

Comment améliorer le dépistage de l'Hépatocarcinome ?

➔ **Nathalie Ganne-Carrié**

(✉) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93143 Bondy Cedex.

E-mail : nathalie.ganne@aphp.fr

Objectifs Pédagogiques

- Connaître la fréquence et la mortalité du CHC
- Connaître les recommandations de dépistage du CHC
- Connaître l'impact du dépistage sur la survie
- Connaître les échecs du dépistage et les axes d'amélioration

Conflits d'intérêts

Oratrice, membre de board et invitée congrès : Bayer, BMS, Gilead, Roche.

Mots-clés : cirrhose, carcinome hépatocellulaire, dépistage périodique

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente le principal cancer primitif du foie, très loin devant le cholangiocarcinome. Dans les pays occidentaux, le CHC survient dans plus de 90 % des cas chez les malades atteints de maladie chronique du foie sous-jacente, généralement parvenue au stade de cirrhose, cette affection étant un véritable état pré-cancéreux. L'incidence annuelle du CHC est de l'ordre de 2 à 7 % en cas de cirrhose. Cependant tous les patients atteints de cirrhose n'ont pas le même niveau de risque de CHC et les principaux facteurs de risque sont le sexe masculin, les antécédents familiaux de 1^{er} degré de CHC, la consommation excessive d'alcool, les infections par les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), surtout lorsque persiste une réplication virale, l'hémochromatose, l'obésité et le diabète.

Malgré les progrès thérapeutiques récents notamment le meilleur accès aux traitements curatifs et la disponibilité de traitements de radiologie interventionnelle, le CHC est une des principales causes de décès des patients atteints de cirrhose et son pronostic reste parmi les plus mauvais de tous les cancers (Survie médiane de l'ordre de 9,4 mois ; Survie à 5 ans 10-15 %).

Dans le but de détecter le CHC à un stade précoce accessible à un traitement curatif, un dépistage fondé sur la réalisation périodique d'un ou plusieurs tests de détection, principalement une échographie du foie, est recommandé chez les patients à risque. Appliqué de façon systématique dans les études académiques, le dépistage du CHC est assorti de bénéfices en termes de migration de stades diagnostiques (plus grandes proportions de petites tumeurs et de mise en œuvre de traitements à visée curative) et de survie. Malheureusement dans la « vie réelle », 20 % au plus des patients

atteints de cirrhose sont soumis à un programme de dépistage périodique. Les freins au dépistage sont multiples avec des torts partagés entre les médecins (non spécialisés) et les patients, et plusieurs axes d'optimisation sont envisageables.

Épidémiologie du CHC

À l'échelle mondiale

Incidence

Selon l'OMS, le CHC est le septième cancer observé en termes d'incidence (cinquième chez l'homme et neuvième chez la femme) avec environ 782 000 nouveaux cas mondiaux par an [1, 2]. La distribution géographique du CHC est très hétérogène avec des zones de très forte incidence comme les pays en voie de développement (Afrique sub-saharienne, Égypte, Asie du Sud Est) et des zones de moindre incidence comme les pays industrialisés (Europe, États-Unis d'Amérique) (Fig. 1.a) [2]. Globalement, plus de la moitié des CHC surviennent en Asie, essentiellement en Chine et en Mongolie. Cette hétérogénéité géographique est étroitement liée aux facteurs de risque sous-jacents. Ainsi, en Afrique sub-saharienne et en Asie du Sud-Est, le CHC atteint des sujets jeunes infectés par le VHB et souvent exposés conjointement à des carcinogènes chimiques alimentaires comme l'aflatoxine B1 alors que dans les pays occidentaux et au Japon, le CHC affecte des patients plus âgés atteints de maladies chroniques du foie généralement plus évoluées, parvenues au stade cirrhose, principalement dues au VHC ou à l'alcool. Au sein même de l'Europe, de grandes disparités géographiques sont observées avec une incidence du CHC plus élevée dans les pays du sud (Italie, France, Espagne, Roumanie, Moldavie).

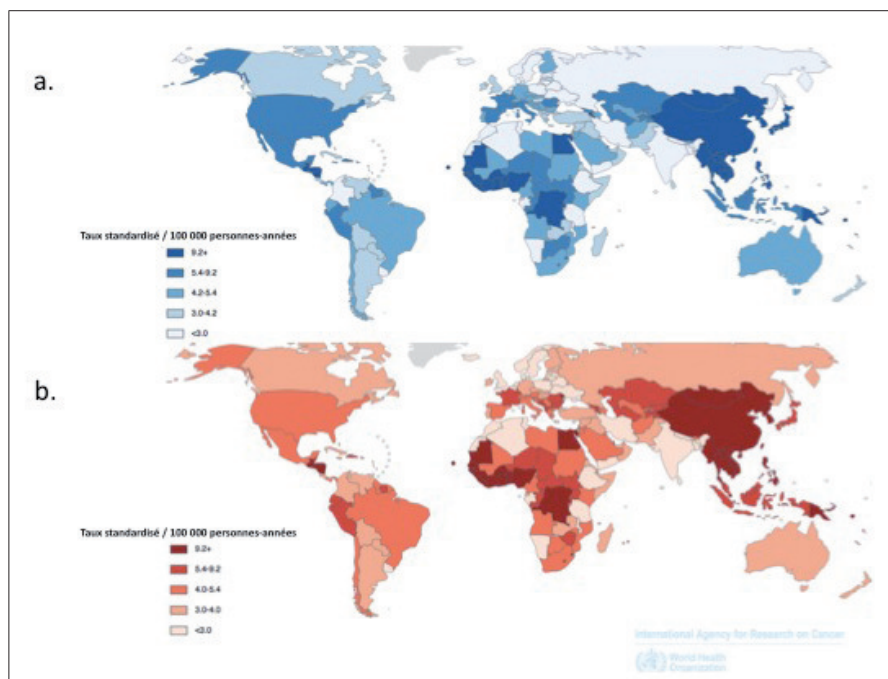


Figure 1. Épidémiologie du cancer primitif du foie à l'échelle mondiale pour les deux sexes confondus selon l'OMS (<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>) : a – incidence ; b – mortalité

lité exclusive de registres régionaux recouvrant 10 % à 50 % de l'ensemble du territoire national), d'un codage variant à partir de 2000 (passage de la CIM9 à la CIM10), de l'absence fréquente de distinction entre les CHC (codés C22.0 dans la CIM10) et les autres cancers primitifs du foie (codés C22 dans la CIM10), et d'informations collectées souvent peu précises sans prise en compte de la cause de la maladie chronique du foie associée.

Selon le registre des cancers du Réseau FRANCIM, le cancer primitif du foie se situe au dixième rang des 19 localisations examinées (septième chez l'homme et quinzième chez la femme) et 8723 nouveaux cas ont été recensés en 2012 avec une nette prédominance masculine (79 %) et chez les sujets de plus de 65 ans (62 %). Dans les deux sexes, l'incidence a été croissante entre 1980 et 2012, avec des pentes importantes entre 1980 et 2005 et plus faibles entre 2005 et 2012 notamment chez l'homme. Entre 1980 et 2012, le taux d'incidence standardisé a augmenté de 3,2 % par an chez l'homme, pour passer de 4,4 à 12,1 cas pour 100 000 personnes-années et de 3,5 % chez la femme, pour passer de 0,8 à 2,4 cas pour 100 000 personnes-années (Fig. 2.a) [5]. D'après les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) entre 2009 et 2012, l'incidence annuelle du premier séjour hospitalier d'un patient atteint de CHC était de même ordre (8 052/an) soit un taux standardisé d'incidence de 16,4 cas par 100 000 personnes par an [6], avec une stabilisation du nombre de nouveaux cas incidents de CHC entre 2009 et 2012. Dans cette étude, les régions les plus touchées étaient la Bretagne, la Bourgogne, la Haute Normandie et les Pays de la Loire, distribution suggérant

Ces dernières années, une diminution de l'incidence dans les zones de forte endémie (liée aux campagnes de prévention et de vaccination contre le VHB en Asie et de lutte contre la contamination des céréales par l'aflatoxine B1 en Afrique) et parallèlement une augmentation des cas de CHC dans les pays industrialisés (liée à l'augmentation du nombre de cirrhoses secondaires au VHC ainsi qu'à l'allongement de la durée de vie des patients atteints de cirrhose grâce à une meilleure prise en charge des complications sévères comme l'hypertension portale ou les infections bactériennes) ont été observées.

Mortalité

Avec un nombre de décès d'environ 746 000 en 2012 selon l'OMS, le CHC est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde chez l'homme (sixième chez la femme). La mortalité est plus élevée (un peu plus du double) dans les pays en voie de développement comparée à celle des pays développés (Fig. 1.b). À l'échelle mondiale, du fait de la modification de la pyramide des âges, une diminution d'environ 14 % des taux de décès ajustés à l'âge a été observée entre 1990 et 2013 pour la cirrhose et le cancer du foie.

En Europe, le CHC est le troisième cancer de plus mauvais pronostic après le

cancer du pancréas et le mésothéliome pleural avec une survie relative à 5 ans de 12 %. La France occupe une position proche de la moyenne européenne avec une survie relative à 5 ans de 13 % assez semblable à celle des pays du sud de l'Europe (15 %), meilleure que celle des pays du nord (8 %) et de l'est (6 %) de l'Europe [3, 4].

Situation épidémiologique en France

Incidence

L'incidence du CHC reste mal connue en France du fait de l'absence de registre national exhaustif (disponibi-

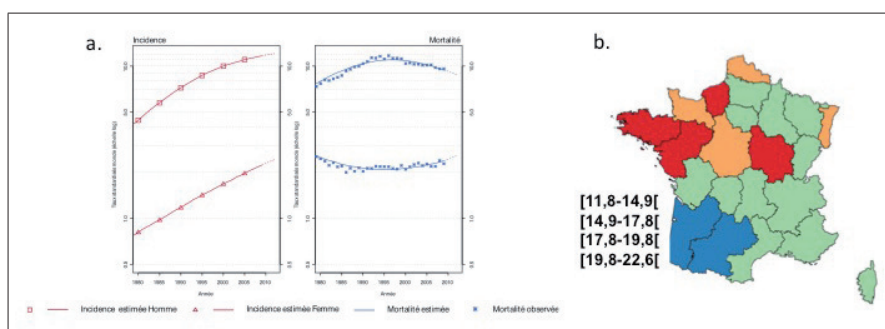


Figure 2. Épidémiologie du cancer primitif du foie en France : a – évolution de l'incidence et de la mortalité entre les années 1980 et 2010 chez les hommes et les femmes selon le réseau Francim. b – Incidence du CHC entre 2009 et 2012 et distribution régionale selon le PMSI.

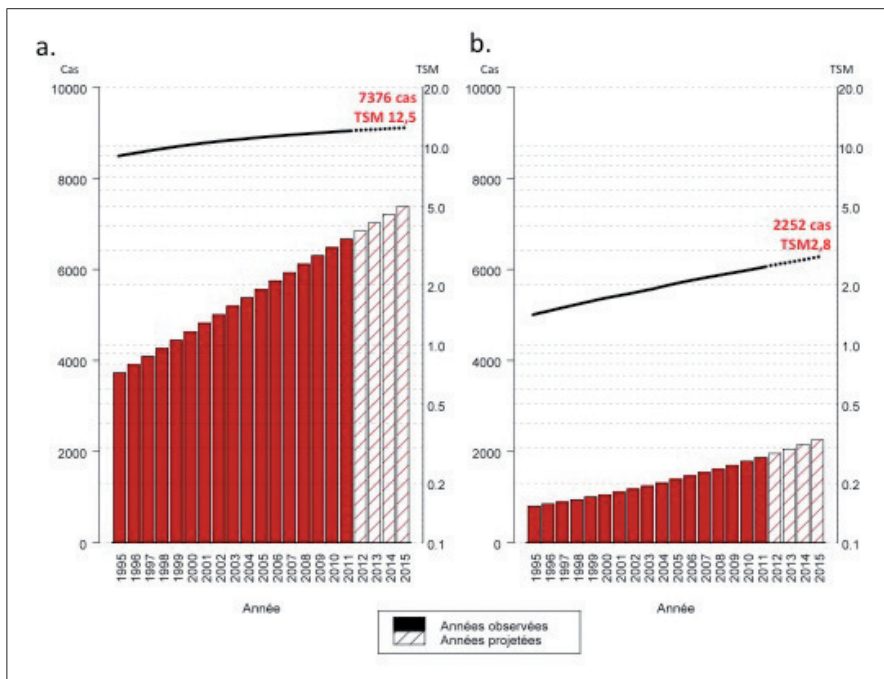


Figure 3. Évolution du nombre de nouveaux cas (barres) et des taux standardisés monde (TSM) d'incidence correspondants pour 100 000 personnes-années (courbe, échelle logarithmique) de cancers primitifs du foie de 1995 à 2015 en France métropolitaine ([http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015;page 25](http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015;page%2025)) : a – chez l'homme ; b – chez la femme

l'influence de la consommation excessive l'alcool (Fig. 2.b). Ces données sont concordantes avec celles de l'observatoire CHANGH, qui a recensé de manière prospective tous les nouveaux cas de CHC dans plus de 100 hôpitaux français pendant la période 2008-2009 et dans lequel 72 % des CHC étaient liés à l'alcool, 18 % à une cause métabolique, 15 % au VHC et 9 % au VHB [7]. À partir des données d'incidence observées jusqu'en 2011, la projection d'incidence de CHC pour 2015 en France métropolitaine s'élevait à 9 628 nouveaux cas (7 376 et 2 252 respectivement chez les hommes et les femmes) (Fig. 3).

Proportion de CHC parmi les indications de transplantations hépatiques

En 2015, les données de l'agence de la biomédecine indiquaient que le CHC était la première cause d'inscription sur liste de transplantation hépatique (29,6 % des indications) après les cirrhoses décompensées liées à l'alcool. Entre 2007 et 2013, le nombre de nouveaux inscrits présentant un CHC (en indication principale ou associée) a progressé de 42 % et on estimait à 520

le nombre de patients inscrits par an en 2015 soit 5,4 % de l'ensemble des nouveaux cas de CHC (Fig. 4).

Mortalité

La confusion sur les notifications des certificats de décès entre cancers primitifs du foie et localisations hépatiques secondaires rend l'estimation de

la mortalité liée aux cancers primitifs du foie et son évolution au cours du temps difficilement interprétables.

Selon le Réseau FRANCIM, parmi 9 926 cas analysés sur la période 2005-2010, la survie observée et la survie nette 5 ans après le diagnostic étaient respectivement de 13 % et 15 %. La survie nette diminuait avec l'âge passant de 24 % à 5 ans chez les sujets de moins de 55 ans, à 9 % pour les sujets de 75 ans et plus. L'excès de mortalité était maximal dans la première année suivant le diagnostic, très élevé chez les sujets âgés, puis décroissait faiblement au-delà. Cependant, cette mortalité globale très élevée semblait en voie de diminution (Fig. 2.a) [5, 8]. Entre 1989 et 2010, la survie nette à 5 ans s'améliorait sur l'ensemble de la période, passant de 7 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 15 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010 pour toutes les tranches d'âge [5, 8]. Cette amélioration de la survie peut s'expliquer par un meilleur dépistage de « petits » CHC, accessibles à des traitements à visée curative (transplantation, résection chirurgicale, radiofréquence percutanée). Des progrès ont aussi été obtenus dans le contrôle tumoral des tumeurs de gros volume ou localement avancées. En termes de nombre de décès par cancer en 2012, le CHC était en France au quatrième rang chez l'homme et au huitième rang chez la femme. L'analyse du PMSI basée sur plus de 33 000 cas incidents de CHC diagnostiqués entre 2009 et 2012 montre une médiane de survie globale d'environ 9 mois [8,3-9,1] et une mortalité significativement réduite selon

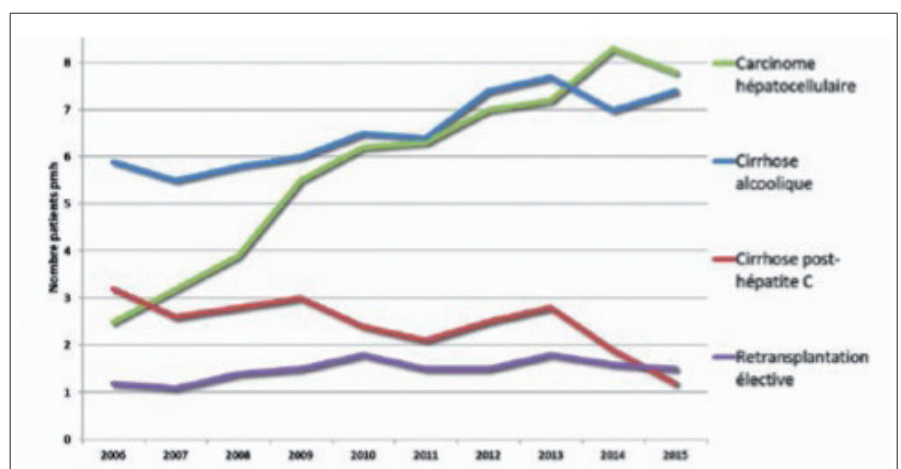


Figure 4. Indications de transplantations hépatiques en France en 2015. Le CHC est désormais la première cause d'inscription sur liste de transplantation hépatique (29,6 % des indications de greffe) après les cirrhoses décompensées liées à l'alcool (<http://www.agence-biomedecine.fr/>)

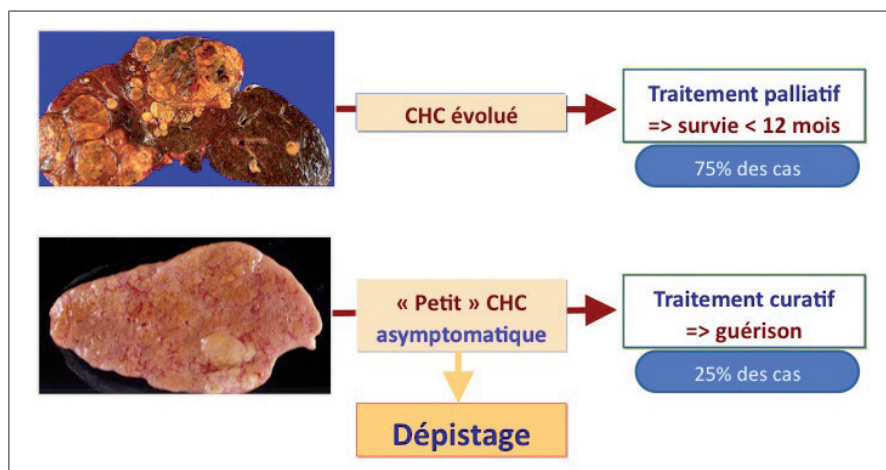


Figure 5. Bases rationnelles du dépistage du CHC

le volume d'activité du centre (< 10 cas/an : HR 2,23 [2,14-2,32]; entre 10 et 47 cas/an : HR 1,88 [1,81-1,95], *versus* plus de 47 cas par an) et la mise en œuvre d'un traitement curatif (traitement curatif *versus* traitement palliatif : HR 0,46 [0,43-0,49]) [6].

Dépistage du CHC

Principe

L'idée de dépister le CHC remonte à plus de 20 ans, du fait de la constatation de l'échec global du traitement des tumeurs évoluées et de l'avènement de l'échographie permettant de détecter des tumeurs de petite taille asymptomatiques et accessibles à une résection chirurgicale.

L'intérêt pour ce dépistage s'est fortement accru ces dernières années pour les raisons suivantes: a) le CHC est une tumeur fréquente dont l'incidence augmente fortement dans les pays industrialisés, notamment en France; b) la population à risque est bien identifiée, essentiellement représentée par les malades atteints de cirrhose; c) l'échographie hépatique est un test de dépistage du CHC assez sensible, non invasif, et peu onéreux ; d) en cas de découverte d'un petit CHC, il existe plusieurs méthodes de traitement curatif, la transplantation et les méthodes de destruction percutanée (alcoolisation et radiofréquence) étant venues s'ajouter à la résection chirurgicale (Fig. 5).

Recommandations officielles

Les sociétés savantes et instances nationales [9] et internationales [10,

11] préconisent la mise en œuvre du dépistage périodique du CHC (Fig. 6) chez tous les malades :

- D'une part, à risque de CHC. Ceci s'applique essentiellement aux malades atteints de cirrhose quelle que soit son origine (virale B et C - y compris co infectés par le VIH si la maladie est stabilisée-, alcoolique ou dysmétabolique -NASH-, liée à une hémochromatose ou à une cholangite biliaire primitive), aux patients atteints d'hépatite C avec fibrose hépatique mutilante F3 et pourrait également être justifié chez les sujets atteints d'hépatite chronique B sans cirrhose originaires d'Afrique ou d'Asie.
- D'autre part, éligibles pour un traitement à visée curative en cas de diagnostic avéré de CHC. Les malades doivent avoir une cirrhose compen-

sée (dans le cas contraire, le traitement de la cirrhose décompensée est prioritaire) et une absence de contre-indication aux traitements curatifs du CHC (nombreuses pour la transplantation, moindres pour la résection, assez rares pour les méthodes percutanées).

- En cas de maladie chronique du foie sans cirrhose, le risque de CHC est plus faible et les recommandations concernant le dépistage sont imprécises.

L'échographie est l'élément majeur du dépistage, alors que le dosage sérique de l'alpha-fœtoprotéine est probablement peu utile. L'échographie doit être réalisée par un opérateur ayant l'expérience de cet examen chez les malades atteints de cirrhose. En l'absence d'argument scientifique objectif, une périodicité semestrielle est recommandée.

La mise en évidence d'une lésion focale (nodule) de petite taille dans un foie de cirrhose nécessite la confirmation du diagnostic de CHC, qui est fondée sur l'imagerie avec injection (TDM et/ou IRM) et éventuellement la biopsie. En effet, l'échographie détecte aujourd'hui des nodules de très petite taille (1 cm de diamètre, voire moins), qui ne correspondent à un CHC que dans moins de 50 % des cas. L'interprétation des examens diagnostiques, souvent délicate, doit se faire dans le cadre d'une structure multidisciplinaire incluant hépatologue, radiologue, anatomopathologiste et chirurgien hépatique (la discussion diagnostique étant couplée à la discussion thérapeutique).

	Cirrhose	Hors Cirrhose		
		VHB	+++	VHC
France - HAS, 2007, 2010 - AFEF, 2016	Cirrhose compensée			Hépatite chronique C avec fibrose mutilante F3
Europe EASL-EORTC, 2012	- Child-Pugh A ou B - Child C en attente de transplantation hépatique	Hépatite chronique B active	AgHBs + et antécédent familial CHC	Hépatite chronique C avec fibrose mutilante F3
Etats-Unis AASLD, 2011	- Formelle si cirrhose secondaire à VHB, VHC, Alcool, Hémochromatose et/ou Cholangite Biliaire Primitive - Possible si cirrhose liée à déficit en alpha1-antitrypsine, Non-alcoholic steatohepatitis et/ou d'origine auto-immune	- Africain Ag HBs + âgé de plus de 20 ans - Asiatique Ag HBs + âgé de plus de 40 ans pour les hommes et 50 ans pour les femmes	AHBs + et antécédent familial CHC	

Figure 6. Recommandations nationales (HAS : Haute Autorité de Santé ; AFEF : Société Française d'Hépatologie), européennes (EASL-EORTC 2012) et américaines (AASLD, 2005 actualisé en 2011) de dépistage du CHC.

À l'échelle nationale :

- le plan cancer 2014-2019 a inscrit en premier objectif le diagnostic précoce des cancers ;
- la promotion et le développement du dépistage du CHC au stade curable sont des priorités affichées par le rapport hépatite 2014 actualisé en 2016.

Résultats des études académiques

Le niveau de preuve scientifique soutenant ces recommandations est faible. Seules deux études randomisées ont évalué le bénéfice en termes de survie du dépistage du CHC. Ces études, essentiellement menées chez des patients infectés par le VHB non cirrhotiques et fondées sur le dosage semestriel d'AFP isolé ou couplé à une échographie abdominale sont négatives pour la première et positive pour la seconde dont la méthodologie est critiquable montrant un bénéfice de survie à 1 an de 37 % chez les patients dépistés par rapport aux patients contrôles.

En l'absence d'essai randomisé comparant des patients atteints de cirrhose soumis ou non à une surveillance échographique périodique, l'intérêt clinique du dépistage du CHC reste controversé. Un tel essai ne sera probablement jamais réalisé, la constitution d'un groupe contrôle non dépisté paraissant aujourd'hui non réalisable pour des raisons éthiques. Ainsi, parmi 205 patients australiens atteints de cirrhose interrogés quant à la surveillance échographique périodique, 181 (88 %) en acceptant la perspective mais 1 seul (0,5 %) envisage le principe d'une randomisation [12].

La méta-analyse récente des études comparant une population périodique-

ment surveillée à un groupe contrôle non dépisté [13] suggère que le dépistage du CHC est associé à une augmentation significative de la proportion de petites tumeurs diagnostiquées à un stade curable satisfaisant aux critères de Milan (OR : 2.08) et éligibles à un traitement à visée curative (OR : 2,20) (Fig. 7). Dans l'étude prospective CHC 2000 non contrôlée, l'inclusion des patients cirrhotiques dans un programme de dépistage systématique était associée à une proportion élevée de patients atteints de petits CHC traités en intention curative (61 %) et la survie à 1 an des patients dépistés comme atteints de CHC atteignait 96 % [14].

L'impact du dépistage semestriel du CHC sur la survie des patients cirrhotiques est resté longtemps débattu. Depuis quelques mois, les données s'accumulent pour suggérer un bénéfice de survie induit par la surveillance des patients cirrhotiques compensés atteints de CHC : i) une étude prospective ouverte de grande envergure menée à Taiwan entre 2008 et 2010 montre une réduction de mortalité de 31 % à 1 an chez 8 962 résidents d'une zone de haute endémie du CHC ayant répondu à une « invitation » de dépistage du CHC par rapport à groupe contrôle de 2152 « non invités » au dépistage [15] ; ii) la modélisation de Mourad *et al.* [16] suggère un bénéfice de survie de 31 mois chez les patients atteints de cirrhose virale C soumis à une surveillance échographique périodique optimale ou académique ; iii) enfin, l'étude ancillaire à la cohorte de cirrroses virales ANRS CO 12 CirVir présentée en communication orale aux JFHOD, à l'EASL et à l'ILCA en 2016 apporte la démonstration prospective du bénéfice en termes d'accès au trai-

tement curatif et de survie du respect des recommandations de dépistage échographique du CHC et notamment d'un délai entre 2 échographies < 7 mois. Dans cette étude, tous les patients étaient dépistés mais le délai entre deux imageries du foie n'était conforme aux recommandations (< 7 mois) que dans 60 % des cas. Un délai < 7 mois entre deux imageries du foie était un facteur pronostique indépendant de diagnostic précoce de petit CHC (dans les critères de Milan) d'accès au traitement à visée curative et de survie. Ces résultats renforcent la légitimité des recommandations de dépistage semestriel et suggèrent que le bénéfice du dépistage n'est obtenu que lorsque la surveillance se fait dans de bonnes conditions (rythme, qualité de l'échographie, taux d'accès à la surveillance).

Plusieurs études médico-économiques évaluant le dépistage du CHC sont disponibles. Les premières ont conclu à un rapport coût-efficacité insuffisant, mais la résection (qui ne peut s'appliquer qu'à une faible proportion de malades) était la seule méthode thérapeutique curative prise en compte. L'efficacité potentielle du dépistage dépendant en grande partie de l'efficacité des traitements curatifs utilisables en cas de découverte d'une petite tumeur, les études plus récentes, prenant en compte la transplantation et les méthodes de destruction percutanée (qui permettent de traiter une proportion plus élevée de malades), ont conclu au contraire à un rapport coût-efficacité favorable dans les populations où l'incidence annuelle du CHC dépasse 1,5 %. Ceci est bien le cas des malades atteints de cirrhose d'origine alcoolique et virale B ou C.

Le dépistage du CHC dans la « vie réelle »

Malheureusement, en pratique clinique, l'application des recommandations de dépistage du CHC est insuffisante. Plusieurs études menées aux États-Unis ont montré que 20 % au plus des patients atteints de cirrhose et de CHC avaient été soumis à un dépistage périodique [17, 18]. Dans les situations plus favorables dans lesquelles la surveillance échographique périodique des cirrroses est plus largement réalisée, celle-ci n'est conforme aux recommandations avec une périodicité semestrielle que dans 2,8 % des cas [19].

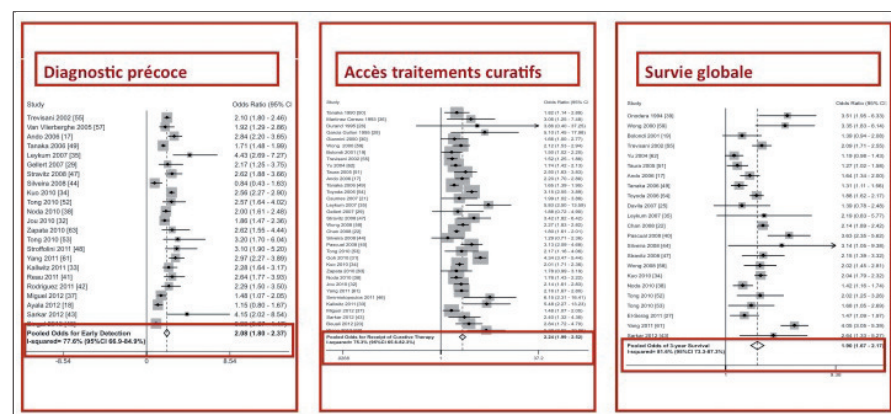


Figure 7. Bénéfices du dépistage du CHC en termes de migration du stade diagnostique et de survie (d'après la méta-analyse de Singal *et al.* 2014)

En France, la situation est probablement très proche, comme le suggèrent les résultats de l'observatoire CHANGH [7]. Globalement seulement 20 % des patients avaient été inclus dans un programme de dépistage, ce qui aboutit à un pourcentage très élevé de tumeurs évoluées au moment du diagnostic (75 %), entrave l'usage des traitements à visée curative et compromet la survie (30 % à 1 an *versus* 96 % dans l'étude CHC 2000 avec dépistage optimal).

Les facteurs limitant le dépistage résultent d'une part du défaut de prescription de la surveillance par les praticiens (50 %) soit par méconnaissance de la cirrhose, soit du fait du non respect des recommandations chez les patients identifiés comme atteints de cirrhose, et d'autre part du défaut de réalisation de la surveillance prescrite par environ 50 % des patients à risque [18]. Une étude prospective récente a identifié 3 facteurs indépendants associés à la surveillance échographique périodique des patients atteints de cirrhose : la connaissance par le patient que la cirrhose est un facteur de risque de CHC (OR 3,09), le suivi spécialisé en hépatologie (OR 2,65) et l'étiologie virale C de la cirrhose par opposition à toutes les autres causes d'hépatopathie (OR 2,09) [19].

Facteurs axes d'amélioration du dépistage

La promotion et le développement du dépistage du CHC au stade curable sont des priorités affichées dans le plan Cancer 2014-2019 (action 1.10) et le rapport hépatite 2014 (Chapitre 10).

La figure 8 recense les principaux axes d'amélioration envisageables parmi lesquels :

– la meilleure identification de la population à risque de maladies chroniques du foie.

L'absence de reconnaissance de la maladie chronique du foie représente 20 % des motifs de non inclusion des patients dans un programme de dépistage du CHC. La population générale et les médecins généralistes pourraient être sensibilisés aux facteurs de risque d'hépatopathie notamment aux causes émergentes comme l'obésité et le syndrome métabolique par des campagnes d'informations diffusées dans la presse et les médias grand public pour la population générale, la presse

Freins au dépistage du CHC	Axes d'amélioration envisageables
Défaut d'identification des sujets à risque de maladie chronique du foie	- Campagnes d'informations de la population générale (Presse et média grand public) et des médecins généralistes (Presse médicale, société savante d'Hépatologie) quant aux facteurs de risque de maladie chronique du foie
Défaut d'identification de la cirrhose compensée asymptomatique en population générale	- Campagnes d'informations de la population générale, des patients (Presse grand public, Association de malades) et des médecins généralistes sur la fibrose hépatique mutilante (risque, méthodes diagnostiques non invasives); - Mise à disposition des médecins généralistes d'outils simples pour repérer les patients relevant d'une consultation spécialisée (APRI – eLIFT) - Implantation de Fibroscan dans les centres de santé, les Csapa, et les pharmacies ... - Recours systématique à une consultation spécialisée pour évaluer précisément la sévérité de l'atteinte et surtout diagnostiquer la cirrhose en cas de maladie chronique du foie avérée.
Défaut de prescription de l'échographie dans la population cible (i.e chez patients identifiés comme cirrhotique)	Diffusion des informations sur « épidémiologie du CHC et bénéfices du dépistage » et « nouveaux traitements curatifs du CHC et amélioration du pronostic » à l'attention des : * médecins généralistes (Presse médicale, Conseil de l'ordre, société savante d'Hépatologie) * patients atteints de maladie chronique du foie (Association de malades; Programmes d'éducation thérapeutique « fibrose hépatique mutilante »)
Connaissances imparfaites des patients atteints sur la cirrhose et ses risques	
Défaut de réalisation de l'échographie semestrielle prescrite	Système de rappel des patients
Manque d'outils performants de dépistage	Développement de la recherche clinique
Accès limité aux traitements chirurgicaux (transplantation, résection) en cas de petits CHC dépistés sur cirrhose	Développement des traitements percutanés du CHC

Figure 8. Freins au dépistage du CHC et axes d'amélioration envisageables (cf. remarque pour les pharmacies)

médicale et la société savante d'hépatologie pour les médecins.

– la meilleure identification de la fibrose hépatique mutilante chez les patients atteints de maladie chronique du foie

Chez au moins 25 % des patients atteints de CHC, la cirrhose était antérieurement méconnue et sa découverte est contemporaine de celle du cancer du foie. Les tests non invasifs de fibrose hépatique constituent des outils diagnostiques de choix pour l'identification de la fibrose hépatique mutilante et de la cirrhose. Deux études récentes ont évalué la prévalence de la cirrhose chez des assurés sociaux français entre 0,3 % pour le Fibrotest® et 0,7 % pour le Fibroscan® soit entre 150 000 à 350 000 patients adultes âgés de plus de 20 ans en France qui devraient être la cible du dépistage échographique semestriel (ref). Outre l'information des patients et des médecins généralistes sur la possibilité d'évaluer la sévérité de la fibrose hépatique par les tests non invasifs, la mise à disposition d'outils simples pour repérer efficacement les patients avec fibrose hépatique mutilante serait souhaitable (par exemple, équipement en Fibroscan® des centres de santé et pharmacies (NB : nous sommes peut-être un peu tôt pour l'implantation du Fibroscan en pharmacie pour diverses raisons, de coût de l'équipement, de sa cotation, de son interprétation, et l'approche de tests sanguins de l'eLIFT comme test de pré-screening conduisant secondairement au Fibroscan paraît plus réaliste), et diffusion de l'eLIFT (Easy Liver Fibrosis Test), nouveau test de fibrose

très facile à calculer qui inclut des variables usuelles (âge, sexe, GGT, ASAT, plaquettes, TP) avec une excellente sensibilité pour le diagnostic de cirrhose)+ REF.

– le recours systématique à une consultation spécialisée pour évaluer précisément la sévérité de l'atteinte et surtout diagnostiquer la cirrhose en cas de maladie chronique du foie avérée

– la diffusion des informations sur l'intérêt et les modalités du dépistage du CHC aux patients atteints maladies chroniques du foie et aux médecins non spécialisés en hépatologie

Si les patients atteints de cirrhose inclus dans l'enquête prospective texane récente [19] avaient globalement de bonnes connaissances sur la cirrhose et le risque de CHC, de fausses idées circulaient comme l'absence de nécessité d'un dépistage échographique périodique prolongé en cas de régime alimentaire équilibré (48,6 %), en l'absence de symptômes cliniques (20 %) ou après 2 échographies consécutives ne montrant pas de lésion focale (38,5 %). Ces résultats suggèrent la nécessité d'optimiser l'information des patients quant à leur maladie. De même, les bénéfices de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du CHC en cas de cirrhose sont souvent méconnus ou sous-estimés. À terme, les programmes d'éducation thérapeutique VHC pourraient être transformés en programme d'éducation thérapeutique cirrhose ou fibrose mutilante pour employer un terme moins stigmatisant pour les patients.

– **la mise en place de systèmes de rappel pour les patients éligibles au dépistage**

Compte tenu de l'importance du respect de la périodicité de 6 mois et du préjudice en termes d'accès au traitement curatif et de survie si le délai entre 2 examens d'imagerie dépasse 7 mois, des systèmes de rappel automatique des patients pourraient être instaurés.

Deux études menées aux États-Unis (une publiée [20] et l'autre présentée à L'ILCA 2016 par Singal AG *et al.*) ont évalué l'intérêt de ce type d'intervention dans le cadre d'un programme de surveillance des patients cirrhotiques et de dépistage du CHC. La mise en place d'un tel programme augmentait nettement le taux de dépistage régulier (94 % contre 73 % dans le groupe comparatif pour Abera, 44 % contre 24 % pour Singal).

– **l'amélioration de la qualité des imageries de dépistage du CHC**

La qualité de l'échographie de dépistage dépend de plusieurs facteurs : (a) l'information de l'opérateur concernant l'objectif de l'examen, qui serait améliorée par une prescription comportant un intitulé précis (surveillance échographique de la cirrhose, recherche de CHC) ; (b) une meilleure formation des échographistes et la valorisation de cette formation spécialisée ; (c) l'amélioration de la qualité des échographies par l'obligation de faire apparaître la date de mise en service sur le compte-rendu ; (d) la généralisation du compte-rendu d'échographie standardisé adapté au suivi de la cirrhose et comportant une conclusion facile à interpréter par le médecin traitant.

Les alternatives radiologiques à l'échographie ne sont *a priori* pas envisageables notamment le scanner en raison de l'irradiation induite et la résonance magnétique nucléaire en raison de son accès réduit et de son coût.

– **le développement des traitements per cutanés du CHC**

Compte tenu de la prépondérance de l'alcool comme cause de cirrhose sous-jacente au CHC et des contre-indications fréquentes sur ce terrain aux traitements chirurgicaux du fait d'antécédents de décompensation et/ou de comorbidités, le développement des méthodes d'ablation percutanée est souhaitable.

– **le développement de la recherche clinique**

Le dépistage pourrait être optimisé par :

- la validation de scores prédictifs (fondés sur l'identification de paramètres simples) évaluant en routine le risque individuel de survenue du CHC, permettrait de limiter le dépistage aux sujets à haut risque en évitant d'y soumettre les malades à risque faible.
- l'identification et la validation de nouveaux marqueurs sanguins diagnostiques ultra-précoces (ADN tumoral circulant...).
- la mise au point de traitements préventifs non spécifiques de l'étiologie de la cirrhose issus des progrès dans la compréhension des mécanismes de la carcinogenèse hépatique (molécules anti-angiogéniques, inhibiteurs des facteurs de croissance ou de leurs récepteurs...).

La prévention secondaire dont l'objectif est de réduire le risque de CHC chez les patients atteints de cirrhose en supprimant la cause de la maladie chronique du foie est une mesure complémentaire de la surveillance échographique. En cas de cirrhose virale, il est probable que le traitement antiviral diminue l'incidence du CHC et son administration paraît justifiée à chaque fois qu'elle est possible. En cas de cirrhose alcoolique ou dysmétabolique, le sevrage complet ou le régime hypocalorique assorti d'une activité physique quotidienne sont préconisés.

Conclusion

Le CHC est un cancer « émergent » sur les plans quantitatif (nombre de nouveaux cas croissants entre 1980 et 2015) et qualitatif avec un meilleur accès aux traitements curatifs et la disponibilité de techniques d'imagerie interventionnelle. Cependant, le CHC reste une complication grave de la cirrhose avec une survie médiane inférieure à 1 an tous stades évolutifs confondus. La surveillance échographique semestrielle du foie recommandée chez tous les patients atteints de cirrhose est efficace pour le diagnostic précoce de petits CHC accessibles à des traitements à visée curative et améliore la survie des patients. Malheureusement, dans la « vie réelle », le dépistage du CHC est peu

pratiqué (20 % au plus des patients atteints de cirrhose). Une meilleure identification de la cirrhose, la sensibilisation des médecins généralistes à la morbi-mortalité de la cirrhose compensée, l'éducation thérapeutique des patients atteints de maladie chronique du foie et la mise en place de système de rappel des dates d'échographie constituent des axes d'optimisation.

Références

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
2. International Agency for research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>
3. Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, Lemmens V, *et al.* Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EURO-CARE-5. Eur J Cancer 2015;15:2169-78
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15:23-34.
5. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. Rev Epidemiol Sante Publique. 2014;62:95-108.
6. Gouttè N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. J Hepatol. 2017 Mar;66(3):537-44.
7. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, *et al.* A french multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (THE CHANGH COHORT): preliminary results. Abstract 586. EASL 2010.
8. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides. 2016 Institut de veille sanitaire. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
9. Surveillance Cirrhose - Argumentaire - HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_argumentaire.pdf
10. Bruix J, Sherman M, AASLD. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-2.
11. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. J Hepatol. 2012;56:908-43.

12. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomised control trial for liver cancer screening: Is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 2011;54:1998-2004.
13. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatments and survival rates for HCC surveillance in patients with cirrhosis: a meta analysis *Plos One* 2014;11:1-20.
14. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, *et al.* Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987-97.
15. Yeh YP, Hu TH, Cho PY, Chen HH, Yen AM, Chen SL, *et al.* Changhua Community-Based Abdominal Ultrasonography Screening Group. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology*. 2014;59:1840-9.
16. Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantrois T, Rosa I, Bouvier AM, *et al.* Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: a modeling approach. *Hepatology*. 2014;59:1471-81.
17. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for Hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2010;52:132-41.
18. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, Skinner CS, Halm EA, Okolo E, *et al.* Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res* 2012;5:124-30.
19. Farvardin S, Patel J, Khambaty M, Yerokun OA, Mok H, Tiro JA, *et al.* Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):875-84.
20. Abera FB, Essenmacher M, Fisher N, Volk ML. Quality improvement measures lead to higher surveillance rates for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1157-60.

LES CINQ POINTS FORTS

Le CHC est une complication fréquente (incidence annuelle de 2 à 7 % croissante dans les pays occidentaux) de la cirrhose et représente une des principales causes de décès des patients (Survies médiane et à 5 ans : 9 mois et < 15 % tous stades confondus).

Un dépistage systématique fondé sur la surveillance semestrielle par écho doppler hépatique est recommandé dans la population à risque i.e tous les patients atteints de cirrhose susceptibles de recevoir un traitement en cas de découverte d'une lésion focale hépatique correspondant à un CHC (patients Child Pugh A et B, patients Child-Pugh C en attente de transplantation hépatique) et certains sujets atteints d'hépatite chronique virale B ou C sans cirrhose constituée.

Le dépistage du CHC sur cirrhose a montré des bénéfices en termes de stade diagnostique (plus grande proportion de petites tumeurs et de mise en œuvre de traitements à visée curative) et de survie par rapport à des patients atteints de cirrhose sans surveillance périodique.

En dépit des recommandations, seuls 20 % des patients atteints de cirrhose et de CHC ont fait l'objet d'un dépistage de leur CHC par échographie semestrielle.

Une meilleure identification de la cirrhose en population générale, la sensibilisation des médecins à la morbi-mortalité de la cirrhose, l'éducation thérapeutique des patients atteints de maladie chronique du foie et la mise en place de système de rappel des échographies constituent des axes d'optimisation.

Questions à choix unique

Question 1

À propos du carcinome hépatocellulaire (CHC) en France, cochez la réponse fausse :

- ☐ A. Environ 9 000 nouveaux cas ont été recensés en 2012
- ☐ B. L'incidence est croissante depuis plusieurs années
- ☐ C. Les sujets atteints sont majoritairement des hommes
- ☐ D. Entre 35 et 50 % des cas diagnostiqués sont accessibles à un traitement curatif
- ☐ E. La médiane de survie globale est de l'ordre de 9 mois

Question 2

Le dépistage périodique du carcinome hépatocellulaire (CHC) : une bonne réponse

- ☐ A. Est recommandé chez tous les patients infectés par le virus de l'hépatite B
- ☐ B. Est fondé sur la réalisation d'une échographie abdominale et d'un dosage d'alfa-fœtoprotéine
- ☐ C. Est répété tous les 12 mois chez les sujets à risque
- ☐ D. Est sans bénéfice de survie encore démontré
- ☐ E. N'a été effectué que dans 20 % des CHC diagnostiqués

Question 3

Un axe d'amélioration du dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) serait :

- ☐ A. Détendre la population cible aux patients atteints de stéato-hépatite non alcoolique
- ☐ B. D'optimiser le diagnostic de cirrhose en population générale
- ☐ C. De réduire la périodicité à 3 mois
- ☐ D. D'aider les patients à leur prise de rendez-vous
- ☐ E. De développer la transplantation hépatique

Notes
