C. Desbois-Mouthon[1, 2]
[1] *UPMC Université Paris VI, UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Paris.*
[2] *Inserm, UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Paris.*

De la stéatohépatite non alcoolique au carcinome hépatocellulaire : mécanismes physiopathologiques

From nonalcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma: Pathophysiological mechanisms

Résumé

La stéatose non alcoolique (NAFLD) est la plus fréquente des maladies chroniques du foie. Elle regroupe un large spectre d'entités histologiques et est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. La NAFLD et sa forme plus sévère, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), sont en constante augmentation dans la population générale en raison de l'amplification de l'épidémie de diabète et d'obésité. En conséquence, la prévalence des complications de la NASH, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC), est amenée à progresser. L'obésité et le diabète ont été identifiés comme des facteurs de risque indépendants de CHC et cette association a été confortée dans le cadre de la NASH. L'accumulation intra-hépatique de fer semble également augmenter le risque de CHC dans le contexte de la NASH. Enfin, la résistance à l'insuline et son cortège de perturbations inflammatoires semblent jouer un rôle important dans la carcinogenèse hépatique. Des molécules pouvant restaurer la sensibilité à l'insuline ou inhiber des relais de la signalisation insulinique constituent des pistes thérapeutiques actuellement à l'étude pour la prévention et le traitement du CHC.

Mots clés : Adiponectine – cancer – foie – inflammation – insulinorésistance – stéatose.

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the more common form of chronic liver diseases. NAFLD encompasses a broad spectrum of histopathologic entities and is considered to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. NAFLD and the more aggressive nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are in constant increase in the general population due to the growing epidemic of diabetes and obesity. As a result, the prevalence of NASH-related complications, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), is rising. Obesity and diabetes have been identified as independent risk factors for HCC and this association has been confirmed in the NASH context. Hepatic iron deposition also increases the risk of HCC in NASH-derived cirrhosis. Finally, insulin resistance and its subsequent inflammatory cascade appear to play a significant role in liver carcinogenesis. The potential of drugs which restore insulin sensitivity or inhibit insulin signaling is under investigation to prevent or to treat HCC.

Key-words: *Adiponectin – cancer – inflammation – insulin resistance – liver – steatosis.*

Correspondance :

Christèle Desbois-Mouthon
Inserm UMR_S 938
Centre de recherche Saint-Antoine
27, rue Chaligny
75571 Paris cedex 12
christele.desbois-mouthon@inserm.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

La stéatose non alcoolique, ou NAFLD pour *nonalcoholic fatty liver disease* selon la terminologie anglo-saxonne, se présente comme un spectre d'entités histologiques allant de la stéatose isolée (accumulation cytoplasmique de triglycérides excédant 5 à 10 % des hépatocytes), qui est une lésion le plus souvent bénigne, à la stéatohépatite, ou NASH pour *nonalcoholic steatohepatitis*, associant des signes d'inflammation et de souffrance hépatocytaire (ballonisation hépatocytaire). La NASH est susceptible d'évoluer vers la cirrhose et ses complications, dont le carcinome hépatocellulaire (CHC), après plusieurs années [1, 2].

La majorité des patients ayant une NAFLD présente des signes cliniques et biologiques qui définissent le syndrome métabolique et qui incluent une obésité viscérale ainsi qu'une insulinorésistance. La NAFLD est donc considérée comme la manifestation hépatique de ce syndrome (*figure 1*).

De la stéatose à la NASH

Actuellement, seule la réalisation d'une biopsie hépatique permet d'établir de manière fiable le stade d'une NAFLD. Aussi, en l'absence de biomarqueurs, l'incidence et la prévalence de cette maladie dans la population générale ne sont pas connues précisément et ceci d'autant plus que l'épidémie de syndrome métabolique est récente et en pleine émergence. On estime qu'au niveau mondial, la prévalence de la NAFLD se situe entre 9 et 37 % [2]. Aux États-Unis, la NAFLD pourrait affecter 30 % de la population et atteindre 90 % chez les sujets souffrant d'obésité morbide. Compte tenu de la prévalence croissante du surpoids et de l'obésité dans le monde, la NAFLD est désormais une cause fréquente de maladie chronique du foie. Une minorité de patients (entre 10 et 20 %) progresseront vers la forme plus sévère, la stéatohépatite (*figure 2*). Actuellement, on estime que 5 à 7 % de la population générale pourraient avoir une NASH. La progression vers la NASH est lente et il semble que des facteurs génétiques, nutritionnels et environnementaux puissent la moduler.

Les mécanismes potentiellement impliqués dans le développement de la NASH ont fait récemment l'objet d'une revue par Tilg et Moschen [3]. Le modèle « *two-hit* » proposé il y a quelques années, suggérant qu'après un premier « *hit* » (*i.e*, la stéatose hépatique), un second « *hit* » (*i.e*, endotoxine intestinale) était nécessaire pour l'évolution vers la NASH, est actuellement remis en question à la vue des données cliniques et expérimentales. Plusieurs « *hits* » provenant de l'intestin et du tissu adipeux pourraient en fait agir en parallèle pour induire une inflammation hépatique. Dans certains cas, l'inflammation pourrait même précéder la stéatose.

Facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire, complication majeure de la NASH

Entre 8 et 26 % des patients ayant une NASH évolueront vers la cirrhose. L'indice de masse corporelle (IMC) et le diabète sont des facteurs de risque indépendants de la progression de la fibrose [4]. Il est hautement probable que la majorité des cirrhoses dites cryptogéniques soit la conséquence de l'évolution d'une NASH et d'un syndrome métabolique, car la plupart des patients atteints ont une prévalence élevée de diabète et d'obésité [2].

Une étude récente indique que les patients ayant une cirrhose secondaire à une NASH ont un risque de développer un CHC proche de celui observé chez les patients ayant une cirrhose d'étiologie virale C (incidence cumulée annuelle de 2,6 et 4 %, respectivement) [5].

L'obésité [6, 7] et le diabète [8-10] ont été clairement identifiés comme des facteurs

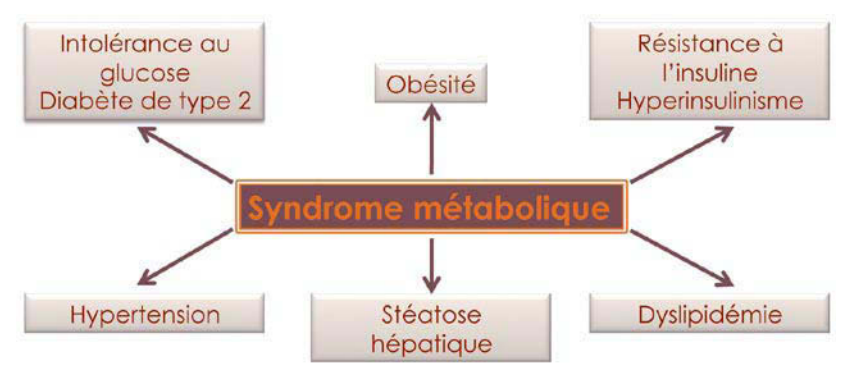

Figure 1 : La stéatose hépatique est une composante du syndrome métabolique.

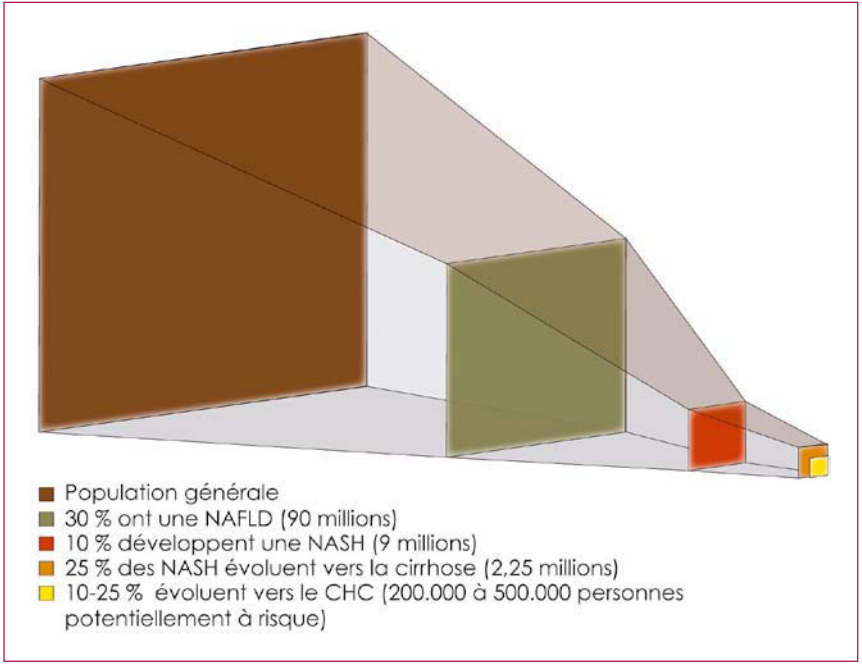

Figure 2 : Estimation de l'évolution de la stéatose hépatique (NAFLD) vers la stéatohépatite (NASH) et le carcinome hépatocellulaire (CHC) aux États-Unis. Adapté de [1].

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3275001

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3275001

Daneshyari.com