

CHC et NASH : quels arguments cliniques ?

Olivier ROSMORDUC

Service d'Hépatologie – INSERM UMR S 938

Hôpital Saint-Antoine – Université Pierre et Marie Curie - Paris

INTRODUCTION

Une des causes les plus fréquentes de maladie chronique du foie dans les pays développés est représentée par la NAFLD (qui inclut les NASH), une maladie fortement associée avec un syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, résistance à l'insuline et diabète). A la différence de l'hépatite B et de l'hépatite C, le syndrome métabolique et l'obésité sont des syndromes de prévalence croissante dans les pays occidentaux et plus fréquents dans certains groupes ethniques (les patients d'origine hispanique aux USA) ¹. La NAFLD comprend un spectre d'anomalies cliniques qui vont de la stéatose hépatique associée à une inflammation chronique progressive à la cirrhose. En outre, il existe de plus en plus d'arguments suggérant que la NASH peut progresser vers le carcinome hépatocellulaire (CHC). Il n'était jusqu'à récemment pas totalement établi que le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique étaient des risques majeurs indépendants de CHC.

I – PROGRESSION DE LA NAFLD ET DE LA NASH VERS LE CHC

Environ 20 à 30 % de la population présente des signes de stéatose attribuée à une NAFLD et environ 10 % des patients avec NAFLD vont progresser vers une NASH ². Trente à 50 % des patients avec NASH vont progresser vers une fibrose extensive en 3-5 ans et 8 et 26 % des patients avec NASH vont progresser vers une cirrhose ³. Une fois que la cirrhose s'est développée, les signes histologiques de NASH peuvent être difficiles à évaluer puisque la stéatose et l'inflammation s'atténuent voire disparaissent. Environ 40 à 60 % des patients avec une cirrhose liée à la NASH peuvent développer une complication de la cirrhose (incluant le CHC) après une période de 5 à 7 ans d'évolution ^{4, 5}. A l'inverse, la plupart des cirrhoses cryptogénétiques présentent des facteurs de risque souvent associés avec une

NASH ou un syndrome métabolique (obésité ou diabète) ⁶. Les études rétrospectives suggèrent que 4 à 27 % des NASH peuvent évoluer vers un CHC après le développement d'une cirrhose bien que la survenue d'un CHC, dans le cadre d'une NAFLD, soit une complication rare ⁷. En outre, la plupart des patients avec CHC dans le cadre d'une NASH ont aussi d'autres facteurs de risque (diabète dans 64 % des cas, obésité dans 58 % des cas ou d'autres manifestations du syndrome métabolique). Finalement, les études longitudinales rapportent une prévalence du CHC au cours de la NAFLD d'environ 0,5 % et au cours de la NASH de 2,8 % ^{8,9}. Il est donc très probable que la majorité des patients avec un syndrome métabolique qui développent un CHC vont préalablement développer une cirrhose comme cela a été montré en particulier dans les modèles animaux ¹⁰.

II – PRINCIPAUX FACTEURS ASSOCIES AVEC LA SURVENUE D'UN CHC DANS LE CADRE D'UNE NASH

Obésité

L'obésité a fortement augmenté au cours des dernières décennies. Les patients avec un tableau clinique de syndrome métabolique (incluant l'obésité), présentent une évolution péjorative avec survenue de différents types de cancer ^{11, 25}. Une méta-analyse de 11 études de cohortes conduites en Europe, aux Etats-Unis et en Asie a montré que les patients qui étaient en surpoids ont déjà un risque significativement augmenté de développer un CHC (RR :1,07 ; 95 % CI : 1,01-1,15) alors que pour ceux qui sont obèses ce risque est supérieur (1,85 ; 95 % CI : 1,44-2,37) ¹³ (figure 1). Ainsi, à partir de ces études (incluant 5 037 patients en surpoids et 6 042 patients obèses) le sur-risque de CHC est de 17 % chez les patients en surpoids et de 89 % chez les patients obèses. Dans une étude récente cas-témoins européenne, une augmentation du risque du CHC a été aussi observée chez les patients obèses (RR : 3,5 ; 95 % CI 1,3-9,2) ou diabétiques (OR 3,5 ; CI 95 % 1,6-7,7) et le risque était encore plus élevé si les patients étaient à la fois obèses et diabétiques (OR : 11,8 ; CI 95 % 2,7-51,9) ¹⁴. Enfin, comme l'a montré l'étude américaine de Calle (augmentation du risque de mortalité par cancer du foie (de 1,68 fois) chez les femmes et (de 4,52 fois) chez les hommes avec un BMI > 35 kg/m²), une étude de population danoise portant sur plus de

40 000 sujets obèses a plus récemment confirmé l'existence d'un sur-risque (environ 2 fois) de cancer du foie par rapport à la population générale ¹⁵.

Diabète

De grandes études de populations européennes (Suède, Danemark et Grèce) ont démontré une augmentation du risque de CHC de 1,86 à 4 fois les patients diabétiques (très souvent associé avec l'obésité ou la NAFLD) ¹⁶. Dans une étude longitudinale (incluant 173 000 patients diabétiques et 650 000 témoins non diabétiques) suivie entre 10 et 15 ans, l'incidence du CHC était augmentée de plus de 2 fois chez les patients diabétiques. Cette augmentation était encore supérieure chez ceux qui avaient une durée de suivi plus longue et le diabète était un facteur de risque indépendant ^{17, 18}.

Il existe d'autres arguments d'ordre thérapeutique puisque le risque de CHC lié au diabète semble diminué par l'utilisation de statines ou de Metformine ^{19, 20}. En analyse multivariée il a été montré que l'utilisation de la metformine était associée avec une réduction importante du risque de CHC par rapport à l'utilisation des sulfamides hypoglycémisants ou d'Insuline chez les patients diabétiques (RR 0,15 ; CI 95 % 0,04-0,50).

III – AUTRES FACTEURS DE RISQUE DE CARCINOGENESE HEPATIQUE DANS LE CADRE D'UNE NASH

Le syndrome métabolique peut aussi modifier l'évolution d'autres maladies chroniques du foie. Ainsi, le diabète apparait synergique avec les facteurs de risque d'origine virale ou alcoolique ²¹. Dans une étude prospective asiatique, l'obésité entraînait une augmentation de 4 fois le risque de CHC chez les patients avec hépatite chronique C et le diabète augmentait ce risque de 2 à 3 fois quelle que soit la cause de la maladie chronique du foie sous-jacent. Ce risque était même augmenté de 100 fois si le diabète était associé à une obésité. Le risque de CHC est aussi augmenté chez les patients avec une infection chronique C proportionnellement au BMI avec un sur-risque de 1,86 chez les patients en surpoids et de 3,1 chez les patients obèses ²². Enfin, les patients avec une cirrhose C liée au virus C, le niveau de résistance à l'insuline semble prédictif de la survenue du CHC en fonction du HOMA ²³.

IV – LA NAFLD-NASH PEUT-ELLE PROGRESSER VERS LE CHC EN L’ABSENCE DE CIRRHOSE ?

Dans la plupart des cas cliniques rapportés, le CHC dans le contexte de NASH survient préférentiellement chez les hommes entre 65 et 70 ans. Ces patients sont plus âgés que les patients présentant un CHC lié à une autre cause de maladie chronique du foie. En outre, des études rétrospectives ont suggéré qu’une NASH est impliquée dans la plupart des cirrhoses cryptogénétiques^{24, 25}. Les patients avec CHC présentent le plus souvent une cirrhose sous-jacente^{26, 27}. Ainsi l’âge élevé et le stade de fibrose avancé sont les risques les plus importants pour le développement du CHC.

Cependant, plusieurs cas ont été rapportés de survenue de CHC sans cirrhose sous-jacente. Une étude récente de patients opérés pour un CHC dans le cadre d’un syndrome métabolique, ont été comparés à des patients avec CHC survenant sur d’autres maladies chroniques du foie²⁸. Les patients avec syndrome métabolique et CHC étaient plus âgés (67 versus 59 ans) et le foie sous-jacent était souvent moins fibreux (F0 à F2 dans 65 % des cas vs 26 % des cas). Le CHC associé à un syndrome métabolique était plus souvent bien différencié (65 versus 28 %). Cette observation a été récemment confirmée par une étude montrant que 41,7 % des patients avec NASH compliquée de CHC n’avaient pas de cirrhose sous-jacente²⁹.

V – CONCLUSION

L’obésité et le syndrome métabolique sont des syndromes de prévalence croissante avec un risque augmentent pour plusieurs types de cancers. Les principaux facteurs de risque de CHC sont l’âge élevé, la fibrose avancée et surtout la cirrhose, le diabète, l’obésité et peut-être un certain degré de surcharge en fer^{30, 31}. Quelle que soit la maladie chronique du foie sous-jacente, la cirrhose reste le plus important facteur de risque de CHC bien que les cas aient été rapportés en l’absence de fibrose significative. Le syndrome métabolique et ses différentes manifestations peuvent aussi augmenter le risque de CHC dans le cadre d’autres maladies chroniques du foie. Il sera probablement nécessaire à l’avenir, de prendre en compte ce sur-risque lié au syndrome métabolique dans les recommandations de surveillance et de dépistage de ces patients.

References

1. El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, Davila J, Goodwin J. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:1983-9.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
4. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
5. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, Hall P, Khan M, George J. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-7.
6. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
7. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, Giral P, Grimaldi A, Opolon P, Poynard T. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
8. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
9. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-8.
10. de Lima VM, Oliveira CP, Alves VA, Chammas MC, Oliveira EP, Stefano JT, de Mello ES, Cerri GG, Carrilho FJ, Caldwell SH. A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;49:1055-61.
11. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
12. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
13. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-8.
14. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:353-7.
15. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30A:344-50.
16. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1096-9.
17. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
18. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293:194-202.
19. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010;30:750-8.
20. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136:1601-8.
21. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.
22. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut* 2009;58:839-44.
23. Nkontchou G, Bastard JP, Ziou M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Roulot D, Capeau J, Trinchet JC, Vicaud E, Beaugrand M. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:827-33.

24. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007;11:191-207, x-xi.
25. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
26. Bullock RE, Zaitoun AM, Aithal GP, Ryder SD, Beekingham IJ, Lobo DN. Association of non-alcoholic steatohepatitis without significant fibrosis with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:685-6.
27. Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int* 2001;51:127-31.
28. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-9.
29. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, Gerken G, Syn WK, Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-43.
30. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-61.
31. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-32.

Figure

Figure 1: Risque relatif de CHC associé au surpoids et à l'obésité.

