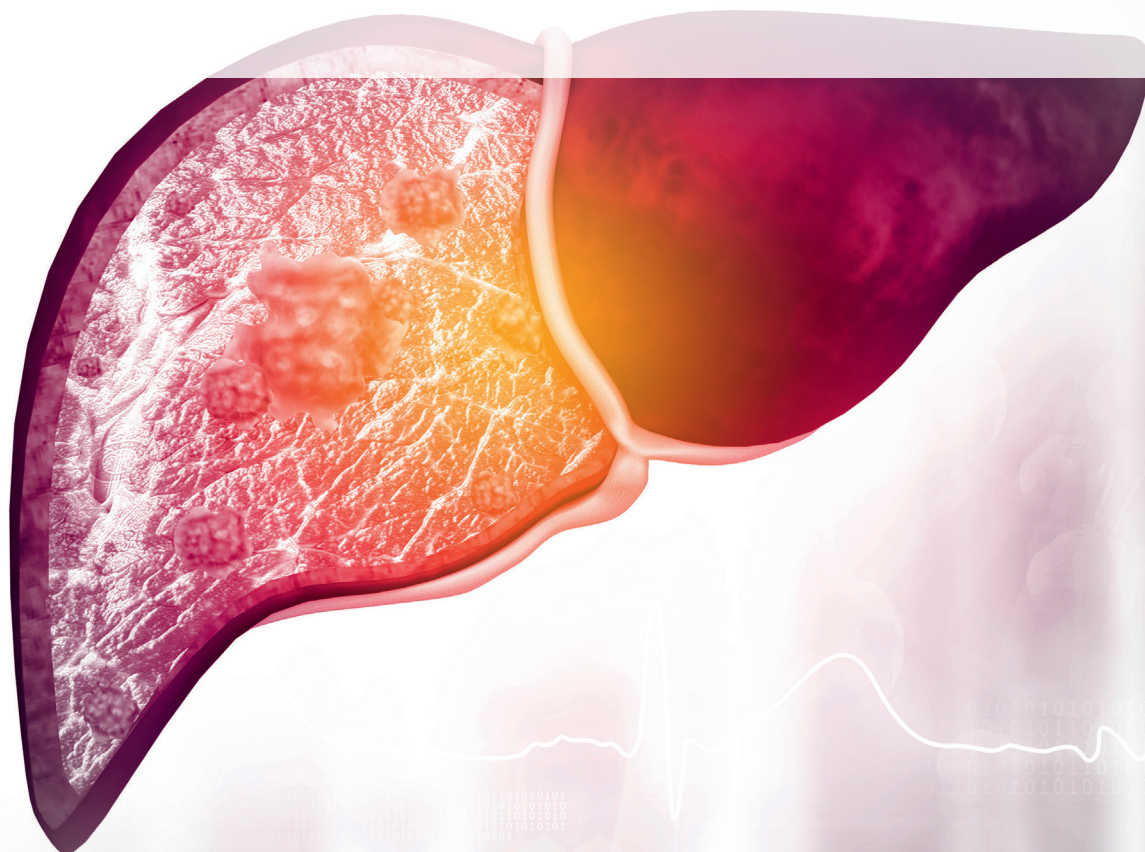




GRANDANGLE

HÉPATOLOGIE



Le carcinome hépatocellulaire, une pathologie complexe qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire et un parcours de soin optimisé

Depuis 2017, une nouvelle ère s'est ouverte dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) avec l'arrivée de nouveaux traitements systémiques efficaces et en 2019, avec de nouvelles approches d'immunothérapies ciblant plusieurs checkpoints immunitaires (PD-1, PDL-1, CTLA-4) laissant entrevoir de probables changements de paradigme à l'avenir.^[1,2] En outre, le caractère silencieux de la maladie^[3] et la situation particulière de « double pathologie » du CHC associant une maladie chronique du foie et un cancer, apportent un degré de complexité qui rend nécessaire une prise en charge multidisciplinaire associant les compétences de nombreux experts tels que les gastro-entérologues, les hépatologues, les oncologues, les radiologues interventionnels, les chirurgiens et l'ensemble des disciplines impliquées dans le parcours de soin avant même le diagnostic de CHC.^[4,5] Une collaboration entre ces divers intervenants au sein de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et une continuité optimale dans le parcours de soin de chaque patient vont donc devoir faire l'objet d'une attention toute particulière pour assurer le meilleur pronostic aux patients.^[4,5]

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer hépatocellulaire : un problème majeur de santé publique

Les cancers primitifs du foie (CPF) et des voies biliaires regroupent principalement le carcinome hépatocellulaire (CHC) qui représente 70 % des cas et le cholangiocarcinome (10 à 15 % des CPF). Dans 75 % des cas, le CHC se développe sur une maladie chronique du foie qui conditionne la prise en charge et le pronostic.^[6]

Avec **une incidence globale et une prévalence qui augmentent significativement ces 10 dernières années**^[7] et une mortalité globale parmi les plus élevées comparée à celle d'autres cancers, le CHC représente un problème majeur de santé publique^[5] :

- À l'échelle mondiale, d'après les dernières données GLOBOCAN 2018, le cancer primitif du foie est le 6^e cancer en termes d'incidence et la 4^e cause de mortalité par cancer.^[8]
- **En France**, le cancer primitif du foie est au **3^e rang des cancers digestifs et au 5^e rang en terme de mortalité par cancer** en 2018. Il comptabilisait 10 624 nouveaux cas en 2018.^[9]

Une progression de l'incidence à prévoir à l'échelle mondiale avec l'augmentation des cas de NAFLD

D'après Nguyen *et al*, les projections épidémiologiques prévoient une augmentation globale de 35 % de l'incidence des CPF en 2030 par rapport à 2005, mais un déclin en France.^[6]

Si dans le monde, les infections par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C sont aujourd'hui la 1^{re} cause de CHC, **en France, la cause principale de maladie chronique du foie sous-jacente au CHC** est aujourd'hui l'**alcool** (70 % des cas),^[5] sa consommation multipliant par 2 le risque de CHC.^[10] Une modification de l'épidémiologie du CHC est néanmoins prévue en raison de :

- une **diminution de la fraction attribuable aux hépatites virales** par la mise en œuvre de programme de vaccination contre l'hépatite B et la disponibilité d'antiviraux directs puissants contre le virus de l'hépatite C (une perspective d'éradication virale étant espérée à l'horizon 2025-2030)^[6]
- une **diminution de la fraction attribuable à l'alcool**^[6,10]
- une **augmentation de la fraction attribuable à la NAFLD** (non alcoholic fatty liver disease) ou stéatopathie non alcoolique.^[6] La NAFLD, caractérisée par une accumulation excessive de gras dans le foie, est fortement associée au syndrome métabolique (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension) lui-même lié à la sédentarité et à l'excès de calories.^[11] Le taux d'obésité continuant à croître, la NAFLD pourrait bien **devenir la 1^{re} cause de CHC dans les années à venir**.^[6,11] En France, elle touche actuellement 1 français sur 5.^[6]

Un pronostic défavorable en France

D'après une étude observationnelle réalisée en France auprès de 30 000 patients avec CHC issus du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) diagnostiqués entre 2009 et 2012 et suivis jusqu'en 2013, **la médiane de survie globale est de 9,4 mois en France** (à noter que seuls 22,8 % des patients étaient éligibles à un traitement à visée curative).^[12] Ce chiffre contraste fortement avec la médiane de survie de 52 mois rapportée dans une cohorte japonaise de plus de 1 000 CHC.^[13]

Une des causes majeures de nombreux points de rupture dans le parcours de soins en France^[5]

> **Un défaut de dépistage et d'application des recommandations entraînant un retard au diagnostic.**

Alors que les facteurs de risque de CHC sont bien connus et faciles à identifier (intoxication alcoolique chronique, diabète, surcharge pondérale, naissance dans un pays d'endémie pour le virus de l'hépatite B ou C), **la découverte du CHC s'établit souvent de manière fortuite**. Or, les CHC découverts de cette

PRONOSTIC

manière ont un moins bon pronostic que les CHC découverts dans le cadre d'un programme de dépistage car ils sont souvent diagnostiqués à un stade plus tardif.^[5] En effet, les patients sont asymptomatiques pendant longtemps, passant sous silence la maladie et ses effets.^[3] Et au stade tardif, les patients sont souvent non éligibles à un traitement à visée curative.^[5]

En outre, malgré l'existence de recommandations simples pour un dépistage échographique semestriel par échographie abdominale,^[14,15] **moins de 30 % des CHC sur cirrhose sont diagnostiqués au stade curable dans le cadre d'un programme de dépistage**, souvent au-delà des 6 mois recommandés.^[5]

> **Un retard à la mise en route du traitement et un défaut d'accès aux traitements.** Selon Costentin et al, il existe un délai dans la prise en charge mais également un défaut d'accès aux traitements curatifs et palliatifs.^[5] Dans la cohorte française CHANGH et le travail issu du PMSI, **moins de 30 % des patients recevaient un traitement curatif.**^[5]

Les populations à risque et les cibles recommandées pour le dépistage^[5,15]

Les directives européennes et françaises recommandent le dépistage du CHC par **échographie abdominale 2 fois par an** chez des populations bien spécifiques (*Figure 1*).^[4,15]

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

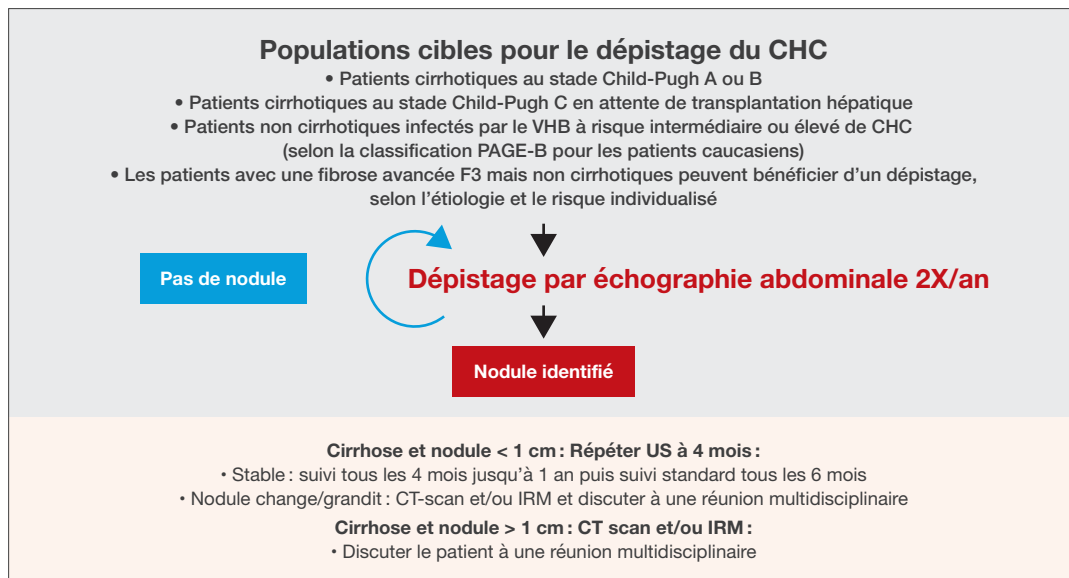


Figure 1 : Dépistage et diagnostic du CHC (d'après EASL^[15] et Goossens^[4]).

Améliorer le dépistage semestriel pour améliorer le diagnostic et la survie globale des patients

Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose compensée par échographie semestrielle permet de diagnostiquer le CHC au stade curable dans plus de 70 % des cas.^[3,14]

Il a par ailleurs été montré par l'analyse de patients suivis pour cirrhose virale dans le cadre de la cohorte française CIRVIR (n = 1671 patients) que le respect strict des recommandations pour le dépistage du CHC strictement réalisé (tous les 6 mois maximum) permet d'améliorer la survie globale de façon significative.^[5] En effet, chez les patients ayant respecté les recommandations, la survie médiane était de 53 mois alors qu'elle n'était que de 25 mois dans le groupe de patients ayant un intervalle de plus de 7 mois entre les échographies de dépistage ($p=0,017$). Ainsi, **une déviation même modeste par rapport aux recommandations a un impact majeur sur la survie des patients.**^[5]

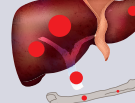
Stade	Très précoce (BCLC 0)	Précoce (BCLC A)	Intermédiaire (BCLC B)	Avancé (BCLC C)	Terminal (BCLC D)
Fonction hépatique	Préservée	Préservée	Préservée	Préservée	Limitation fonctionnelle marquée
Statut de performance	ECOG-PS 0 	ECOG-PS 0 	ECOG-PS 0 	ECOG-PS 1-2 	ECOG-PS >2 
Particularités de la tumeur	Nodule unique ≤ 2 cm	Nodule unique > 2 cm 2 à 3 nodules ≤ 3 cm	Multinodulaire (> 3 nodules ou ≥ 2 nodules > 3 cm)	Invasion macrovasculaire ou extrahépatique	CHC non transplantable
Survie estimée	> 5 ans		> 2 ans	11-13 mois (1 ^{ère} ligne) 8-10 mois (2 ^{de} ligne)	3 mois

Figure 2 : Lien entre le stade de CHC et la survie (d'après Villanueva *et al*^[16] et EASL^[15]).

Les points d'amélioration dans le parcours de soin

> **Améliorer le dépistage des patients à risque de cirrhose en médecine générale et en diabéto-endocrinologie.**^[5] Il est recommandé de mettre en place auprès de ces acteurs de soins des actions de formation et d'information sur la cirrhose et ses facteurs de risque ainsi que sur les outils simples permettant d'identifier les patients, tel que le fibroscan miniaturisé.

> **Respecter le délai des 6 mois recommandés pour le dépistage.**^[5] Pour ce faire, il est proposé notamment d'évaluer la mise en place de systèmes de rappel pour la réalisation de l'échographie semestrielle.

> **Améliorer la formation des radiologues sur les modalités du dépistage.** Une des particularités du diagnostic du CHC est la possibilité de poser un diagnostic de certitude sur des critères d'imagerie d'où l'importance d'une technique rigoureuse.^[17] Or, l'échographie est un examen opérateur-dépendant entraînant potentiellement une variation importante de la performance de l'échographie abdominale pour le dépistage du CHC.^[4,5] Il est donc recommandé de faire effectuer ces examens par des experts formés en détection des lésions du foie pour pouvoir atteindre les valeurs de sensibilité et de spécificité rapportées dans la littérature (58-89 % et + 90 % respectivement).^[3]

En outre, d'après le rapport Dhumeaux 2014, plusieurs autres points d'amélioration peuvent être apportés pour optimiser cet examen : **1.** une meilleure information de l'opérateur concernant l'objectif de l'examen ; **2.** une meilleure formation des échographes au dépistage du CHC ; **3.** l'amélioration de la qualité des échographies ; **4.** la généralisation du compte-rendu d'échographie standardisé adapté au suivi de la cirrhose et comportant une conclusion facile à interpréter pour le médecin traitant ; **5.** l'implication et la formation des radiologues sur l'intérêt et les modalités du dépistage.^[5]

> **Renforcer l'implication d'anatomopathologistes et/ou de biologistes moléculaires experts.** La recherche active sur les marqueurs biologiques de la maladie, de son hétérogénéité et de son stade d'évolution pourrait conduire à un rôle croissant d'anatomopathologistes et/ou de biologistes moléculaires experts pour améliorer la prédiction de la survenue d'un CHC ou bien le taux de récurrence.^[15,18]

PRISE
EN CHARGE

Stratégie de prise en charge

La prise en charge du CHC est complexe et dépend du stade de la maladie oncologique mais aussi du degré d'insuffisance hépatique. Les recommandations suggèrent d'utiliser le système BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) qui combine le stade oncologique et de la cirrhose sous-jacente pour classer les patients en plusieurs stades.^[4,15] Il ne faut néanmoins pas oublier que chaque malade reste un cas particulier, le patient pouvant passer d'un stade à un autre au cours de la maladie. La décision thérapeutique doit donc être impérativement portée par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).^[1]

Retard de la mise sous traitement et impact sur la survie^[5]

Dans une étude réalisée à Taiwan, les patients ayant subi un retard de traitement de plus de 2 mois après le diagnostic étaient plus susceptibles d'avoir une progression tumorale comparativement à des patients sans délai de traitement ($p=0,013$). Une autre étude réalisée aux USA aboutit aux mêmes conclusions avec un délai de traitement supérieur à 3 mois après le diagnostic.

Les points d'amélioration dans le parcours de soin

> **Améliorer le circuit ville-hôpital.** Ce lien optimisé ville-hôpital permettrait une consultation rapide en milieu spécialisé dès suspicion de CHC en médecine libérale (le rapport Dhumeaux préconise un délai de moins de 15 jours).^[5]

> **Améliorer le recours aux RCP spécialisées.**^[5] La mise en place de visioconférences peut être un des axes d'amélioration.

> **Améliorer la prise en charge de l'addiction chez les patients cirrhotiques pour améliorer la fonction hépatique.**^[5]

APPROCHE
MULTI-
DISCIPLINAIRE

Associer les compétences de l'ensemble des acteurs de soins

Le CHC est « une double pathologie » associant une maladie chronique du foie et un cancer.^[4] Les éléments suivants peuvent modifier la prise en charge du CHC : la part majeure de l'alcool dans la survenue de la maladie du foie associée au CHC en France,^[5] supplantée à l'avenir par la NAFLD,^[6,11] la nécessité d'un diagnostic précis du stade du CHC pour décider de la prise en charge^[4,5] ainsi que le développement de nouvelles molécules comme les immunothérapies pour traiter les CHC au stade avancé.^[1] Ce contexte rend nécessaire une approche faisant appel à de nombreuses compétences devant se concerter non seulement au sein de réunions de concertation pluridisciplinaires spécialisées mais aussi dans l'ensemble du parcours du patient entre ville et hôpital : addictologues, diabéto-endocrinologues, hépato-oncologues, gastro-entérologues, chirurgiens hépatiques, radiologues interventionnels. C'est notamment à ce titre que le pronostic des patients pourra être amélioré.

Du dépistage à la prise en charge, un rôle clé de coordination pour l'infirmière

Suite à la loi de santé du 26 janvier 2016 et à la stratégie nationale de santé 2018-2022 visant à améliorer la coordination en santé, la Haute Autorité de Santé a mis en place un modèle de PPCS (Plan Personnalisé de Coordination en Santé), outil de coordination des parcours de santé complexes. La prise en charge du CHC s'inscrit totalement dans ce cadre.^[19] **L'infirmière aura plus que jamais un rôle clé dans le parcours de soin des patients atteints de CHC** et ce, du dépistage jusqu'au suivi du traitement en passant par l'éducation.^[5] Une étude rétrospective bicentrique réalisée dans les hôpitaux universitaires de Beaujon à Clichy et Purpan à Toulouse auprès de 107 patients souffrant de CHC a permis de conclure que les fonctions d'anticipation et de régulation de l'infirmière coordinatrice participent à l'amélioration de l'efficacité des soins.^[20]

1 Le carcinome hépatocellulaire est un cancer digestif au taux de mortalité élevé (5^e rang des décès par cancer en France).^[8]

2 Le pronostic du CHC est très défavorable en France (survie médiane de 9,4 mois).^[11] Plusieurs points de rupture dans le parcours de soin des patients en France pourraient en être la cause.^[4]

POINTS À RETENIR

Points d'amélioration^[5] :

1) mieux dépister des patients à risque de cirrhose, 2) respecter les recommandations de dépistage semestriel, 3) respecter un délai court entre diagnostic et prise en charge, 4) évaluer les dossiers en RCP spécialisées.

4 Une approche multidisciplinaire impliquant une collaboration de l'ensemble des acteurs de soins et donnant à l'infirmière un rôle clé dans la coordination du parcours de soin doit être privilégiée.^[4]

[1] Blanc JF. Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé. *Cancérologie Post'U* 2019;245-252.

[2] Assénat E. Perspectives thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire. *Hépatogastro et oncologie digestive* 2020;27(Suppl. 1):41-52.

[3] Cadier B *et al.* Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology* 2017;65(4):1237-1248.

[4] Goossens N *et al.* Carcinome hépatocellulaire: nouvelles recommandations de prise en charge. *Rev Med Suisse* 2018;14:1508-1511.

[5] Costentin C *et al.* Parcours de soins du patient atteint de carcinome hépatocellulaire en France: état des lieux en 2017. *Bull Cancer* 2017;104:752-761.

[6] Nguyen TTN *et al.* Epidémiologie et physiopathologie du carcinome hépatocellulaire. *Hépatogastro et oncologie digestive* 2020;27(Suppl. 1):9-16.

[7] Pais R *et al.* Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:856-863.

[8] Bray F *et al.* Global Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.

[9] International Agency for Research on Cancer. France GLOBOCAN 2018. Consulté le 6 juillet 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/250-france-fact-sheets.pdf>

[10] Ganne-Carrié N *et al.* Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatology* 2019;70:284-293.

[11] Anstee QM *et al.* From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature Reviews Gastroenterol and Hepatology* 2019;16:411-428.

[12] Goutté N *et al.* Geographical Variations in Incidence, Management and Survival of Hepatocellular Carcinoma in a Western Country. *J Hepatology* 2017;66(3):537-544.

[13] Johnson P *et al.* Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *BJC* 2017;116:441-447.

[14] Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 7. Carcinome hépatocellulaire. 19/03/2019.

[15] EASL. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2018;69:182-236.

[16] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *NEJM* 2019;380(15):1450-1462.

[17] Cadier B *et al.* Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology* 2017;65(4):1237-1248.

[18] Calderaro J *et al.* Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatology* 2019;71:616-630.

[19] HAS. Mode d'emploi du parcours personnalisé de coordination en santé. Juillet 2019.

[20] Devictor J *et al.* Carcinome hépatocellulaire: quel rôle de l'infirmière coordinatrice de parcours complexe de soins? *Bull Inf Cancer* 2018;18(3):140.