO sur le long terme du fait de différents mécanismes précédemment évoqués comme la diminution de la compliance gastrique, la persistance d'une trop grande quantité de fundus et augmentation de la pression intra gastrique (13). Compte tenu du nombre grandissant de SG réalisées chaque année dans le monde, il semble important d'instaurer un suivi sur le long terme compte tenu de ces résultats préoccupants afin de détecter précocement des lésions d'OB et de les prendre en charge de façon adaptée.

L'équipe de Genco et al a été la première à publier des résultats alarmants après des fibroscopies oeso-gastro-duodénales réalisées de manière systématique à distance des SG avec 17,2 % d'OB sur 110 patients pour un suivi moyen de 58 mois (18). Les auteurs ont également rapporté que 26,4 % des patients atteints d'OB n'avaient pas de symptomatologie de RGO. Dans leur série, le taux de migration de la ligne Z était de 73 % et l'incidence et la sévérité des œsophagites post-opératoires étaient également augmentées. Soricelli & al faisant parti de la même équipe que Genco ont confirmé en 2018 que 21 % des patients atteints d'OB étaient asymptomatiques (26). Ces résultats sont légèrement discordants avec les nôtres puisqu'un seul de nos patients atteints d'OB sur 18

n'avait aucun symptôme de RGO (6%). Cette différence peut s'expliquer par les différentes définitions du RGO symptomatique selon les études et par la prise d'IPP pouvant atténuer la symptomatologie. Cependant, de façon intéressante, les taux d'utilisation d'IPP au moment du suivi étaient assez proches puisque 57 % des patients dans l'étude de Genco en utilisaient contre 52 % dans notre série. Encore une fois, des différences de définitions pouvaient perturber ces résultats (nous considérons par exemple comme « utilisateurs d'IPP » également les prises ponctuelles). L'équipe de Felsenreich & al a également rapporté des résultats préoccupants avec des taux élevés d'OB à distance des SG avec cependant des faibles effectifs mais un long suivi. En effet, 15 % de leurs patients sur 43 étaient atteints d'OB après un suivi moyen de 10 ans, avec 45 % d'œsophagite dont seulement 37 % de patients symptomatiques (19). Les résultats de ces différentes séries indiquent que si une surveillance endoscopique systématique sur le long terme est instaurée pour les patients opérés de SG, elle devra concerner tous les patients et pas seulement ceux avec une symptomatologie de RGO.

La fréquence quotidienne des épisodes de RGO et sa durée d'évolution dans le temps sont positivement corrélées avec le risque de développer un OB alors que la sévérité des symptômes est plutôt corrélée à sa longueur (6). Dans notre étude avec un suivi moyen de 78 mois, allant de 60 à 132 mois, nous avons mis en évidence des OB chez 18,8 % des patients sans différence significative entre les cinq centres. Ces données suggèrent que si la politique de réaliser un suivi systématique endoscopique sur le long terme chez les patients opérés de SG est adoptée, un nombre conséquent d'OB risque d'être détecté et ce de façon indépendante aux variations techniques entre les différents centres. Le taux de transformation maligne de l'OB, défini donc par la métaplasie isolée, a été évalué entre 0,6 et 0,7 % par an par deux importantes méta-analyses (27,28). Ce même taux passe respectivement à 1,4 % et 6 % par an en cas de dysplasie de bas grade et de haut grade à l'histologie (18,29). Bien que l'évolution de l'OB vers la dysplasie puis vers la malignité soit lente, un suivi au long terme et une prise en charge adaptée doivent être proposés à ces patients.

Cependant, à l'heure actuelle il n'existe pas de recommandations spécifiques à la chirurgie bariatrique concernant la prise en charge de l'OB. Tandis que la SG se développe au niveau mondial depuis plus de 10 ans et même plus si l'on considère les switch duodénaux, l'apparition d'un adénocarcinome du bas œsophage consécutif à un OB reste une entité exceptionnelle et peu décrite dans la littérature (30,31). Ces données peuvent amener à différentes hypothèses mais non encore élucidées. Le processus de transformation maligne est possiblement différent dans les suites d'une

SG du fait que la qualité du RGO peut elle-même changer par rapport à celui d'un estomac entier en place, mais nous pouvons également évoquer le fait que les quelques patients ayant pu développer des adénocarcinomes du bas œsophage n'ont possiblement pas été publiés dans la littérature, ou encore que le suivi des différentes séries n'est encore pas assez long du fait de la durée d'évolution de l'OB. L'obésité est également un facteur de risque indépendant de cancer du bas œsophage et la perte de poids engendrée par la SG peut également expliquer le faible taux de cancer de l'œsophage décrit dans la littérature chez cette population de patients opérés (32).

L'ampleur du risque de transformation maligne de l'OB chez ces patients opérés de SG est donc mal connue et de ce fait le débat sur l'attitude à adopter reste encore ouvert. Une des politiques pourrait être de proposer une prise en charge similaire à la population générale après découverte d'un OB sans dysplasie selon les recommandations de la société française d'endoscopie digestive avec une nouvelle fibroscopie avec cartographie à deux, trois ou cinq ans en fonction de la longueur de l'OB (voir annexe). Une alternative plus radicale serait de proposer une conversion en gastric-bypass en Y (GBPY) afin de stopper le processus de reflux (33,34). En effet, le GBPY fonctionne comme un procédé anti reflux du fait de l'anatomie modifiée avec une anse alimentaire longue annulant le reflux biliaire et d'une petite poche gastrique diminuant également les sécrétions acides de l'estomac pouvant rentrer en contact avec l'œsophage (35). Même si en théorie, l'arrêt de l'exposition au reflux grâce au bypass est censé limiter l'évolution de l'OB, il semble difficile de ne plus surveiller ces patients de façon endoscopique (17). Cette indication est à retenir également pour soulager les patients très symptomatiques mais aussi pour compléter ou relancer la perte de poids chez ceux en échec de sleeve, d'autant plus que nous avons montré une corrélation entre la reprise pondérale et la prévalence d'OB. Une série récente montre un taux de régression de 42,9 % de l'OB chez une population obèse après réalisation d'une GBPY donc nous pouvons penser que ces mêmes GBPY réalisés dans les suites d'une SG pourraient également avoir un effet de régression de l'OB dans un certain nombre de cas (36). La conversion en GBPY semble donc une option séduisante chez la sous-catégorie de patients en échec de SG, avec une symptomatologie de RGO et d'autant plus avec un OB. Il a également été décrit des techniques de destruction endoscopique de l'OB couplées à la conversion en GPBY (37).

Les principaux points forts de notre étude sont tout d'abord son caractère multicentrique et franco-italien limitant ainsi l'impact de la variabilité des techniques inter-centres sur l'incidence du RGO post-opératoire et de l'OB, mais également le protocole standardisé d'endoscopie transmis à tous les

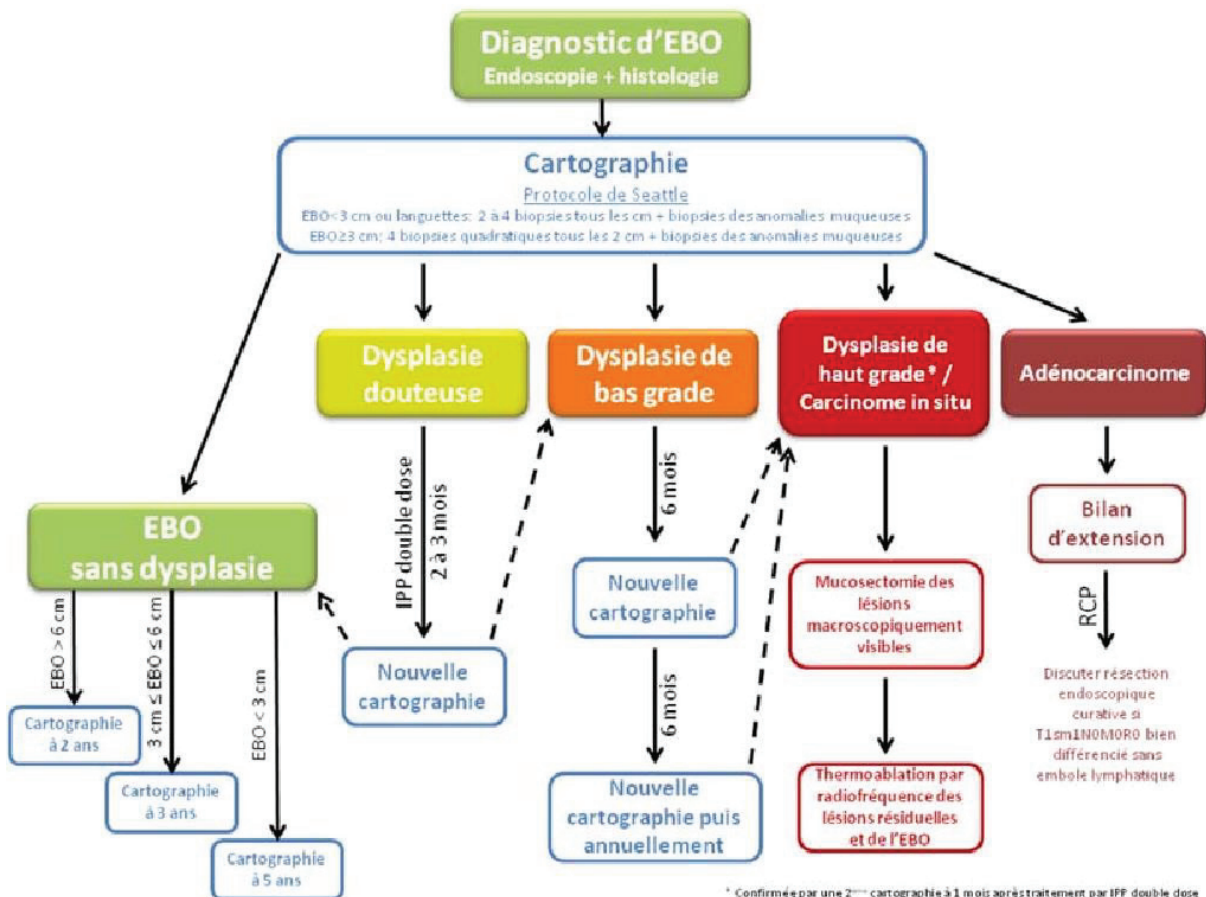
centres afin d'essayer d'uniformiser au maximum les données. Un autre point fort était que notre critère de jugement principal, c'est à dire la prévalence de l'OB au moment du suivi, était défini de façon histologique laissant place à moins de biais dus à l'expérience des endoscopistes. Cependant, nos principales limitations étaient représentées par l'analyse rétrospective des données préopératoires, ainsi que par la définition du RGO qui était basée seulement sur des critères cliniques sans utilisation de questionnaires pouvant permettre une analyse plus objective ou de méthodes plus invasives permettant également de confirmer la présence d'un RGO chronique telle qu'un Ph métrie et enfin par le nombre limité de patients par centre.

CONCLUSION

Cette étude multicentrique confirme les chiffres préoccupants des deux séries récentes publiées sur le sujet avec un taux de 18,8 % d'OB lorsque la politique de surveillance endoscopique systématique des patients opérés d'une SG après 5 ans est adoptée. Des investigations futures seront nécessaires pour confirmer ces données à plus grande échelle et pour établir des recommandations concernant la surveillance et la prise en charge de ces patients. La stratégie de surveillance systématique endoscopique de la population opérée par SG semble donc justifiée et d'autant plus chez les jeunes patients du fait d'une exposition longue à un éventuel RGO.

ANNEXES

Annexe 1 : Stratégie thérapeutique après découverte d'un EBO selon les recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive



Annexe 2 : comparaison de notre série avec la littérature récente : données pré-opératoires

Auteur / Année	Étude	Patients	Symptômes de RGO en pré-opératoire	Prise d'IPP pré-op	Hernie hiatale/ œsophagite pré-op	OB pré-op
<i>Genco & al</i> 2017	<i>Gastro-esophageal reflux disease and barrett's esophagus after laparoscopic sg : a possible, underestimated long-term complication</i>	110	37 pts (33,6%)	21 pts (19,1%)	16 / 27 pts (grade A, B or C)	0
<i>Felsenreich & al</i> 2017	<i>Reflux, sleeve dilation, and barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: long-term follow-up</i>	43	0	0	0	0
<i>Braghetto & al</i> 2016	<i>Prevalence of Barrett's Esophagus in Bariatric Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy</i>	231	0	0	0	0
<i>Sebastianelli & Al</i> 2018	<i>Systematic endoscopy five years after sleeve gastrectomy results in a high rate of Barrett's esophagus : results of a multicenter study.</i>	90	19 (21%)	20 (22%)	19 (21%) / 9 (10%)	0

Annexe 3: comparaison de notre série avec la littérature récente : données post-opératoires

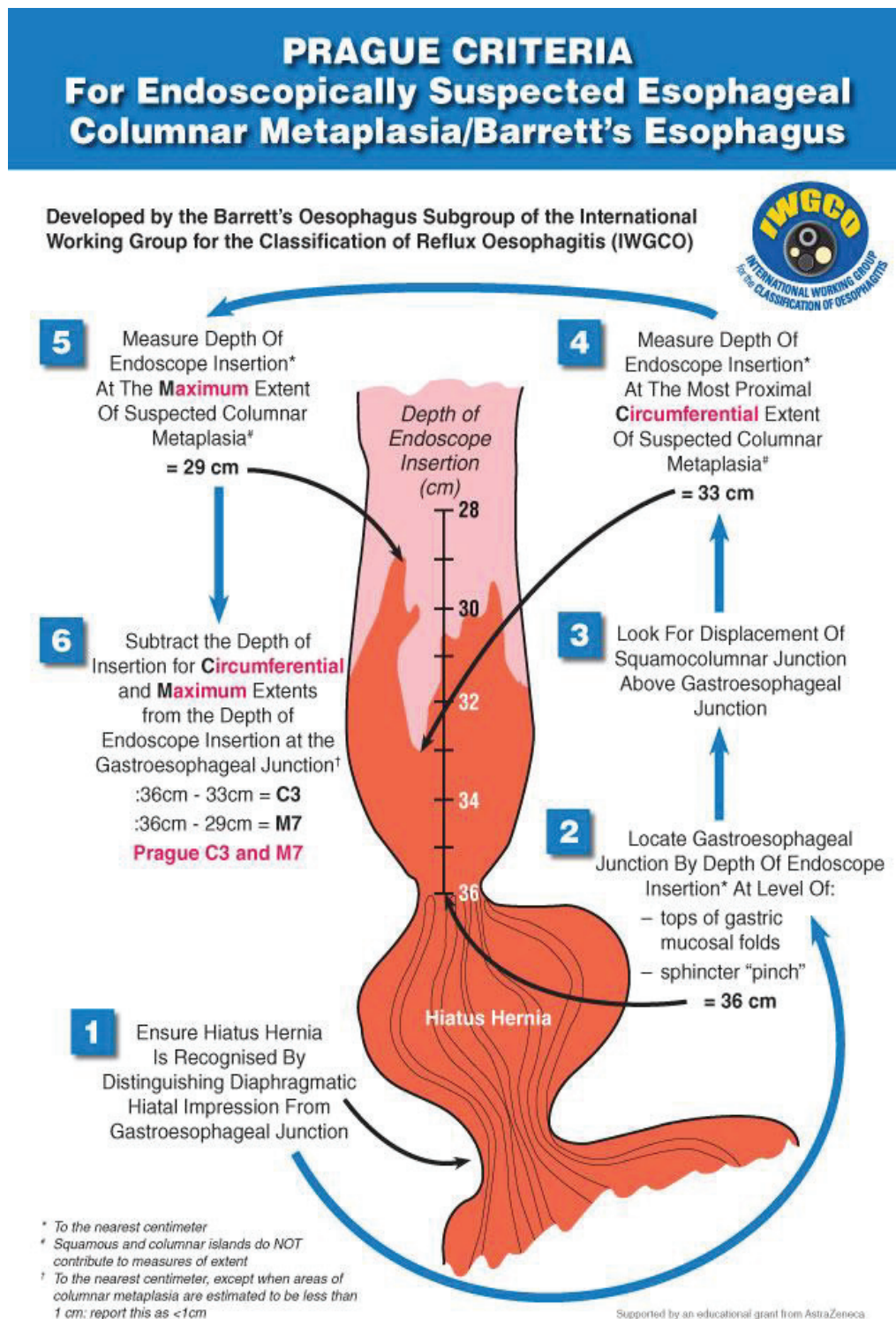
Auteur / Année	Suivi moyen	Patients	RGO post- op	IPP post- op	Hernie hiatale/œsophagite post-op	OB post-op
<i>Genco & al 2017</i>	58 mois	110	75 (68%) p<.0001	63 (57%) p<.0001	DM/110 (grade A, B, C or D) p<.0001	19 patients (17%) p<.0001
<i>Felsenreich & al 2017</i>	Plus de 10 ans	27 (33 dont patients convertis en GBPYP)	10 (37%) (+ 6 patients convertis en GBPYP du au RGO)	7 (26%)	<u>Seulement 20 FOGD</u> : 9(45%)/6 (30%)	3 /20 (15%)
<i>Braghetto & al 2016</i>	1 à 5 ans	231	57 (23%)	DM	DM/ 38 (15,5%)	3 (1,2%)
<i>Sebastianelli & al 2018</i>	78 mois	90	68 (76%)	47 (52%)	34 (38%) / 37 (41%)	17 (18,8%)

Annexe 4 : classification œsophagite

TABLEAU 4. ŒSOPHAGITE SELON LA CLASSIFICATION DE LOS ANGELES	
Classe	Définition
A	Au moins une lésion de la muqueuse ≤ 5 mm de long, ne dépassant pas les sommets des plis de la muqueuse
B	Au moins une lésion de la muqueuse > 5 mm de long, ne dépassant pas les sommets des plis de la muqueuse
C	Lésions de la muqueuse se prolongeant entre les sommets de ≥ 2 plis, mais touchant moins de 75 % de la circonférence de l'œsophage
D	Lésions de la muqueuse touchant 75 % ou plus de la circonférence de l'œsophage

D'après les données initialement publiées dans Can J Gastroenterol 2004;19(1):15-35.

Annexe 5 : classification de Prague pour l'OB



ARTICLE ORIGINAL**Systematic endoscopy five years after sleeve gastrectomy results in a high rate of Barrett's esophagus : results of a multicenter study.**

Lionel SEBASTIANELLI^{1,2}, MD, Marine BENOIS^{1,2}, MD, Geoffroy VANBIERVLIET^{1,2}, MD, PhD, Maude ROBERT⁴, Nicolas TURRIN⁵, MD, Emmanuel GIZARD⁵, MD, Mirto FOLETTO, MD,⁶ Marco BISELLO, MD,⁶ Alice ALBANESE, MD,⁶ Antonella SANTINICOLA⁷, MD, Paola IOVINO⁷, MD, Luigi ANGRISANI⁸, MD, Laurent TURCHI⁹, PhD, Luigi SCHIAVO¹⁰, PhD, and Antonio IANNELLI, MD, PhD^{1, 2, 3}.

¹ Université Côte d'Azur, Nice, France;

² Centre Hospitalier Universitaire de Nice - Digestive Surgery and Liver Transplantation Unit, Archet 2 Hospital, Nice, France;

³ Inserm, U1065, Team 8 "Hepatic complications of obesity";

⁴ Department of Digestive Surgery, Center of Bariatric Surgery, Hospital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

⁵ Department of Digestive Surgery, Center of Bariatric Surgery, Hospital Saint-Joseph, Marseille, France

⁶ Week Surgery, Bariatric Unit, Padova University Hospital, Padova, Italy.

⁷ Gastrointestinal Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, 84081 Salerno, Italy.

⁸ General And Endoscopic Surgery Unit, San Giovanni Bosco Hospital, Naples, Italy.

⁹ Inserm U1091 - CNRS UMR7277 - Institut de Biologie Valrose - Université Nice Sophia Antipolis, Nice, FRANCE

¹⁰ Department of Cardio-Thoracic and Respiratory Science, University of Campania "Luigi Vanvitelli," Naples, Italy; IX Division of General Surgery, Vascular Surgery, and Applied Biotechnology, Naples University Polyclinic, Naples, Italy.

Abstract

Background : Sleeve gastrectomy (SG) is currently the most performed bariatric procedure worldwide. Recent evidence has indicated an increased risk of Barrett's esophagus in the long-term after the SG.

Aim : To investigate the prevalence of Barrett's esophagus at histology, gastroesophageal reflux disease symptoms (GERD), and the use of PPI, in a series of patients issued from different bariatric centers with at least five years of follow-up after the SG.

Patients and methods : Five bariatric centers (three in France and two in Italy), who had had adopted the policy of offering a systematic endoscopy in search of Barrett's esophagus confirmed at histology according to British Society of Gastroenterology guidelines, accepted to participate in the present study. Each investigating center was asked to enter information on at least 10 consecutive patients who had had the systematic endoscopy in their center in a standardized database.

Results : Exhaustive information was gathered on 90 consecutive patients from the five bariatric centers. There were 66 women and 24 men with a mean age of 41 (sd+/-11) years, a mean follow-up of 78 (sd +/-15) months and a mean total body weight loss was 33 % (sd+/- 19). The prevalence of Barrett's esophagus at histology in the whole study population was 18,8 % with no significant difference among centers. Weight loss failure was significantly associated with Barrett's esophagus ($p<0.001$). The prevalence of GERD symptoms, endoscopic lesions of esophagitis and the use of PPIs increased from 21%, 10% and 22% before the SG to 76%, 40% and 52 % at the time of follow-up respectively ($p<0.05$).

Conclusions : This study confirms that the SG results in a high rate of Barrett's esophagus in the long-term and suggests the need to provide systematic endoscopy in these patients to rule out this condition.

Running title : Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy

Key-words: Barrett's esophagus, sleeve gastrectomy, GERD, metaplasia, columnar epithelium, endoscopy, adenocarcinoma.

Introduction

The sleeve gastrectomy (SG) is currently the most performed bariatric procedure worldwide (3) because of the several advantages that it has when compared to the other bariatrics procedures that include an intestinal bypass. Indeed, the absence of intestinal anastomoses not only renders the procedure technically smoother but also avoids all the complications linked to the intestinal bypass such as the marginal ulcer, increased rate of vitamins and minerals deficiencies, internal hernia and intestinal obstruction and leaves the whole intestinal tract amenable to the endoscopic exploration. Interestingly, a recent randomized trial has shown that the SG results in weight loss and comorbidities resolution and/or improvement that are not significantly different from those recorded after the Roux-en-Y gastric bypass (RYGP) (38). All these features account for the tremendous success that SG has encountered in the bariatric community in the last decade(39). However, besides all these favorable features the SG clearly results in an increased risk of gastro-esophageal reflux (GERD)as compared to other bariatric procedures (13). While GERD has a major impact on the quality of life of patients, it often responds to the use of proton pump inhibitors (PPIs) and only rarely requires conversion to the RYGP (16,17). However, severe GERD may have a major impact on patients' quality of life, making them permanently dependent upon PPI, and can lead to esophagitis, which can in turn give rise to Barrett's esophagus in particular if the duration and the degree of reflux symptoms is important (4). The latter is a potential factor for the development of esophageal carcinoma(40). As the process of leading to the occurrence of Barrett's esophagus takes years to develop, only studies with long-term follow up can identify new cases of Barrett's esophagus, while series with short term follow-up may indicate improvement or not in GERD symptoms(13) .

Recently two independent series have reported a high prevalence of Barrett's esophagus around 15 % at 5 and 10 years follow-up after the SG (19,20). Interestingly, the authors reported that the GERD was asymptomatic in 26,4% of patients presenting with a Barrett's esophagus. However, as the prevalence of Barrett's esophagus is around 1.6% in the general population (21) the association between SG and Barrett's esophagus seems to be strong enough to support systematic upper GI endoscopy beyond 5 years. Indeed, Genco *et al* strongly suggested that careful endoscopic surveillance should be undertaken regardless of the absence of reflux symptoms and of PPIs intake, as most patients were strictly asymptomatic in their series(19). Given the widespread diffusion of the SG worldwide and the high prevalence of Barrett's esophagus after 5 years of follow-up in both symptomatic and asymptomatic patients, the policy of offering a systematic upper GI endoscopy in

patients with a SG beyond 5 years to detect the presence of Barrett's esophagus has been recently adopted in some bariatric centers.

The aim of the present study was to investigate the prevalence of Barrett's esophagus, symptoms of GERD, esophagitis and use of PPI at 5 years or more after the SG in a heterogeneous series of patients who had had the SG in different bariatric centers in two countries, namely France and Italy.

Methods

Study design

We contacted a few referral centers for bariatric surgery in France and Italy and selected those who had adopted the policy of systematic endoscopy after SG to detect the occurrence of Barrett's esophagus and had collected prospective data through a standardized protocol of upper GI endoscopy according to international recommendations(22).

To be included in the present study centers had to have adopted the policy of systematic endoscopy in patients with more than five years follow-up after the SG, having prospectively collected patients' data including those selected for the present study on at least 10 consecutive patients between January 2017 and June 2018.

Inclusion criteria were:

- An upper GI endoscopy before the SG without evidence of Barrett's esophagus at the time of the SG;
- A minimum follow-up of 5 years after the SG including an upper GI endoscopy done with the scope of searching for the endoscopic anomalies of the Barrett's esophagus according to the international guidelines for the diagnosis of Barrett's esophagus : the Prague C & M criteria (22,23).
- Informed written consent to undergo the follow-up endoscopy with detailed information on the risks and benefits of the endoscopy with respect to the potential findings of Barrett's esophagus and the clinical implications of this condition.
- Endoscopic biopsies according to the international guidelines for the diagnosis of Barrett's esophagus in case of endoscopic anomalies detected during the endoscopy (22).

Exclusion criteria were:

- Patients with SG done as a conversional procedure from another bariatric procedure such as the gastric banding and vertical banded gastroplasty;
- No upper GI endoscopy before the SG;
- Barrett's esophagus before the SG;
- A second procedure after the SG such as the conversion to Roux-en-Y gastric bypass or duodenal switch;
- An upper GI endoscopy done not following the international guidelines for the diagnosis of Barrett's esophagus^(22,23).

Five bariatric centers in France (3 centers) and Italy (2 centers) that had adopted the policy of systematic endoscopy beyond 5 years of follow-up after the SG fulfilled the above mentioned inclusion criteria and accepted to include their data in the REFLEEVE study.

The main investigator of each center was given a database including the following data at baseline: age, gender, weight, height, BMI, GERD symptoms, PPI use, hiatal hernia and/or esophagitis at

endoscopy before SG. At 5 years or more after SG the same data as baseline and weight loss after surgery (%WL), smoking and alcohol habits and presence of Barrett's esophagus were also collected (22). Data were anonymized and pooled in a common database for which the authors had obtained previous authorization (CNIL R01).

The main objective of this study was to investigate the prevalence of the Barrett's esophagus in a multicentric series of morbidly obese patients undergoing the SG in the hands of experienced bariatric surgeons in different bariatric centers in two countries such as France and Italy where the SG is deeply implanted since ten years. The secondary objectives included the prevalence of GERD symptoms, the use of PPI and the endoscopic signs of esophagitis.

The Barrett's esophagus was defined on the basis of the endoscopic biopsies at histology according to the criteria of the British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus (22). Indeed, in case of endoscopic appearance of Barrett's esophagus according to the British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus biopsies for histology were done.

Total weight loss (%TWL) was calculated as follows: $((\text{weight before surgery} - \text{final weight}) / \text{weight before surgery}) \times 100$. Excess Body Weight loss (EBWL) was calculated with a 25kg/m^2 as ideal BMI

Weight loss failure (WLF) was defined as insufficient percentage of excess weight loss 2 years after surgery (< 50% of excess weight loss).

GERD was defined on the basis of the presence of typical heartburn symptoms and / or regurgitation as reported by patients at last follow-up and / or the presence of esophagitis at endoscopy (Los Angeles classification grade A was not as esophagitis) (25). GERD was considered as mild when reported less than two times a week and did not require PPIs. GERD was defined as “*de novo*” when no symptom of GERD had been recorded before the SG in concomitance with absence of endoscopic anomalies at baseline endoscopy.

Statistical Analysis

Quantitative variables are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Qualitative variables are presented as percentage and frequency of the entire study population.

Results

Ninety consecutive patients undergoing systematic endoscopy at least five years beyond the SG and fulfilling the inclusion criteria were included prospectively in the present study by the five investigating centers between January 2017 and June 2018. There were 24 men and 66 women with a mean age 41 (sd $\pm$ 11) years at the time of intervention and a mean BMI of 46 ($\pm$ 8) Kg/m². The mean follow-up was 78 (sd $\pm$ 15) months and at time of revaluation, the mean BMI was 34 (sd $\pm$ 8) Kg/m² with a TBWL (Total Body Weight Loss) of 25 (sd $\pm$ 12) % and a EBWL (Excess Body Weight Loss) of 58 (sd $\pm$ 27) % (table 1).

At baseline, patients in the five different bariatric centers were comparable with respect to PPIs use and endoscopic signs of esophagitis while GERD symptoms were significantly more reported in one center (Padua) (table 2 a). This is easily understandable according to the habits and the indications retained by the various centers. Indeed, some of them adopted the policy not to propose SG to the patients with GERD symptoms considering the current literature (2,4, 17-19). At the time of long-term follow-up, there was only a significant difference between the centers with the rate of esophagitis (table 2b).

Concerning our primary endpoint, the prevalence of Barrett’s esophagus confirmed at histology at the time of follow-up was 18,8% (p<0.01) in this multicentric series with 17 patients being diagnosed with metaplastic columnar mucosa replacing the esophageal squamous mucosa at histology. Interestingly, the prevalence of Barrett’s esophagus was not significantly different among the five

bariatric centers in spite of the biggest prevalence of RGO at the time of the intervention in some of them (table 2b). Most of patients with Barrett's esophagus (16 out of 17; 94%) also complained of GERD symptoms, which were mild in 4 cases (25%) and required systematic use of PPIs or with almost daily symptoms in 12 cases (75%). There was no significant correlation between smoking habits and the presence of Barrett's esophagus as no patient with this condition was a smoker. A significant association was found at univariate analysis between weight loss failure (EBWL < 50% at the follow-up) and the presence of Barrett's esophagus at histology at univariate analysis (table 3). After controlling for age, gender, GERD symptoms, esophagitis and IPPs, weight loss failure was still significantly associated with Barrett's esophagus at multivariate analysis, with an adjusted Odds Ratio OR=6.7 CI95% [1.7-25.7] (table 4).

The prevalence of GERD also increased significantly passing from 21 % before surgery to 76 % at the time of follow-up ($p<0.01$) with half of patients in this series complaining of *de novo* GERD (Figure 1). The latter was mild in 12 patients (18%), while symptoms were reported as daily or requiring PPI in the remaining 56 patients (82%). Among the 20 (21%) patients complaining of GERD before surgery eight worsened symptoms, nine reported stable symptoms and three reported improved symptoms.

Concomitantly, the use of PPIs increased significantly from 22 % (20 patients) to 52 % (46 patients) at the time of follow-up ($p<0.0001$). It was the same for esophagitis with a prevalence increasing significantly from 10% (9 patients) before the surgery to 41% (37 patients) at the reevaluation ($p<0.0001$). Concerning these 37 patients, 7 (19%) were asymptomatic, 2 (5%) had mild symptoms of GERD and 28 (76%) were on PPIs and/or reported daily GERD symptoms.

Discussion

This multicentric study exploring the prevalence of Barrett's esophagus at histology five years or more after SG confirms that this procedure is followed by a significant rate (18,8%) of transformation of the esophageal squamous mucosa by metaplastic columnar mucosa at histology.

In this study we aimed to pool data issued from different bariatrics centers to avoid any interference that might have been stemmed from surgeon related technical issues such as the degree of dissection of the crura, the amount of residual gastric funds and/or gastric antrum, the shape of stapling (straight or spiraling), the size of the boogie or any others technicals details linked to the surgical technique. Indeed, we found no significant difference in the distribution of the prevalence of

the Barrett's esophagus among the five bariatric centers indicating that the metaplasia is not linked to the variations of the surgical technique by centers.

GERD is the main mechanism responsible for the transformation of the esophageal squamous mucosa by metaplastic columnar mucosa (26). Indeed, we found a strong association between the prevalence of Barrett's esophagus at histology and GERD. While it has been argued that SG might decrease reflux because of the reduction of the intrabdominal pressure, the gastric acid production, the reduction of the gastric volume and the increased gastric emptying (11,12), it seems now evident from the literature that the true Achill's heel of this procedure is the long-term occurrence of GERD (38). Indeed, in the present study 52 % of patients reported to suffer from GERD symptoms requiring regular use of PPIs beyond five years of follow-up. Many mechanisms have been claimed as responsible for the increased rate of GERD observed after the SG such as the disruption of the anatomical antireflux mechanisms after surgery, the decreased gastric compliance, the increased intragastric pressure, localized stricture or angulation of the gastric tube at the junction between the body and the antrum of the stomach, the gastric twist (14), the final shape of the sleeve (funnel shape) (41) the persistence of a significant part of the gastric fundus, the presence of a hiatal hernia(13–15).

Genco *et al* first published alarming results of systematic endoscopy after the SG with 17.2 % of Barrett's esophagus in 110 patients at a median follow-up of 58 months (19). The authors also reported that 26.4 % of patients with Barrett's had no GERD symptoms, while the rate of upward migration of the "Z" line was 73% and the incidence and the severity of erosive esophagitis was increased. Soricelli *et al* from the same group confirmed that 21 % of patients with evidence of Barrett's esophagus has no symptoms of GERD (27). However, in our study all but one patient with evidence of Barrett's esophagus complained of GERD symptoms and 35% of them required systematic PPIs to control GERD symptoms. This difference may be accounted by the difference in the definition of GERD between the study by Genco *et al* and the present study and the use of PPI that may attenuate symptoms. Interestingly, 57 % of patients in the study by Genco *et al* and 52 % in our study were on PPIs. Felsenreich *et al* also reported a high Barrett's esophagus prevalence of 15 % at 10 years after SG that was associated with 45% of esophagitis while only 37% of patients complained of symptoms of GERD (20) (Table 4 and 5). These data indicate that the decision to adopt the policy of systematic endoscopy beyond five years after the SG should not rely on the presence of symptoms of GERD.

The daily number of episodes of reflux and the duration of GERD are positively correlated with the risk of Barrett's esophagus while the severity of symptoms correlates with the length of the Barrett's esophagus only (6). In our study at the mean follow-up was 78 months, ranging from 60 to 132 months, 18,8 % of patients showed histologic signs of Barrett's esophagus with no significant difference in the prevalence among the five centers. These data suggest that if the policy of making a long-term systematic endoscopic surveillance after the SG is adopted, this will result in a high prevalence of esophageal squamous mucosa transformation by metaplastic columnar mucosa at histology, and this independently of the surgical technique. The rate of incidence of malignant transformation of Barrett's esophagus has been evaluated between 0.6 and 0.7 % per year in two large metaanalyses (28,29). In the presence of low-grade and high-grade dysplasia at histology, the annual incidence of malignant transformation increases up to 1.4 % and 6 % respectively (19,30). Although the yearly progression of non-dysplastic Barrett's esophagus to high-grade dysplasia and invasive cancer is as low, long-term follow-up has to be ensured for these patients.

However, current recommendations on Barrett's esophagus do not refer specifically to patients in the setting of bariatric surgery. Indeed, while the SG is largely diffused worldwide since at least ten years the occurrence of esophageal adenocarcinoma on Barrett's esophagus remains an exceptional clinical entity (40,41). This may suggest that the process of malignant transformation due to GERD in the lower esophagus in the setting of SG is not the same as in individuals that have not had the SG. Although no explanation for this difference is yet clear, a few hypotheses may be done. The effect of gastrectomy may alter the chemical characteristics of the refluxate, blunting its carcinogenic effect on the esophageal epithelium, and the time interval required for the malignant transformation may be longer in this setting. Obesity has also been shown to be a risk factor for esophageal adenocarcinoma independently of GERD and the loss of weight may thus exert a protective effect (32).

As it is still not clear what is the magnitude of the risk of malignant transformation of metaplastic epithelium in the setting of SG, the debate on what should be the right attitude facing a Barrett's esophagus in the setting of the SG is still open. One policy may be the use of systematic endoscopic surveillance as it is currently done in patients with the Barrett's esophagus who have no history of SG until the potential for malignant transformation is not clear from larger series (26); the alternative approach is the conversion to the Roux-en-Y gastric bypass (33,34). Indeed, the latter works as an antireflux procedure because the Roux-en-Y loop anatomy avoids bile reflux, and the small, lesser

curvature based gastric pouch excluding the acid secreting gastric fundus both limit dramatically the production of hydrochloric acid that may come in contact with the esophagus. While this effect, in turn, may theoretically limit the evolution of the Barrett's mucosa, the endoscopic surveillance may be still indicated until the magnitude of the risk of transformation is not clear (35). Furthermore, as the RYGP also reduces dramatically the symptoms of GERD and may add further weight loss in patients presenting with insufficient weight loss or weight regain, it would represent an interesting alternative in the subset of patients with weight loss failure and Barrett's esophagus (17). Indeed, we found a significant association between the Barrett's esophagus and the weight loss failure suggesting that the option of converting the failed SG to the RYGP may represent a valuable option in a large part of these patients. The use of endoscopic techniques to retrieve the metaplastic mucosa has also been proposed (37).

The main strengths of our study consist in its multicentric nature that limit the surgeon related technical factors that may impact the postoperative occurrence of GERD, the standardized protocol for the endoscopic exploration required to include patients in the study and the histologic definition of Barrett's esophagus. However, we acknowledge several limitations including the retrospective analysis of the study design, the definition of GERD that was mainly based on symptoms reported by patients at baseline and at the time of follow-up and not on a dedicated questionnaire and the limited number of patients.

Conclusion

This multicentric study confirms a high rate of Barrett's esophagus at histology in 18,8 % of patients when the policy of systematic endoscopy is adopted beyond five years after SG. Further investigation is needed to confirm the high rate of metaplastic columnar mucosa in the esophageal epithelium beyond five years after the SG and the potential of malignant transformation of this condition. The policy of adopting the systematic endoscopic exploration long-term after SG seems to be judicious and appropriate especially in young patients.

Sources of Funding Drs. Antonio IANNELLI and all the others co authors have no financial ties or funding source to disclose.

Conflict of Interest None

Not applicable.

Informed Consent Not applicable.

Ethical Approval All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

References

1. Obésité et surpoids [Internet]. World Health Organization. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Trends of bariatric surgery in France during the last 10 years: analysis of 267,466 procedures from 2005–2014 - Surgery for Obesity and Related Diseases [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.soard.org/article/S1550-7289\(16\)30094-6/fulltext](https://www.soard.org/article/S1550-7289(16)30094-6/fulltext)
3. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* oct 2015;25(10):1822-32.
4. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, Gottfried M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* janv 1997;92(1):27-31.
5. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2 août 2005;143(3):199-211.
6. Steevens J, Schouten LJ, Driessen ALC, Huysentruyt CJR, Keulemans YCA, Goldbohm RA, et al. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* févr 2011;20(2):345-58.
7. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* nov 1983;14(11):931-68.
8. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1 août 2008;168(3):237-49.
9. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2007;26(11-12):1465-77.
10. Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut.* juin 2007;56(6):763-71.
11. Sharma A, Aggarwal S, Ahuja V, Bal C. Evaluation of gastroesophageal reflux before and after sleeve gastrectomy using symptom scoring, scintigraphy, and endoscopy. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* août 2014;10(4):600-5.
12. Rebecchi F, Allaix ME, Giaccone C, Ugliono E, Scozzari G, Morino M. Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: a physiopathologic evaluation. *Ann Surg.* nov 2014;260(5):909-14; discussion 914-915.
13. Stenard F, Iannelli A. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol.* 28 sept 2015;21(36):10348-57.

14. Iannelli A, Martini F, Schneck AS, Gugenheim J. Twisted gastric sleeve. *Surgery*. janv 2015;157(1):163-5.
15. Melissas J, Braghetto I, Molina JC, Silecchia G, Iossa A, Iannelli A, et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. déc 2015;25(12):2430-5.
16. Hendricks L, Alvarenga E, Dhanabalsamy N, Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal R. Impact of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease in a morbidly obese population undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. avr 2016;12(3):511-7.
17. Iannelli A, Debs T, Martini F, Benichou B, Ben Amor I, Gugenheim J. Laparoscopic conversion of sleeve gastrectomy to Roux-en-Y gastric bypass: indications and preliminary results. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. oct 2016;12(8):1533-8.
18. Genco A, Soricelli E, Casella G, Maselli R, Castagneto-Gissey L, Di Lorenzo N, et al. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. avr 2017;13(4):568-74.
19. Felsenreich DM, Kefurt R, Schermann M, Beckerhinn P, Kristo I, Krebs M, et al. Reflux, Sleeve Dilation, and Barrett's Esophagus after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Long-Term Follow-Up. *Obes Surg*. déc 2017;27(12):3092-101.
20. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S-E, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. déc 2005;129(6):1825-31.
21. di Pietro M, Fitzgerald RC, BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut*. 2018;67(2):392-3.
22. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. nov 2006;131(5):1392-9.
23. Fitzgerald RC, Pietro M di, Ragunath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 1 janv 2014;63(1):7-42.
24. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
25. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 28 août 2014;371(9):836-45.
26. Soricelli E, Casella G, Baglio G, Maselli R, Ernesti I, Genco A. Lack of correlation between gastroesophageal reflux disease symptoms and esophageal lesions after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 1 juin 2018;14(6):751-6.

27. Gatenby P, Ramus J, Caygill C, Shepherd N, Winslet M, Watson A. Routinely diagnosed low-grade dysplasia in Barrett's oesophagus: a population-based study of natural history. *Histopathology*. juin 2009;54(7):814-9.
28. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. mars 2008;67(3):394-8.
29. Doulami G, Triantafyllou S, Natoudi M, Albanopoulos K, Leandros E, Zografos G, et al. GERD-Related Questionnaires and Obese Population: Can They Really Reflect the Severity of the Disease and the Impact of GERD on Quality of Patients' Life? *Obes Surg*. oct 2015;25(10):1882-5.
30. Wright FG, Duro A, Medici JR, Lenzi S, Beskow AF, Cavadas D. Esophageal adenocarcinoma five years after laparoscopic sleeve gastrectomy. A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;32:47-50.
31. Gagner M. Is Sleeve Gastrectomy Always an Absolute Contraindication in Patients with Barrett's? *Obes Surg*. avr 2016;26(4):715-7.
32. Lagergren J, Mattsson F, Nyrén O. Gastroesophageal reflux does not alter effects of body mass index on risk of esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2014;12(1):45-51.
33. Gagner M, Braghetto I. A Symposium on Management of Barrett's in Patients Having Bariatric Surgery. *Obes Surg*. avr 2016;26(4):709.
34. Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, et al. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. juill 2002;16(7):1027-31.
35. Braghetto I, Csendes A. Patients Having Bariatric Surgery: Surgical Options in Morbidly Obese Patients with Barrett's Esophagus. *Obes Surg*. 2016;26(7):1622-6.
36. Andrew B, Alley JB, Aguilar CE, Fanelli RD. Barrett's esophagus before and after Roux-en-Y gastric bypass for severe obesity. *Surg Endosc*. févr 2018;32(2):930-6.
37. Parikh K, Khaitan L. Radiofrequency ablation coupled with Roux-en-Y gastric bypass: a treatment option for morbidly obese patients with Barrett's esophagus. *J Surg Case Rep*. 5 mars 2016;2016(3).
38. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 2018;319(3):255-65.
39. Angrisani L. 2014: The Year of the Sleeve Supremacy. *Obes Surg*. 2017;27(6):1626-7.
40. Drahos J, Li L, Jick SS, Cook MB. Metabolic syndrome in relation to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Results from a large population-based case-control study in the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:9-14.

41. Lazoura O, Zacharoulis D, Triantafyllidis G, Fanariotis M, Sioka E, Papamargaritis D, et al. Symptoms of gastroesophageal reflux following laparoscopic sleeve gastrectomy are related to the final shape of the sleeve as depicted by radiology. *Obes Surg.* mars 2011;21(3):295-9.

Figures and tables

Table1 : Patients' characteristics before the SG and at the time of follow-up

Patients' characteristics	Before SG	Follow-up	P
Patients (N)	90	90	-
Sex ratio male/female (%)	24/66 (73)	-	-
Age, <i>sd</i>	41 +/-11	48 +/-11	-
Time of follow-up (months), <i>sd</i>	-	78 +/- 15	-
Body weight (Kg), <i>sd</i>	127 +/-24	94 +/-22	<0.0001
BMI, <i>sd</i>	46 +/-8	34 +/-8	<0.0001
TBWL %, <i>sd</i>	-	25 +/-12	-
EBWL %, <i>sd</i>	-	58 +/-27	-
Barrett's N (%)	0	17 (18.8)	-
GERD N (%)	20 (22)	68 (76)	<0.0001
Patients on PPI (%)	20 (22)	46 (52)	<0.0001
Esophagitis (%)	9 (10)	37 (41)	<0.0001

Table 1 SG, Sleeve Gastrectomy; *sd*, Standart Deviation ; *N*, Number of patients; *BMI*, Body Mass Index; *TBWL*, Total Body Weight loss; *EBWL*, Excess Body Weight loss was calculated with a 25kg/m² as ideal BMI; *GERD*, Gastro Esophagal Reflux; *PPI*, Proton Pump Inhibitor; *P-value* were calculated for quantitative or qualitative variables with Student and Chi2 test respectively. *ns*, not significant ($p > 0.05$).

Table 2a

	Bariatric Centers					
	Naples	Nice	Lyon	Marseille	Padua	<i>p</i>
N of patients (%)	20	18	21	19	12	ns
Barrett's esophagus at histology	0	0	0	0	0	na
GERD N (%)	5 (25)	1 (6)	2 (10)	2 (11)	9 (75)*	<0.0001
PPI N (%)	4 (20)	2 (11)	7 (33)	1 (5)	5 (41)	ns
Esophagitis N (%)	2 (10)	2 (11)	3 (14)	0	2 (17)	ns

Table 2a Pre operative GERD symptoms and endoscopic findings in 90 patients with more than five years of follow-up after the SG undergoing a systematic endoscopic according to the international guidelines for the diagnosis of Barrett's esophagus in each investigating center. PPI, Proton Pump Inhibitors; GERD, Gastro Esophageal Reflux Disease. *P-value* were calculated with Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$). *ns*, not specific ($p > 0.05$); *na*, not applicable. * indicates the sample significantly different from the others.

Table 2b

	Bariatric Centers					
	Naples	Nice	Lyon	Marseille	Padua	<i>p</i>
N of patients (%)	20	18	21	19	12	ns
Barrett's N (%) at histology	1 (5)	5 (28)	5 (24)	5 (26)	1 (8)	ns
GERD N (%)	15 (75)	14 (78)	14 (67)	14 (74)	11 (92)	ns
PPI N (%)	9 (45)	8 (44)	12 (57)	8 (42)	6 (50)	ns
Esophagitis N (%)	12 (60)	10 (62)	5 (26)	4 (19)	6 (50)	0.01

Table 2b Post operative GERD symptoms and endoscopic findings in 90 patients with more than five years of follow-up after the SG undergoing a systematic endoscopy according to the international guidelines for the diagnosis of Barrett's esophagus in each investigating center. PPI, Proton Pump Inhibitors; GERD, Gastro Esophageal Reflux Disease. *P-value* were calculated with Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$). *ns*, not specific ($p > 0.05$).

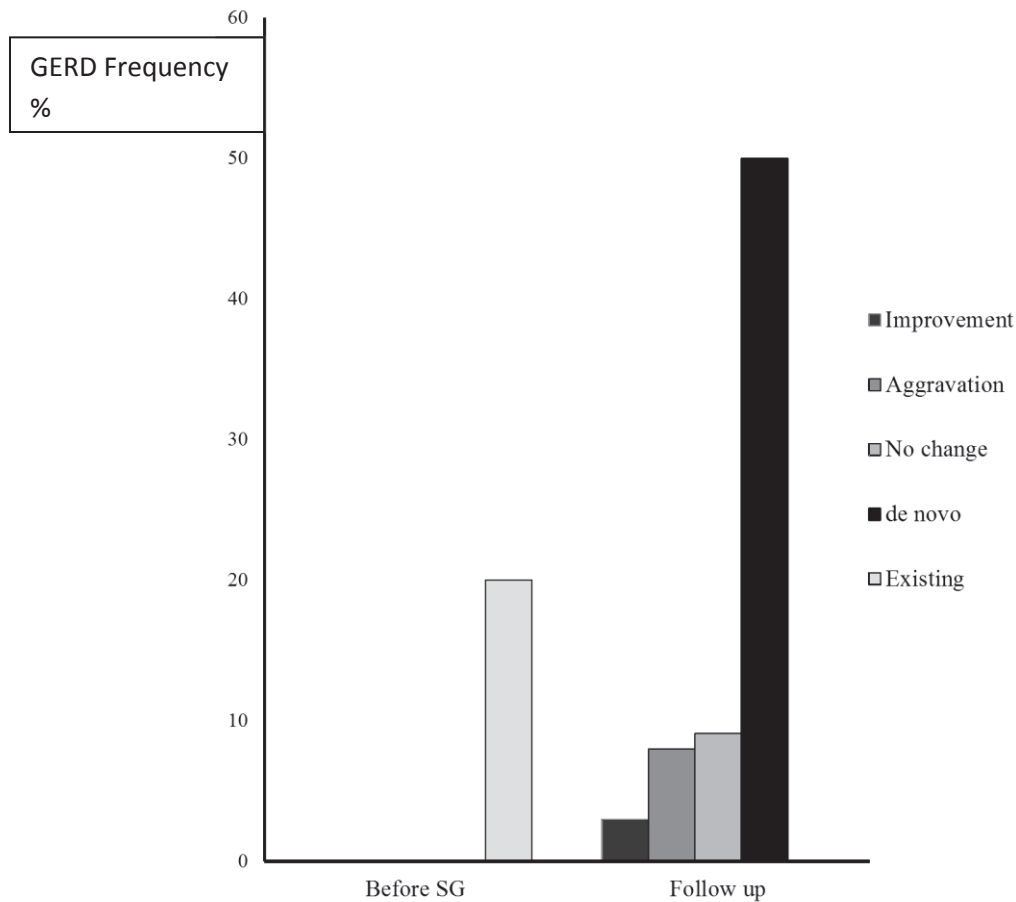


Fig 1: Prevalence of (%) GERD symptoms before and after (*de novo*) the Sleeve Gastrectomy (SG) (Mean follow up time 78 months +/-15)

Table 3

	No Barrett's esophagus N= 71	Barrett's esophagus N= 17	p
GERD symptoms N (%)	50 (70.5)	16 (94.1)	0.06
PPIs intake N (%)	38 (53.5)	7 (43.7)	0.50
Esophagitis N (%)	29 (40.8)	8 (47.1)	0.64
Weight Loss Failure*	20 (29.0)	12 (70.6)	<0.01

Table 3 Post operative GERD symptoms, endoscopic findings, PPIs intake and Weight Loss Failure defined by Excess Body Weight Loss <50% in patients with and without Barrett's at histology at least five years after surgery SG.

PPI, Proton Pump Inhibitors; *GERD*, Gastro Esophageal Reflux Disease.

Table 4

	Adjusted OR	CI 95%	p value
Weight Loss Failure*	6.7	1.7-25.7	<0.01
Age 30 to 39 (ref.18 to 29)	1.2	0.2-8.7	0.83
Age 40 to 49 (ref.18 to 29)	1.6	0.2-11.8	0.76
Age > 50 (ref.18 to 29)	1.8	0.2-13.1	0.61
Women (ref. Men)	1.1	0.3-4.8	0.88
GERD symptoms	0.5	0.1-2.6	0.39
Esophagitis	1.7	0.5-6.2	0.39
PPIs intake	0.4	0.1-1.7	0.23

Logistic regression analyses to identify factors associated to Barrett's esophagus 5 years after a Sleeve Gastrectomy. OR odds ratio, CI95% confidence limits 95%, ref. reference* Weight Loss Failure defined by Excess Body Weight Loss <50%

Table 5 : Results before SG : comparison with the literature

Autor/year	Study	Patients	GERD symptoms before SG	PPI intake	HH/esophagitis before SG	Barrett before SG
<i>Genco & al</i> 2017	<i>Gastro-esophageal reflux disease and barrett's esophagus after laparoscopic sg : a possible, underestimated long-term complication</i>	110	37 pts (33,6%)	21 pts (19,1%)	16 / 27 pts (Class A, B or C)	0
Felsenreich & al 2017	<i>Reflux, sleeve dilation, and barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: long-term follow-up</i>	43	0	0	0	0
<i>Braghetto & al</i> 2016	<i>Prevalence of Barrett's Esophagus in Bariatric Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy</i>	231	0	0	0	0
<i>Sebastianelli & Al</i> 2018	<i>Systematic endoscopy five years after sleeve gastrectomy results in a high rate of Barrett's esophagus : results of a multicenter study.</i>	90	19 (21%)	20 (22%)	19(21%) /9(10%)	0

Tableau 6 : Results after SG : comparison with the literature

Autor/year	Mean follow up	Patients	GERD symptoms after SG	PPI intake	HH/esophagitis after SG	Barrett after SG
<i>Genco & al 2017</i>	58 months	110	75 pts (68%) p<.0001	63 pts (57%) p<.0001	DM/110 pts (Class A, B, C or D) p<.0001	19 patients (17%) p<.0001
<i>Felsenreich & al 2017</i>	More than 10 years	27 (33 with patients converted to RYGB)	10 pts (37%) (+ 6 patients converted to RYGB GERD-related)	7 (26%)	<u>Only 20 UGD fibroscopy :</u> 9(45%)/6 (30%)	3 pts/20 (15%)
<i>Braghetto & al 2016</i>	1 to 5 years	231	57 pts (23%)	MD	MD/ 38 pts (15,5%)	3 pts (1,2%)
<i>Sebastianelli & al 2018</i>	78 months	90	68 pts (76%)	47 pts (52%)	34(38%) / 37 (41%)	17 pts (18,8%)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.