

2018-2019

**THÈSE**  
pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**D.E.S Pneumologie**

**Etude des liens entre le SAHOS et  
la stéatose hépatique investiguée  
par IRM**

**BERREHARE Anna**  
Née le 29/05/1991 à Brest (29)

Sous la direction de M. le Dr TRZEPIZUR Wojciech

Membres du jury  
Monsieur le Professeur URBAN Thierry | Président  
Monsieur le Docteur TRZEPIZUR Wojciech | Directeur  
Monsieur le Professeur GAGNADOUX Frédéric | Membre  
Monsieur le Professeur BOURSIER Jérôme | Membre

Soutenue publiquement le :  
18 juillet 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée BERREHARE Anna  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le **02/06/2019**

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUIZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine

DUCANCELLÉ Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie

DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Thérapeutique	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Médecine Générale	Médecine
	Pneumologie	Médecine

## AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

## **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

## **ATER**

FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine

## **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

## **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie
------------------	------------------	-----------

# REMERCIEMENTS

A M. le Dr Wojciech TRZEPIZUR,  
Merci pour m'avoir accompagnée dans ce travail, merci pour ton soutien, tes précieux conseils, ton implication, et les heures consacrées à la relecture de cette thèse, c'est un réel plaisir d'avoir pu travailler avec toi.

A M. le Pr Thierry URBAN,  
Vous me faites l'honneur de présider le jury et de juger ce travail, merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

A M le Pr Frédéric GAGNADOUX,  
Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, je vous remercie également votre accompagnement tout au long de ma formation et la qualité de votre enseignement théorique et clinique auprès des patients.

A M. le Pr Jérôme BOURSIER,  
Merci de me faire l'honneur d'apporter votre expérience et votre temps à la critique de ce travail.

J'adresse aussi mes remerciements à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales de pneumologie du CHU d'Angers et du CH du Mans.

Tout particulièrement merci au Dr Priou, au Dr De chabot, au Dr Person, au Dr Jouvenot, au Dr Paris et au Dr Molinier, merci pour vos précieux conseils au quotidien. Pour les mêmes raisons, merci au Dr Goupil, merci également d'avoir accepté de m'accueillir dans le service de pneumologie du CH du Mans à l'issue de l'internat.

Merci aux assistants et chefs de clinique, pour leur gentillesse et leur dévouement au service de la formation des internes : François, Grégoire, Yasmina, Anne Hélène et Maëlle.

A tous mes co-internes, Caroline, Sophie, Sirima, Hubert, Beno, Antonin, Rose, Pauline, Marion, Baptiste, Alexis et Laura, à la « team réa » : Lorine, Floriane, Léa, Flore, Jean, Benjamin, Olivier, Julien, Valentin, Jade, William et Marion : merci pour m'avoir supportée pendant 6 mois, parfois plus, sans vous le travail n'aurait été que du travail.

A toutes ses belles rencontres angevines et mancelles, Marlene, Nina, Remlar, Simlar, Coco et tout particulièrement, merci à celles sans qui ces trois dernières années n'auraient pas été les mêmes, les fameuses « pintades » : Camille P, Camille C, Marie, Céleste, Audrey, Anna B, Anna Pi et Chachou.

Sans oublier les brestois, une évidence après toutes ces années : Lenaboule, Marie C, Aourell, Karima, Marie P, Oriane, Margaux, Charles, Gael, Lolo, Alex, Tristan, Simon, Gwen, Gruc, Marie P, Clémence, Guillaume, Goulven, Etienne, Iona, Inès, Clairbouq.

A celles qui sont encore là malgré les années et la distance : Sophie, Jeanne, Celia.  
A tous ceux que j'aurai pu oublier, j'espère qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur...

A ma famille, mes grands-parents, mon frère, mes parents : merci pour vos encouragements et votre soutien inconditionnel depuis toujours.

A toi, Kevin, pour ta présence au quotidien, tout simplement.

## Liste des abréviations

SM	Syndrome métabolique
SAHOS	Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic Steato-Hepatitis
PSG	Polysomnographie
EPV	Enregistrement Polygraphique Ventilatoire
IAH	Index d'Apnée Hypopnée
VAS	Voies Aériennes Supérieures
IMC	Indice de Masse Corporelle
ALAT	Alanine Amino Transferase
ASAT	Aspartate Amino Transferase
FLI	Fatty Liver Index
IRM	Imagerie en Résonance Magnétique
PDFF	Proton Density Fat Fraction
SREBP-1	Sterol Regulatory Element Binding Protein-1
HIF	Hypoxia Inducible Factor
SCAP	SREBP Cleavage Activating Protein
SCD	Stearoyl Coenzyme A Desaturase
MDA	Malondialdehyde
MPO	Myéloperoxydase
T90	Durée de sommeil passée sous 90% de SpO <sub>2</sub>
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IDO	Index de désaturation en oxygène

## **PLAN INTRODUCTION**

- 1. Obésité et syndrome métabolique**
  - 1.1. Obésité
  - 1.2. Syndrome métabolique
- 2. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil**
  - 2.1. Définition et diagnostic
  - 2.2. Épidémiologie et prévalence
  - 2.3. Facteur de risque
  - 2.4. Physiopathologie du SAHOS
  - 2.5. Morbi-mortalité liée au SAHOS
- 3. Stéatose hépatique non alcoolique – NAFLD**
  - 3.1. Définition
  - 3.2. Épidémiologie et prévalence
  - 3.3. Méthode diagnostique
  - 3.4. Facteur de risque
  - 3.5. Physiopathologie de la NAFLD : Hypothèse des multi-hits
- 4. Physiopathologie et relation entre SAHOS et NAFLD**
  - 4.1. Conséquence de l'hypoxie nocturne
    - 4.1.1. Impact de l'hypoxie sur le métabolisme glucidique
    - 4.1.2. Impact de l'hypoxie sur le métabolisme lipidique
    - 4.1.3. Impact de l'hypoxie au niveau hépatique

## **OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

## **MÉTHODES**

- 1. Population**
- 2. Enregistrement du sommeil**
- 3. Données cliniques et biologiques**
- 4. Evaluation de la stéatose sur l'imagerie par résonance magnétique**
- 5. Analyses statistiques**

## **RÉSULTATS**

- 1. Caractéristiques générales**
- 2. Analyse de la population exclue**
- 3. Facteurs associés à la stéatose hépatique**
- 4. Facteurs associés à la sévérité du SAHOS**
- 5. Analyse en variables continues**

## **DISCUSSION**

- 1. Revue de la littérature**
- 2. Limites et points forts de l'analyse**
- 3. Impact sur la pathogénèse de la NAFLD**

## **CONCLUSION**

## **LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**  
**TABLE DES MATIERES**  
**ANNEXES**

# INTRODUCTION

## 1. Obésité et syndrome métabolique

### 1.1. Obésité

L'obésité est devenue un problème de santé majeur dans le monde, elle est associée à une diminution de l'espérance de vie.

L'accumulation de graisse au niveau abdominal (obésité viscérale) est associée à l'insulinorésistance, elle est la composante la plus fréquemment observée du syndrome métabolique (SM) (1).

L'obésité est un facteur de risque essentiel du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS).

### 1.2. Syndrome métabolique

La prévalence du SM en France est estimée entre 14 et 21% (2). Il est défini par l'association d'une obésité abdominale (tour de taille  $\geq 94\text{cm}$  chez les hommes et  $\geq 80\text{cm}$  chez les femmes) et au moins deux des facteurs suivants :

- Un taux de triglycérides  $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$
- Un taux de HDL cholestérol  $\leq 1,03 \text{ mmol/L}$  chez l'homme et  $\leq 1,29 \text{ mmol/L}$  chez la femme
- Une hypertension artérielle  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$
- Un taux de glycémie veineuse à jeun  $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$

Le SM est souvent associé au diabète de type 2, aux dyslipidémies, à l'hypertension artérielle et par conséquent aux accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...). En plus des éléments participant à sa définition, le SM est très fréquemment

associé à des complications respiratoires et hépatiques : le SAHOS et la Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (3).

Ces deux pathologies sont de plus en plus fréquentes et leurs incidences croient avec celle de l'obésité. De nombreuses études ont cherché à démontrer si leur association était seulement en lien avec l'obésité ou s'il existait un lien physiopathologique indépendant.

## **2. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil**

### **2.1. Définition et diagnostic**

Le SAHOS associe des symptômes cliniques et des évènements respiratoires caractérisés par la survenue répétée d'épisodes d'interruptions de la ventilation (apnées) ou réductions significatives de la ventilation (hypopnées) au cours du sommeil. Les symptômes cliniques regroupent la somnolence diurne excessive ou au moins deux symptômes parmi : des ronflements sévères et quotidiens, des sensations de suffocation ou d'étouffements pendant le sommeil, une fatigue diurne, des difficultés de concentrations, une nycturie. Il existe des scores d'évaluation de la somnolence diurne excessive dont l'échelle d'Epworth est la plus utilisée.

Les évènements respiratoires anormaux sont détectés lors d'un enregistrement par une polysomnographie (PSG), qui est le gold standard pour le diagnostic de SAHOS, ou par un enregistrement polygraphique ventilatoire (EPV). Une apnée obstructive est une interruption du débit nasobuccal pendant au moins 10 secondes, accompagnée d'un effort respiratoire. L'hypopnée obstructive se définit par une diminution de la ventilation d'au moins 10 secondes s'accompagnant d'une réduction du débit nasal d'au moins 50% et/ou accompagnée d'une désaturation en oxyhémoglobine d'au moins 3% et/ou associée à un micro éveil.

La fréquence de ces évènements ou index d'apnée hypopnée (IAH) définit la sévérité du SAHOS. Entre 5 et 15 évènements par heure, le SAHOS est considéré comme léger, entre 15 et 30/heure il est modéré et supérieur à 30/h il est sévère.

L'utilisation des seuils de désaturation ou d'hypoxémie nocturne n'est pas recommandée dans l'évaluation de la sévérité du SAHOS, en revanche la répétition de désaturations nocturnes profondes et répétées semble être un élément déterminant dans la morbidité cardiovasculaire associée au SAHOS (4), ce qui justifie son analyse dans les études qualitatives.

## **2.2. Epidémiologie et prévalence**

Le développement des méthodes d'enregistrement a permis la création de cohortes de grande envergure afin d'estimer la prévalence du SAHOS, notamment la Wisconsin Sleep Cohort Study. Les techniques d'enregistrement ont progressé devenant beaucoup plus sensible dans la détection des apnées. Les données issues de deux périodes de 1988-1994 et 2007-2010 ont permis d'estimer la prévalence du SAHOS léger à sévère à 14% chez les hommes et 5% chez les femmes, dans une population de 30 à 70 ans (5). Une étude européenne plus récente a étudié la prévalence du SAHOS parmi 3043 patients. La prévalence du SAHOS modéré à sévère (IAH  $\geq 15/h$ ) est estimée à 12,9% chez les hommes et 5,9% chez les femmes, au sein de la population générale (6).

## **2.3. Facteur de risque**

Plusieurs facteurs de risques du SAHOS ont pu être identifiés :

-Le sexe : le SAHOS est 2 à 3 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (6).

-L'âge : la prévalence des troubles respiratoires du sommeil (IAH  $\geq 5$ ) augmente avec l'âge pour atteindre un plateau vers 65 ans. Le pourcentage d'évènements centraux augmente également avec l'âge. On constate également une modification du ratio homme/femme après la ménopause de 3/1 à 2/1 (6, 7).

-Le poids : l'obésité est un facteur de risque majeur de SAHOS : il est présent parmi 35 à 45% de la population obèse (8, 9). La prévalence du SAHOS augmente avec l'IMC (6). Les patients obèses atteints d'un SAHOS ont significativement plus d'obésité viscérale en comparaison de patients obèses sans SAHOS. L'IAH est également corrélé de manière significative à l'étendue de l'obésité viscérale (10).

Ce lien s'explique par la collapsibilité des voies aériennes supérieures (VAS) liée à l'excès de tissu mou autour des parois pharyngées et par la réduction des volumes pulmonaires liée à l'adiposité viscérale. L'évaluation de cette obésité viscérale passe par la mesure du périmètre abdominal : ils sont associés au SM.

-Les causes ORL : l'hypertrophie adéno-amygdalienne et les anomalies crano-faciales (rétrognathie...) sont également des facteurs de risque de SAHOS, liés à la modification anatomique des VAS, et indépendant du surpoids.

## 2.4. Physiopathologie du SAHOS

Le SAHOS est lié à la survenue répétée d'obstruction complète ou incomplète des VAS au cours du sommeil. Cette obstruction survient lorsqu'il existe un déséquilibre entre les forces d'ouverture et de fermeture du pharynx. La pression négative engendrée par la contraction des muscles inspiratoires (en particulier le diaphragme) entraîne un phénomène de succion responsable d'une réduction du flux ventilatoire, partielle ou complète. À l'inverse, la force générée par les muscles dilatateurs des VAS, dont la contraction intervient quelques millisecondes avant celle des muscles thoraciques (11), s'oppose à ce collapsus en maintenant les VAS ouvertes pendant l'inspiration.

La « collapsibilité » des VAS, qui représente la capacité, pour les VAS, à se fermer sous l'effet de l'application d'une pression négative, dépend de plusieurs facteurs :

- Mécaniques : le calibre et la compliance des VAS.

- Neuromusculaires : l'efficacité de la contraction des muscles dilatateurs du pharynx et la sensibilité pharyngée. Les muscles dilatateurs sont stimulés par des barorécepteurs locaux lorsqu'il survient une baisse de la pression pharyngée. Une altération de la sensibilité de ces récepteurs peut conduire à un collapsus des VAS au cours du sommeil.

La répétition des épisodes d'obstructions pharyngées s'accompagne d'une baisse progressive de la PaO<sub>2</sub> et d'une augmentation de la PaCO<sub>2</sub>. L'effort respiratoire fourni par le patient conduit à un micro-éveil permettant la réouverture des VAS. La répétition de ces événements au cours du sommeil conduit à une fragmentation du sommeil et à une hypoxie intermittente chronique nocturne (HIC).

## 2.5. Morbi-mortalité liée au SAHOS

Non traité, le SAHOS sévère est associé à des perturbations de la qualité de vie, et une augmentation du risque accidentel, de l'incidence des événements cardiovasculaires et du risque métabolique. Les conséquences de SAHOS sont représentées selon Drager et col, par le schéma suivant (12) :

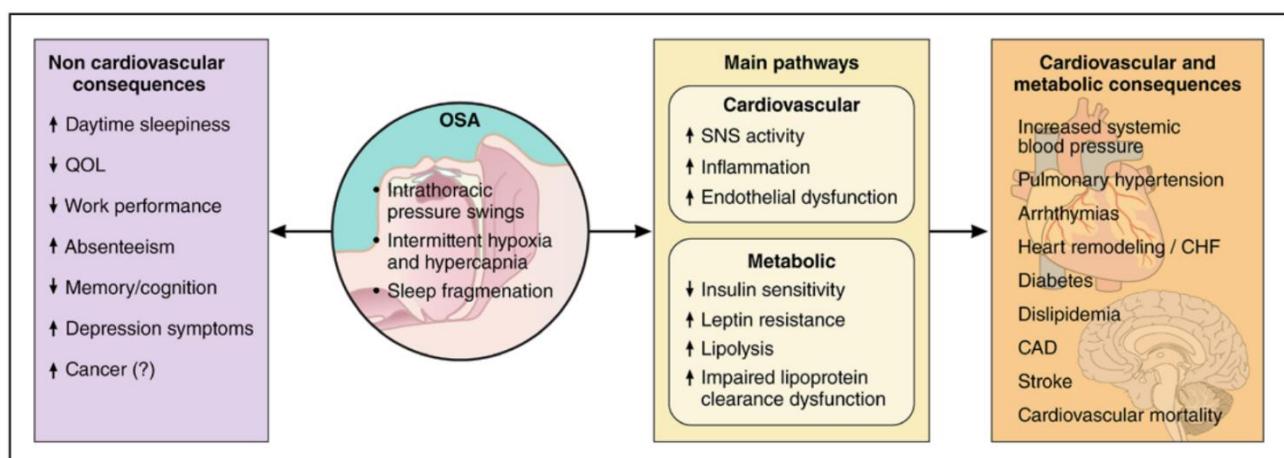


Figure 1: Schéma issu de l'article: Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Circulation. Drager

Luciano F et col.

Le SAHOS est un facteur de risque indépendant de diabète. L'incidence du diabète semble associée à la sévérité du SAHOS (13). Selon l'étude de Kent et col, l'Odds Ratio (OR) pour la

présence d'un diabète est de 1,87 (IC 95% : 1,45-2,42) pour le SAHOS sévère (14). En présence d'un SAHOS sévère, il existe également un risque de prédiabète (15).

Les études épidémiologiques ont démontré un lien indépendant entre la sévérité du SAHOS, la diminution du HDL cholestérol et l'augmentation des triglycérides (16).

Le SM est très fréquent chez les patients atteint d'un SAHOS (3). Il a été démontré que l'obésité viscérale est plus importante chez les sujets obèses apnériques par rapport aux sujets obèses non apnériques (17).

Selon plusieurs études récentes, le SAHOS est également associé à la manifestation hépatique du SM : la « Non-alcoholic Fatty Liver Disease » ou stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) (8).

### **3. Stéatose hépatique non alcoolique – NAFLD**

#### **3.1. Définition**

La stéatose hépatique non alcoolique ou NAFLD est liée à l'accumulation excessive de graisses dans les hépatocytes. Elle est la manifestation hépatique du SM et est associée à l'insulinorésistance. La NAFLD comprend deux sous-groupes distincts par leur atteinte histologique et leur pronostic : la stéatose isolée (NAFL, Nonalcoholic Fatty Liver) et la stéatohépatite (NASH, Nonalcoholic Steatohepatitis).

La NAFL est représentée sur le plan histologique par une stéatose macrovésiculaire (accumulation d'acides gras sous forme de vacuoles de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes).

La NASH nécessite la présence conjointe d'une stéatose macrovésiculaire sur plus de 5% des hépatocytes, d'une ballonisation et d'une inflammation lobulaire, lésions dites nécrotico-inflammatoires (18).

La stéatose est souvent bénigne, en revanche la NASH est une forme plus progressive à risque élevé de fibrose et de cirrhose, et donc de carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic de NAFLD implique d'avoir éliminé les autres causes d'hépatopathies chroniques dont une consommation alcoolique supérieure à 30g/j chez l'homme et 20g/j chez la femme (18).

### **3.2. Epidémiologie et prévalence**

La NAFLD est la première cause d'hépatopathie dans les pays occidentaux. La prévalence peut atteindre 25 à 30% de la population adulte (19). Elle reflète la prévalence de l'obésité et du SM, lesquels aggravent la maladie hépatique. L'incidence a été évaluée à 34/1000 personnes-années sur les données par spectroscopie en IRM (18), mais varie largement selon l'origine géographique.

Les patients atteints de NAFLD ont une espérance de vie diminuée, par mortalité cardiovasculaire principalement. La présence d'une fibrose est un facteur pronostique.

Dans la population générale, la prévalence de la NASH est faible, entre 1,5 et 6,45% (20). En revanche, 30% des patients atteint d'une NAFL vont développer une NASH.

Un des enjeux de la prise en charge des patients atteints de NAFLD est d'identifier les patients à risque de NASH.

### **3.3. Méthode diagnostique**

Le diagnostic de certitude de la NAFLD repose sur la biopsie hépatique. Il s'agit du seul examen permettant le diagnostic de NASH et de la différencier de la stéatose. En revanche, il s'agit d'un examen invasif comportant de nombreux risques et donc inadapté pour évaluer la stéatose. Des examens non invasifs, tels que des tests biologiques et des examens d'imageries ont été développés dans cet objectif. Ils permettent également de prédire la réponse au traitement et de surveiller la progression. Ils sont sensibles mais peu spécifiques.

- L'échographie permet le diagnostic de la stéatose avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 80%. Elle ne permet pas la détection fiable de la stéatose lorsqu'elle représente moins de 20% du volume hépatique et lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) dépasse 40kg/m<sup>2</sup> (21, 22). Elle reste l'examen de 1<sup>ère</sup> intention lors de la suspicion de stéatose (18, 23).

-Le scanner a une moins bonne sensibilité (54-85%) et pose le problème de l'irradiation (24).

-Tests/scores biologiques : une élévation des transaminases, alanine aminotransferase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) est présente chez environ 50% des patients atteints de stéatose simple et chez 80% des patients ayant une NASH (25, 26).

Pour proposer un meilleur outil diagnostic et pronostic que le simple dosage des transaminases, des algorithmes basés sur des mesures biologiques et anthropomorphiques ont été développés. Les algorithmes permettent de prédire la mortalité et l'évolution d'un point de vue métabolique, hépatique et cardiovasculaire. Ces scores (FLI (fatty liver index), SteatoTest®, NAFLD liver fat score) sont validés pour évaluer la présence de la stéatose, et non sa sévérité (18).

-L'IRM (conventionnelle ou couplée à la spectroscopie), est la méthode non invasive la plus performante pour le diagnostic de stéatose hépatique et permet de détecter des seuils inférieurs par rapport à l'échographie et au scanner (22).

L'IRM permet le diagnostic et la quantification de la stéatose par estimation de la fraction volumique de la graisse dans le foie. La stéatose est définie par une valeur du « proton density fat fraction » (PDFF) >5,6% (18). Le PDFF exprime en pourcentage le signal de la graisse par rapport au signal total du foie.

Les séquences multi écho (séquence en écho de gradient avec des temps d'écho multiple) permettent de quantifier la stéatose hépatique. Le principe repose sur les propriétés chimiques des protons de l'eau et de la graisse. La fréquence de résonance des protons diffère en fonction

de l'environnement électronique dans lequel ils se trouvent. En conséquence, les protons de l'eau (tissu hépatique) et de la graisse sont successivement en phase puis en opposition de phase. La différence de signal entre 2 acquisitions correspond au signal de la graisse.

La technique multi-écho permet de s'affranchir de deux problèmes :

- la décroissance du signal oscillant entre deux temps d'écho : par exemple en cas de surcharge en fer, la décroissance du signal est importante. Le signal recueilli peut être moyenné entre deux échos de part et d'autre d'un 3<sup>ème</sup> écho (méthode de Dixon en 3 points).
- les différences entre l'eau et la graisse en T1 : la mise en place d'un angle de bascule de 20° permet de minorer cet effet.

En IRM, la technique de spectroscopie peut également être utilisée et repose sur le même principe. Elle est difficilement réalisable en routine. Elle est plus performante pour une quantification exacte de la stéatose. La quantification est très difficile car le signal recueilli est faible et nécessite du matériel très performant. Elle est très sensible aux artefacts de mouvements et allonge le temps d'examen (27).

### **3.4. Facteur de risque**

Le régime alimentaire riche en calories, l'excès de graisses saturées, la consommation de glucide et notamment de fructose sont associés à la prise de poids, à l'obésité et à la NAFLD. Les modes de vies, notamment le comportement sédentaire, jouent également un rôle dans la physiopathologie de la NAFLD (28).

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge, elle est plus élevée chez les hommes entre 40 et 65 ans (18). Un lien de parenté direct avec un patient porteur d'une stéatose constitue également un facteur de risque, indépendant de l'âge et de l'IMC (29).

L'origine géographique joue également un rôle : les sujets caucasiens, notamment hispaniques et latino-américains sont plus à risque de développer une NAFLD que les afro-américains. (18, 30)

Il existe également des facteurs génétiques associés à la NAFLD mais leur recherche n'a pas été intégrée en pratique clinique courante (18).

### **3.5. Physiopathologie de la NAFLD : Hypothèse des multi-hits**

L'hypothèse du double hit est une des théories les plus connues pour expliquer la pathogenèse de la NAFLD (31). Le « first hit » correspond aux phénomènes favorisant l'accumulation de lipides au niveau hépatique. Les mécanismes entraînant l'apparition de la NASH et de la fibrose sont regroupés sous le terme de « second hit ».

La stéatose est le résultat d'un déséquilibre entre la synthèse d'acides gras et leur dégradation. Plusieurs événements concourent à l'accumulation de triglycérides dans le foie : l'afflux d'acides gras secondaire à une augmentation de la lipogenèse (synthèse de novo d'acides gras), le relargage d'acides gras par la lipolyse adipocytaire, l'altération de leur exportation sous forme des lipoprotéines de très basse densité et de leur oxydation mitochondriale et peroxysomale (32, 33, 34).

L'insulinorésistance entraîne une accumulation intrahépatique des acides gras libres, augmente la production intrahépatique de glucose et favorise la néoglucogenèse ("first hit"). En présence d'une stéatose hépatique, l'activation d'une cascade inflammatoire associée à une interaction complexe entre les hépatocytes, le tissu adipeux, et les autres cellules spécifiques du foie entraîne une progression vers la NASH (plusieurs "second hits") (35).

La pathogenèse de la NAFLD n'est pas bien connue et tous les mécanismes favorisant le passage de la stéatose simple à la NASH n'ont pas été identifiés.

## **4. Physiopathologie et relation entre SAHOS et NAFLD**

### **4.1. Conséquence de l'hypoxie nocturne**

Afin d'étudier les conséquences du SAHOS, plusieurs modèles expérimentaux ont été proposés. Le modèle d'hypoxie-réoxygénéation est le plus utilisé. Initialement décrit par Fletcher et col, il

consiste, chez le rongeur placé dans une cage à flux contrôlé, à imposer un air riche en azote afin de créer une hypoxie en alternance avec de l'oxygène ou de l'air pour la phase de réoxygénéation (36).

L'HIC dans le SAHOS induit la production de cytokine pro inflammatoire, une dysfonction endothéliale, un stress oxydatif, une dérégulation métabolique et une résistance à l'insuline (37, 38, 39).

#### **4.1.1. Impact de l'hypoxie sur le métabolisme glucidique**

Les données fondamentales concernant l'effet de l'hypoxie sur la sensibilité à l'insuline sont variées et dépendent principalement de la durée d'exposition et du modèle étudié (Souris soumise à un régime riche en graisse, riche en cholestérol ou muté).

Une durée courte d'exposition à l'hypoxie permet d'induire une insulinorésistance chez des souris saines (40). En revanche, à l'arrêt du stimulus, il a été décrit une diminution de la glycémie à jeun, une amélioration de la tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline et une amélioration de l'index HOMA (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) (41).

Une exposition prolongée induit une élévation des taux de glycémies, une insulinorésistance plus marquée chez des souris exposées à un régime riche en graisses et en cholestérol ainsi que les souris génétiquement obèses. Les effets de l'HIC et du régime semblent avoir un effet synergique sur l'insulinorésistance débutant dès 5 jours d'HIC (41, 42).

L'activation du système sympathique par l'HIC joue un rôle majeur dans le développement de l'insulinorésistance (43). Elle entraîne une libération des acides gras libres par lipolyse (44).

Ils diminuent le transport du glucose en inhibant la phosphorylation du récepteur à l'insuline « insulin-receptor-substrate » (type 1 dans le muscle et type 2 dans le foie), créant ainsi une résistance à l'insuline. Les acides gras libres s'accumulent dans le foie et les muscles périphériques entraînant une lipotoxicité (45).

La glycogénolyse et la néoglucogénèse liées à l'activation sympathique sont également à l'origine de l'insulinorésistance par augmentation du taux des catécholamines. Le taux de cortisol est également augmenté à la phase aigüe de l'hypoxie. Cette anomalie ne persiste pas au-delà d'un mois, ce qui témoigne d'un probable phénomène d'adaptation (40).

#### **4.1.2. Impact de l'hypoxie sur le métabolisme lipidique**

Chez des souris soumises à un régime normal, une hypoxie intermittente durant 12 semaines a montré une élévation du taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL cholestérol (46). Parmi les souris génétiquement obèses, l'hypoxie intermittente ne modifie pas les taux de lipides (47). En revanche, les animaux soumis successivement à un régime riche en graisse puis exposés à l'hypoxie (44) montrent un taux plus élevé de triglycérides.

L'hypoxie intermittente via l'activation du système sympathique et des facteurs HIF (Hypoxia Inducible Factor) entraîne respectivement la lipolyse et la lipogénèse hépatique.

#### **4.1.3. Impact de l'hypoxie au niveau hépatique**

Selon l'étude de Reinke et al, la sévérité des désaturations en oxygène sur le plan systémique est reproduite à l'identique dans le foie, à la différence des autres tissus (48).

A l'échelle des cellules hépatiques, une surexpression de SREBP-1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1) a été mise en évidence. SREBP-1 est un facteur de transcription présent au niveau des hépatocytes et des adipocytes, il est impliqué dans la régulation de nombreuses protéines participant au métabolisme lipidique : l'acétyl coenzyme A carboxylase 1, et la stéaroyl coenzyme A desaturase (SCD) (49). La SCD est une molécule impliquée dans la synthèse des triglycérides (50).

La présence d'une mutation hétérozygote HIF-1 prévient la surexpression de SCD et SREBP-1. HIF-1 pourrait agir en activant SREBP cleavage-activating protein (SCAP) dont le promoteur contient un site de liaison d'HIF-1.

Ainsi Li et col, propose le schéma suivant :

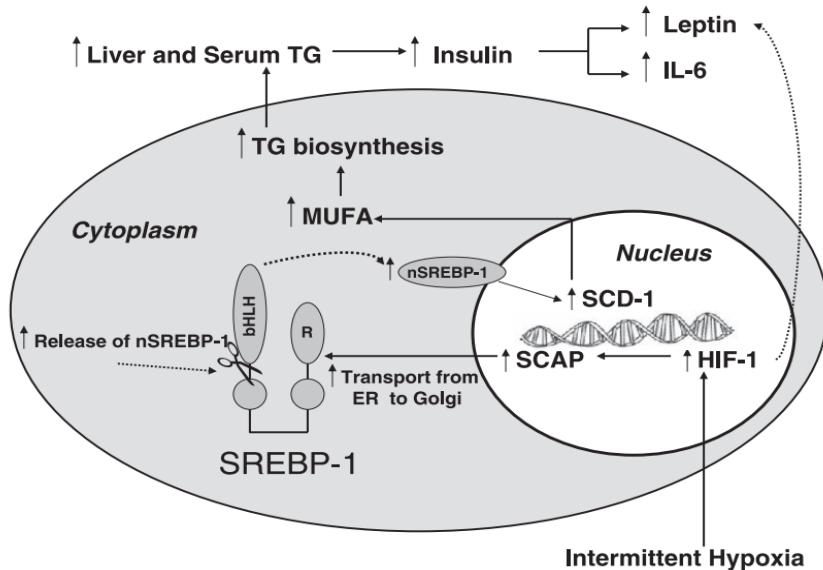


Figure 2 : Régulation de la biosynthèse des lipides et triglycérides par la voie de HIF1 issue de « altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1a » (50)

MUFA : acides gras monoinsaturés, ER : réticulum endoplasmique, bHLH : domaine terminale de NH2 de SREBP, R : COOH domaine régulateur du SREBP.

L'hypoxie intermittente semble ainsi impliquée dans la physiopathologie de la stéatose en régulant à la hausse les voies de biosynthèse des lipides dans le foie (51, 52).

L'étude de Drager et col (44), apporte des arguments pour un impact de l'HIC sur le second hit. Sur le plan histologique, la stéatose microvésiculaire préexistante chez des souris soumises à un régime riche en graisse évolue soit vers une aggravation de la stéatose macrovésiculaire et une inflammation lobulaire, soit vers la NASH. Les mécanismes responsables du « second hit » sont mal compris.

Les médiateurs de l'inflammation jouent un rôle dans le développement de la NASH.

Dans l'étude de Savransky et col, les souris soumises à un régime riche en graisse, en cholestérol et exposées à une hypoxie intermittente ont un taux significativement plus élevé d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) témoignant d'une atteinte hépatocellulaire. L'analyse

histologique retrouve une inflammation hépatique associé à une augmentation du glycogène hépatique, à la différence du groupe contrôle où seule une stéatose hépatique est mise en évidence (51).

L'hypoxie seule, n'a pas démontré d'impact au niveau hépatique. En revanche des cycles d'hypoxie-réoxygénéation peuvent causer une inflammation hépatique (53). Plusieurs études ont retrouvé des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires parmi les souris exposées à une HIC et à un régime spécifique ou préalablement obèse. Parmi ces molécules, il est retrouvé : l'interleukine 1Beta, l'interleukine 6, la « macrophage inflammatory protein-2 » et le « tumor necrosis factor alpha ». Ces éléments constituent la preuve d'une inflammation hépatique lié à l'HIC (44, 51).

Dans l'étude de Savransky et col (51), il a également été mis en évidence une augmentation du taux de MDA (malondialdehyde) dans le groupe témoin, marqueur de la peroxydation lipidique dans le foie et le sérum, et une augmentation du taux de MPO (myéloperoxidase), marqueur du stress oxydatif. La peroxydation lipidique entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène, causant la destruction cellulaire.

Ces mécanismes peuvent ainsi participer à l'aggravation de la NAFLD vers la NASH par le biais du « second hit ».

Le schéma suivant a été proposé par l'équipe de Mirrakhimov 2012 (54) :

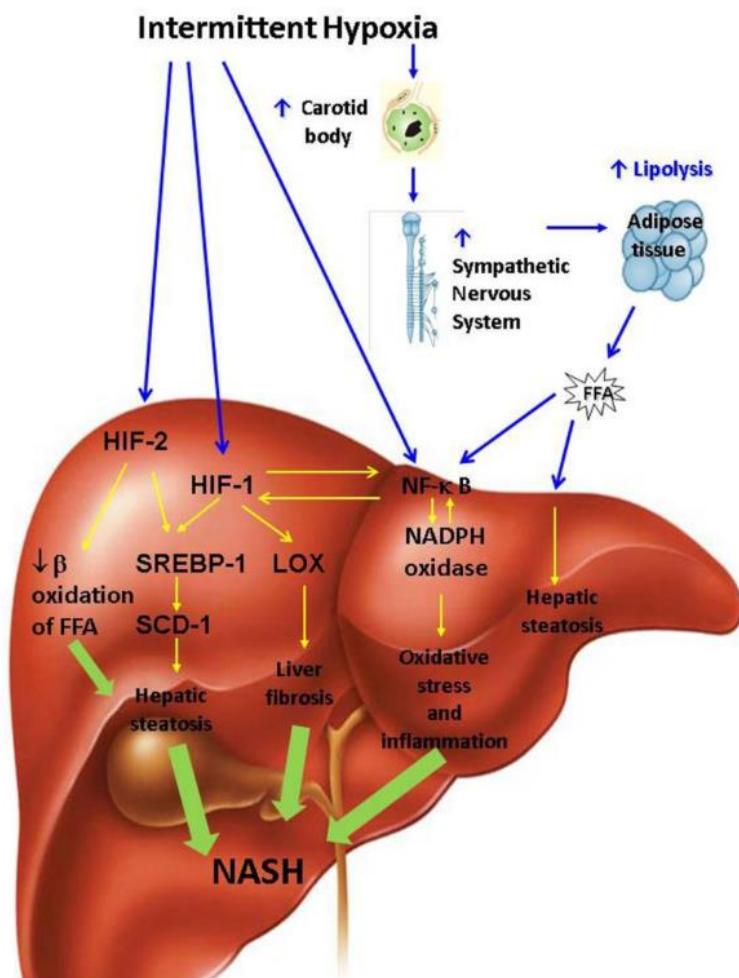


Figure 3 : Mécanisme moléculaires d'évolution vers la NASH en cas d'exposition à une hypoxie intermittente chronique (FFA, free fatty acids; HIF, hypoxia inducible factor; LOX, lysyl oxidase; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH); NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa B; SCD, stearoyl coenzyme A desaturase; SREBP, sterol regulatory element binding protein)

## OBJECTIF DE L'ETUDE

Comme détaillé dans l'introduction de nombreuses études fondamentales suggèrent un lien entre le SAHOS, l'HIC et la NAFLD. Plusieurs études cliniques de méthodologies très différentes se sont également intéressées à cette association. Néanmoins, leurs résultats restent très discordants. L'objectif de ce travail était de mettre en évidence une association indépendante entre la sévérité du SAHOS prouvée par polysomnographie et la stéatose hépatique évaluée par IRM au sein d'une population de patients présentant des comorbidités métaboliques.

# MÉTHODES

## 1. Population

La population étudiée est basée sur la cohorte NUMEVOX (Clinicaltrials.gov No: NCT00997165), constituée au sein de l'hôpital universitaire d'Angers. Les patients inclus étaient hospitalisés dans les services d'hépato-gastro-entérologie, d'endocrinologie et de pneumologie et présentaient au moins un critère de SM. Les critères d'exclusions étaient les suivants : les patients mineurs et âgés de plus de 65 ans, les patients présentant une autre cause d'hépatopathie chronique que la NAFLD, les patients atteints d'une cirrhose compliqués et les diabétiques traités par insuline.

Tous les patients inclus dans la cohorte ont répondu au questionnaire de BERLIN pour évaluer la probabilité clinique d'un SAHOS. Un score de BERLIN est positif si deux catégories de questions sont positives. La catégorie 1 correspond à la ronchopathie et les apnées, la catégorie 2 à la somnolence diurne excessive et la fatigue, et la catégorie 3 à la présence d'une HTA ou d'une obésité.

Dans l'étude, l'analyse a été menée parmi tous les patients ayant réalisé un enregistrement polysomnographique en raison d'une réponse positive au questionnaire de BERLIN.

L'étude a été approuvée par le comité de recherche et d'éthique de l'hôpital universitaire d'Angers et pour chaque patient un consentement oral et écrit était recueilli.

## 2. Enregistrement du sommeil

Un enregistrement du sommeil par polysomnographie était réalisé chez tous les patients ayant un questionnaire de BERLIN positif. Il avait lieu dans le laboratoire du sommeil du CHU d'Angers et consistait en un enregistrement continu des paramètres suivants : électroencéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme mentonnier, oxymétrie, flux nasal, électrocardiogramme, mouvement thoraciques et abdominaux, et capteur de

position. Les évènements respiratoires étaient côtés manuellement selon les critères standard, cités dans l'introduction. L'index d'apnée hypopnée (IAH) et le taux de désaturation à 3% (Index de Désaturation en Oxygène, IDO) ont été définis comme un nombre d'évènement par heure de sommeil. Les critères de sévérité ont été définis comme cité dans l'introduction, en SAHOS léger, modéré et sévère. Le temps de sommeil passé sous 90% de SpO<sub>2</sub> (T90) a également été étudié.

### **3. Données cliniques et biologiques**

L'évaluation initiale a permis de recueillir les données anthropométriques, les habitudes liées à la consommation de tabac et d'alcool, les antécédents médicaux et les traitements. Les patients sous traitement antidiabétique oral étaient considérés comme diabétiques. L'hypertension était diagnostiquée selon les critères habituels et/ou chez les patients sous traitement anti-hypertenseurs. Le tour de taille était calculé par un ruban périmétrique non élastique. La somnolence diurne excessive était évaluée à l'aide de l'échelle d'Epworth. Des tests biologiques étaient pratiqués chez tous les patients, incluant la mesure de la glycémie, de l'insuline, des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, Gamma Glutamyl Transferase [GGT], et phosphatase alcaline), et la bilirubine totale. L'index HOMA-IR a été calculé grâce à la formule suivante : insuline (mUI/L) \* glucose (mmol/L) /22,5.

La présence d'un SM a été définie selon les critères du programme national d'éducation du cholestérol (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III clinical criteria) (55).

## 4. Evaluation de la stéatose sur l'imagerie par résonance magnétique

Une IRM abdominale a été réalisée chez tous les patients inclus dans l'analyse, en utilisant le système 1,5T SIGNA HDx MRI (General Electric healthcare, Milwaukee, IL, USA) amélioré en HDxt en 2011.

Le protocole était basé sur le système d'analyse en phase et opposition de phase avec 10 temps d'écho et les paramètres d'acquisition étaient les suivants : matrix 240x192 ; FOV 470x376 ; épaisseur 10mm ; 1 excitation ; Bandwidth 488KHz. Un angle de 20° a été ajouté afin d'éviter l'effet T1 « parasite ».

La mesure du PDFF a été calculée à l'aide du logiciel MRQuantif développé à l'université de Rennes ([magemed.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/download.php](http://magemed.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/download.php)). Cette mesure était basée sur une séquence de type écho de gradient double écho selon la méthode de Dixon. Les séquences étaient réalisées au niveau du lobe droit du foie, en évitant les structures vasculaires, les voies biliaires, les lésions hépatiques. Une séquence était réalisée en dehors du corps pour la mesure du bruit.

En accord avec les recommandations européennes sur la prise en charge de la NAFLD, un ratio PDFF > 5,6% a été établi pour définir la présence d'une stéatose hépatique (18).

## 5. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS Software (SAS/STAT Package 2002-2003 ; SAS Institute Inc., Cary, NC). Les résultats ont été exprimés en pourcentage, moyenne (déviation standard) et en OR (intervalle de confiance à 95%). L'indice  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

La stéatose hépatique définie par la valeur du PDFF en IRM > 5,6% a été désignée comme la principale variable d'intérêt dépendante. Elle est comparée à une variable indépendante : la

sévérité du SAHOS, évaluée par l'IAH et deux indices différents d'hypoxémie nocturne (IDO et T90).

Les caractéristiques de la population selon la sévérité du SAHOS ont été comparées à l'aide du test de Chi2 pour les variables quantitatives et du test T pour les variables qualitatives. Une régression logistique a été réalisée pour évaluer le rapport des coefficients de la stéatose hépatique en fonction de la gravité du SAHOS et de l'hypoxie nocturne avec un intervalle de confiance à 95%. Afin de prendre en compte les facteurs de confusion, les variables susceptibles d'interférer avec la NAFLD ont été prise en compte dans l'analyse multivariée soit l'âge, le sexe, le tour de taille.

Afin d'éviter les biais liés à un choix arbitraire de cut-off, les données de l'IAH, de l'IDO, du T90, et du PDFF ont également été analysées en tant que variables continues.

Il a été réalisé des transformations logarithmiques pour les variables continues si une non-linéarité était observée.

# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques générales

414 patients ont été inclus dans la cohorte NUMEVOX entre mars 2008 et août 2017. Parmi eux, 205 patients ont réalisé une polysomnographie en raison d'un questionnaire de Berlin positif. Au total, l'analyse a inclu 167 patients (Figure 4).

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau I selon la sévérité du SAHOS. Le SAHOS a été confirmé chez tous les patients avec notamment 42 (25,1%) SAHOS léger, 52 (31,1%) SAHOS modéré et 73 (44%) SAHOS sévère.

## 2. Analyse de la population exclue

Parmi les 414 patients de la cohorte, 209 n'ont pas été inclus dans l'analyse en raison d'une probabilité clinique négative de SAHOS. 38 patients ont été exclus en raison d'un manque de donnée d'imagerie (claustrophobie, contre-indication IRM, tunnel IRM trop étroit ou données IRM non utilisables). Les caractéristiques de la population exclue sont reportées dans le tableau II.

Par rapport à la population de l'étude, la population exclue est comparable sur le genre avec une prédominance masculine (63,6% contre 65,1%) et sur l'âge (53,8 ans contre 52,8 ans). En revanche, elle semble avoir un IMC moins important (29,78 versus 31 ; p=0,005).

Il existe une tendance à l'hypertension artérielle plus importante de manière non significative (58% versus 50% ; p=0,224). La proportion de sujet diabétique est nettement plus importante dans la population exclue (40,5 versus 14,5%, p=0,00001). L'exclusion de sujets diabétiques semble avoir un impact sur la proportion des patients atteints de SM exclus (65% versus 52%, p=0,02).

La stéatose hépatique définie par le taux de PDFF>5,6% est présente dans 60,3% des cas contre 50,9% (p=0,07) dans la population analysée.

### 3. Facteurs associés à la stéatose hépatique

Les facteurs de risque associés à la stéatose évaluée en IRM (soit un score PDFF > 5,6%) sont le genre masculin, l'IMC>30, le diabète et la présence d'une dyslipidémie traitée par statines (Tableau III). Les taux d'enzymes hépatiques sont également plus élevés (ALT, p<0,0001 ; AST, p<0,0001 ; GGT, p=0,04) et la résistance à l'insuline est plus importante, attesté par un index HOMA-IR plus élevé (2,9 ±2,0 vs 4,9 ±2,0) ; p<0,0001). Les patients présentant une stéatose significative présentent des marqueurs de SAHOS et d'hypoxie (IAH et IDO) plus élevés.

Le score de stéatose en IRM, PDFF, est également associé à la sévérité croissante du SAHOS. La figure 5 met en évidence ce lien, 40,5% des patients atteints de SAHOS léger présentent un score PDFF >5,6%, 60,3% des patients atteints de SAHOS sévère ont un score PDFF>5,6%. Cette association n'est en revanche pas significative (p=0,112).

### 4. Facteurs associés à la sévérité du SAHOS

La sévérité du SAHOS est associée à une population masculine (p=0,04), atteint d'un SM (p=0,0037), et par extension à un IMC plus élevé (p≤0,0001), à un tour de taille plus élevé (p≤0,0001). Comme attendu, il est également corrélé à une hypoxie nocturne plus sévère : IDO (p≤0,0001) T90 (p=0,0004). (Tableau I)

Dans l'hypothèse d'un lien indépendant entre un SAHOS sévère et la présence d'une stéatose significative, la population a été divisée en plusieurs catégories : deux groupes de SAHOS léger à modéré versus SAHOS sévère et deux groupes divisés selon les indices d'hypoxie nocturne (T90 et IDO) en fonction de la valeur médiane de la variable.

Le tableau IV présente le risque relatif de la présence de stéatose significative, ajusté ou non selon la sévérité du SAHOS et de l'hypoxie nocturne.

En analyse univariée, la présence d'un SAHOS sévère (IAH >30/h) est associée à un risque relatif élevé de stéatose significative en IRM avec un OR à 1,88 (IC 95% ; 1,01-3,51). Cependant, cette association n'est plus significative après ajustement sur les facteurs de confusion, l'âge, le sexe et l'IMC. L'étude des marqueurs d'hypoxie nocturne ne montre pas de lien entre une hypoxie croissante et la stéatose.

## 5. Analyse en variables continues

Afin d'analyser le lien entre la sévérité du SAHOS et de la stéatose, les analyses ont été réalisées à l'aide des variables continues (tableau V) afin d'éviter le biais lié à un choix arbitraire des cut offs pris pour la définition des catégories. Les valeurs d'IAH, d'IDO et de T90 ont une distribution normale. Les valeurs de PDFF en IRM ont été prises en compte après transformation logarithmique. Sans ajustement, il est mis en évidence un lien significatif entre la stéatose et les différents marqueurs de sévérité du SAHOS et de l'hypoxie nocturne. L'association reste significative après ajustement pour l'âge et le sexe sur l'IDO mais pas sur l'IAH ni le T90. Aucune association significative n'a résisté à l'ajustement sur l'IMC.

## DISCUSSION

Il s'agit à notre connaissance de la première étude évaluant la relation entre la stéatose hépatique investiguée par IRM et le SAHOS. Elle permet de mettre en évidence un lien fort entre ces deux pathologies. Les patients atteints d'un SAHOS sévère sont plus à risque de présenter une stéatose hépatique. Cependant, il n'a pas été mis en évidence d'association statistique indépendante après ajustement sur les différents facteurs de confusion en particulier le poids. La sévérité du SAHOS semble avoir également un impact sur la sévérité de la stéatose. Cependant l'obésité joue un rôle majeur dans les liens physiopathologiques unissant ces deux maladies.

En se basant sur les études fondamentales détaillées dans l'introduction, on sait que l'HIC liée au SAHOS induit une modification du métabolisme lipidique. Il est mis en évidence, chez les animaux obèses et non obèses soumis à une HIC, une élévation des triglycérides et du cholestérol et une stéatose hépatique modérée (51). Les mécanismes moléculaires de la biosynthèse des lipides dans le foie ont été étudiés et font intervenir la voie du HIF-1 (49). L'accumulation hépatique des graisses est le mécanisme considéré comme le « First Hit » dans la théorie du « Double Hit » (47, 49, 51).

### 1. Revue de la littérature

Plusieurs études cliniques ont cherché à évaluer cette association avec des résultats discordants.

La majorité des études d'association se base sur l'analyse histologique établie grâce à la biopsie hépatique, méthode de référence du diagnostic de NAFLD. Cette biopsie est réalisée au cours d'une chirurgie prévue et dans la grande majorité des cas au cours d'une chirurgie bariatrique. Cette méthode implique un biais de sélection car la plupart des patients sont des femmes

atteintes d'une obésité gynoïde dont les complications métaboliques et respiratoires (notamment le SAHOS) sont moins importantes en comparaison à l'obésité androïde. Ces patients sont également moins à risque d'insulinorésistance.

Parmi ces études, certaines n'ont pas démontrées d'association (56, 57, 58).

Dans l'analyse de Daltro et col, 40 patients ont pu avoir une biopsie hépatique au cours d'une chirurgie bariatrique. Un lien a été mis en évidence entre le SAHOS modéré à sévère et la résistance à l'insuline. Les sujets dont l'IAH est supérieur à 15/h présentent des taux d'insuline et d'HOMA-IR significativement plus élevés comparés aux sujets dont l'IAH est inférieur à 15/h. En revanche, il n'y a pas d'association entre l'IAH, les marqueurs d'HIC nocturne et la NASH (56). Dans l'étude d'Ulitski et col, seuls le diabète et l'hypertriglycéridémie sont des facteurs indépendants de NASH (57). Dans cette étude, le diagnostic de SAHOS n'est pas prouvé et est établi de manière indirecte (données rétrospectives). En se basant sur l'analyse d'un enregistrement polygraphique ventilatoire et d'une biopsie hépatique au cours d'une chirurgie bariatrique, Jouet et col, ne retrouve pas d'association entre la NASH et le SAHOS parmi 62 obèses (58).

A l'inverse, certaines études ont suggéré un lien entre la stéatose et les marqueurs d'HIC liés au SAHOS. En effet Aron-Wisnewski et col met en évidence un lien entre la stéatose hépatique prouvée par biopsie hépatique et l'IDO, en analyse univariée. L'association ne résiste cependant pas à l'ajustement sur le sexe, l'âge et le poids. Les mêmes résultats sont constatés sur la NASH (59). Dans l'étude de Mishra et col, seule la sévérité de l'hypoxie nocturne basée sur la SpO<sub>2</sub> moyenne nocturne est indépendamment associée à la NASH (60).

Qi et col relate des résultats équivalents au sein d'une population de sujet non obèse. La NAFLD est diagnostiquée par échographie abdominale. Les sujets atteints de NAFLD présentent des saturations significativement plus basses au cours de la nuit, à l'inverse des sujets non-NAFLD (61).

Dans l'analyse de Turkay et col, le diagnostic de stéatose est également établi par échographie. La prévalence de la NAFLD est plus élevée chez les patients atteints d'un SAHOS sévère, l'association restant indépendante après ajustement sur le poids, l'IMC et la résistance à l'insuline. Cette étude suggère un rôle important de l'hypoxie nocturne sur la pathogénèse de la stéatose hépatique (62).

Deux autres études, basées sur les algorithmes biologiques de diagnostic de la stéatose, mettent en évidence un lien entre cette dernière et le SAHOS sévère avec une relation linéaire, l'association reste significative en analyse multivariée sur le score de stéatose. (63, 64)

## 2. Limites et points forts de l'analyse

L'absence d'enregistrement polysomnographique de l'ensemble des patients inclus dans la cohorte NUMEVOX est une des limites potentielles de l'étude. Le choix a été fait dans cette cohorte de n'enregistrer que les patients à forte suspicion clinique de SAHOS, celle-ci étant basée sur un questionnaire de Berlin positif. Or, notre analyse montre que les patients ainsi exclus sont différents en termes de données anthropomorphiques (tendance à un IMC plus bas) et des comorbidités (plus de patients diabétiques, plus de SM, tendance à une fréquence plus élevée de stéatose). Le questionnaire de Berlin est basé sur la présence de ronflements, d'une somnolence et d'une HTA. Les sujets exclus ayant tendance à être plus hypertendus, leur questionnaire de Berlin négatif est nécessairement en rapport avec une proportion plus faible de patients ronfleurs ou somnolents. Deux hypothèses peuvent alors être avancées :

- soit ces patients exclus ont effectivement moins d'évènements respiratoires nocturnes (IAH bas) et n'ont donc pas de symptômes associés aux apnées. Leur profil métabolique est dominé par la présence de diabète et d'HTA.

-soit ces patients au profil dysmétabolique plus marqué sont moins sensibles aux événements respiratoires nocturnes et le questionnaire de Berlin a sous-estimé leur risque de SAHOS. Il est connu que les patients insuffisants cardiaques sont moins somnolents à IAH équivalent (65). Nous n'avons retrouvé aucune donnée dans la littérature sur l'impact des événements respiratoires nocturnes sur la somnolence spécifiquement dans une population de sujets diabétiques ou dysmétaboliques.

L'étude actuelle est une étude ancillaire à la cohorte Metabol, il n'y a pas eu de calcul d'effectif à l'analyse réalisée, ce qui constitue également un point faible.

Parmi les points forts de l'étude, on retient le nombre important de patient inclus dans l'analyse, ayant bénéficié d'une technique non invasive de diagnostic de la stéatose. De plus, les critères d'inclusion utilisés permettent d'extrapoler les résultats en pratique clinique quotidienne. Il s'agit d'une population masculine, majoritairement obèse ou en surpoids, issus des consultations de pneumologie, de diabétologie et d'hépatologie, sélectionnés en raison de la présence d'un critère du SM.

L'enregistrement polysomnographique du sommeil et l'imagerie par résonance magnétique sont les golds standards pour l'évaluation du SAHOS et de la stéatose hépatique de façon non-invasive. L'utilisation de ces deux méthodes est un point fort de l'étude. En effet, certaines études antérieures ont pu montrer une association entre le SAHOS et la NAFLD mais, en l'absence d'une méthode fiable de diagnostic de l'une ou l'autre des deux pathologies, leurs résultats sont difficilement utilisables en pratique clinique.

Permutt et col a montré une forte corrélation entre l'IRM et l'histologie (66) avec une relation linéaire. Idilman et col valide la précision diagnostique de l'IRM avec un coefficient de corrélation étroit ( $r=0,82$ ). En présence d'une fibrose, la précision diagnostique semble en revanche moins importante ( $r=0,60$  vs  $r=0,86$ ). (67) Dans l'étude de Tang et al, le taux de

PDFF  $\geq 6,4\%$  confère une sensibilité de 83% et une spécificité de 100% pour différencier un grade 0 d'un grade supérieur histologique. (68) Dans notre étude, le taux de PDFF  $> 5,6\%$  a été choisi selon les dernières recommandations européennes sur la prise en charge de la NAFLD (18).

### 3. Impact sur la pathogénèse de la NAFLD

Dans l'étude de Trzepizur et col, dont l'analyse repose sur la même cohorte que l'étude actuelle, la présence d'un SAHOS sévère est indépendamment associée à la rigidité hépatique mesurée au Fibroscan. La rigidité est un marqueur de fibrose hépatique (69).

D'autres équipes ont également montré un lien statistiquement significatif entre le SAHOS et la NASH (70, 71) et la fibrose hépatique (71, 72, 73). Des résultats similaires sont retrouvés au sein de la population pédiatrique (74).

Ces résultats semblent suggérer un impact plus important sur le « Second Hit ». Comme en témoignent les résultats de notre étude, l'effet du SAHOS et de sa sévérité paraît faible sur l'accumulation hépatique des graisses et donc le « First Hit ».

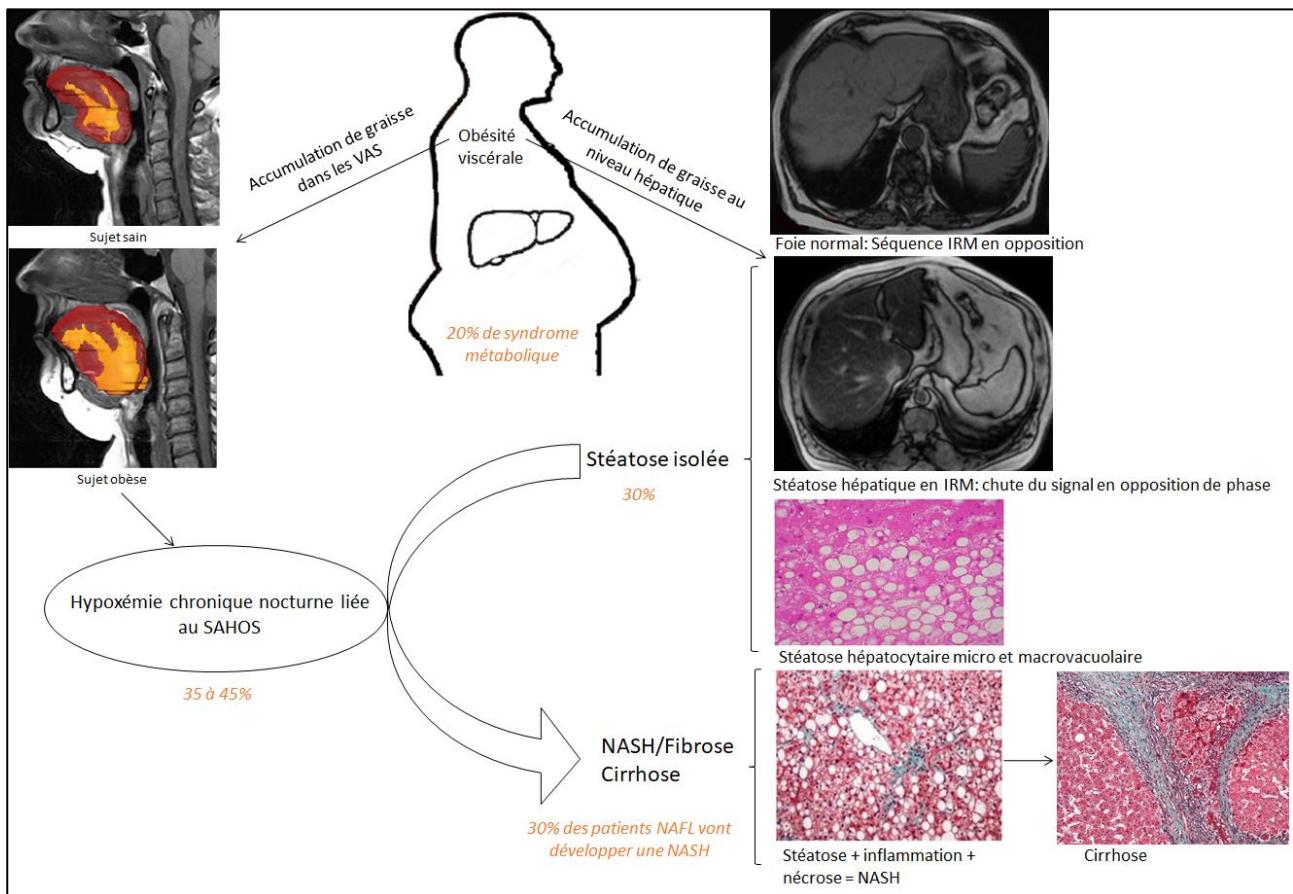
L'obésité joue un rôle primordial grâce à l'accumulation de graisses au niveau des voies aériennes supérieures contribuant à l'apparition du SAHOS et au niveau hépatique favorisant la stéatose hépatique.

La question d'un mécanisme commun à l'émergence d'un SAHOS d'une part et d'une stéatose hépatique d'autre part chez les sujets présentant un SM peut être soulevée. A ce titre, le rôle de la graisse ectopique comme élément majeur des comorbidités du SM a été suggéré par Despre et col (75). L'excès de graisse viscérale pourrait être en partie liée à un tissu adipeux sous cutané dysfonctionnel, incapable de stocker l'excès d'énergie de manière appropriée. Dans la situation où le tissu adipeux sous cutané est absent, déficient ou insulinorésistant, le

surplus de graisse est déposé au niveau du tissu adipeux viscéral et d'autres sites tel que le cœur, le foie, le muscle squelettique pour les organes les mieux décrits. Selon ce modèle, la capacité de l'organisme à faire face au surplus de calories (résultant d'une consommation excessive de calories, d'un style de vie sédentaire ou d'une combinaison des deux facteurs) pourrait déterminer la susceptibilité de l'individu à développer des troubles métaboliques. Ce dépôt de graisse ectopique pourrait ainsi concerner aussi les parois pharyngées et le génioglosse comme constaté dans les études IRM pratiquées chez les patients SAHOS et participer à la physiopathologie de la maladie (76). Le dépôt ectopique au niveau hépatique favoriserait la stéatose. Ceci pourrait expliquer que le SAHOS et la stéatose sont donc bien deux entités indépendantes entre elles mais corrélées à l'obésité. Par la suite le SAHOS, via l'HIC, l'activation du système sympathique et les microéveils pourrait participer à la progression de la NAFLD vers la NASH et la fibrose.

De cette manière, le schéma suivant pourrait être proposé (figure 6). Chez les patients atteints d'un SM, la présence d'un SAHOS pourrait aggraver le pronostic de la stéatose en favorisant son passage à la forme NASH puis à la fibrose.

Figure 6 : Impact de l'obésité sur le SAHOS et la NAFLD



## CONCLUSION

En conclusion, le SAHOS sévère est associé à un risque accru de présenter une stéatose hépatique. Cependant, cette association n'est pas significative après ajustement sur les facteurs de confusion majeurs notamment l'IMC. Cette étude n'est pas en faveur d'un impact du SAHOS sur l'accumulation de graisse au niveau hépatique. Elle apporte des arguments en faveur d'un rôle majeur de l'obésité qui, chez les patients SM peut s'accompagner d'un dépôt graisseux ectopique au niveau pharyngé (et favoriser le SAHOS) ou hépatique (et favoriser la stéatose). D'autres études suggèrent cependant un impact du SAHOS sur la progression de la maladie vers la NASH et la fibrose.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Engin A, et al. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Obesity and Lipotoxicity*, 2017, 1-17. (Advances in Experimental Medicine and Biology).
2. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health*. déc 2013;58(6):855-64.
3. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *EurHeart J*. mai 2004;25(9):735-41.
4. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil SAHOS de l'adulte (Document de travail- SPLF-SFRMS). RMR, 2010
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 1 mai 2013;177(9):1006-14.
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. avr 2015;3(4):310-8.
7. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR, et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *J Sleep Disord Ther*. août 2015;4(5).
8. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. mai 2013;14(5):417-31.
9. Lindberg E, Gislason T. Clinical review article: Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Medicine Reviews*. oct 2000;4(5):411-33.
10. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 25 juin 2015;1:15015.

11. Meurice JC. Physiopathologie du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. RMR. 2002;19:11.
12. Drager Luciano F., McEvoy R. Doug, Barbe Ferran, Lorenzi-Filho Geraldo, Redline Susan. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 7 nov 2017;136(19):1840-50.
13. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2014;190(2):218-25.
14. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin J-L, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. oct 2014;146(4):982-90.
15. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau MP, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care*. sept 2012;35(9):1902-6.
16. Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, et al. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest*. juin 2013;143(6):1584-9.
17. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2000;85(3):1151-8.
18. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016;9(2):65-90.

19. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. juin 2019;69(6):2672-82.
20. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2018;15(1):11-20.
21. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. sept 2002;123(3):745-50.
22. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol*. août 2005;39(7):619-25.
23. Guiu B, Loffroy R, Ben Salem D, Masson D, Hervé G, Petit JM, et al. Stéatose hépatique et séquence phase- opposition de phase: aspects théoriques et applications pratiques à 3T. *Journal de Radiologie*. déc 2007;88(12):1845-53.
24. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. mai 2015;61(5):1547-54.
25. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 27 avr 2000;342(17):1266-71.
26. Adams LA, Feldstein AE. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis*. févr 2011;12(1):10-6.
27. Aubé C, Paisant A, Lebigot J, Gandon Y. Comment quantifier la stéatose hépatique. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. avr 2018;1(2):92-6.

28. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* févr 2014;18(1):91-112.
29. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* mai 2009;136(5):1585-92.
30. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology.* févr 2005;41(2):372-9.
31. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two « hits »? *Gastroenterology.* avr 1998;114(4):842-5.
32. Nath B, Levin I, Csak T, Petrasek J, Mueller C, Kodys K, et al. Hepatocyte-specific hypoxia-inducible factor-1α is a determinant of lipid accumulation and liver injury in alcohol-induced steatosis in mice. *Hepatology.* mai 2011;53(5):1526-37.
33. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky V. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *JAPPHYSIOL.* févr 2007;102(2):557-63.
34. Rankin EB, Rha J, Selak MA, Unger TL. Hypoxia-Inducible Factor 2 Regulates Hepatic Lipid Metabolism. *Mol Cell Biol.* 2009;29(16):4527-38.
35. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* nov 2008;28(4):370-9.
36. Fletcher EC, Lesske J, Behm R, Miller CC, Stauss H, Unger T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol.* mai 1992;72(5):1978-84.
37. Paschetta E, Belci P, Alisi A, Liccardo D, Cutrera R, Musso G, et al. OSAS-related inflammatory mechanisms of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:815721.

38. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 21 oct 2004;28(2):87-91.
39. Ryan Silke, Taylor Cormac T., McNicholas Walter T. Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circulation*. 25 oct 2005;112(17):2660-7.
40. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent Hypoxia Causes Insulin Resistance in Lean Mice Independent of Autonomic Activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2007;175(8):851-7.
41. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent Hypoxia Increases Insulin Resistance in Genetically Obese Mice. *J Physiol*. 1 oct 2003;552(Pt 1):253-64.
42. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, Undem C, McHugh H, Polotsky VY, et al. Intermittent Hypoxia Impairs Glucose Homeostasis in C57BL6/J Mice: Partial Improvement with Cessation of the Exposure. *Sleep*. 1 oct 2013;36(10):1483-90.
43. Bao G, Metreveli N, Li R, Taylor A, Fletcher EC. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *Journal of Applied Physiology*. 1 juill 1997;83(1):95-101.
44. Drager LF, Li J, Reinke C, Bevans-Fonti S, Jun JC, Polotsky VY. Intermittent Hypoxia Exacerbates Metabolic Effects of Diet-Induced Obesity. *Obesity*. nov 2011;19(11):2167-74.
45. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mars 2007;10(2):142-8.
46. Li Jianguo, Thorne Laura N., Punjabi Naresh M., Sun Cheuk-Kwan, Schwartz Alan R., Smith Philip L., et al. Intermittent Hypoxia Induces Hyperlipidemia in Lean Mice. *Circulation Research*. 30 sept 2005;97(7):698-706.

47. Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, Thorne L, Schwartz AR, Smith PL, et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *Journal of Applied Physiology*. nov 2005;99(5):1643-8.
48. Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin M-K, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *Journal of Applied Physiology*. sept 2011;111(3):881-90.
49. Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, Savransky V, Fried SK, Semenza GL, et al. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1a. *Physiological Genomics*. 16 mai 2006;25(3):450-7.
50. Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Progress in Lipid Research*. 1 mars 2004;43(2):91-104.
51. Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, Li J, Smith PL, Torbenson MS, et al. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. oct 2007;293(4):G871-877.
52. Hegarty BD, Bobard A, Hainault I, Ferré P, Bossard P, Foufelle F. Distinct roles of insulin and liver X receptor in the induction and cleavage of sterol regulatory element binding protein-1c. *PNAS*. 18 janv 2005;102(3):791-6.
53. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol*. juin 1997;61(6):647-53.
54. Mirrakhimov AE, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and non-alcoholic Fatty liver disease: is the liver another target? *Front Neurol*. 2012;3:149.
55. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 mai 2001;285(19):2486-97.

56. Daltro C, Cotrim HP, Alves E, de Freitas LA, Araújo L, Boente L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: just a coincidence? *Obes Surg.* nov 2010;20(11):1536-43.
57. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Komorowski R, Wallace J, Surapaneni SN, Franco J, et al. A noninvasive clinical scoring model predicts risk of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* juin 2010;20(6):685-91.
58. Jouët P, Sabaté J-M, Maillard D, Msika S, Mechler C, Ledoux S, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: a prospective study. *Obes Surg.* avr 2007;17(4):478-85.
59. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot J-L, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *Journal of Hepatology.* janv 2012;56(1):225-33.
60. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M, et al. Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis: Apnoeic-hypopnoeic episodes and histological nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International.* 18 juill 2008;28(8):1080-6.
61. Qi J-C, Huang J-C, Lin Q-C, Zhao J-M, Lin X, Chen L-D, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *Sleep and Breathing.* mai 2016;20(2):529-35.
62. Turkay C, Ozol D, Kasapoglu B, Kirbas I, Yildirim Z, Yigitoglu R. 62. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Fatty Liver Disease: Role of Chronic Intermittent Hypoxia. *Respiratory Care,* 2011.
63. Minville C, Hilleret M-N, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Nocturnal Hypoxia, and Endothelial Function in Patients With Sleep Apnea. *Chest.* mars 2014;145(3):525-33.

64. Trzepizur W, Boursier J, Mansour Y, Le Vaillant M, Chollet S, Pigeanne T, et al. Association Between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Blood Markers of Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* nov 2016;14(11):1657-61.
65. Pak VM, Strouss L, Yaggi HK, Redeker NS, Mohsenin V, Riegel B. Mechanisms of reduced sleepiness symptoms in heart failure and obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 13 nov 2018;e12778.
66. Permutt Z, Le T-A, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2012;36(1):22-9.
67. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic Steatosis: Quantification by Proton Density Fat Fraction with MR Imaging versus Liver Biopsy. *Radiology.* juin 2013;267(3):767-75.
68. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology.* févr 2015;274(2):416-25.
69. Trzepizur W, Boursier J, Le Vaillant M, Ducluzeau P-H, Dubois S, Henni S, et al. Increased liver stiffness in patients with severe sleep apnoea and metabolic comorbidities. *European Respiratory Journal.* juin 2018;51(6):1800601.
70. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciovica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology.* juin 2008;47(6):1916-23.
71. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology.* juin 2005;41(6):1290-6.

72. Petta S, Marrone O, Torres D, Buttacavoli M, Cammà C, Di Marco V, et al. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Liver Damage and Atherosclerosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Sookoian SC, éditeur. PLOS ONE. 16 déc 2015;10(12):e0142210.
73. Agrawal S, Duseja A, Aggarwal A, Das A, Mehta M, Dhiman RK, et al. Obstructive sleep apnea is an important predictor of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a tertiary care center. Hepatology International. avr 2015;9(2):283-91.
74. Nobili V, Alisi A, Cutrera R, Carpino G, De Stefanis C, D’Oria V, et al. Altered gut-liver axis and hepatic adiponectin expression in OSAS: novel mediators of liver injury in paediatric non-alcoholic fatty liver. Thorax. août 2015;70(8):769-81.
75. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. déc 2006;444(7121):881-7
76. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. Sleep. 1 oct 2014;37(10):1639-48.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 Morbimortalité du SAHOS, Schéma issu de l'article: Sleep Apnea and Cardiovascular Disease de Drager et col .....	I
Figure 2 Régulation de la biosynthèse des lipides et triglycérides par la voie de HIF1, Schéma issu de l'article: Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1a de Li et col .....	II
Figure 3 Mécanisme moléculaires d'évolution vers la NASH en cas d'exposition à une hypoxie intermittente chronique, Schéma issu de l'article: Obstructive sleep apnea and non-alcoholic Fatty liver disease: is the liver another target? de Mirrakhimov et col .....	III
Figure 4 Diagramme de flux .....	IV
Figure 5 Relation entre la sévérité du SAHOS et le risque de stéatose (selon le taux de PDFF-IRM).....	V
Figure 6 Impact de l'obésité sur le SAHOS et la NAFLD .....	VI

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I	Caractéristiques des patients selon la sévérité du SAHOS .....	VII
Tableau II	Caractéristiques de la population exclue .....	VIII
Tableau III	Caractéristiques des patients selon la valeur du PDFF en IRM .....	IX
Tableau IV	Risque relatif de stéatose hépatique (selon PDFF-IRM >5,6%) en fonction de la sévérité du SAHOS .....	X
Tableau V	Association non ajustée et ajustée selon le pourcentage du PDFF-IRM (après transformation logarithmique) et les différents marqueurs de SAHOS et d'hypoxie nocturne .....	XI

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Obésité et syndrome métabolique .....</b>	<b>1</b>
1.1. Obésité .....	1
1.2. Syndrome métabolique.....	1
<b>2. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil .....</b>	<b>2</b>
2.1. Définition et diagnostic .....	2
2.2. Epidémiologie et prévalence .....	3
2.3. Facteur de risque .....	3
2.4. Physiopathologie du SAHOS .....	4
2.5. Morbi-mortalité liée au SAHOS.....	5
<b>3. Stéatose hépatique non alcoolique – NAFLD.....</b>	<b>6</b>
3.1. Définition.....	6
3.2. Epidémiologie et prévalence .....	7
3.3. Méthode diagnostique.....	7
3.4. Facteur de risque .....	9
3.5. Physiopathologie de la NAFLD : Hypothèse des multi-hits .....	10
<b>4. Physiopathologie et relation entre SAHOS et NAFLD.....</b>	<b>10</b>
4.1. Conséquence de l'hypoxie nocturne .....	10
4.1.1. Impact de l'hypoxie sur le métabolisme glucidique.....	11
4.1.2. Impact de l'hypoxie sur le métabolisme lipidique .....	12
4.1.3. Impact de l'hypoxie au niveau hépatique.....	12
<b>OBJECTIF DE L'ETUDE.....</b>	<b>16</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Population .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Enregistrement du sommeil .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Données cliniques et biologiques .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Evaluation de la stéatose sur l'imagerie par résonance magnétique .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Analyses statistiques .....</b>	<b>19</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>21</b>
<b>1. Caractéristiques générales.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Analyse de la population exclue .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Facteurs associés à la stéatose hépatique .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Facteurs associés à la sévérité du SAHOS .....</b>	<b>22</b>
<b>5. Analyse en variables continues .....</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>24</b>
<b>1. Revue de la littérature .....</b>	<b>24</b>
<b>2. Limites et points forts de l'analyse.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Impact sur la pathogénèse de la NAFLD .....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>32</b>

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>41</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>42</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>43</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>

## ANNEXES

Figure 1 : Morbimortalité du SAHOS, Schéma issu de l'article : Sleep Apnea and Cardiovascular Disease de Drager et col.

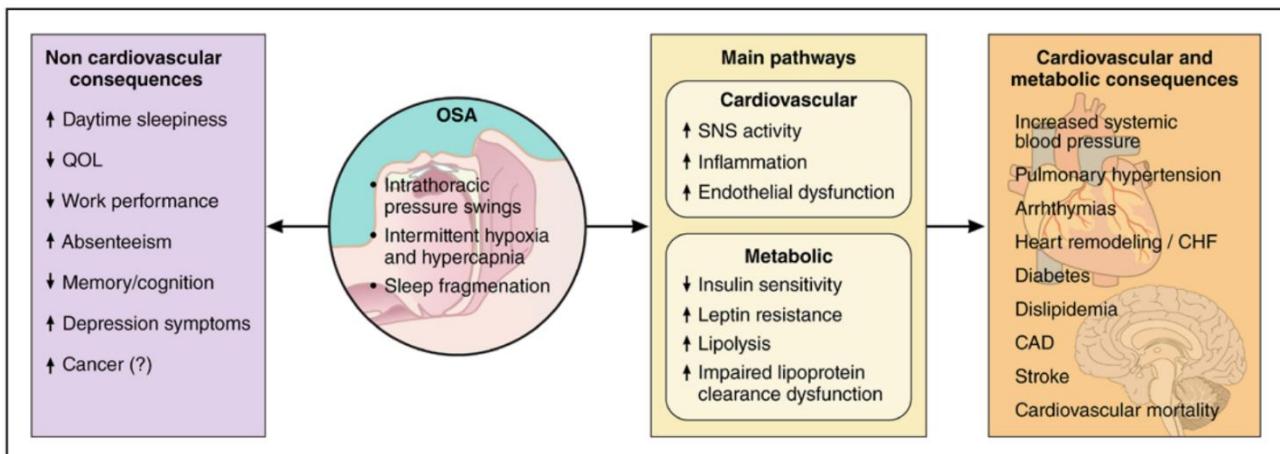
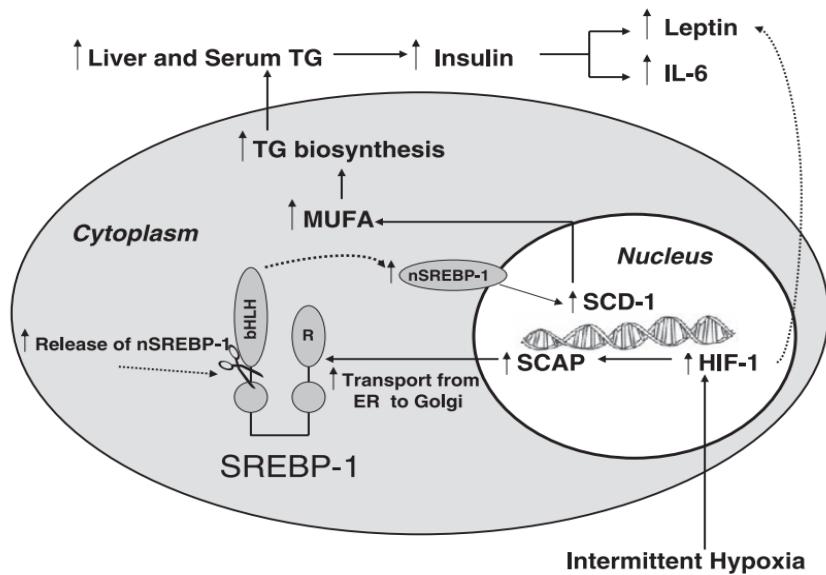


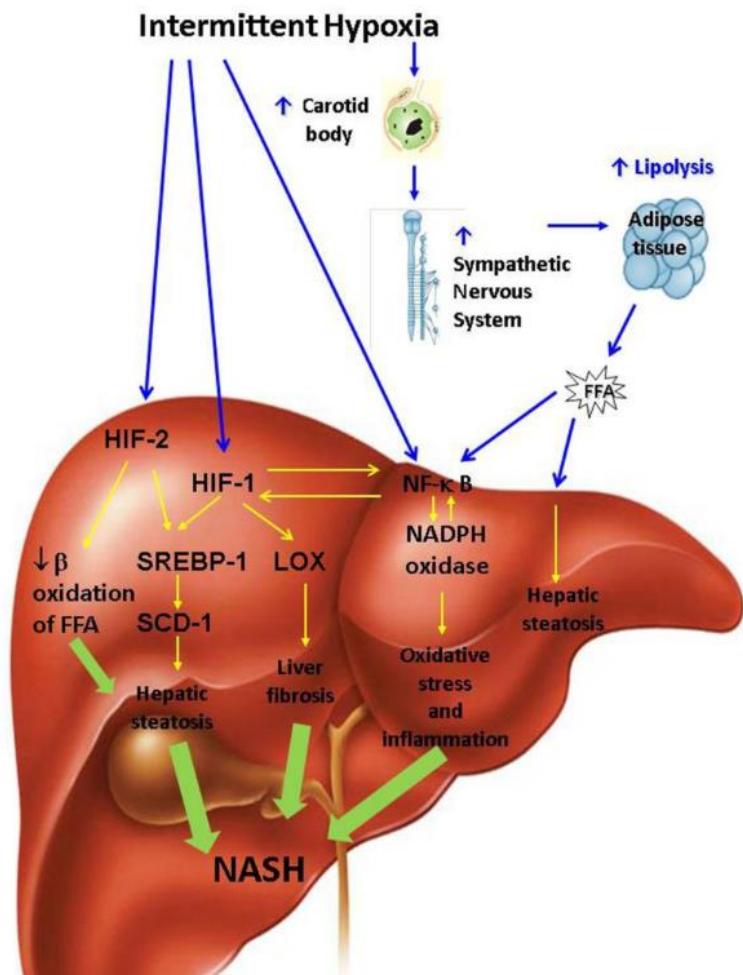
Figure 2 : Régulation de la biosynthèse des lipides et triglycérides par la voie de HIF1, Schéma issu de l'article : « Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  » de Li et col.



MUFA : acides gras monoinsaturés, ER : réticulum endoplasmique, bHLH : domaine terminale de NH<sub>2</sub> de SREBP,

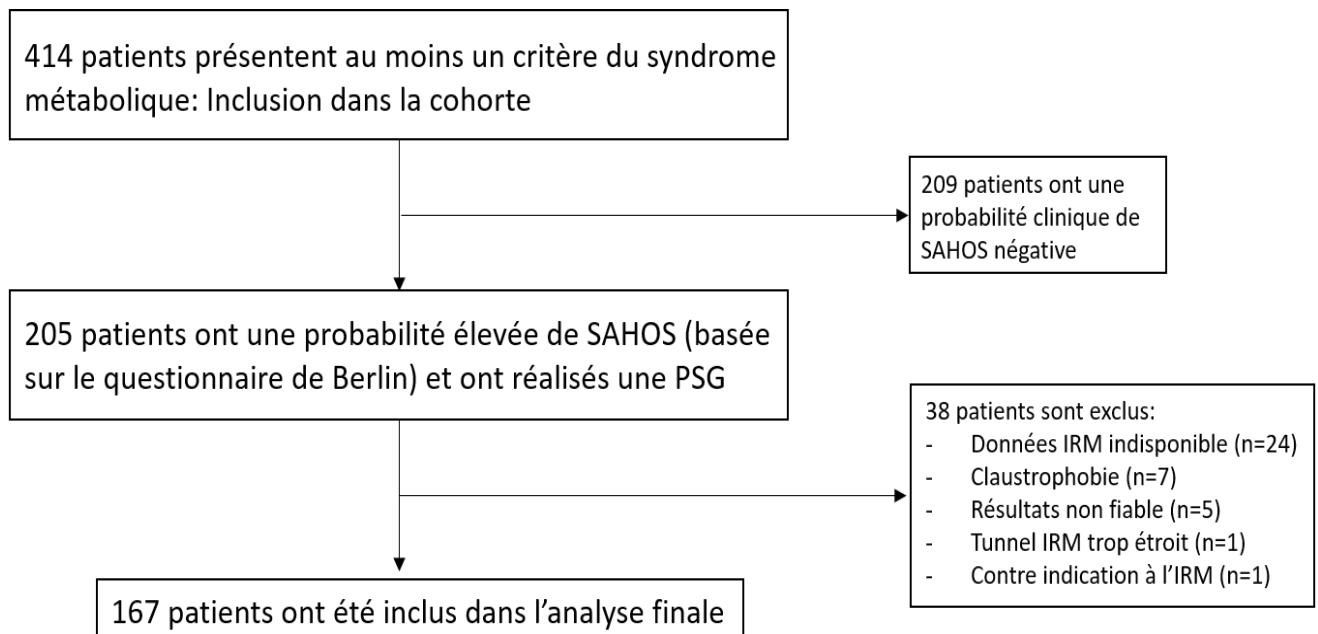
R : COOH domaine régulateur du SREBP.

Figure 3 : Mécanisme moléculaires d'évolution vers la NASH en cas d'exposition à une hypoxie intermittente chronique, Schéma issu de l'article : « Obstructive sleep apnea and non-alcoholic Fatty liver disease: is the liver another target ? » de Mirrakhimov et col.



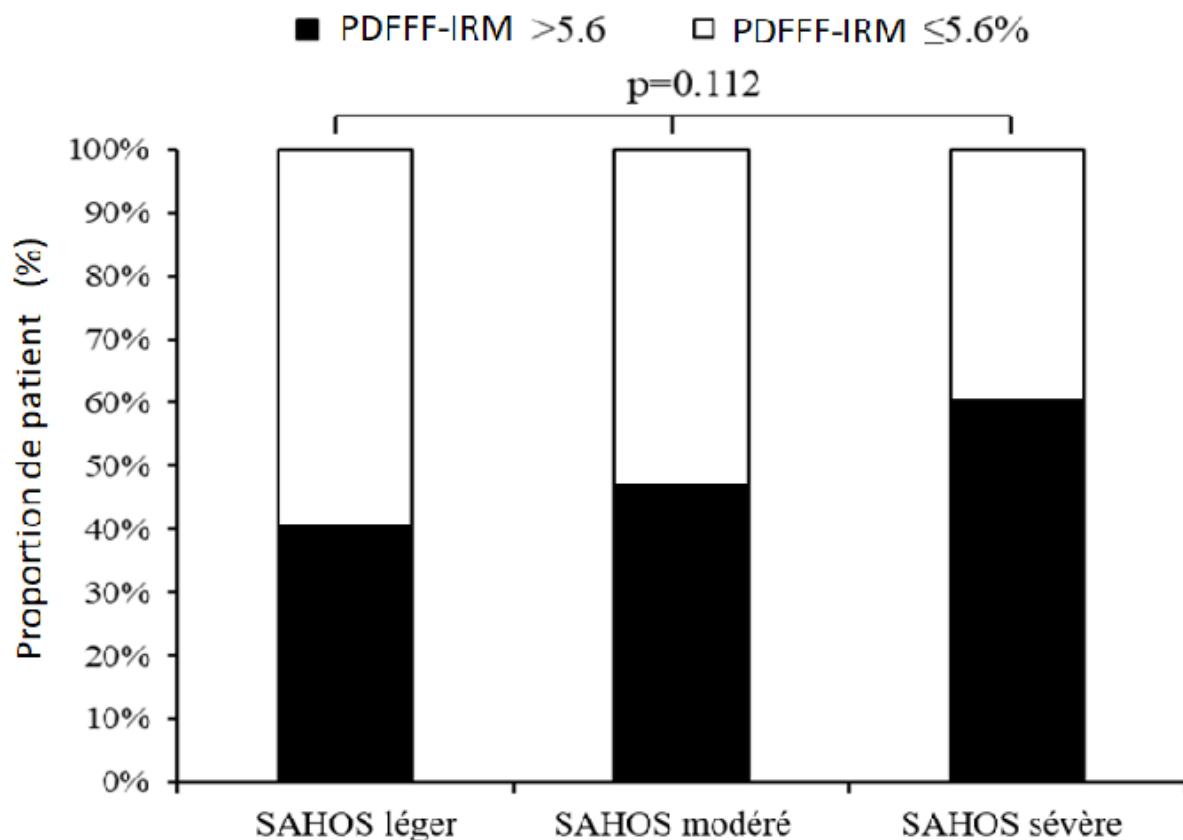
(FFA, free fatty acids; HIF, hypoxia inducible factor; LOX, lysyl oxidase; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH); NF-κB, nuclear factor kappa B; SCD, stearoyl coenzyme A desaturase; SREBP, sterol regulatory element binding protein)

Figure 4: Diagramme de flux



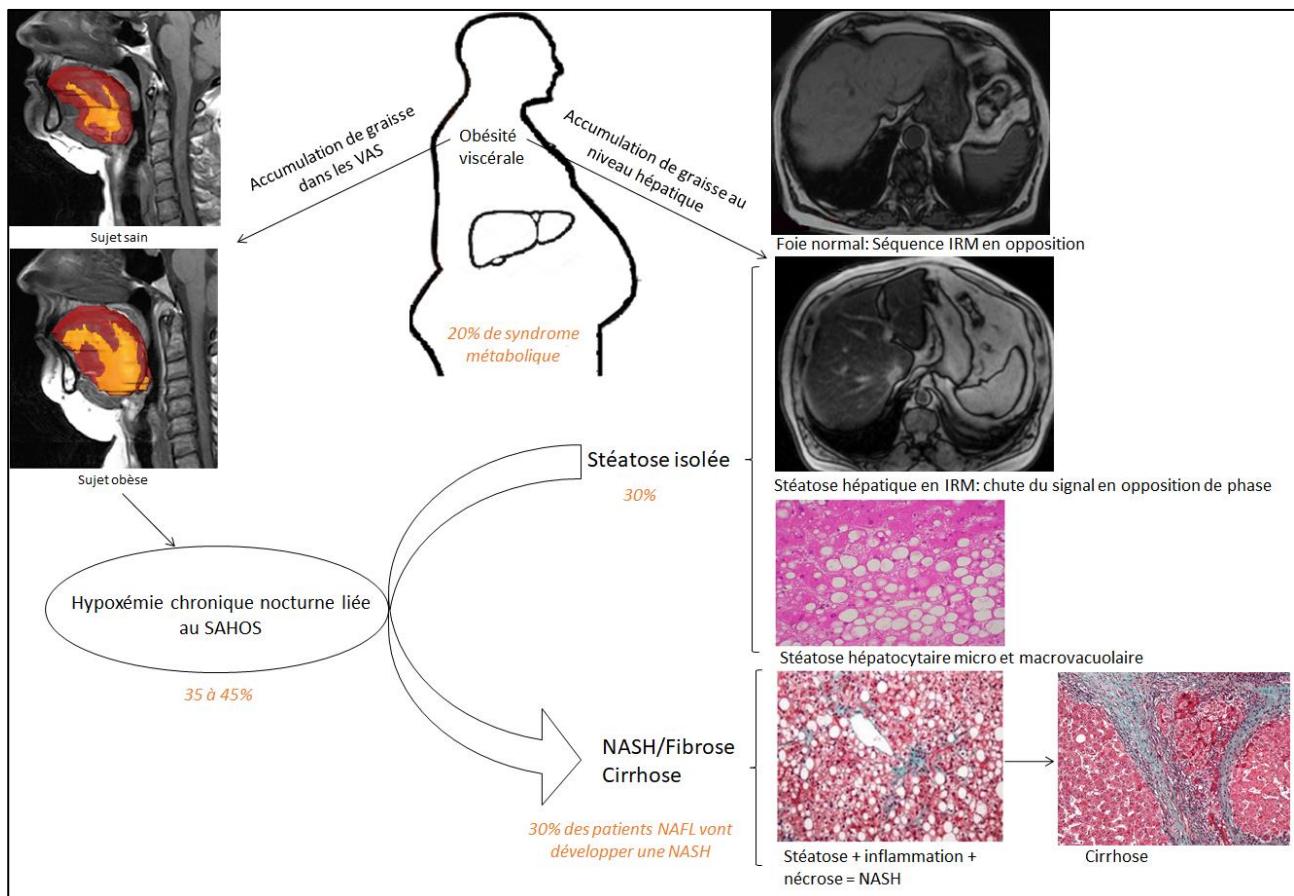
SAHOS : Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil ; PSG : Polysomnographie ; IRM Imagerie par Résonance Magnétique

Figure 5 : Relation entre la sévérité du SAHOS et le risque de stéatose (selon le taux de PDFF-IRM)



Sévérité du SAHOS établie selon les catégories habituelles: 5 à 15 événement/h pour les SAHOS léger, 15 à 30 événements/h pour les SAHOS modéré,  $\geq 30$  événements/h pour les SAHOS sévère

Figure 6 : Impact de l'obésité sur le SAHOS et la NAFLD



VAS : voies aériennes supérieures ; NASH : Non alcoholic steatohepatitis ; IRM : Imagerie par résonance magnétique

Tableau I : Caractéristiques des patients selon la sévérité du SAHOS

	All	SAHOS léger	SAHOS Modéré	SAHOS Sévère	p value
n	167	42	52	73	
Femme, %	34.9	50.0	33.3	27.4	0.0479
Age, année	52.8 (9.8)	50.1 ± 10.0	53.7 ± 9.0	53.7 ± 11.1	0.1231
IMC; kg/m <sup>2</sup>	31.6 (5.6)	29.5 ± 5.3	30.4 ± 4.3	33.6 ± 5.9	<0.0001
TT, cm	105.2 (12.9)	98.4 ± 14.9	104.1 ± 9.7	109.7 ± 11.9	<0.0001
Diabète, %	14.5	16.7	7.8	17.8	0.2681
Hypertension, %	50.0	45.2	51.0	52.1	0.7696
Traitements hypolipémiant, %	30.9	26.5	22.7	39.7	0.1517
SM, %	52.2	29.4	52.3	65.5	0.0037
Score d'Epworth	10.6 (5.0)	10.5 (4.6)	10.7 (5.3)	10.6 (5.1)	0.9889
IAH, n	31.0 (24.0)	6.6 (3.6)	21.1 ± 3.9	51.8 ± 21.2	<0.0001
IDO, n	25.6 (22.0)	9.1 (17.7)	17.6 (10.6)	40.9 (20.3)	<0.0001
T90, %	10.0 (18.4)	3.1 (8.2)	7.1 (18.7)	16.0 (20.6)	0.0004
PDFF-IRM, %	8.5 (7.3)	7.4 (7.6)	7.3 (7.1)	9.8 (7.2)	0.1113

Les données sont exprimées en pourcentage ou moyenne. Abréviations: IMC, index de masse corporelle; TT, tour de taille; SM, syndrome métabolique; IAH, index d'apnée hypopnée; IDO, Index de désaturation en oxygène; T90, temps de sommeil passé sous 90% de SpO<sub>2</sub>; PDFF-IRM, "proton density fat fraction" par imagerie en résonance magnétique;

Tableau II : Caractéristiques de la population exclue

	Population inclue	Population exclue	p
n	167	247	
Femme, %	34.9	36.4	0,72
Age, année	52.8	53.8	0,28
IMC ; kg/m <sup>2</sup>	31.6	29.78	0,0005
Tour de taille, cm	105.2	102.6	0,0569
Diabétique, %	14.5	40.5	0,0001
Hypertension, %	50	58	0,224
Traitemen hypolipémiant, %	30.9	28	0,91
Syndrome métabolique, %	52.2	65	0,02
Score d'Epworth	10.6 (5.0)	NA	
IAH, n	31 (24.0)	NA	
IDO, n	25.6 (22.0)	NA	
T90, %	10 (18.4)	NA	
IRM-PDFF, %	8.5 (7.3)	9,1	0,68
IRM-PDFF > 5,6% (%)	50,9	60,3	0,07

Abréviation : IMC : indice de masse corporelle, IAH : index d'apnée hypopnée, IDO : index de désaturation en oxygène, IRM-PDFF : "proton density fat fraction" en IRM

Tableau III : Caractéristiques des patients selon la valeur du PDFF en IRM

	<b>PDFF-IRM</b> ≤5.6%	<b>PDFF-IRM</b> >5.6%	Valeur p
n	82	85	
Femme, %	45.1	25.0	0.0059
Age, a	53.3 (9.9)	52.5 (9.7)	0.6036
IMC; kg/m <sup>2</sup>	30.2 (5.2)	32.9 (5.8)	0.0013
TT, cm	100.7 (12.2)	109.6 (12.1)	<0.0001
Diabète, %	7.3	23.9	0.0032
Hypertension, %	42.7	56.8	0.0655
Traitements hypolipémiant, %	39.7	67.1	0.0012
SM, %	29.4	34.3	0.5391
Score d'Epworth	10.6 (4.8)	10.3 (4.9)	0.7348
IAH, n	26.6 (20.4)	35.1 (26.7)	0.0227
SAHOS sévère, %	40.3	59.7	0.0463
IDO, n	21.8 (19.6)	29.3 (23.8)	0.0278
T90, %	8.4 (18.4)	11.6 (18.6)	0.2675
Taux de bilirubine totale µmol/L	9.5 (4.2)	10.2 (6.2)	0.3881
ALAT, IU/L	33.0 (28.4)	54.0 (46.8)	<0.0001
ASAT, IU/L	25.7 (10.0)	35.1 (18.0)	<0.0001
Phosphatase alcaline, IU/L	70.3 (23.3)	73.1 (21.8)	0.4660
GGT, IU/L	59.2 (93.8)	97.0 (149.6)	0.0487
HOMA IR	2.9 (2.0)	4.9 (2.5)	<0.0001

Les données sont exprimées en pourcentage et moyenne (déviation standard). Abréviation: ALAT, Alanine aminotransferase; ASAT, Aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HOMA IR, "Homeostasis model assessment of insulin resistance"

Tableau IV : Risque relatif de stéatose hépatique (selon PDFF-IRM >5,6%) en fonction de la sévérité du SAHOS

Variables	OR non-ajusté (IC à 95%)	OR ajusté (IC à 95%)
IAH, n		
<30	1	1
≥30	1.88 (1.01 - 3.51)	1.17 (0.58 - 2.36)
IDO, n		
<20	1	1
≥20	1.55 (0.84 - 2.88)	0.93 (0.45 - 1.92)
T90, %		
<2	1	1
≥2	1.85 (0.99 - 3.44)	1.23 (0.61 - 2.46)

Abréviations : IAH, index d'apnée hypopnée ; IDO, index de désaturation en oxygène ; PDFF-IRM, taux de "proton density fat fraction" par imagerie en résonance magnétique ; T90, Temps de sommeil sous 90% de SpO<sub>2</sub>  
Ajustement sur l'âge, le genre et l'IMC

Tableau V : Association non ajustée et ajustée selon le pourcentage du PDFF-IRM (après transformation logarithmique) et les différents marqueurs de SAHOS et d'hypoxie nocturne

Variables	Non ajustées		Ajustées	
	$\beta$	p	$\beta$	p
IAH, n	0.0072 (0.003)	0.0085	0.0020 (0.003)	0.5129
IDO, n	0.0098 (0.004)	0.0062	0.0049 (0.004)	0.1817
T90, %	0.0096 (0.003)	0.0014	0.0040 (0.004)	0.2589

Abréviations : IAH, index d'apnée hypopnée ; IDO, index de désaturation en oxygène ; PDFF-IRM, "proton density fat fraction" par imagerie en résonance magnétique ; T90, Temps de sommeil passé sous 90% de SpO2  
Ajustement sur l'âge, le genre et l'IMC





**Etude des liens entre le SAHOS et la stéatose hépatique investiguée par IRM**

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) peut contribuer au développement et à l'aggravation de l'hépatopathie métabolique non alcoolique autrement appelée « Nonalcoholic fatty liver disease » (NAFLD).

L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse transversale de l'association entre la sévérité du SAHOS, investiguée par polysomnographie, et la présence d'une stéatose, évaluée par l'imagerie en résonance magnétique, dans une cohorte de patients à risque métabolique élevé.

Les 167 patients inclus dans cette étude sont issus de la cohorte NUMEVOX. Ils présentent au moins un critère de syndrome métabolique et ont été évalués par polysomnographie devant la suspicion de SAHOS. La stéatose hépatique est étudiée grâce à l'imagerie en résonance magnétique en utilisant la technique du « proton density fat fraction » (PDFF), reflétant la concentration de triglycérides dans le tissu hépatique. La stéatose hépatique significative est définie par un score supérieur à 5,6% en IRM PDFF.

L'ensemble des patients de la cohorte présentait un SAHOS, 44% d'entre eux avaient un SAHOS sévère (index d'apnée hypopnée (IAH) supérieur à 30 par heure). Parmi les 167 patients, 85 avaient un score PDFF > 5,6% à l'IRM. Les patients atteints de stéatose hépatique étaient plus fréquemment des hommes, avec un IMC et des taux d'enzymes hépatiques plus élevés, une proportion plus importante de diabétique, de dyslipidémie et de SAHOS sévère. En analyse univariée, les patients atteints de SAHOS sévère semblaient plus susceptibles de développer une stéatose significative avec un Odds Ratio à 1,88 (intervalle de confiance à 95% : 1,01 - 3,51). Cependant, cette association n'était plus significative après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC. Des résultats similaires ont été observés lorsque les indices d'IAH et PDFF-IRM étaient considérés comme des variables continues, ce qui suggère une association entre la stéatose hépatique et la sévérité du SAHOS, association non significative après de nouveaux ajustements.

Le SAHOS sévère provoque une augmentation significative du risque de stéatose hépatique, mais l'association ne résiste pas à l'ajustement sur les facteurs de confusion, à savoir l'âge, le sexe et le poids.

**Mots-clés : Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, Hépatopathie métabolique non alcoolique, Proton density fat fraction**

**Obstructive sleep apnea and liver steatosis as measured by magnetic resonance in patients with metabolic comorbidities**

Obstructive sleep apnea (OSA) may contribute to the development of non-alcoholic fatty liver disease. The goal of this study was to assess the relationship between OSA and liver steatosis as assessed by magnetic resonance, an accurate tests for the non-invasive diagnosis of liver steatosis.

The study included patients from the NUMEVOX cohort presenting at least one criterion for the metabolic syndrome and assessed by polysomnography for suspected OSA. Liver steatosis was evaluated using the liver proton density fat-fraction measured by magnetic resonance imaging (PDFF-MRI), which reflects the concentration of triglycerides in liver tissue. Significant liver steatosis was defined as a PDFF-MRI >5.6%.

OSA was confirmed in all patients with 44% of patients presenting severe OSA (apnea hypopnea index [AHI] of more than 30 per hour). Among 167 patients, 85 had a PDFF-MRI >5.6 %. Patients with a PDFF-MRI >5.6 % were more frequently male, with a higher BMI and liver enzyme levels and with a higher proportion of diabetes, dyslipidaemia and severe OSA. On univariate analyses, patients with severe OSA were more likely to have a significant steatosis with an odds ratio of 1.88 (95% confidence interval : 1.01 - 3.51). However, this association was no longer significant after adjustment for age, sex and BMI. Similar results were found when both AHI and PDFF-MRI were considered as continue variables suggesting an association between liver steatosis and OSA severity that was no longer significant after further adjustments.

Severe OSA conferred a significant increase in risk for liver steatosis but the association was not maintained after adjusting for confounders.

**Keywords : obstructive sleep apnea syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, proton density fat-fraction.**