



HAL
open science

Impact des stéatopathies métaboliques sur les évènements cardiovasculaires dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive

Anaïs Plazanet

► **To cite this version:**

Anaïs Plazanet. Impact des stéatopathies métaboliques sur les évènements cardiovasculaires dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01822899

HAL Id: dumas-01822899

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01822899>

Submitted on 25 Jun 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année 2018

**IMPACT DES STÉATOPATHIES MÉTABOLIQUES SUR LES
ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES DANS LA
BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anaïs PLAZANET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 11 juin 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Christophe PISON

Membres :

Monsieur le Professeur Vincent LEROY

Monsieur le Docteur Maxime MAIGNAN

Monsieur le Docteur Jean-Christian BOREL

Monsieur le Docteur Damien VIGLINO, directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MÉDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre Yves	Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio vasculaire

PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire

PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie, virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie

PU-PH	PARK Sophie	Hémato transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean-Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie

PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Mis à jour le 5 décembre 2017

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christophe PISON. Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, en espérant que ce travail répondra à vos attentes.

À Monsieur le Professeur Vincent LEROY d'avoir consenti de faire partie du jury.

À Monsieur le Docteur Jean-Christian BOREL d'avoir accepté d'évaluer ce projet de recherche.

À Monsieur le Docteur Maxime MAIGNAN. Tu m'as fait découvrir et aimé le monde de la recherche avec ton dynamisme et tes idées foisonnantes. Mes sincères remerciements pour ton soutien et ton aide précieuse.

À Monsieur le Docteur Damien VIGLINO, mon directeur de thèse, sans qui ce projet n'aurait jamais eu lieu. Tu as été d'une grande disponibilité tout au long de ce travail. Je ne saurais te remercier pour ta confiance, tes encouragements ainsi que pour ton enseignement très enrichissant.

À Monsieur le Professeur Jean-Louis PEPIN pour son implication et son soutien dans ce projet.

À Sébastien BAILLY et Meriem BENMERAD pour leur investissement dans les analyses statistiques.

À mes parents ainsi qu'à Dragan et Martine, qui m'avez toujours encouragée dans ce que je voulais entreprendre, sans qui je n'aurais jamais été jusque-là. Merci pour votre soutien, votre amour et votre présence à mes côtés.

À mes grands-mères qui m'ont aussi apporté tant d'amour. À Papeu qui aurait été très fier mais qui est malheureusement parti trop tôt ... À mon parrain Robert, à Anne-Marie, à ma Marraine Françoise et à Pierre, qui m'avez toujours encouragé dans ce long parcours. À mes cousines chéries Marie, Floriane, Marie-Camille, quelle chance d'avoir grandi avec vous !

À mon amour Cédric, avec qui j'ai partagé tellement de belles choses et d'expériences extraordinaires durant ces trois années.

À mes vieux copains Anne-So et PAF.

À ma Céliouch avec qui j'ai commencé cette aventure médecine incroyable.

À Carole, Fleur, Sarah, Carla, Ali, Max, Enora, Manu, Roro, Raph, Vincent avec qui j'ai partagé tant d'heures de révision mais surtout tellement de moments de bonheur et de fous rires loin de la fac. Et à tous les autres copains lyonnais. Merci pour ces beaux moments d'amitié !

Aux Sallanchards, pour ce premier semestre magique et tout le reste...

À mes anciens cointernes de RPC qui m'ont tant appris.

À l'équipe des urgences et celle du SAMU de Grenoble pour leur accueil et tout particulièrement à mes co-internes urgentistes pour ces moments géniaux !

À mes colocs pour leur bonne humeur au quotidien.

Au reste de l'équipe de recherche des urgences : Roselyne, Prudence et Nico pour m'avoir supportée pendant un an. Un grand merci pour ces bons moments et surtout votre aide précieuse dans ce projet de recherche.

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	10
RÉSUMÉ	11
ABSTRACT	12
INTRODUCTION	13
MÉTHODES	
Population	16
Paramètres recueillis	16
Classification des stéatopathies	17
Analyses statistiques	19
RÉSULTATS	
Caractéristiques de la population	21
Incidence des évènements	25
Association entre stéatopathie et évènements	26
Survenue du premier évènement (Analyse de Kaplan Meyer)	28
Analyse multivariée	31
Évolution de la fonction respiratoire	33
DISCUSSION	34
CONCLUSION	38
RÉFÉRENCES	40
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	46

ABRÉVIATIONS

AIT	Accidents Ischémiques Transitoires
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristic
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUGA	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
CRP	C Reactive Protein
CVF	Capacité Vitale Forcée
FT	FibroTest®
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HOMA	Homeostatic Model assessment of Insulin Resistance
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR	Ecart interquartile
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NAS	NAFLD Activity Score
NASH	Stéatohépatite non alcoolique
NT	NashTest®
PA	Paquets-Années
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
ST	SteatoTest®
TNF	Tumor Necrosis Factor
USC	Unité de Soins Continus
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde

RÉSUMÉ

Rationnel: La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et la stéatopathie métabolique partagent des mécanismes intermédiaires, augmentent toutes deux de façon indépendante le risque cardiovasculaire et leur coexistence pourrait accélérer la survenue d'évènements cardiovasculaires et du décès.

Méthodes: La relation entre stéatopathie métabolique, incidents cardiovasculaires, décès et exacerbations aiguës de BPCO a été évaluée dans une cohorte prospective de patients BPCO avec un suivi de 5 ans. Des tests non invasifs (FibroMax®) ont été utilisés pour évaluer la présence de stéatose, de stéatohépatite non alcoolique (NASH) et de fibrose hépatique à l'inclusion dans la cohorte. Notre objectif était d'évaluer l'impact de ces atteintes hépatiques sur la survenue d'un évènement cardiovasculaire ou du décès (critère composite), grâce à un modèle de Cox. L'incidence des exacerbations de BPCO était également analysée.

Résultats: 111 patients BPCO ont été inclus, dont 75% présentaient une stéatopathie métabolique avec des prévalences de stéatose, de NASH et de fibrose respectivement de 41%, 37% et 61%. Au cours du suivi de 5 ans, 56 patients ont présenté au moins une exacerbation aiguë de BPCO, 34 au moins un évènement cardiovasculaire et 7 sont décédés. En analyse univariée, les patients porteurs d'une stéatopathie étaient plus nombreux à présenter au moins un évènement cardiovasculaire (37% vs. 11%, $p=0.01$). Les patients atteints de fibrose hépatique étaient exposés à plus d'évènements (cardiovasculaires et décès, $HR=2,75$; [1,26; 6,03]) que ceux sans fibrose. En analyse multivariée, la fibrose était la seule atteinte hépatique associée à la survenue d'évènement cardiovasculaire ou du décès ($HR=2,94$, [1,18; 7,33]). La stéatose, la NASH et la fibrose n'étaient pas associées pas à une augmentation des exacerbations de BPCO.

Conclusion: L'évaluation précoce de la stéatopathie métabolique, en particulier au stade de fibrose chez les patients BPCO pourrait améliorer la reconnaissance et la prévention du risque cardio-vasculaire dans cette population.

Mots clés: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO); stéatopathie métabolique, évènement cardiovasculaire, exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, fibrose hépatique

ABSTRACT

Rationale: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) share intermediate mechanisms, both independently increasing cardiovascular risk and their coexistence might accelerate the occurrence of cardiovascular events and death.

Methods: The relationship between NAFLD, cardiovascular events, deaths, and acute exacerbations of COPD was assessed in a prospective cohort of COPD patients with 5 years follow-up. Noninvasive tests (FibroMax®) were used to evaluate steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis at inclusion in the cohort. Our objective was to assess the impact of these liver diseases on the occurrence of a cardiovascular event or death (composite criterion), with a Cox model. The incidence of COPD exacerbations was also analyzed.

Results: On the 111 COPD patients included, 75% exhibited NAFLD with a prevalence of steatosis, NASH and fibrosis of 41%, 37% and 61%, respectively. During the 5-year follow-up, 56 patients had at least one acute exacerbation of COPD, 34 had at least one cardiovascular event and 7 died. In univariate analysis, patients with NAFLD experienced more cardiovascular events (37% vs. 11%, $p = 0.01$). Patients with liver fibrosis had more events (cardiovascular and death, HR = 2.75, [1.26, 6.03]) than those without fibrosis. In multivariate analysis, fibrosis was the only liver disease associated with the occurrence of cardiovascular event or death (HR = 2.94, [1.18, 7.33]). Steatosis, NASH and fibrosis were not associated with an increase in COPD exacerbations.

Conclusion: Early assessment of NAFLD, especially at the fibrosis stage in COPD patients, might improve recognition and prevention of cardiovascular risk in this population.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); cardiovascular events; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); liver fibrosis

INTRODUCTION

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une préoccupation mondiale croissante en matière de santé, entraînant des coûts sanitaires considérables et une mortalité accrue (1). Bien que le diagnostic repose principalement sur la présence d'une limitation chronique du flux respiratoire, la BPCO est aujourd'hui considérée comme une affection complexe, hétérogène et multi-organique (2). Il est de plus en plus reconnu que la présence de comorbidités telles que l'obésité, les maladies cardiovasculaires et métaboliques contribue de manière substantielle à la récurrence des hospitalisations pour exacerbations et affectent significativement le pronostic et augmentent l'incidence d'évènements cardiovasculaires tardifs des patients BPCO (2–4). De même, le phénotype inflammatoire des patients BPCO prédispose à des exacerbations plus fréquentes (5). Les revues récentes de la littérature et les recommandations de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) soulignent l'importance d'une approche intégrative de la BPCO avec une évaluation minutieuse et le traitement de ses comorbidités (1,6). Alors que les atteintes cardiovasculaires (7), et le diabète de type 2 (8) ont été décrites de manière approfondie chez les patients atteints de BPCO, il existe un intérêt émergent à l'égard des lésions hépatiques et des stéatopathies métaboliques chez ces patients.

La stéatopathie métabolique (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) est caractérisée par une accumulation de triglycérides hépatiques (> 5%), appelée stéatose, chez des patients ne présentant ni consommation d'alcool importante ni hépatite virale (9). Certains patients présentent une infiltration inflammatoire supplémentaire et un ballonnement hépatocytaire, définissant la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), deuxième entité des stéatopathies métaboliques. Cette dernière pouvant évoluer en lésions hépatiques de sévérité variable incluant

la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (10–12). La stéatopathie métabolique est responsable d'une pandémie croissante avec une prévalence mondiale actuelle d'environ 25% (13). Elle est associée à une morbi-mortalité hépatique majeure et représentera dans les vingt prochaines années, la première cause de transplantation hépatique (11,14,15). Sa principale cause de mortalité est toutefois cardiovasculaire, des preuves convaincantes au cours des dernières années ont démontré en effet un lien significatif entre ces atteintes hépatiques et les maladies cardiovasculaires (9,16–19). La stéatopathie métabolique est liée en terme d'incidence au diabète de type 2 et au syndrome métabolique, ces trois pathologies partagent effectivement un mécanisme physiopathologique central : l'insulino-résistance (20–23).

La BPCO et la stéatopathie métabolique partagent des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques communs, notamment un stress oxydatif, une inflammation chronique de bas grade et une activité physique réduite (24,25). Il a été démontré que l'hypoxie intermittente chronique, que l'on retrouve dans la BPCO elle-même ou indirectement par l'association fréquente au syndrome d'apnée obstructif du sommeil (26,27), pourrait engendrer le développement de stéatopathie métabolique (28–30). Les patients souffrant de BPCO ont également tendance à accumuler de la graisse ectopique (affectant le foie, le cœur et les muscles squelettiques) contribuant à une forte prévalence du syndrome métabolique dans cette population (31–33). Cette augmentation de graisse ectopique favoriserait le drainage portal des acides gras libres vers le foie entraînant une résistance à l'insuline hépatique, une lipotoxicité et une apparition de stéatopathie métabolique (16).

Une récente étude effectuée au CHU de Grenoble a montré grâce à des tests biologiques non invasifs que la prévalence de stéatopathie métabolique est plus élevée chez les patients atteints de BPCO que dans la population générale (34). La prévalence de la stéatose modérée à sévère

était de 41%, 37% des patients atteints de BPCO présentaient une NASH et 61% des patients présentaient des signes indirects de fibrose hépatique. Dans cette étude, la gravité de la BPCO semblait être associée à la présence de stéatopathie métabolique.

Nous avons émis l'hypothèse que les stéatopathies métaboliques pourraient accélérer l'apparition de maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de BPCO. Ainsi, les objectifs de cette étude étaient d'explorer l'impact de la présence d'une stéatopathie métabolique sur l'incidence des événements cardiovasculaires et décès (critère composite) à moyen terme et des exacerbations respiratoires dans une cohorte prospective de patients atteints de BPCO.

MÉTHODES

Population

Une cohorte prospective de patients atteints de BPCO a été créée à partir de 2007 au CHU Grenoble Alpes (CHUGA), centre de référence local pour la prise en charge des maladies pulmonaires. Les patients, suivis en consultations ambulatoires de pneumologie ou après une hospitalisation ont été inclus aux explorations fonctionnelles respiratoires du CHUGA du 11/01/2007 au 22/07/2015 et de façon non consécutive. Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans et une BPCO documentée ou un VEMS / CVF < 70% à l'inclusion. Les critères d'exclusion étaient une infection pulmonaire active à l'inclusion, une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45%, un tabagisme actif >10 cigarettes par jour, une néoplasie active, un traitement antioxydant tel que la N-acétylcystéine, le sélénium, la vitamine C, la vitamine E, une grossesse, une privation de liberté, une consommation quotidienne d'alcool ≥ 20 g pour les femmes et ≥ 30 g pour les hommes et enfin un antécédent d'hépatite virale. La cohorte et les biobanques associées ont été approuvées par un comité d'éthique indépendant (Comité de Protection des Personnes Sud Est, IRB0006705).

Paramètres recueillis

A l'inclusion, l'examen clinique réalisé par un pneumologue recueillait les symptômes respiratoires, les antécédents de tabagisme, les comorbidités, les traitements habituels et des mesures cliniques objectives comprenant une évaluation anthropométrique. Une spirométrie avec une classification selon les recommandations de la GOLD de 2006 a été systématiquement effectuée. Des prélèvements sanguins à jeun ont également été réalisés à l'inclusion : un de 40 ml, pour mesurer la glycémie, l'insulinémie, la CRP, le TNF- α , l'IL 6 et le fibrinogène ; un autre

de 28 ml prélevé dans les mêmes conditions pour obtenir des aliquots de sérum qui ont été congelés et stockés à -80 ° C pour permettre la réalisation d'analyses supplémentaires à distance.

Les patients ont été suivis pendant 5 ans, par des consultations régulières avec un pneumologue à 1, 3 et 5 ans minimum. Durant chaque visite, les mêmes données que celles de l'inclusion ont été recueillies. Les patients ont été spécifiquement interrogés sur la survenue d'événements cardiovasculaires et d'exacerbations respiratoires depuis leur dernière visite. Les dossiers médicaux électroniques des patients inclus ont également été consultés pour rechercher des consultations aux urgences et des hospitalisations. Les événements cardiovasculaires ont été définis comme la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'une occlusion artérielle carotidienne ou des membres, d'une thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire, d'une fibrillation auriculaire ou d'un œdème pulmonaire aigu. Seuls les événements significatifs, documentés, conduisant à une trace dans le dossier du patient ou une hospitalisation/passage aux urgences ont été retenus. Enfin, le médecin traitant a été joint par téléphone pour collecter les dernières informations manquantes.

Classification des stéatopathies

Une évaluation par un modèle prenant en compte une association de tests biologiques et des caractères cliniques, (le Fibromax®) (35), a été utilisé pour catégoriser les patients selon leur éventuelle atteinte hépatique. L'efficacité diagnostique de ces tests, définie par leur sensibilité et leur spécificité, a été validée précédemment par rapport à la biopsie hépatique, méthode gold standard dans le diagnostic des stéatopathies métaboliques (35,36). Ils permettent une estimation quantitative de la sévérité de l'atteinte hépatique avec un score spécifique selon le type de lésion recherchée : le SteatoTest® (ST) pour définir le stade de stéatose, le NashTest®

(NT) pour la NASH et le FibroTest® (FT) pour la fibrose hépatique. Ils sont calculés à partir de résultats biologiques sanguins et d'algorithmes spécifiques brevetés. Les méthodes détaillées d'analyses d'échantillons sanguins ont été décrites précédemment (34).

Le FT combine les résultats de six marqueurs biochimiques sériques (l' α 2-macroglobuline, l'haptoglobine, le γ -glutamyl-transpeptidase, la bilirubine totale, l'apolipoprotéine A1 et l'alanine aminotransférase) avec l'âge et le sexe du patient (37). Il donne une estimation quantitative du stade de fibrose hépatique allant de 0,00 à 1,00 selon sa sévérité croissante et sa localisation, correspondant aux stades histologiques F0-F4 (38), retrouvés dans le score Metavir. Son aire sous la courbe (AUROC) pour le diagnostic de fibrose est de 0,84 (IC 95%, 0,76-0,92) (35). Le NT combine les six composants du FT avec l'aspartate aminotransférase, la glycémie à jeun, le cholestérol total et les triglycérides ainsi que le poids, la taille, l'âge et le sexe du patient. Il est corrélé au score histologique de NAFLD Activity Score (NAS) selon l'absence, la présence possible ou certaine de NASH (38). Son AUROC pour le diagnostic de NASH est en moyenne de 0,80 (35). Le ST combine les mêmes composants que le NT et classifie la stéatose en absente, faible, modérée ou marquée/sévère. L'AUROC du ST pour le diagnostic de stéatose est en moyenne de 0,80 et il serait plus performant que l'échographie (39). Le groupe « stéatopathie » était composé de patients ayant au moins un des tests du Fibromax® positif avec soit une fibrose de stade \geq F0-F1 et/ou soit une NASH limite ou une NASH avec un stade $N \geq 1$ et/ou soit une stéatose modérée à sévère avec un stade \geq S2.

Les patients ont été divisés en différents groupes selon la présence d'au moins une stéatopathie métabolique ou non à l'inclusion : groupe « stéatopathie » versus groupe « absence de stéatopathie ». Les patients du groupe « stéatopathie » ont ensuite été répartis en trois sous-groupes selon le type d'atteinte qu'ils présentaient : « stéatose », « NASH » et « fibrose ». Un

même patient pouvait appartenir à plusieurs de ces groupes car pouvant présenter plusieurs types de stéatopathie simultanément.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage et les variables quantitatives en médiane et en intervalle interquartile. Les incidences de décès, des évènements cardiovasculaires, représentées comme le rapport entre le nombre d'évènements observés et le nombre de patients-années à risque ont été estimées ainsi qu'un intervalle de confiance (IC) selon la méthode de score de Wilson avec une correction de continuité.

Pour chaque population (NASH vs absence NASH, fibrose vs absence de fibrose, stéatose vs absence de stéatose), une comparaison des variables a été réalisée en utilisant des tests de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et un test de Chi 2 ou un test de Fisher exact pour les variables qualitatives.

Les objectifs étaient d'évaluer à 5 ans le risque de survenue du critère composite (évènements cardiovasculaire ou décès) et le risque de survenue d'une exacerbation respiratoire, selon les types de stéatopathie métabolique (NASH, fibrose ou stéatose). Une analyse de survie univariée a d'abord été réalisée en utilisant l'estimateur de Kaplan Meyer et le test du Log Rank. Les variables avec une valeur p inférieure à 0,20 ont été sélectionnées pour une analyse multivariée. L'analyse multivariée a été réalisée avec un modèle de Cox marginal considérant chaque évènement séparément. Il a été ajusté sur des facteurs de confusion potentiels sélectionnés après l'analyse univariée. L'hypothèse de risque de proportionnalité a été testée et vérifiée ainsi que la log-linéarité des variables continues.

Le temps écoulé avant la première exacerbation a été comparé entre les groupes en utilisant le test de Mann-Whitney.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

111 patients ont été inclus (86 hommes (78%)) et l'âge médian était de 64 [59; 70] ans. Le Tableau 1 présente les principales caractéristiques des patients classés selon la présence ou non d'une stéatopathie.

A l'inclusion, 28 patients (25%) n'avaient aucune atteinte hépatique et 83 (75%) avaient au moins un type de stéatopathie métabolique (figure 1). 46 (41%) patients avaient une stéatose modérée à sévère, 41 (37%) avaient une NASH et 68 (61%) une fibrose hépatique. 53 (48%) patients ont eu au moins deux tests positifs parmi le ST, le NT et le FT. 19 patients (17%) ont présenté une atteinte hépatique complexe avec les trois tests positifs. Le Tableau 2 détaille les caractéristiques de chaque sous-groupe selon le type de stéatopathie.

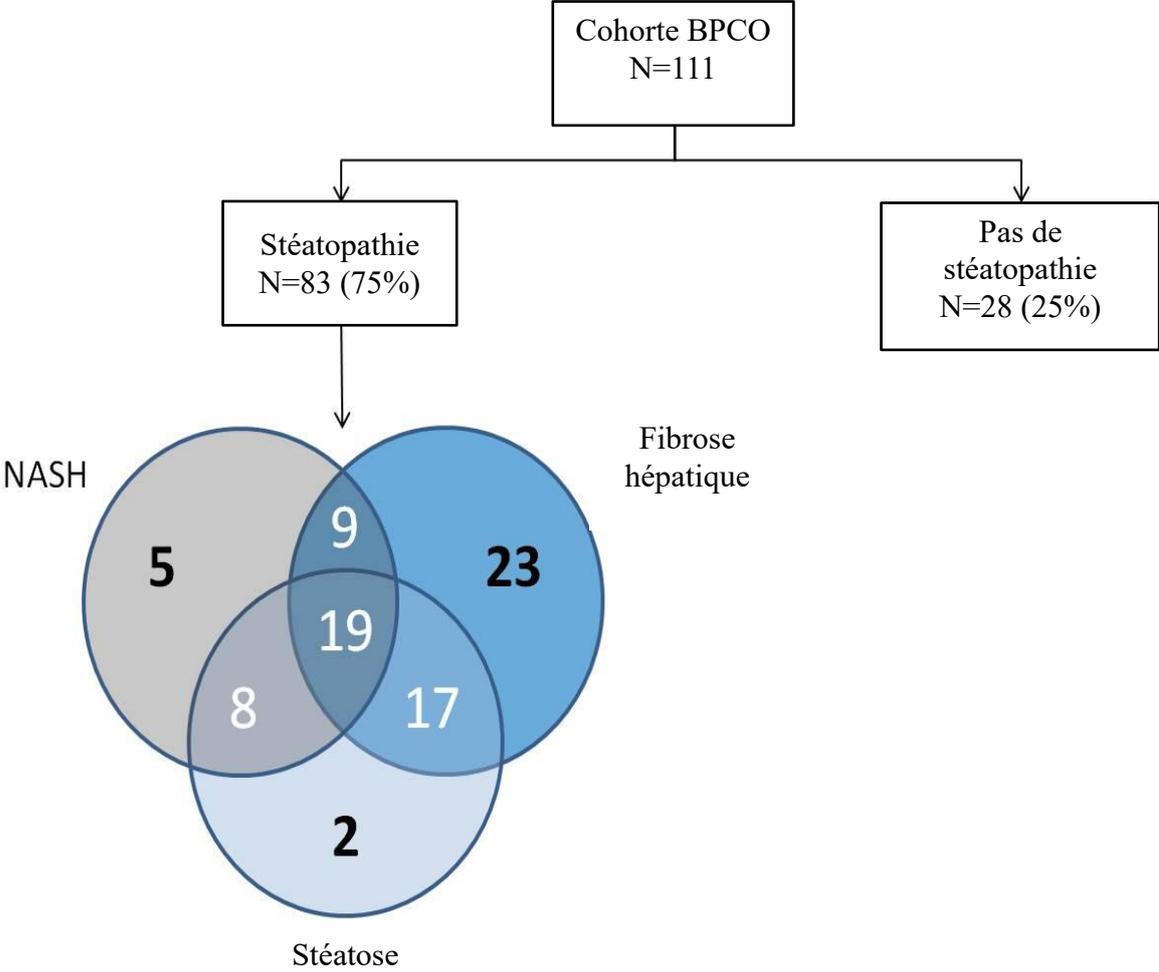
Tableau 1: Caractéristiques de la population

	Absence de stéatopathie n=28	Stéatopathie n=83	p
Epidémiologie			
Sexe masculin	15 (54)	71 (86)	<0,01
Age (années)	55 [50; 64]	65 [61; 71]	<0,01
IMC (kg/m ²)	22,3 [19,8; 23,7]	26.5 [23,5; 28,5]	<0,01
Tabagisme (PA)	35 [11; 41]	41 [21; 50]	0,19
SAOS	5 (18)	42 (51)	<0,01
HTA	9 (32)	44 (53)	0,12
Dyslipidémie	6 (21)	39 (47)	0,04
Diabète type 2	1 (4)	16 (19)	0,07
HOMA	1,5 [0,8; 3,2]	2,13 [1,0; 5,0]	0,14
Fonction pulmonaire			
VEMS (%)	67 [49; 89]	65 [53; 76]	0,39
VEMS/CVF (%)	51 [43; 68]	57 [50; 65]	0,11
Gold			0,19
1	7 (25)	10 (12)	0,13
2	13 (46)	53 (64)	0,12
3-4	7 (25)	21 (25)	1

IMC: Indice de Masse Corporelle; PA: PaquetAnnée; SAOS: Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil; HOMA: Homeostatic Model assessment of Insulin Resistance. VEMS: Volume Expiratoire Maximal par Seconde ; CVF: Capacité Vitale Forcée.

Les données sont exprimées en N(%) ou médiane et IQR

Figure 1 : Classification des patients BPCO selon leur type de stéatopathie d'après un diagramme de Venn



NASH: Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

Tableau 2 : Caractéristiques selon chaque type de stéatopathie

	Population générale n = 111	Stéatose n=46	p*	NASH n=41	p°	Fibrose n = 68	p´
Epidémiologie							
Sexe Masculin	86 (78)	43 (94)	<0,01	35 (85)	0,13	60 (88)	<0,01
Age (années)	64 [59;70]	64 [63;80]	0,04	66 [62;71]	0,01	65 [61;72]	<0,01
IMC (kg/m ²)	26 [22;28]	28 [26;30]	<0,01	28 [27;29]	<0,01	26 [22 ; 29]	0,08
Tabagisme (PA)	37 [20;50]	41 [26;57]	0,05	35 [20;48]	0,67	43 [20;53]	0,18
SAOS	47 (43)	30 (65)	<0,01	20 (49)	0,50	35 (51)	<0,01
HTA	53 (48)	26 (57)	0,12	23 (56)	0,18	36 (53)	0,17
Dyslipidémie	45 (41)	24 (52)	0,04	22 (54)	0,03	31 (46)	0,17
Diabète type 2	17 (15)	10 (22)	0,11	8 (20)	0,35	15 (22)	0,01
HOMA	2,0 [0,9;4,3]	2,7 [1,7;8,7]	<0,01	2,7 [1,3;5,4]	0,04	2,4 [1,0;5,3]	0,11
Fonction pulmonaire							
VEMS/CVF (%)	57 [48 ; 65]	56 [50; 65]	0,85	58 [50; 67]	0,15	59 [49;65]	0,46
Gold			0,02		0,78		0,29
1	17 (15)	2 (4)		5 (12)		8 (12)	
2	66 (60)	31 (67)		25 (61)		44 (65)	
3-4	28 (25)	13 (28)		11 (27)		16 (24)	

IMC: Indice de Masse Corporelle; PA: Paquet-Année; SAOS: Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil; HOMA: Homeostatic Model assessment of Insulin Resistance. VEMS: Volume Expiratoire Maximal par Seconde ; CVF: Capacité Vitale Forcée.

* patients à steatotest[®] positif comparés à ceux ayant un steatotest[®] négatif en analyse univariée.

° patients à nashtest[®] positif comparés à ceux ayant un nashtest[®] négatif en analyse univariée.

´ patients à fibrotest[®] positif comparés à ceux ayant un fibrotest[®] négatif en analyse univariée

Les données sont exprimées en N(%) ou médiane et IQR

Incidence des évènements

Le suivi moyen était de 58 mois par patient, conduisant à un suivi total de 544 patients-années. 7 patients (6%) sont décédés au cours du suivi (incidence estimée à 22 [13; 38] pour 1000 patients-années). 56 patients (50%) ont eu au moins une exacerbation respiratoire (incidence de 267 [190; 361] pour 1000 patients-années) et 34 (31%) ont présenté au minimum un évènement cardiovasculaire (incidence de 133 [78; 214] pour 1000 patients-années) (Tableau 3).

Tableau 3 : Estimation détaillée de l'incidence des évènements cardiovasculaires pendant 1 an (intervalle de confiance selon méthode de Wilson avec correction de continuité)

	Incidence pour 1000 patients [95% IC]
Accident vasculaire cérébral	3,8 [1,2 ; 9,7]
Accident ischémique transitoire	3,8 [1,2 ; 9,7]
Infarctus du myocarde	7,5 [3,6 ; 14,5]
Occlusion artérielle (membres/carotide)	86,3 [78,2 ; 91,9]
Œdème aigu pulmonaire	1,9 [0,3 ; 7,1]
Embolie pulmonaire	5,6 [2,4 ; 12,2]
Thrombose veineuse profonde	1,9 [0,3 ; 7,1]
Fibrillation auriculaire	22,5 [15,3 ; 31,6]

Association entre stéatopathie et évènements

En analyse univariée, le nombre de patients ayant présenté au moins un évènement cardiovasculaire était plus élevé chez les porteurs d'une stéatopathie métabolique (31 (37%) vs 3 (11%), $p = 0,01$). La mortalité et le taux d'exacerbations ne différaient pas entre les deux groupes (Tableau 4).

Tableau 4: Description des décès, des évènements cardiovasculaires et des exacerbations selon la présence de stéatopathie

	Absence de stéatopathie n= 28	Stéatopathie n=83	p
Décès	0	7 (8)	0,19
Evènements cardiovasculaires	3 (11)	31 (37)	0,01
Infarctus du myocarde	0	3 (4)	0,32
AVC et AIT	0	3 (4)	1
Occlusion artérielle (membres/carotide)	3 (11)	21 (25)	0,13
Œdème aigu pulmonaire	0	1 (1)	0,57
Maladie thrombo-embolique veineuse	2 (7)	1 (1)	0,43
Fibrillation auriculaire	1 (4)	8 (10)	0,34
Exacerbations	13 (46)	43 (52)	0,83
Consultation aux urgences pour exacerbation	5 (19)	16 (19)	1
Hospitalisation pour exacerbation	9 (32)	22 (27)	0,47
Séjour en USC ou réanimation pour exacerbation	4 (14)	7 (8)	0,46

AVC : Accidents vasculaires cérébraux ; AIT : Accidents ischémiques Transitoires

USC : Unité de Soins Continus

Les données sont exprimées en N(%)

Lorsque les trois types de stéatopathie étaient étudiés séparément, la mortalité (7 (10%) vs 0, p=0,03) ainsi que le nombre de patients ayant présenté au moins un évènement cardiovasculaire (26 (38%) vs 8 (19%), p=0,03) étaient plus élevés pour ceux atteints d'une fibrose hépatique que pour ceux n'en ayant pas. Les patients avec un FibroTest® pathologique avaient un HR (Hazard Ratio) = 2,75 [1,26 ; 6,03] de présenter un évènement cardio-vasculaire ou un décès (critère composite) à 5 ans. Il n'y avait pas de différence concernant le taux d'exacerbations respiratoires en fonction des différents types de stéatopathie (Tableau 5).

Tableau 5: Description des décès, des évènements cardiovasculaires et des exacerbations selon le type de stéatopathie

	General population n = 111	Steatosis n=46	p*	NASH n=41	p°	Fibrosis n = 68	p'
Décès	7 (6)	5 (11)	0,10	3 (7)	0,73	7 (10)	0,03
Evènements cardiovasculaires	34 (31)	15 (33)	0,70	14 (34)	0,54	26 (38)	0,03
Infarctus du myocarde	3 (3)	2 (4,3)	0,57	2 (5)	0,55	2 (3)	1
AVC et AIT	3 (3)	0	0,51	1 (2)	1	1 (2)	1
Occlusion artérielle	24 (22)	10 (22)	0,98	11 (27)	0,31	16 (24)	0,54
Œdème aigu pulmonaire	1 (1)	0	1	1 (2)	0,37	0	0,39
MTEV	3 (3)	1 (2)	1	0	0,53	0	0,15
Fibrillation auriculaire	9 (8)	5 (11)	0,48	2 (5)	0,48	7 (10)	0,48
Exacerbations	56 (50)	27 (59)	0,14	18 (44)	0,29	33 (49)	0,61
Urgences	21 (19)	8 (17)	0,73	4 (10)	0,08	12 (18)	0,67
Hospitalisation	31 (28)	13 (28)	1	8 (20)	0,13	15 (22)	0,08
USC ou réanimation	11 (10)	4 (9)	1	5 (12)	0,54	4 (6)	0,10

AVC : Accidents vasculaires cérébraux ; AIT : Accidents ischémiques Transitoires ; MTEV : Maladie Thrombo-Embolique veineuse ; USC : Unité de Soins Continus. Les données sont exprimées en N(%)

* patients à steatostest® positif comparés à ceux ayant un steatostest® négatif en analyse univariée.

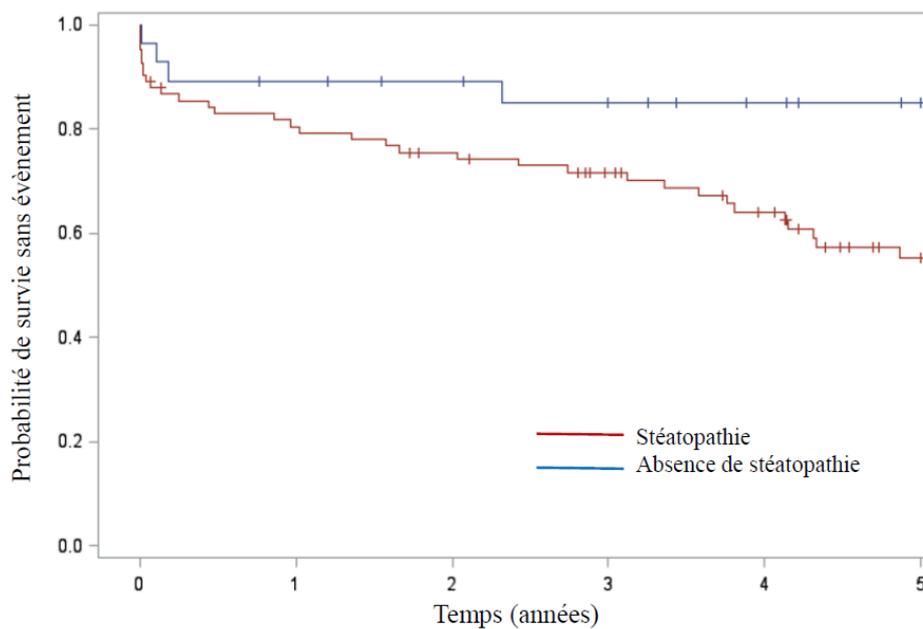
° patients à nashtest® positif comparés à ceux ayant un nashtest® négatif en analyse univariée.

' patients à fibrotest® positif comparés à ceux ayant un fibrotest® négatif en analyse univariée

Survenue du premier évènement (Analyse de Kaplan Meyer)

Les patients porteurs d'une stéatopathie avaient un risque plus élevé de décès ou d'évènements cardiovasculaires à 5 ans que les patients sans stéatopathie métabolique (Figure 2).

Figure 2: Survenue du premier décès ou évènement cardiovasculaire selon la présence ou non d'une stéatopathie par la méthode de Kaplan Meyer ($p= 0,03$)



Selon le type d'atteinte hépatique, les patients ayant une fibrose présentaient un risque plus élevé à 5 ans de mortalité et d'évènements cardiovasculaires (Figure 3). Au contraire, la stéatose et la NASH n'étaient pas associées à des évènements cardiovasculaires ($p = 0,53$ pour les deux) (Figure 4). En ce qui concerne les exacerbations, aucun type de stéatopathie (ni la présence d'au moins une stéatopathie) n'était associé à un risque d'exacerbation (stéatose $p = 0,68$, NASH $p = 0,27$, fibrose hépatique $p = 0,64$, NAFLD $p = 0,87$, (Figure 5).

Figure 3: Survenue du premier décès ou évènement cardiovasculaire selon la présence ou non d'une fibrose par la méthode de Kaplan Meyer ($p= 0,01$)

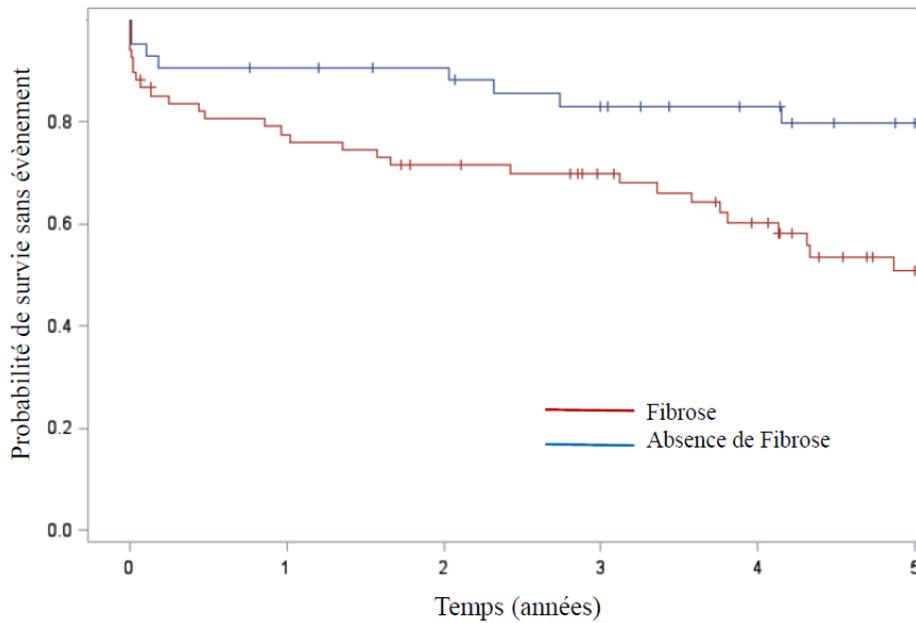
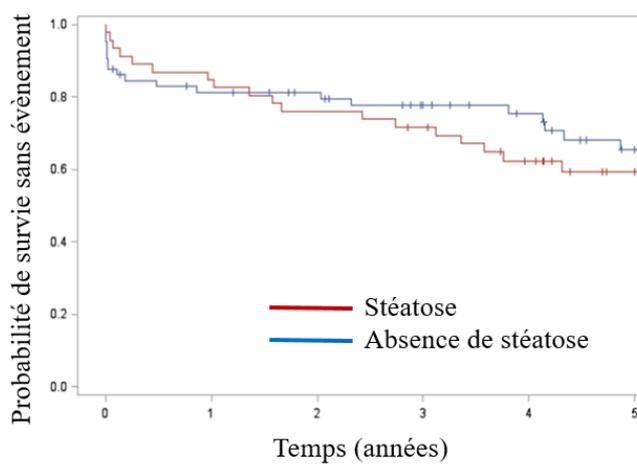


Figure 4 : Survenue du premier décès ou évènement cardiovasculaire selon la présence ou non d'une stéatose ou d'une NASH par la méthode de Kaplan Meyer ($p= 0,53$)

4.1 Selon la présence de stéatose



4.2 Selon la présence de NASH

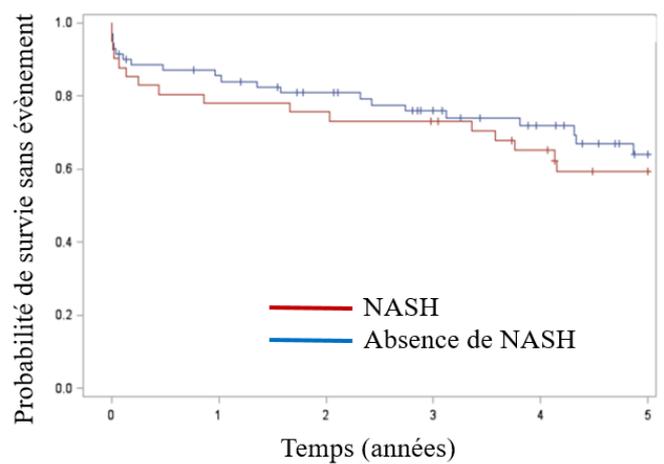
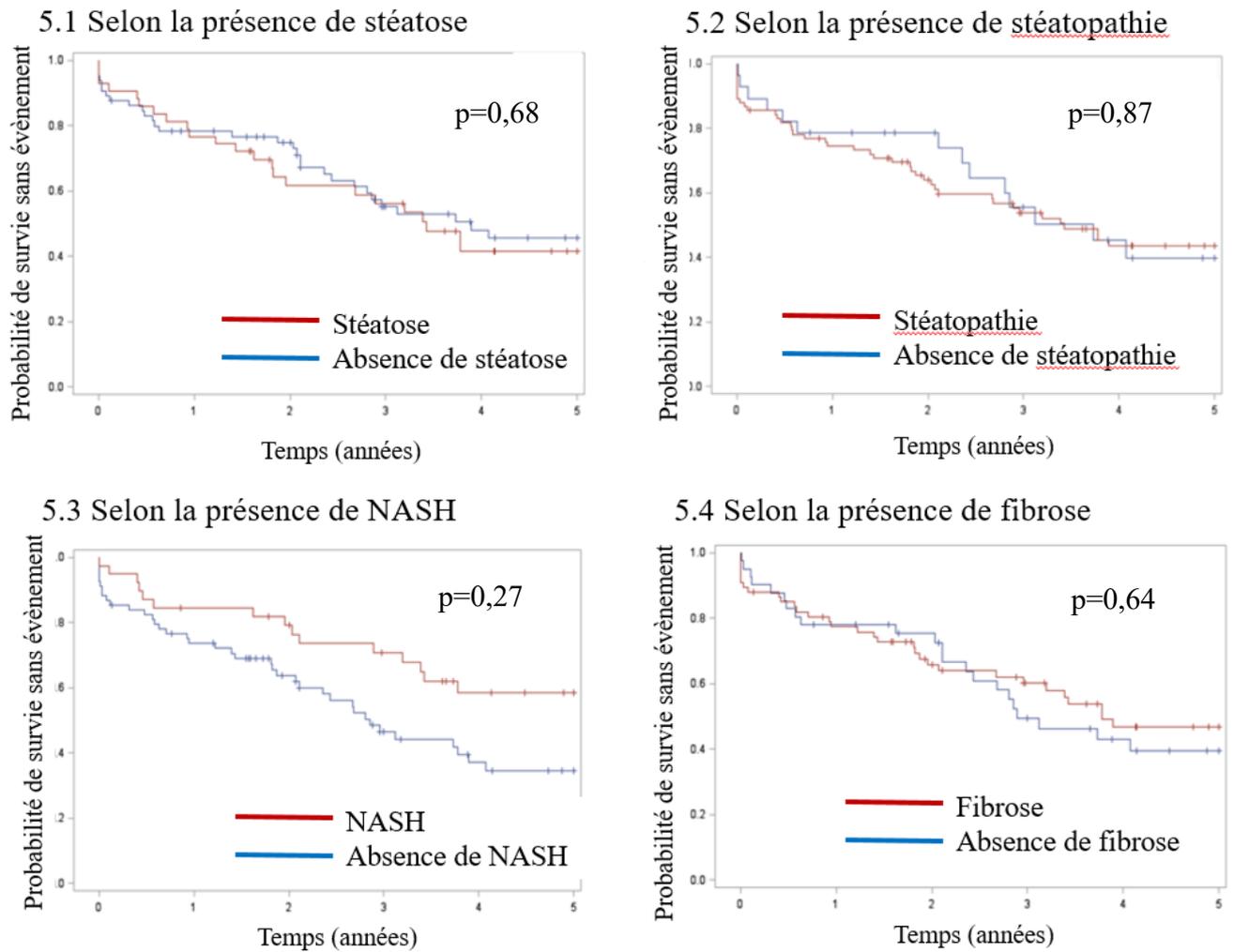


Figure 5 : Survenue de la première exacerbation respiratoire selon la présence ou le type de stéatopathie par la méthode de Kaplan Meyer



NASH : Stéatohépatite non alcoolique

Analyse multivariée du critère composite : évènement cardiovasculaire et décès

Après ajustement sur l'âge, le sexe, la prise habituelle de corticoïdes inhalés, l'IMC, la présence de dyslipidémie et de diabète, la fibrose hépatique demeurerait un facteur de risque important d'évènement cardiovasculaire ou de décès avec un Hazard Ratio à 2,94 [1,18; 7,33], $p = 0,02$ (Tableau 6). La présence de stéatose ou de NASH n'était pas corrélée significativement à une augmentation de ce critère composite. De plus, aucun type de stéatopathie métabolique n'était considéré comme un facteur de risque significatif d'exacerbation respiratoire (tableau 2).

Tableau 6. Résultats de l'analyse multivariée par modèle de Cox pour le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires ou décès à 5 ans

	Stéatose (n=46)		NASH (n=41)		Fibrose (n=68)	
	HR, IC95%	p*	HR, IC95%	p°	HR, IC95%	p'
Stéatopathie (NASH, fibrose ou stéatose)	1,66 [0,72 ; 3,84]	0,236	0,80 [0,34 ; 1,85]	0,596	2,94 [1,18 ; 7,33]	0,02
Age		0,061		0,071		0,154
[58,6 ; 64,1[0,48 [0,16 ; 1,47]		0,48 [0,16 ; 1,47]		0,38 [0,12 ; 1,20]	
[64,1 ; 69,6[0,72 [0,22 ; 2,31]		0,71 [0,22 ; 2,26]		0,52 [0,15 ; 1,80]	
[69,6 ; 81,0]	1,94 [0,63 ; 6,01]		1,92 [0,61 ; 6,03]		1,11 [0,34 ; 3,62]	
[35,0 ; 58,6[1		1		1	
Sexe (féminin)	2,19 [0,81 ; 5,96]	0,124	1,83 [0,71 ; 4,75]	0,211	1,94 [0,72 ; 5,21]	0,188
Corticoïdes inhalés	0,35 [0,16 ; 0,73]	0,005	0,36 [0,17 ; 0,75]	0,006	0,42 [0,20 ; 0,89]	0,024
IMC		0,114		0,098		0,089
[20-25[2,69 [0,57 ; 12,81]		2,69 [0,56 ; 12,88]		2,93 [0,60 ; 14,32]	
[25-30[2,97 [0,63 ; 14,07]		4,32 [0,87 ; 21,52]		3,54 [0,79 ; 15,91]	
>=30	0,60 [0,07 ; 5,17]		1,06 [0,12 ; 9,23]		0,74 [0,09 ; 5,98]	
<20	1		1		1	
Diabète	1,95 [0,86 ; 4,41]	0,109	1,8 [0,79 ; 4,09]	0,16	1,64 [0,72 ; 3,73]	0,238
Dyslipidémie	2,06 [1,01 ; 4,21]	0,047	2,12 [1,05 ; 4,28]	0,036	1,76 [0,86 ; 3,60]	0,124

IMC : Indice de Masse Corporelle

* données des patients à steatotest® positif comparés à ceux ayant un steatotest® négatif en analyse multivariée.

° données des patients à nashtest® positif comparés à ceux ayant un nashtest® négatif en analyse multivariée.

‘ données des patients à fibrotest® positif comparés à ceux ayant un fibrotest® négatif en analyse multivariée

Evolution de la fonction respiratoire

La diminution du VEMS n'était pas différente entre les patients ayant ou non une stéatopathie (31 [0; 132] ml / an contre 5 [0; 64] ml / an; $p = 0,22$ respectivement). Mais cette diminution était moins importante chez les patients atteints de fibrose que chez les patients sans fibrose (0 [-5; 59] ml / an contre 40 [0; 109] ml / an, $p = 0,02$). Il n'y avait pas d'effet de la stéatose ou NASH sur cette évolution (respectivement 27 [-5; 67] ml / an vs 14 [0; 72] ml / an $p = 0,93$ et 6 [0; 58] ml / an vs 21 [0; 87] ml / an $p = 0,55$).

DISCUSSION

L'impact de la stéatopathie métabolique sur les événements cardiovasculaires à moyen terme, les décès et les exacerbations chez les patients atteints de BPCO n'a jamais été étudié à notre connaissance. Au cours de la dernière décennie, il a été démontré que la stéatopathie métabolique était associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, qui sont la principale cause de mortalité des patients atteints de cette pathologie (10,40,41).

Une méta-analyse récente souligne le fait que la présence de stéatopathie métabolique (diagnostiquée par imagerie ou histologie) était associée à une probabilité accrue d'évènements cardiovasculaires, incidents mortels et non mortels (OR 1,63, IC à 95% 1,06-2,48) avec un suivi médian de 6,9 [4,5-10,6] ans (42), ce risque semblant augmenter davantage avec la sévérité de la stéatopathie. Dans cette méta-analyse, la fibrose était en effet responsable d'un impact plus sévère sur le risque d'évènement cardiovasculaire et de décès que les autres sous-types de stéatopathies (OR 1,94, IC à 95% 1,17-3,21) (42). Ce résultat a été confirmé par d'autres publications : dans l'étude rétrospective multicentrique d'Angulo et al. sur 619 patients atteints de stéatopathie diagnostiquée histologiquement, le stade de fibrose seul, et aucun autre aspect histologique de stéatopathie, était corrélé indépendamment à la mortalité globale à long terme, à une transplantation hépatique et aux complications hépatiques (43). Nos résultats, tout en restant concordants avec ces dernières données, mettent en évidence un risque encore plus élevé d'évènements cardio-vasculaires ou de décès à 5 ans, dans une population de patients BPCO atteinte de fibrose hépatique, avec un HR à 2.94 (IC à 95% 1,18 ; 7,33). De plus, le risque cardiovasculaire estimé dans notre population est supérieur à celui retrouvé dans la littérature lorsque l'on compare des patients BPCO à des sujets sains. La méta-analyse de Müllerova reprenant le risque survenue d'évènements cardio-vasculaires non spécifiques chez

des patients BPCO par rapport au non BPCO, montrait un risque ajusté variant de 1,1 à 2,7 fois supérieur, suivant les différents études (44).

Il est intéressant de noter que dans notre population, la stéatopathie métabolique n'a pas eu d'impact négatif sur les taux d'exacerbation respiratoire ou sur l'évolution de la fonction pulmonaire. Visuellement, la présence d'une NASH avait même tendance à retarder la survenue d'exacerbation respiratoire sur la représentation de Kaplan Meyer. La fibrose hépatique était par ailleurs liée significativement à une fonction ventilatoire stable au cours du temps. Le VEMS initial des patients porteurs d'au moins une stéatopathie n'était pas différent de celui des patients atteints de BPCO sans stéatopathie. Il n'y avait pas de déclin du VEMS chez les patients atteints de stéatopathie alors que la diminution du VEMS était en moyenne de 30 ml / an chez les patients indemnes de stéatopathie. Ces données peuvent mettre en exergue la distinction de deux phénotypes dans notre population : les patients pour lesquels l'atteinte cardio-vasculaire et métabolique est prédominante et les patients avec une atteinte respiratoire plus sévère mais présentant moins de risque cardiovasculaire. Les caractéristiques spécifiques de ces deux types de populations sont souvent retrouvées dans des études décrivant des patients exacerbateurs fréquents, habituellement caractérisés par une baisse de la fonction ventilatoire (de l'ordre de 40 ml par an) (45) et des patients BPCO à fort risque cardiovasculaire (46,47). Garcia-Aymerich et al. identifiait également 3 phénotypes de patients BPCO par analyse en cluster : un groupe avec une atteinte respiratoire sévère, un groupe avec une atteinte respiratoire modérée et enfin un groupe avec peu de limitation respiratoire mais caractérisé par une présence plus importante d'obésité, de désordres cardio-vasculaires, de diabète et d'inflammation systémique (48).

L'identification de ces phénotypes peut avoir un impact sur le traitement de la maladie en phase stable mais aussi des exacerbations (49,50). Bien que l'interprétation de nos résultats doive être prudente, nous pensons que la stéatopathie métabolique devrait être systématiquement

considérée comme un élément confondant possible dans la recherche de phénotypes de patients atteints de BPCO et dans l'évaluation pronostique de ces patients.

Quoique réalisée sur une population monocentrique de petite taille, les caractéristiques de notre population d'étude suggèrent qu'elle est représentative des patients BPCO décrits dans différentes grandes cohortes en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'IMC, le VEMS, le taux de comorbidités comme l'HTA, le diabète et la dyslipidémie (2,7,26,27,51–53). A noter que l'IMC moyen de notre population est à 26, correspondant à une population non obèse et dans la fourchette basse des études mondiales (51–53), ce qui ne semble donc pas constituer un biais de sélection qui surestimerait la prévalence de la NAFLD et ses conséquences. Le taux de dyslipidémie (41%), est lui plutôt important en comparaison des données épidémiologiques publiées (7,51,52). Afin de prendre en compte ces facteurs de risque intriqués pouvant être de sérieux facteurs de confusion, nous avons utilisé un modèle d'analyse multivariée ajusté sur ces variables. Concernant les événements observés dans notre population générale, leur incidence peut varier, à la hausse comme à la baisse, par rapport à la littérature, soulignant un potentiel manque de puissance à notre étude (54). Une autre limite à notre approche se trouve dans la définition des cas de patients atteints au niveau hépatique, basée uniquement sur des tests non invasifs biologiques, n'intégrant pas d'imagerie. L'utilisation d'imagerie de type élastographie impulsionnelle pourrait permettre d'affiner le diagnostic mais en revanche est moins facile à réaliser sur une grande population à dépister. Enfin, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui pourraient être spécifiques à l'interaction des deux maladies étant inconnus, il pourrait donc être utile de développer une recherche se basant sur des modèles animaux.

Au final, notre étude permet d'envisager plusieurs perspectives. La présence de stéatopathie pourrait être incorporée dans les scores prédictifs de risque d'exacerbation ou de mortalité des

patients atteints de BPCO. Ceux récemment mis au point utilisent certaines caractéristiques associées aux phénotypes de BPCO pour stratifier le risque de décès, comme les éosinophiles (55,56). Le diagnostic de stéatopathie métabolique dans la BPCO pourrait avoir également des implications thérapeutiques. Des traitements spécifiques ou non de la stéatopathie sont actuellement en cours d'évaluation (57,58) et des analyses en sous-groupes pourraient permettre de quantifier le bénéfice attendu sur la réduction du risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients BPCO.

CONCLUSION

Les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive et présentant une fibrose hépatique évaluée par des tests non invasifs présentent un haut risque cardiovasculaire par rapport aux patients BPCO non atteints. Ce risque apparait plus élevé que celui de la population habituelle atteinte de fibrose hépatique d'origine métabolique. Ces résultats suggèrent que l'atteinte hépatique devra être systématiquement recherchée dans une future prise en charge globale du patient BPCO et pour l'évaluation de son pronostic.

THÈSE SOUTENUE PAR : PLAZANET Anaïs

TITRE :

Impact des stéatopathies métaboliques sur les évènements cardiovasculaires dans
la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CONCLUSION :

Les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive et présentant une fibrose hépatique évaluée par des tests non invasifs présentent un haut risque cardiovasculaire par rapport aux patients BPCO non atteints. Ce risque apparait plus élevé que celui de la population habituelle atteinte de fibrose hépatique d'origine métabolique. Ces résultats suggèrent que l'atteinte hépatique devra être systématiquement recherchée dans une future prise en charge globale du patient BPCO et pour l'évaluation de son pronostic.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/05/2018

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. PISON Christophe

C.H.U. de Grenoble
Pôle Thorax & Vaisseaux
Clinique de Pneumologie
Pr C. PISON
RPPS 10002985652

REFERENCES

1. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [cité 2 juin 2017]. Disponible sur: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2012;186(2):155-61.
3. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 2013;188(9):1091-9.
4. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. janv 2008;31(1):204-12.
5. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483.
6. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. nov 2016;4(11):911-24.
7. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. août 2015;3(8):631-9.
8. Ho T-W, Huang C-T, Ruan S-Y, Tsai Y-J, Lai F, Yu C-J. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [cité 19 juin 2017];12(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC5391945/>
9. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Viridis F, Pai M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. juill 2017;72:94-108.
10. Mathus-Vliegen L. Recommandations de Pratique Clinique de EASL–EASD-EASO sur la prise en charge de la stéatopathie métabolique. *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402.
11. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 20 mai 2016 [cité 6 mai 2018];17(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881593/>
12. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. juill 2005;129(1):113-21.
13. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: *HEPATOLOGY*, Vol. XX, No. X 2016. *Hepatology*. juill 2016;64(1):73-84.

14. El-Zayadi A-R. Hepatic steatosis: A benign disease or a silent killer. *World J Gastroenterol WJG*. 14 juill 2008;14(26):4120-6.
15. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. oct 2011;141(4):1249-53.
16. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 1 avr 2015;62(1):S47-64.
17. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. mai 2012;33(10):1190-200.
18. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65(2):425-443.
19. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. août 2016;65(8):1136-50.
20. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. mai 2016;20(2):225-43.
21. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Cause or Effect of Metabolic Syndrome. *Visc Med*. 2016;32(5):329-34.
22. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. déc 2015;47(12):997-1006.
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. juin 2012;142(7):1592-609.
24. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 1 juill 2004;59(7):574-80.
25. Selvarajah S, Todd I, Tighe PJ, John M, Bolton CE, Harrison T, et al. Multiple Circulating Cytokines Are Coelevated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediators Inflamm*. 25 juill 2016;2016:e3604842.
26. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. août 2015;12(8):1219-25.
27. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, et al. Predictors of the Overlap Syndrome and Its Association with Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2014;88(6):451-7.
28. Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pépin J-L. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism*. 1 août 2016;65(8):1124-35.

29. 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. *J Hepatol.* 1 janv 2012;56(1):225-33.
30. 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.* 1 mars 2014;145(3):525-33.
31. Baffi CW, Wood L, Winnica D, Strollo PJ, Gladwin MT, Que LG, et al. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest.* juin 2016;149(6):1525-34.
32. van den Borst B, Gosker HR, Schols AMWJ. Central Fat and Peripheral Muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2013;187(1):8-13.
33. Lam K-BH, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J.* févr 2010;35(2):317-23.
34. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski J-P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1 juin 2017;49(6):1601923.
35. Munteanu M, Ratziu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17(2):187–91.
36. Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, Ratziu V, Poynard T. FibroMAX™: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn.* 1 sept 2007;7(5):481-90.
37. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 14 févr 2006;6:6.
38. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* juin 2005;41(6):1313-21.
39. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol.* 23 déc 2005;4:10.
40. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* juin 2013;10(6):330-44.
41. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 30 sept 2010;363(14):1341-50.
42. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* sept 2016;65(3):589-600.
43. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* août 2015;149(2):389-397.e10.

44. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD: Systematic Literature Review. *Chest*. 1 oct 2013;144(4):1163-78.
45. Donaldson GC, Seemungal T a. R, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1 oct 2002;57(10):847-52.
46. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 1 nov 2010;65(11):956-62.
47. Diaz AA, Young TP, Kurugol S, Eckbo E, Muralidhar N, Chapman JK, et al. Abdominal Visceral Adipose Tissue is Associated with Myocardial Infarction in Patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 2(1):8-16.
48. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. mai 2011;66(5):430-7.
49. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 27 mars 2017;12:1009-18.
50. Blasi F, Neri L, Centanni S, Falcone F, Maria GD. Clinical Characterization and Treatment Patterns for the Frequent Exacerbator Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Severe or Very Severe Airflow Limitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2 janv 2017;14(1):15-22.
51. Lipovec NC, Beijers RJHCG, Borst B van den, Doehner W, Lainscak M, Schols AMWJ. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 3 mai 2016;13(3):399-406.
52. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J* [Internet]. mai 2017 [cité 4 juill 2017];49(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC5460642/>
53. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. sept 2015;46(3):640-50.
54. Curkendall SM, deLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada: Cardiovascular Disease in COPD Patients. *Ann Epidemiol*. 1 janv 2006;16(1):63-70.
55. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton S, Hickey P, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. févr 2016;71(2):133-40.
56. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1 nov 2012;67(11):970-6.

57. Athyros VG, Alexandrides TK, Biliou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism*. 2017;71:17-32.
58. Scherer A, Dufour J-F. Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34 Suppl 1:27-31.



**UFR de
Médecine**

**UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes**

PRISE DE RESPONSABILITE DE LA THESE

Je soussigné, professeur de la Faculté de Médecine de GRENOBLE, déclare avoir lu la thèse de :

Mme PLAZANET Anaïs

Intitulé de la thèse :

Impact des stéatopathies métaboliques sur les événements cardiovasculaires
dans la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Et en prendre la responsabilité.

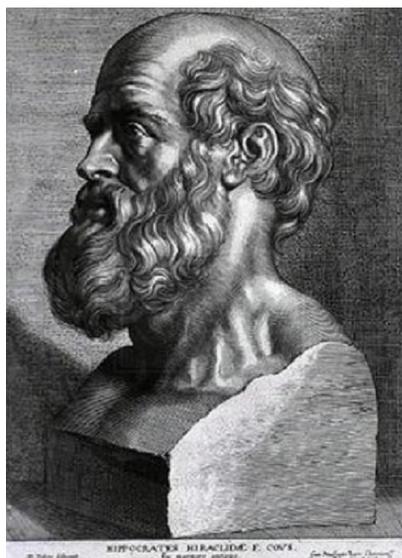
Grenoble, le

Le président de thèse, Pr PISON Christophe



UFR de Médecine
Grenoble Alpes
Service de Pneumologie
Pr C. PISON

Attention : tout professeur ou docteur ayant pris l'engagement de participer à un jury de thèse devra obligatoirement être présent le jour de la soutenance.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

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

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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