



HAL
open science

Biomarqueurs Tissulaires et Profils Métaboliques des Carcinomes Hépatocellulaires développés sur Pathologie Hépatique sous-jacente Non Cirrhotique : Analyse en Spectroscopie par 1 H-RMN

Camille Teilhet, D. Morvan, J. Joubert Zakeyh, P. Dechelotte, D. Pezet, E. Buc, B. Pereira, A..S. Biesse, G. Lamblin, S. Massoulier, et al.

► To cite this version:

Camille Teilhet, D. Morvan, J. Joubert Zakeyh, P. Dechelotte, D. Pezet, et al.. Biomarqueurs Tissulaires et Profils Métaboliques des Carcinomes Hépatocellulaires développés sur Pathologie Hépatique sous-jacente Non Cirrhotique : Analyse en Spectroscopie par 1 H-RMN. 6. Journée scientifique du CNRH Auvergne, Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH). FRA., Nov 2013, Clermont-Ferrand, France. hal-02749933

HAL Id: hal-02749933

<https://hal.inrae.fr/hal-02749933>

Submitted on 3 Jun 2020

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.

Biomarqueurs Tissulaires et Profils Métaboliques des Carcinomes Hépatocellulaires développés sur Pathologie Hépatique sous-jacente Non Cirrhotique : Analyse en Spectroscopie par ^1H -RMN.

C. Teilhet(1,2), D. Morvan(3), J. Joubert Zakeyh(4), P. Dechelotte(4), D. Pezet(1), E. Buc(1), B. Pereira(5), A.-S. Biesse(6), G. Lamblin(1), S. Massoulier(1), M. Peoc'h(7), J. Porcheron(8), M.-P. Vasson(2), A. Demidem(2), A. Abergel(1).

(1)Pôle Médico-Chirurgical digestif, CHU Estaing, Clermont-Ferrand; (2)Equipe ECREIN, UMR 10-19, INRA-Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand; (3)Laboratoire de Biophysique et du Traitement de l'Image, Université D'Auvergne, Clermont-Ferrand; (4)Service d'anatomo-pathologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand; (5)Service de Biostatistiques, Délégation Recherche Clinique & Innovation, CHU Clermont-Ferrand; (6)Service RMN-UBP-START, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand; (7)Service d'anatomo-pathologie, CHU Saint-Etienne; (8)Chirurgie digestive, CHU Saint-Etienne.

INTRODUCTION

Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) est la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. Le CHC développé sur stéatopathies non alcooliques (Non Alcoholic Fatty Liver Disease ou NAFLD) survient dans 40% des cas en l'absence de cirrhose et échappe donc au dépistage systématique. En conséquence, il est essentiel de découvrir de nouveaux biomarqueurs du CHC et des pathologies prédisposantes comme la NAFLD et d'améliorer les connaissances sur les relations entre obésité, insulino-résistance, NAFLD et CHC.

PATIENTS ET MÉTHODES

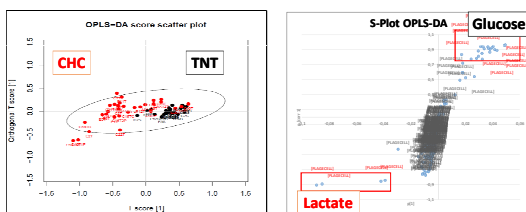
L'étude a inclus 27 patients candidats à une hépatectomie. L'analyse métabolomique a porté sur 27 paires de tissus hépatiques associant Tissu Tumoral (TT) et Tissu Non Tumoral (TNT) prélevé à distance de la tumeur. Les extraits tissulaires aqueux et lipidiques ont été analysés en Spectroscopie ^1H -RMN à 400 MHz. Les données spectrales ont été analysées par des méthodes statistiques multivariées (Analyse en Composante Principale/ACP et Orthogonal Partial Least Statistical Discriminant Analysis/OPLS-DA) et ont été confrontées aux données histologiques.

RÉSULTATS

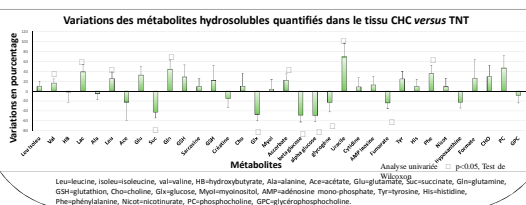
Nos résultats portent sur l'étude des tissus hépatiques des 27 patients présentant respectivement un CHC (n = 24), une Hyperplasie Nodulaire Focale (HNF) (n = 1), une métastase hépatique de cancer colorectal (n = 2). Les CHC des 24 patients sont associés à une pathologie hépatique sous-jacente évoluée au stade de cirrhose (n = 7) ou à une pathologie stéatosique non cirrhotique (n = 17).

Comparaison des tissus CHC vs Tissu non Tumoraux (TNT)

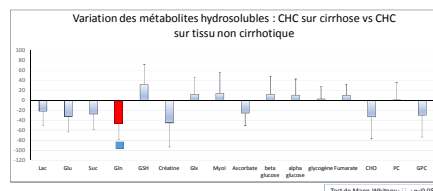
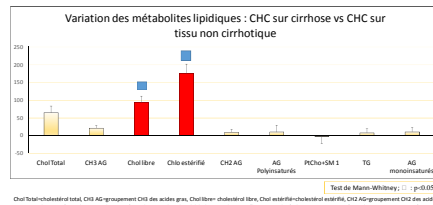
L'analyse comparative des données spectrales en RMN des extraits aqueux par OPLS-DA distingue les groupes CHC et TNT. Les métabolites les plus discriminants sont le lactate pour le groupe CHC et le glucose pour le groupe TNT.



L'analyse des extraits tissulaires aqueux a permis de montrer que le TT présentait par rapport au TNT une accumulation de lactate, d'acides aminés (valine, leucine, glutamine, tyrosine, phénylalanine) et d'ascorbate (test de Wilcoxon, $p < 0.05$) ; une diminution des taux de glucose, de glycogène et des métabolites du cycle de Krebs tels que le succinate et le fumarate ($p < 0.05$).

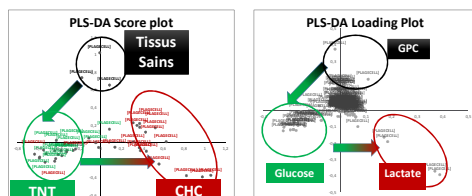


Comparaison CHC sur tissu cirrhotique versus CHC sur tissu stéatosique non cirrhotique



Les CHC développés sur tissu cirrhotiques (n = 7) présentaient une augmentation significative du cholestérol total et du cholestérol estérifié et une baisse significative du taux de glutamine par rapport aux CHC développés sur tissu non cirrhotiques (n = 14) ($p < 0.05$).

Processus séquentiel entre tissus sains, tissu stéatosique non cirrhotique et CHC



Chez les patients porteurs d'un CHC sur foie non cirrhotique, la PLS a permis de discriminer 3 groupes et de souligner le gradient de transformation du tissu sain vers la stéatose et la stéatose vers le CHC. Les tissus sains (tissus "contrôles") des patients porteurs de métastases et d'HNF se caractérisent par l'expression de choline et de glycérophosphocholine, témoin de l'intégrité du métabolisme phospholipidique membranaire. Les tissus stéatosiques se distinguent par une accumulation de glucose, signature métabolique d'insulino-résistance. La deuxième composante est la signature effet Warburg, à savoir l'accumulation intra-tumorale de lactate associée à un faible taux de glucose.

CONCLUSION

L'étude met en évidence des biomarqueurs métaboliques spécifiques du CHC en général et du CHC développé sur NAFLD ainsi que le pouvoir discriminant de l'analyse du métabolome hépatique.