



Carcinome hépatocellulaire sur stéato-hépatite non alcoolique :
Facteurs de risque et pronostic



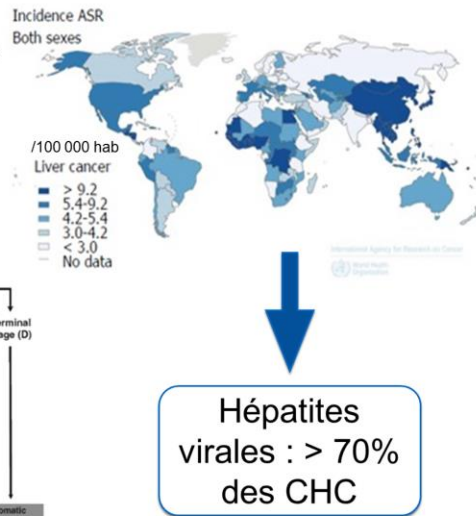
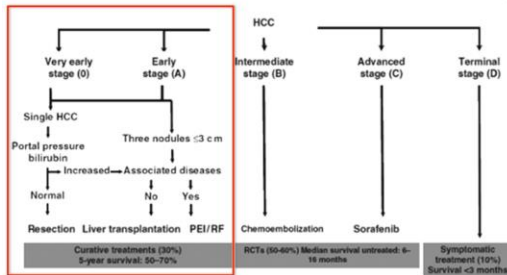
Mathilde FAVRE

Carcinome hépatocellulaire (CHC) : un cancer fréquent et mortel

Données mondiales (2012) :

- 782 000 nouveaux cas, 6ème cancer en terme d'incidence
- 2ème cause de mortalité par cancer
- Survie à 5 ans entre 5 et 15%

Traitements curatifs réservés aux stades précoces



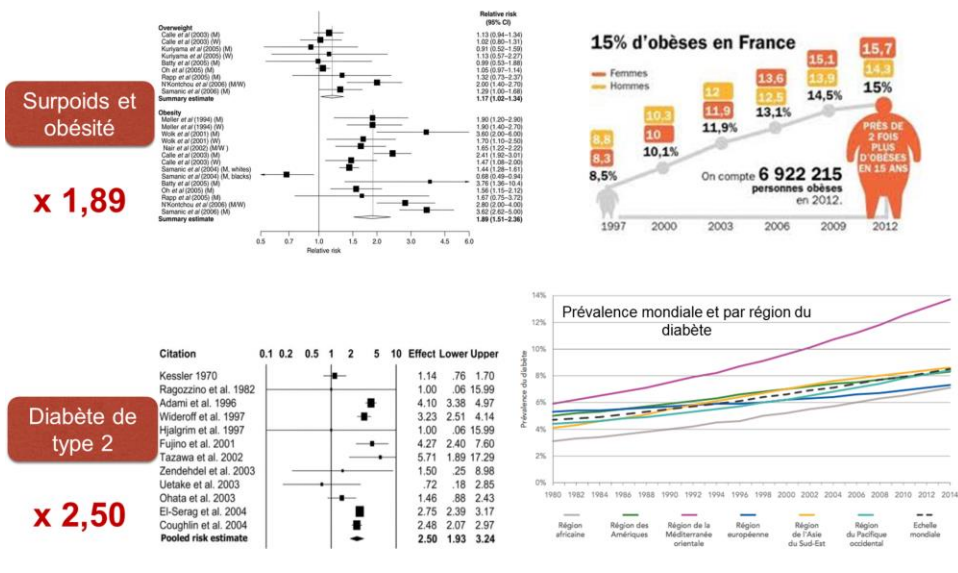
Sangiovanni et al, *Liver Int* 2016
Ferlay et al, *Int J Cancer* 2015

Cette diapositive reprend les dernières données OMS sur le cancer dont nous disposons. Celles concernant le CHC montrent une augmentation de la mortalité depuis 2008 (3^{ème} position alors, derrière le poumon et l'estomac).

La survie est toujours médiocre avec un taux variable, n'excédant pas 15% selon les séries. Les traitements

curatifs (radiofréquence, transplantation, résection tumorale, destruction percutanée) améliorent la survie mais sont réservés à un stade précoce et donc à une minorité de patients.

Facteurs de risque émergents de CHC



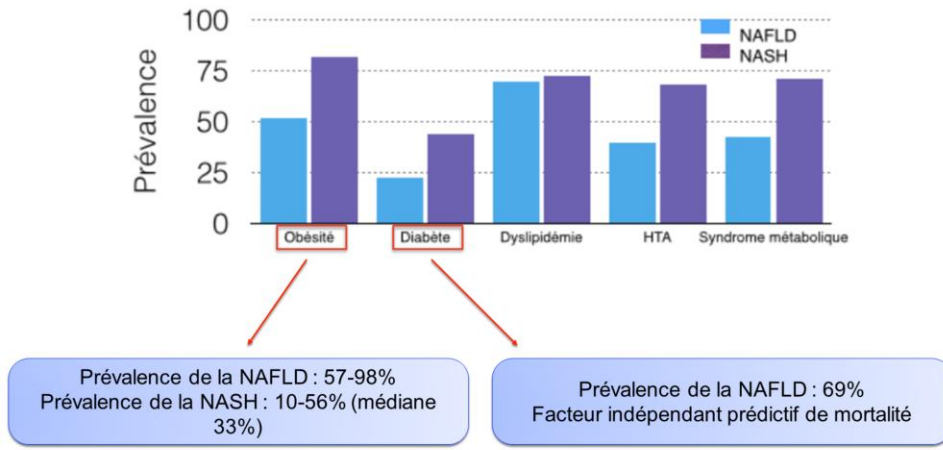
Rapport mondial sur le diabète OMS 2016
 Obépi 2012
 Larsson et al, Br J Cancer 2007
 El Serag et al, Clin Gastroenterol 2006

Les hépatites virales représentent la première cause de CHC dans le monde (l'incidence du CHC est plus importante dans les pays à forte endémie d'hépatites virales : l'Afrique subsaharienne et l'Asie du sud-est, cf diapo précédente).

Cependant, depuis quelques dizaines d'années, d'autres facteurs de risque de CHC ont été mis en évidence,

notamment des éléments du syndrome métabolique : diabète de type 2 et surpoids/obésité viscérale comme le montre ces deux méta-analyses récentes. Par ailleurs, on peut noter l'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique, illustré ici par le diabète de type 2 et l'obésité.

Maladies stéatosiques du foie et syndrome métabolique



NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis

Younossi et al, Hepatology 2016
Mischa et al, J Clin Exp Hepatol 2012

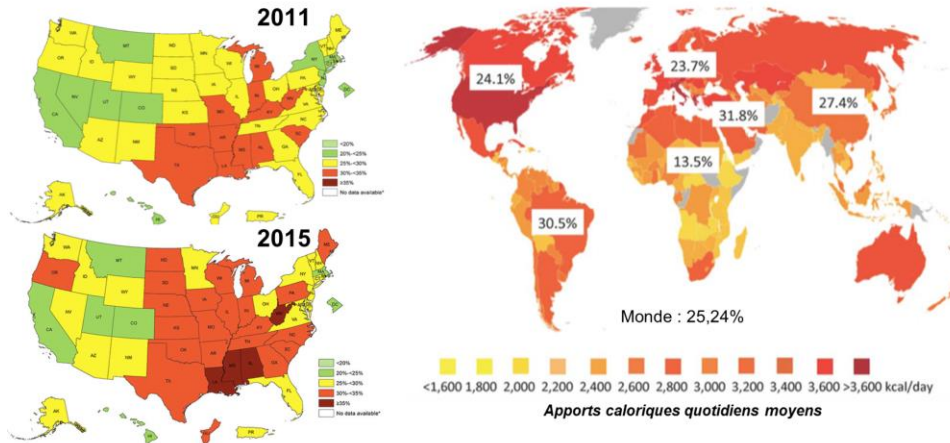
Cette diapositive illustre le lien entre syndrome métabolique et stéatose hépatique. La prévalence des composantes du syndrome métabolique est plus élevée dans la NASH que dans la NAFLD dans laquelle on ne retrouve pas le caractère inflammatoire et fibrosant de la NASH.

Parallèlement, la prévalence des

maladies stéatosiques du foie chez le patient obèse et diabétique est importante.

Stéatose hépatique : maladie émergente

- Incidence en augmentation parallèlement à l'obésité
- 2013 : 2 milliards d'adultes en surpoids ou obèses (851 millions en 1980)



Rinella et al, *Hepatology* 2016
CDC/BRFSS 2015
Ng et al, *Lancet* 2014

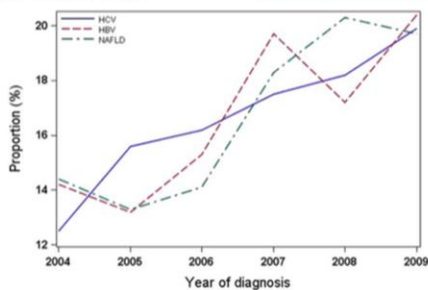
La prévalence mondiale des maladies stéatosiques du foie est de 25,24% en 2016. Elle évolue dans le même sens que l'obésité (exemple des Etats-Unis) et les apports caloriques quotidiens.

Evolution des étiologies du CHC en faveur des maladies stéatosiques

- **Hépatites virales : 70 à 80% des CHC**
- Incidence croissante des CHC sur stéatopathie métabolique
- Augmentation de l'incidence annuelle du CHC sur NAFLD de 9% entre 2004 et 2009 aux Etats-Unis

	Age-adjusted incidence (x100 000; [men/women])	Risk factors			
		Hepatitis C virus	Hepatitis B virus	Alcohol	Others
Europe	--	60-70%	10-15%	20%	10%
Western	7.2/2.1	--	--	--	--
Southern	9.8/3.2	--	--	--	--
Northern	3.8/1.6	--	--	--	--
North America	6.8/2.2	50-60%	20%	20%	>10%
Asia and Africa	--	20%	70%	10%	<10%
Eastern Asia	35.5/12.6	--	--	--	--
Southern Asia	13.9/5.1	--	--	--	--
Central Africa	18.9/9.6	--	--	--	--

Data taken from references 1 and 5.
Table 1: Age-adjusted incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma worldwide, by geographical area



Source: SEER-Medicare, 2004 - 2009

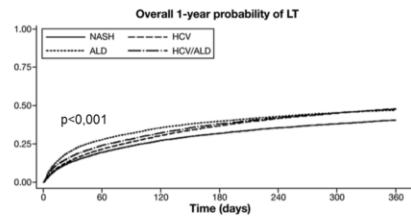
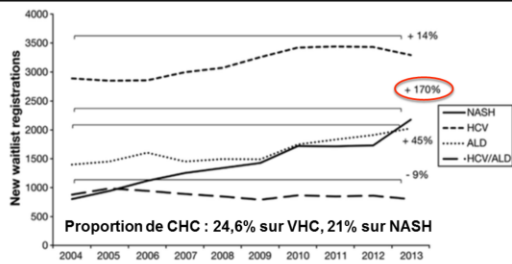
Forner et al, Lancet 2012
Younossi et al, Hepatology 2015

L'incidence annuelle du CHC est de 9% par an entre 2004 et 2009 aux Etats-Unis chez les patients NAFLD ou NASH (avec ou sans cirrhose) ce qui représente la plus forte progression parmi toutes les causes de CHC. La croissance plus lente des CHC sur hépatites virales peut s'expliquer par l'accès aux traitements anti viraux facilité et efficace. Enfin, dans l'article

de Younossi, les patients avec CHC sur NAFLD avaient une survie et un accès à un traitement curatif par transplantation moindre par rapport aux autres causes de CHC (probablement expliqué par des comorbidités cardiovasculaires plus importantes).

NASH : 2ème indication de transplantation hépatique pour CHC aux Etats-Unis

- Nombre de patients transplantés pour CHC sur NASH multiplié par 4 en 10 ans
- Le CHC sur cirrhose virale C reste la première indication de greffe mais croissance plus faible
- Probabilité significativement plus faible pour ces patients d'obtenir un greffon à un an

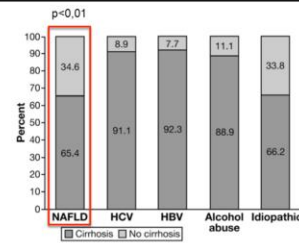


Wong et al, Gastroenterology 2015

Cette diapositive montre la conséquence de la précédente : plus de CHC sur NAFLD et NASH avec une croissance rapide, et donc plus de transplantation.

CHC sans cirrhose : association au syndrome métabolique

- Cohorte rétrospective de 1500 CHC classés en trois catégories
- Significativement plus de CHC sans cirrhose chez les patients avec NAFLD par rapport aux autres étiologies
- Phénotype dysmétabolique significativement plus fréquent chez les patients non cirrhotiques



Variables	Level 1 evidence of no cirrhosis, n = 43	Level 2 evidence of no cirrhosis, n = 151	Confirmed cirrhosis, n = 1201	P value
Mean age, y (standard deviation)	65.5 (8.5)	69.7 (10.7)	62.6 (9.0)	<.01
Sex (%)				
Male	43 (100)	150 (99.3)	1199 (99.8)	.44
Body mass index, kg/m ² (%)				.74
<25	10 (23.3)	39 (25.8)	261 (21.7)	
25-29.9	14 (32.6)	56 (37.1)	443 (36.9)	
30+	19 (44.2)	56 (37.1)	497 (41.4)	
Medical comorbidities (%)				
Diabetes	23 (53.5)	68 (45.0)	477 (39.7)	.10
Hypertension	38 (88.4)	131 (86.8)	872 (72.6)	<.01
Human immunodeficiency virus	1 (2.3)	7 (4.6)	37 (3.1)	.56
Myocardial infarction	5 (11.6)	28 (18.5)	90 (7.5)	<.01
Peripheral vascular disease	5 (11.6)	30 (19.9)	114 (9.5)	<.01

Mittal et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2016

Dans cet article américain portant sur une cohorte de 1500 patients vétérans, les patients avec CHC sans cirrhose évidente avaient plus souvent un syndrome métabolique et l'étiologie de leur CHC était dans la majorité des cas une NAFLD.

Comparaison des CHC sur NAFLD et VHC

- Etude prospective de 2016 : 756 patients avec CHC
- Cirrhose chez 53,8% des patients avec NAFLD (97,2% dans le sous groupe VHC)

Variable	HCC on NAFLD (n = 145)	HCC on HCV (n = 611)	P*
Demographic and clinical			
Age in years (mean, SD)	67.8 (9.0)	71.1 (9.5)	<0.0001
Male gender (n and percent of patients)	115 (79.3%)	374 (61.2%)	<0.0001
Body mass index (mean, SD)	29.1 (5.0)	27.6 (4.4)	0.430
Metabolic risk factors[†]			
Diabetes (n and percent of patients)	106 (73.1%)	148 (24.9%)	<0.0001
Hypertension (n and percent of patients)	106 (73.1%)	204 (37.1%)	<0.0001
Hypertriglyceridemia (n and percent of patients)	37 (25.7%)	17 (3.8%)	<0.0001
Hypercholesterolemia (n and percent of patients)	47 (32.9%)	34 (7.3%)	<0.0001
Atherosclerosis (n and percent of patients)	44 (31.0%)	89 (19.1%)	0.004
Ischemic cardiomyopathy (n and percent of patients)	18 (12.4%)	47 (8.5%)	0.151
Blood glucose (mg/dL; mean and SD)	124.3 (61.2)	108.0 (39.6)	<0.0001
LDL cholesterol (mg/dL; mean and SD)	90.1 (44.79)	94.5 (43.0)	0.516
HDL cholesterol (mg/dL; mean and SD)	46.9 (24.9)	43.3 (16.5)	0.204
Triglycerides (mg/dL; mean and SD)	150.3 (163.2)	104.4 (48.5)	<0.0001
Size of largest tumor (cm; mean and SD)			
Size of largest tumor (cm; mean and SD)	4.1 (2.6)	3.3 (2.9)	0.003
Number of nodules (mean and SD)	1.8 (1.6)	1.6 (1.5)	0.080
Infiltrative (n and percent of patients)*	21 (15.4%)	21 (4.0%)	<0.0001
Extrahepatic metastasis (n and percent of patients)*	13 (9.3%)	105 (17.2%)	0.020
Macrovascular infiltration (n and percent of patients)*	25 (17.5%)	87 (14.7%)	0.436
Alpha-fetoprotein (ng/dL; median and range)	7.13 (1.5-83110.2)	20.4 (1-267912)	0.001

Piscaglia et al, Hepatology 2016

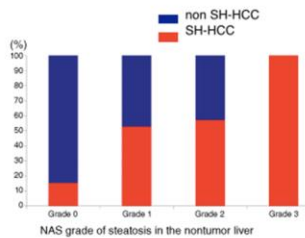
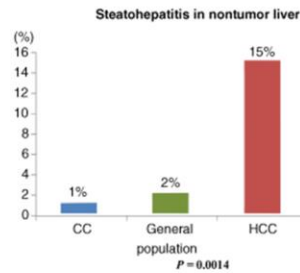
Lorsque l'on compare les CHC sur VHC et NAFLD (les deux principales étiologies actuellement), on remarque que la cirrhose est présente dans environ 50% des cas de NAFLD versus la quasi totalité des cas dans le groupe VHC.

Par ailleurs, les CHC sur NAFLD surviennent significativement sur un terrain dysmétabolique.

Concernant les caractéristiques tumorales, le CHC sur NAFLD est significativement plus volumineux, plus infiltrant, plus métastatique avec un taux d'AFP plus élevé. La survie est encore une fois, plus courte dans le groupe CHC sur NAFLD. A noter que la découverte des CHC sur NAFLD était le plus souvent fortuite et ne s'intégrait pas dans un programme de dépistage.

CHC sur NASH sans cirrhose : prévalence plus importante du syndrome métabolique

- 1/3 des CHC surviennent sans cirrhose
- Cohorte rétrospective de 277 hépatectomies pour CHC ou cholangiocarcinome (CC) **sans cirrhose**
- Prévalence des lésions de NASH significativement plus importante dans le groupe CHC
- CHC «stéato-hépatitique» (SH-HCC) :
 - > 5% de stéatose intra-hépatocytaire tumorale
 - significativement associé à la présence de lésions de NASH
 - fortement associé au syndrome métabolique



	SH-HCC (n = 22)	Standard HCC (n = 40)	P
Age (y)	55.5 ± 9.6	58.5 ± 7.4	NS
Sex (male/female)	17/5	32/8	NS
Body mass index	27.1 ± 5.0	28.1 ± 4.6	NS
Type 2 diabetes	6 (27.3%)	11 (27.5%)	NS
Hypertension	11 (50.0%)	10 (25.0%)	0.02329*
Dyslipidemia	5 (22.7%)	6 (15.0%)	NS
Alcohol abuse	3 (13.6%)	6 (15.0%)	NS

Khan et al, World J Gastroenterol 2015
Alexander et al, J Gastroenterol Hepatol 2013
Baffy et al, J Hepatol 2012
Salomao et al, Am J Surg 2010

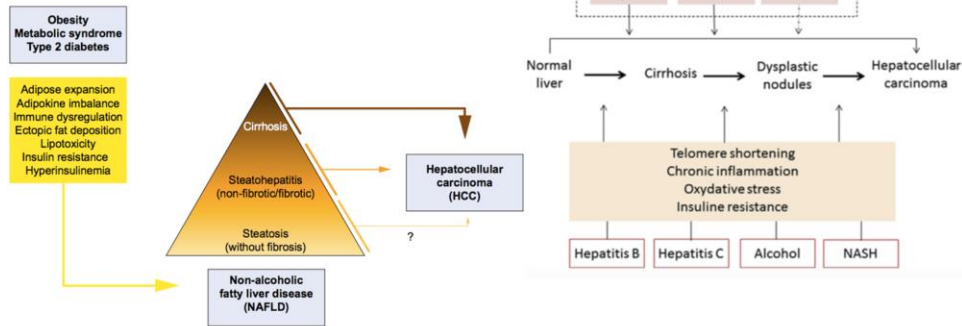
Cet article confirme l'importance du terrain dysmétabolique et inflammatoire chez les patients NAFLD avec CHC sans cirrhose ce qui n'est pas le cas des cholangiocarcinomes sans cirrhose pour lesquels on retrouve pas/peu de lésions inflammatoires.

Le terme de CHC « stéato hépatitique », bien défini depuis

plusieurs années, est associé à des lésions de NASH importantes (grade 3) sur foie non tumoral et au syndrome métabolique même si seule l'association avec l'HTA est significative.

La physiopathologie du CHC diffère selon l'étiologie

- Cirrhose dans 70 à 90% des cas
- Mécanismes pro-oncogènes communs et spécifiques
- CHC sans cirrhose : mutations de gènes identifiés
- Mécanismes du CHC sur NASH sans cirrhose inconnus

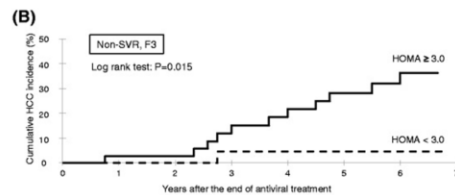
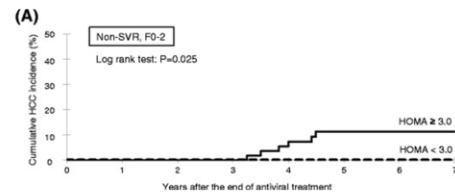


Nault et al, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015
 Baffy et al, J Hepatol 2012
 Forner et al, Lancet 2012

Quelles différences physiopathologiques peuvent conduire à ces résultats ? Comment est modifiée l'histoire naturelle du CHC (fibrose puis cirrhose puis CHC) dans les cas de NAFLD ?

L'insulinorésistance est associée à un risque accru de CHC

- Cohorte rétrospective de 474 patients VHC non cirrhotiques suivi de 2004 à 2008
- Incidence du CHC : 4,4%
- Incidence cumulée du CHC chez les insulino-résistants significativement supérieure aux non insulino-résistants
- L'insulinorésistance apparaît comme un facteur indépendant de survenue de CHC en analyse multivariée (HR 12,8, CI 2,81-93, $p < 0,0001$)



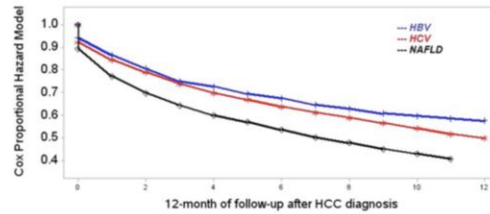
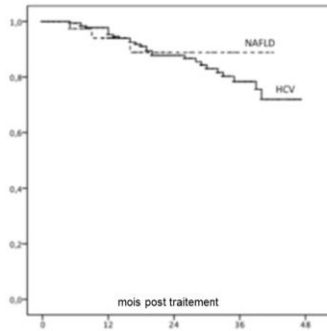
HOMA : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Hayashi et al, *Infect Agent Cancer* 2016
Matthews et al, *Diabetologia* 1985

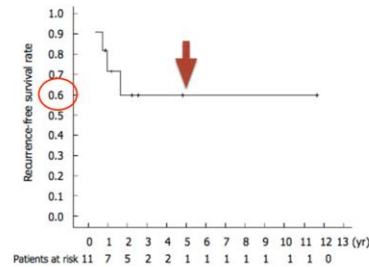
L'insulinorésistance a un impact important sur le développement de la fibrose et du HCC chez les patients non-cirrhotiques avec hépatite C.

Pronostic du CHC sur cirrhose NAFLD moins bon en l'absence de traitement

- CHC non traité : baisse de la survie de 5 mois par rapport aux CHC sur hépatites virales
- Traitement curatif :
 - survie sans récurrence à 60%
 - pas de différence significative sur la survie après traitement curatif par rapport aux CHC sur cirrhose virale C
 - récurrence dans les 2 premières années post-traitement



* Adjusted for age (years) at HCC diagnosis and tumor stage:
Source: SEER-Medicare, 2004 - 2009



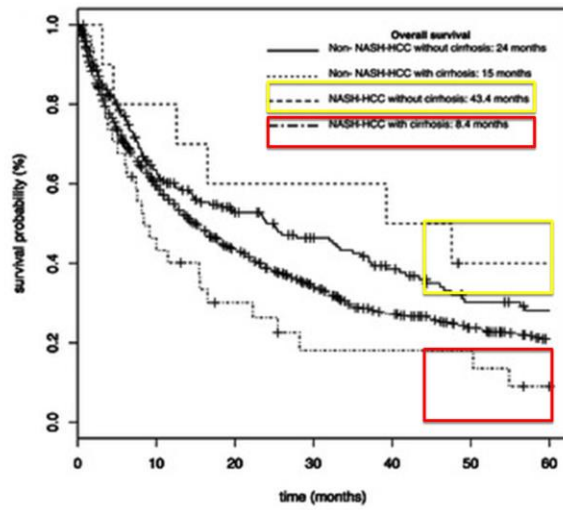
Piscaglia et al, Hepatology 2016
Younossi et al, Hepatology 2015
Takuma et al, World J Gastroenterol 2010

Le pronostic est moins bon en l'absence de traitement curatif avec une survie moins longue, en rapport avec un sous-dépistage du fait de l'absence de cirrhose dans 30% des cas d'une part, et de la présence de comorbidités cardiovasculaires importantes d'autre part. Cependant, après traitement, il n'y a pas de différence sur la survie par

rapport aux autres causes de CHC.

Le pronostic du CHC sur NASH est moins bon en cas de cirrhose

- Cohorte rétrospective de 1119 CHC dont 45 sur NASH
- Cirrhose chez 77,8% des NASH-CHC
- Survie après traitement supérieure chez les NASH-CHC
- Mais survie inférieure en cas de CHC avec cirrhose NASH vs les CHC sur NASH sans cirrhose



Dépistage du CHC sur stéatose hépatique

Recommandations 2016 EASL,
EASO et EASD : pas de
dépistage ciblé en l'absence de
cirrhose

Proportion de patients F0-F3 > 90%
dans les études, mortalité élevée
dans ces groupes

NAS	Fibrosis Stage	
	0-2	3-4
0-4	76 (51 %)	8 (5 %)
5-8	57 (38 %)	8 (5 %)

	All-cause mortality		Liver-related mortality	
	Mortality rate (per 1,000 PYF)	Mortality Rate Ratio (95% CI)	Mortality rate (per 1,000 PYF)	Mortality Rate Ratio (95% CI)
Stage 0	15.2	Reference	0.30	Reference
Stage 1	17.1	1.58 (1.19 – 2.11)	0.64	1.41 (0.17 – 11.95)
Stage 2	27.9	2.52 (1.85 – 3.42)	4.28	9.57 (1.67 – 54.93)
Stage 3	36.0	3.48 (2.51 – 4.83)	7.92	16.69 (2.92 – 95.36)
Stage 4	45.8	6.40 (4.11 – 9.95)	23.3	42.30 (3.51 – 510.34)

Statistically significant ratios are in bold

Dulai et al, Hepatology 2017
EASL 2016
Ekstedt et al, Hepatology 2015

Pas de dépistage ciblé en l'absence
de cirrhose (« classique » semestriel
en cas de cirrhose) : jusqu'à 90% des
patients non dépistés.

Conclusion

Pandémie de l'obésité et du diabète dans les pays développés :
croissance des maladies stéatosiques

Insulinorésistance : rôle physiopathologique clé dans la progression
de la fibrose et la survenue du CHC

CHC sur NASH : première indication de transplantation hépatique
aux Etats-Unis dans les deux décennies à venir

Pronostic moins bon en cas de cirrhose

Stratégies de dépistage du CHC sans cirrhose non définies

Perspectives

Modification des modes de vie « occidentaux » pour
casser la croissance des maladies stéatosiques

Nécessité de mise en évidence de facteurs prédictifs
de survenue de CHC sur NAFLD et NASH

Stratification du risque associé à la survenue de CHC
chez les patients NAFLD et NASH

Pour un dépistage ciblé
