

## COMMUNICATION

### **Syndrome métabolique, stéatopathie hépatique non alcoolique (NASH) et carcinome hépatocellulaire : des liaisons bien dangereuses...**

*Metabolic syndrome, non alcoholic hepatic steatopathy and hepatocellular carcinoma: so dangerous liaisons...*

Olivier ROSMORDUC \*, Laetitia FARTOUX

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

#### RÉSUMÉ

*L'obésité et le syndrome métabolique (SM) sont des affections dont la fréquence augmente et qui sont associés à plusieurs types de cancers. Dans le foie, l'inflammation et les modifications angiogéniques liés à l'insulino-résistance et à la stéatose sont associés à une augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Indépendamment de la maladie causale sous-jacente, la cirrhose reste le facteur de risque principal du carcinome hépatocellulaire (CHC) bien que des cas de CHC aient été de plus en plus fréquemment rapportés sur foie non cirrhotique, suggérant la possibilité d'une voie de carcinogenèse directe secondaire à la stéatopathie non alcoolique. En outre, le syndrome métabolique et ses différentes manifestations peuvent aussi augmenter le risque de CHC dans le contexte des maladies chroniques du foie liées à d'autres causes (hépatites virales ou alcool). Tenant compte de ces arguments, il est nécessaire maintenant de mieux évaluer le risque de CHC chez les patients avec syndrome métabolique afin d'améliorer les recommandations pour le dépistage et développer des traitements prophylactiques dans cette situation.*

---

\* Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière ; INSERM, UMR\_S938 Saint-Antoine Research Center, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris ; e-mail : olivier.rosmorduc@sat.aphp.fr

*Tirés à part* : Professeur Olivier ROSMORDUC, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 83 bd de l'hôpital, 75013 Paris

*Article reçu et accepté le 21 novembre 2014.*

## SUMMARY

*Obesity and the metabolic syndrome are fast-growing epidemics associated with an increased risk for many types of cancer. In the liver, inflammatory and angiogenic changes due to insulin resistance and fatty liver disease are associated with an increased incidence of liver cancer. Regardless of underlying liver disease, cirrhosis remains the most important risk factor for hepatocellular carcinoma (HCC) although cases of HCC arising without cirrhosis do not exclude the possibility of a direct carcinogenesis secondary to non-alcoholic fatty liver disease. Moreover, metabolic syndrome and its different features may also increase the risk of HCC in the setting of chronic liver diseases of other causes, such as viral hepatitis or alcohol abuse. Taking into account all these data, it is necessary to better determine the risk of developing HCC in patients with metabolic syndrome to improve the screening guidelines and develop prophylactic treatments in this setting.*

## POINTS-CLÉS

- L'obésité et le syndrome métabolique (SM) sont associés un risque accru pour la survenue de nombreux types de cancers.
- Les principaux facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le cadre de la NASH sont l'âge, la fibrose avancée, le diabète, l'obésité et des dépôts de fer.
- La cirrhose reste le facteur de risque le plus important pour le CHC bien que des cas puissent survenir sans cirrhose.
- Le SM augmente également le risque de carcinome hépatocellulaire dans le cadre de maladies chroniques du foie d'autres étiologies (virus ou alcool).
- La détermination du risque de CHC dans l'évolution d'un SM devrait améliorer les recommandations de dépistage et permettre le développement de traitements prophylactiques.

## INTRODUCTION

La cause la plus courante de maladie du foie dans les pays développés est la maladie stéatosique hépatique non liée à l'alcool (NAFLD) qui inclue les stéato-hépatites (NASH) et qui est étroitement associée au syndrome métabolique par différents mécanismes (obésité, dyslipidémie, résistance à l'insuline, diabète). Le syndrome métabolique et l'obésité sont de plus en plus fréquents dans les pays développés et en particulier dans certains groupes ethniques (par exemple, chez les patients hispaniques aux États-Unis) [1]. La NAFLD est un *continuum* d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple, à l'inflammation et la fibrose progressive pouvant aboutir à la cirrhose. En outre, il existe de multiples arguments suggérant que la NASH peut aussi évoluer vers un cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire ou CHC). Il est cependant actuellement difficile de savoir si le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique sont des facteurs de risque du CHC indépendants de la présence de la NASH.

## **Progression de la NASH vers le CHC**

Environ 20 à 30 % de la population des pays occidentaux présente une stéatose attribuée à une NAFLD et environ 10 % de ces patients vont progresser vers une NASH [2]. Un tiers à la moitié des patients souffrant de NASH va présenter une fibrose hépatique progressive sur une période de 3-5 ans et 8 à 26 % des personnes atteintes de NASH va évoluer jusqu'au stade de cirrhose [3]. Une fois la cirrhose présente, les signes histologiques de NASH peuvent être difficiles à mettre en évidence parce que la stéatose et l'inflammation peuvent disparaître. La moitié des patients atteints de cirrhose liée à une NASH va développer une complication de la cirrhose (incluant un CHC) après une période de suivi de 5-7 ans [4, 5]. À l'inverse, les patients présentant une cirrhose cryptogénique (CC) ont (ou ont eu) souvent des caractéristiques cliniques associées à la NASH et au syndrome métabolique (en particulier obésité et diabète) [6]. Des études rétrospectives suggèrent que 4 à 27 % des patients avec une NASH vont évoluer vers un CHC après le développement d'une cirrhose, bien que cette complication dans le cadre de NAFLD soit globalement une complication rare [7]. À l'inverse, la plupart des patients atteints de carcinome hépatocellulaire dans le cadre de la NASH ont également un diabète sous-jacent (64 %), une obésité (58 %) ou d'autres manifestations du syndrome métabolique. Enfin, des études longitudinales évaluent la prévalence du CHC dans le contexte de la NAFLD entre 0 et 0,5 % et dans celui de la NASH entre 0 et 2,8 % sur une période d'observation allant jusqu'à presque 20 ans [8, 9]. Il est donc probable que la majorité des patients atteints du syndrome métabolique qui développent un CHC ont également une cirrhose sous-jacente avant leur diagnostic comme suggéré par des études de cas et certains modèles animaux [10]. La NASH est actuellement l'indication de transplantation hépatique pour cancer du foie qui augmente le plus vite aux USA [11].

## **La NAFLD / NASH peut-elle progresser vers un CHC en l'absence de cirrhose ?**

La description des cas de CHC survenus dans le cadre d'une NASH montre une prédominance masculine et un âge moyen de 66,7 ans. L'âge de survenue du CHC lié à une NASH est plus élevé que celui de survenue de ce cancer dans le contexte d'autres maladies chroniques du foie (par exemple, les patients atteints de NASH ont en moyenne 8 ans de plus que les patients atteints VHC au moment de la survenue de la cirrhose et 3 ans de plus au moment de l'émergence du CHC) [5, 12].

Des études rétrospectives montrent également que des stigmates de NASH sont fréquemment associés aux CC [13, 14] et les facteurs métaboliques associées à la NASH (obésité, diabète et dyslipidémie) sont retrouvés chez tous les patients atteints de CC à la différence des patients avec une cirrhose liée au VHB, au VHC ou à l'alcool [15, 16]. Environ 20 % des patients atteints de maladie hépatique cryptogénique ont présenté des stigmates de NASH à la biopsie du foie avant de développer un CHC et la moitié des patients atteints de CC ont présenté une NASH ou une NAFLD. Dans cette série, la prévalence de CHC dans le contexte de CC était de 6,9

à 29 %. Une autre étude a montré la présence d'une CC chez 27 % des patients atteints de CHC et confirmé la corrélation avec le diabète, la résistance à l'insuline et la dyslipidémie [5]. Dans d'autres études, jusqu'à 50 % des patients avaient déjà développé un CHC au moment de leur prise en charge initiale et le plus souvent en présence d'une cirrhose sous-jacente [17, 18] : l'âge et une fibrose avancée étaient les facteurs de risque principaux pour le développement du CHC. Le CHC a été la principale cause de mortalité chez les patients présentant une NASH avec un stade de fibrose avancé [19].

Cependant, plusieurs études ont aussi signalé la survenue d'un CHC dans le cadre d'une NASH sans cirrhose et des modèles animaux confirment la possibilité d'une carcinogenèse directe liée à l'insulino-résistance et/ou l'inflammation chronique (via par exemple le  $TNF\alpha$ ) [20, 21]. Des patients avec un CHC opéré dans un contexte de SM ont été comparés aux patients avec CHC lié à d'autres causes de maladies du foie ou sans causes (CC) [22]. Les patients atteints de CHC lié à un SM étaient plus âgés (67 *vs* 59 ans) et le foie ne présentait souvent pas de fibrose significative (F0-F2 : 65 % pour le SM *vs* 26 % dans l'autre groupe). En outre, le CHC associée au SM était le plus souvent bien différencié (65 % *vs* 28 %). Enfin, un sous-groupe de ces patients a développé un CHC sur un adénome préexistant (principalement de forme inflammatoire). Dans une autre série, 41,7 % des patients atteints de CHC lié à une NAFLD-NASH ne présentaient pas de cirrhose [23]. Il faut noter que les CHC liés à l'alcool dans cette série présentaient aussi fréquemment des caractéristiques de SM (73,7 %), mais étaient quasiment toujours associée à une cirrhose (95 %).

### **Est-ce que la concentration de leptine dans le sérum et/ou d'adiponectine peut prédire la survenue d'un CHC dans le cadre de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) ?**

Les concentrations sériques de leptine sont augmentées chez les patients avec NASH [24, 25]. Il a été montré que la leptine pouvait promouvoir l'angiogenèse et la progression de la NASH vers le CHC dans des modèles animaux [26]. Des niveaux élevés de leptine ont aussi été associés à l'invasion vasculaire dans le cancer du rein, ce qui laisse suggérer un rôle possible de l'angiogenèse et de l'invasion vasculaire dans le CHC lié au SM. À l'inverse, chez les patients atteints de cirrhose compensée liée au VHC, seule la résistance à l'insuline (mais pas les taux sériques de leptine et/ou l'adiponectine) est prédictif de la survenue d'un CHC [27], ce qui montre que le rôle de adipokines n'est pas encore parfaitement clair dans la carcinogenèse hépatique.

### **Principaux facteurs de risque associés à la survenue d'un CHC dans le cadre de la NASH**

#### ***Obésité***

La prévalence de l'obésité a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Le pronostic de patients atteints de nombreux types de cancer a été aggravé par la présence d'un SM [15, 28]. Une méta-analyse de 11 études de cohorte

menées en Europe, aux États-Unis et en Asie a montré que les patients en surpoids avaient un risque accru de développer un CHC (RR : 1,07 ; IC 95 % : 1,01-1,15), avec un risque encore plus élevé pour les patients obèses (1,85 ; IC 95 % : 1,44-2,37) [29]. Parmi les études prises en compte, 7 ont analysé un total de 5 037 patients en surpoids et 10 ont analysé 6 042 patients obèses : les patients en surpoids avaient une augmentation du risque de CHC de 17 % alors que les patients obèses avaient une augmentation de 89 % de ce risque. Il a été estimé que 28 % des cas de CHC chez les hommes et 27 % chez les femmes étaient liés à une surcharge pondérale ou une obésité. Dans une étude de population en Suède, 28 cas de CHC ont été diagnostiqués chez 28 129 patients entre 1965 à 1993 avec un risque de CHC 3 fois plus élevé chez les patients obèses [30]. Une autre étude cas-témoins a également observé un risque accru de CHC chez les obèses (RR 3,5 IC 95 % 1.3 à 9.2) ou chez les diabétiques (voir plus loin) (RR : 3,5 ; IC à 95 % : 1.6 à 1.7) et le risque était encore plus grand si l'obésité et le diabète étaient présents simultanément (OR : 11,8 ; IC 95 % : 2,7 à 51,9) [31]. Comparée aux patients ayant un IMC normal, le risque relatif (RR) de mortalité par cancer du foie était 1,68 fois plus élevé chez les femmes et 4,52 fois plus élevé chez les hommes avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> [28]. Le risque de mortalité par cancer du foie chez les patients de sexe masculin obèses était en outre le plus élevé de tous les cancers étudiés. Cela confirme les résultats d'une autre étude au Danemark qui a inclue plus de 40 000 patients obèses et montre que le RR de cancer du foie était de 1,9 par rapport à la population générale [32]. Enfin, une étude en Corée a examiné la relation entre l'IMC et différents cancers chez plus de 780 000 patients suivis plus de 10 ans [33] : à nouveau, un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> a été associée à une augmentation du risque de CHC de 26 % et un RR de 1,55 a été observée chez les hommes obèses par rapport à des témoins sans surpoids même après contrôle de l'infection par le VHB. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans une série coréennes avec des patients ayant un IMC plus faible (> 25 kg / m<sup>2</sup>) [34].

Des arguments supplémentaires pour le rôle de l'obésité dans la carcinogenèse hépatique sont fournis par des séries chirurgicales. Tout d'abord, l'incidence globale des CHC chez les patients transplantés entre 1991 et 2000 était de 3,4 % avec une incidence plus élevée chez les patients obèses (4,0 %) et l'obésité était un facteur prédictif indépendant pour la survenue d'un CHC dans un contexte de CC (OR : 11,1) et dans la cirrhose alcoolique (OR : 3.2), mais pas dans le contexte d'une hépatite virale ou auto-immune [35]. Deuxièmement, chez les patients atteints de CHC dans le cadre d'une maladie non virale ou non alcoolique du foie, la survenue d'une récurrence (plus souvent *de novo*) après une résection à visée curative a été associée à un âge plus avancé et à la présence de graisse viscérale plus importante (75,1 vs 43,1 % à 3 ans) [36]. En résumé, l'obésité peut être définitivement retenue comme un facteur augmentant le risque de développement du CHC (1,5 à 4 fois) [13].

### **Diabète**

De grandes études basées de population en Suède, au Danemark et en Grèce ont montré une augmentation de 1,86 à 4 fois du risque de CHC chez les patients atteints

de diabète [37]. Dans une grande étude longitudinale (173 000 patients diabétiques et 650 000 contrôles non diabétiques suivis 10-15 ans), l'incidence du CHC était 2 fois plus élevée chez les patients diabétiques (avec une augmentation la plus élevée chez ceux ayant la durée de suivi la plus longue) et le diabète a bien été identifié comme facteur de risque indépendant pour le CHC [38, 39]. Le risque de CHC au cours du diabète semble diminué par l'utilisation de statines ou de la metformine [40, 41]. Dans la première étude, 1 300 cas ont été comparés à 5 200 témoins. Le résultat a montré une réduction du risque de CHC (de 25 à 40 %) chez les patients diabétiques sous statines. La deuxième étude a confirmé que le diabète était un facteur de risque présent chez 31,2 % des patients atteints de CHC, chez 23,3 % des patients cirrhotiques et chez seulement 12,7 % des témoins (hépatite aiguë). Le diabète était dans cette série un facteur de risque indépendant de CHC (RR : 2,50 dans le groupe CHC vs contrôle et RR : 1,46 chez les patients avec CHC vs les patients cirrhotiques en analyse multi-variée). Dans 84 % des cas, le diabète était présent avant que le diagnostic de cancer du foie ne soit établi. L'analyse multi-variée a montré qu'un traitement par la metformine était associé à une réduction significative du risque de CHC par rapport à l'utilisation des sulfamides hypoglycémifiants ou d'insuline chez les patients diabétiques (respectivement RR: 0,15 ; IC à 95 % 0,04 à 0,50 et RR : 0,16 ; IC à 95 % 0,06 à 0,46). Ceci a été confirmé dans une méta-analyse récente [42]. Dans une revue systématique de 13 études cas-contrôles, 11 ont suggéré une association entre le diabète et le CHC avec un risque doublé [43] et le diabète restait un facteur de risque indépendant dans 12 des études de cohorte après ajustement (consommation d'alcool ou infection virale).

Dans une autre étude comparant 615 532 patients diabétiques avec 614 871 contrôles, le risque global de développer un CHC était de 32.76 et 17.41 pour 10 000 patients-années, respectivement pour les hommes et les femmes diabétiques. Comparativement aux témoins, les patients diabétiques avaient une augmentation du risque de tumeur maligne de 2 fois après ajustement pour les autres facteurs cliniques. À titre de comparaison, le risque correspondant pour les tumeurs des voies biliaires étaient beaucoup plus faibles (1,42 et 1,60 pour 10 000 patients-année) et devenait non significatif après ajustement pour les facteurs de risque cliniques (1,07). Les patients diabétiques atteints de cirrhose avaient le risque du CHC le plus élevé (HR : 82.25 IC à 95 % : de 76,84 à 94,58) tandis que ceux présentant une cholangite chronique avaient le risque le plus élevé de tumeur des voies biliaires (HR 70,3 ; IC à 95 % : de 51,95 à 95,12) [44].

### **Autres facteurs de risque de la carcinogénèse du foie dans le cadre de la NASH**

Le risque de CHC lié au syndrome métabolique peut aussi être modifié par d'autres maladies hépatiques sous-jacentes : le diabète peut être un facteur de risque de CHC synergique avec les causes virale ou alcoolique [45]. La stéatose peut également être observée chez les patients infectés par le VHC (31-72 %) et les patients présentant à la fois une infection par le VHC et une stéatose ont un risque de CHC plus élevé que

ceux qui ne présentent pas de stéatose (x 2,81) [46, 47]. Dans une étude prospective à Taiwan, l'obésité était associée à un risque de CHC 4 fois plus élevé chez les patients infectés par le VHC. En outre, le diabète était associé à un risque de CHC 2 à 3 fois plus élevé indépendamment des causes virales sous-jacentes et a eu un effet synergique avec l'obésité conduisant à une augmentation de 100 fois du risque de ce cancer [48]. La présence de diabète augmente également le risque de CHC chez les patients porteurs chroniques du VHC [49]. En outre, le risque de CHC a augmenté chez les patients avec une hépatite C chronique parallèlement à l'IMC avec un RR de 1,86 chez les patients en surpoids et de 3,10 chez les patients obèses [36]. Enfin, chez les patients avec cirrhose compensée liée au VHC, la résistance à l'insuline prédit la survenue d'un CHC [27] : l'incidence du CHC était de 7, 18 et 27 % à 5 ans en fonction du score de HOMA et l'analyse multi-variée montrait que l'indice de HOMA était bien associé au risque de CHC (HR : 1,10 ; 95 % CI 1.1 à 1.21). Ceci a été confirmé dans une étude récente montrant que le diabète de type 2 augmente le risque de CHC (x 1,73), en particulier chez les hommes après 50 ans, en l'absence de réponse virologique du VHC, en présence d'un stade de fibrose élevé et en présence d'une consommation d'alcool élevée (> 200 kg cumulés) [50]. Dans une autre étude, le risque chez les hommes porteurs de l'antigène HBs était de 1,48 en cas de surpoids et de 1,96 chez les hommes obèses [51]. Enfin, une étude rétrospective identifie aussi des dépôts de fer comme possible facteur de risque de CHC chez les patients cirrhotiques avec NASH [52].

## CONCLUSIONS

L'obésité et le syndrome métabolique sont associés à un risque accru de survenue de nombreux types de cancer. Les modifications pro-inflammatoires et pro-angiogéniques liées à la résistance à l'insuline et à la stéatose pourraient être associées au développement et à la progression accrue du cancer du foie. Les principaux facteurs de risque de CHC dans le cadre de la NASH sont l'âge, la fibrose avancée, la cirrhose, le diabète sucré, l'obésité, le dépôt de fer [53, 54, 55], les trois derniers facteurs étant également des facteurs de risque de NASH. Indépendamment de la cause de la maladie hépatique sous-jacente, la cirrhose reste le facteur de risque de CHC le plus important. Cependant, la survenue relativement fréquente de CHC sur foie non cirrhotique soulève la possibilité d'une carcinogenèse directe secondaire à la NASH. En outre, le syndrome métabolique et ses différentes manifestations peuvent également augmenter le risque de CHC dans le cadre d'autres maladies chroniques du foie. En tenant compte de toutes ces données, il est nécessaire de mieux évaluer le risque de développement d'un CHC chez les patients présentant un syndrome métabolique afin d'améliorer les recommandations de dépistage et de développer des traitements prophylactiques.

## RÉFÉRENCES

- [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, *et al.* 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, *et al.* 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, *et al.* 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, *et al.* A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;49:1055-61.
- [11] Wong RJ, Cheung R and Ahmed A. Nonalcoholic Steato-hepatitis Is the Most Rapidly Growing Indication for Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014;59:2188-2195.
- [12] Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999; 29:664-9.
- [13] Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis.* 2007;11:191-207, x-xi.
- [14] 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.
- [15] Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, *et al.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002; 123:134-40.
- [16] Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology.* 2002;36:1349-54.
- [17] 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.



- [18] 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.
- [19] Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44 Suppl 19:89-95.
- [20] De Minicis S, Agostinelli L, Rychlicki C, Sorice JP, Saccomanno S, Candelaresi C *et al.* HCC development is associated to peripheral insulin resistance in a mouse model of NASH. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e97136.
- [21] Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, *et al.* ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell.* 2014 Sep 8;26:331-43.
- [22] Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, *et al.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49:851-9.
- [23] Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer.* 2011;128:2436-43.
- [24] Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, *et al.* Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology.* 2002;36:403-9.
- [25] Wang SN, Lee KT, Ker CG. Leptin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5801-9.
- [26] Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, *et al.* Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology.* 2002; 122:1399-410.
- [27] Nkontchou G, Bastard JP, Ziou M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, *et al.* Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:827-33.
- [28] 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.
- [29] Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007;97:1005-8.
- [30] Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2001;12:13-21.
- [31] Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, *et al.* The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2009;20:353-7.
- [32] Moller H, Mellemgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer.* 1994;30A:344-50.
- [33] Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4742-54.
- [34] Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity, and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:5017-24.
- [35] Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology.* 2002;36:150-5.

- [36] Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, *et al.* 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.
- [37] 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.
- [38] El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 ; 126:460-8.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Singh S1, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastro.* 2013 Jun; 108(6):881-91.
- [43] El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:369-80.
- [44] Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. *Hepatology.* 2010;52:155-63.
- [45] Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002;36:1206-13.
- [46] Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, *et al.* Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer.* 2003;97:3036-43.
- [47] Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer.* 2007;109:2490-6.
- [48] Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, *et al.* Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology.* 2008;135:111-21.
- [49] Konishi I, Hiasa Y, Shigematsu S, Hirooka M, Furukawa S, Abe M, *et al.* Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29:1194-201.
- [50] Arase YI, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, *et al.* Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2013;57:964-973.
- [51] Yu MW, Shih WL, Lin CL, Liu CJ, Jian JW, Tsai KS, *et al.* Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5576-82.
- [52] Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol.* 2009;50:351-7.
- [53] Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer.* 2009;115:5651-61.

- [54] Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51:1820-32.
- [55] Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3603-15.

## DISCUSSION

### M. Claude JAFFIOL

*Existe-t-il une corrélation entre le risque de cancer hépatique et le tour de taille dont l'élévation constitue l'un des meilleurs critères diagnostiques de syndrome métabolique ?*

Le syndrome métabolique (défini par les critères internationaux dont le tour de taille) et certaines composantes de celui-ci que sont l'obésité et le diabète sont les facteurs de risque les mieux documentés de cancer primitif du foie. Il n'y a cependant pas de corrélation rapportée avec des valeurs correspondantes du tour de taille.

### M. Jean-Pierre OLIÉ

*Dans ma spécialité on utilise au long cours des médicaments qui, chez certains patients, induisent en quelques semaines intolérance à l'insuline et syndrome métabolique. A-t-on des données sur l'incidence du cancer hépatocellulaire dans cette population ? Que sait-on du rôle éventuel de la iatrogénie au-delà de cette classe, les antipsychotiques ?*

Il n'y a pas de données rapportées sur cette population très particulière difficile à suivre et avec un risque d'iatrogénie au long cours mais la question mériterait d'être posée.

### M. Jacques ROUËSSÉ

*Comment expliquer le rôle plutôt, ou relativement, bénéfique de la metformine pour diminuer le risque d'hépatocarcinome et à l'inverse celui de l'insuline qui serait peu ou prou aggravant ?*

Le mécanisme de cet effet protecteur de la metformine est mal connu et n'apparaît qu'à forte dose chez l'animal et uniquement dans les études rétrospectives (cohortes ou cas-témoins) chez les patients diabétiques. Il pourrait être lié non seulement à l'effet insulino-sensibilisant de la metformine mais aussi à d'autres effets moléculaires anti-prolifératifs tels que l'activation de l'AMPK entraînant l'inhibition de la voie mTOR, l'inhibition de la cycline D1 ou de c-myc. À l'inverse, dans un contexte d'insulino-résistance périphérique avec augmentation de l'insulinémie, l'insuline pourrait être utilisée par les cellules tumorales hépatiques qui présentent fréquemment une expression anormale de l'isoforme A du récepteur à l'insuline, impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire à la différence de l'isoforme B, majoritaire dans le foie normal et impliquée dans ses effets métaboliques bien connus.

**M. Pierre GODEAU**

*Quelles sont les consignes à transmettre aux médecins généralistes dans la surveillance des stéatoses hépatiques et des NASH ?*

Pour les patients dont la cirrhose est le résultat d'un syndrome métabolique et en particulier de la présence d'une stéato-hépatite, la surveillance est la même que pour les autres patients cirrhotiques avec une échographie hépatique tous les 6 mois. Cependant, dans le cadre du syndrome métabolique, un cancer du foie peut aussi se développer dans 30 à 40 % des cas dans un foie non cirrhotique. Il n'y a pas encore de recommandations officielles internationales pour la surveillance de ces patients non cirrhotiques. Il est probable, comme pour l'hépatite C, qu'un faisceau d'arguments pourrait être utilisé pour reconnaître les patients les plus à risque : un âge plus élevé (> 60 ans ?), la présence d'autres facteurs étiologiques de maladies chroniques du foie viraux ou non (VHB, VHC, alcool, hémochromatose) et surtout la présence d'une fibrose hépatique évoluée (> F2 ?) qui devrait être systématiquement dépistée par des méthodes indirectes (marqueurs sériques, élastométrie) ou par la biopsie. La présence de plusieurs de ces facteurs pourrait justifier un dépistage tous les 6 mois mais ceci doit être validé, par exemple par un score clinique.

**M<sup>me</sup> Dominique LECOMTE**

*Ne devrait-on pas travailler sur le microbiote du sujet centenaire qui a traversé toutes les épreuves des maladies ?*

Il est en effet possible que certains profils du microbiote intestinal soient protecteurs au long cours en particulier vis-à-vis de l'inflammation chronique hépatique, elle-même étant un promoteur de tumeurs.

**M<sup>me</sup> Marie-Germaine BOUSSER**

*Pourquoi une telle prépondérance masculine dans tous ces cancers du foie ?*

Les hormones féminines seraient protectrices vis-à-vis du cancer du foie probablement en partie par un effet anti-inflammatoire.

**M. Pierre BÉGUE**

*On connaît la fréquence de survenue des cancers du foie et du virus de l'hépatite B. Les facteurs de risque que vous avez exposés peuvent-ils expliquer le risque de développer un cancer du foie si l'on est infecté par l'hépatite B (AgHBs positif) ?*

*L'augmentation possible de la NASH doit-il nous rendre davantage vigilants pour la vaccination contre l'hépatite B ?*

La co-existence de plusieurs facteurs étiologiques de maladies chroniques du foie augmente le risque de fibrose évoluée et de cirrhose et expose par conséquent à un risque plus élevé de cancer du foie. L'hépatite B doit en effet être prévenue par la vaccination d'autant plus que la prévalence du syndrome métabolique lié à l'obésité augmente de façon continue dans les pays occidentaux.