

GRANDANGLE

HÉPATOLOGIE



Prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) et coordination du parcours patient

En 2000, une conférence à Barcelone voyait naître la classification BCLC, algorithme thérapeutique standardisant la prise en charge des CHC jusqu'alors très hétérogène. Vingt-deux ans après, ne minimisons pas les avancées. L'optimisation des indications de transplantation, des techniques d'ablation percutanée, des traitements endovasculaires et le développement des traitements systémiques (inhibiteurs de tyrosines kinases, immunothérapies) ouvrent des perspectives enthousiasmantes. Le travail reste cependant immense pour que les patients bénéficient au mieux de ces avancées. La prévention et le dépistage sont les armes prioritaires à développer pour améliorer le pronostic. La coordination des soins est l'autre enjeu majeur pour permettre un traitement rapide et personnalisé. Peut-être plus que pour tout autre cancer, des compétences multiples et expertes sont requises, allant de la prise en charge de la maladie du foie sous-jacente à la connaissance des immunothérapies sans oublier la transplantation hépatique et la radiologie interventionnelle. La sophistication progressive des versions successives de la classification BCLC témoigne bien de la complexité croissante de la prise de décision thérapeutique justifiant l'accès facilité à des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) spécialisées. Hépatologues, chirurgiens, radiologues, oncologues, pathologistes, biologistes ont le devoir de collaborer pour relever ce challenge.

Pr. Jean-Frédéric Blanc, Bordeaux

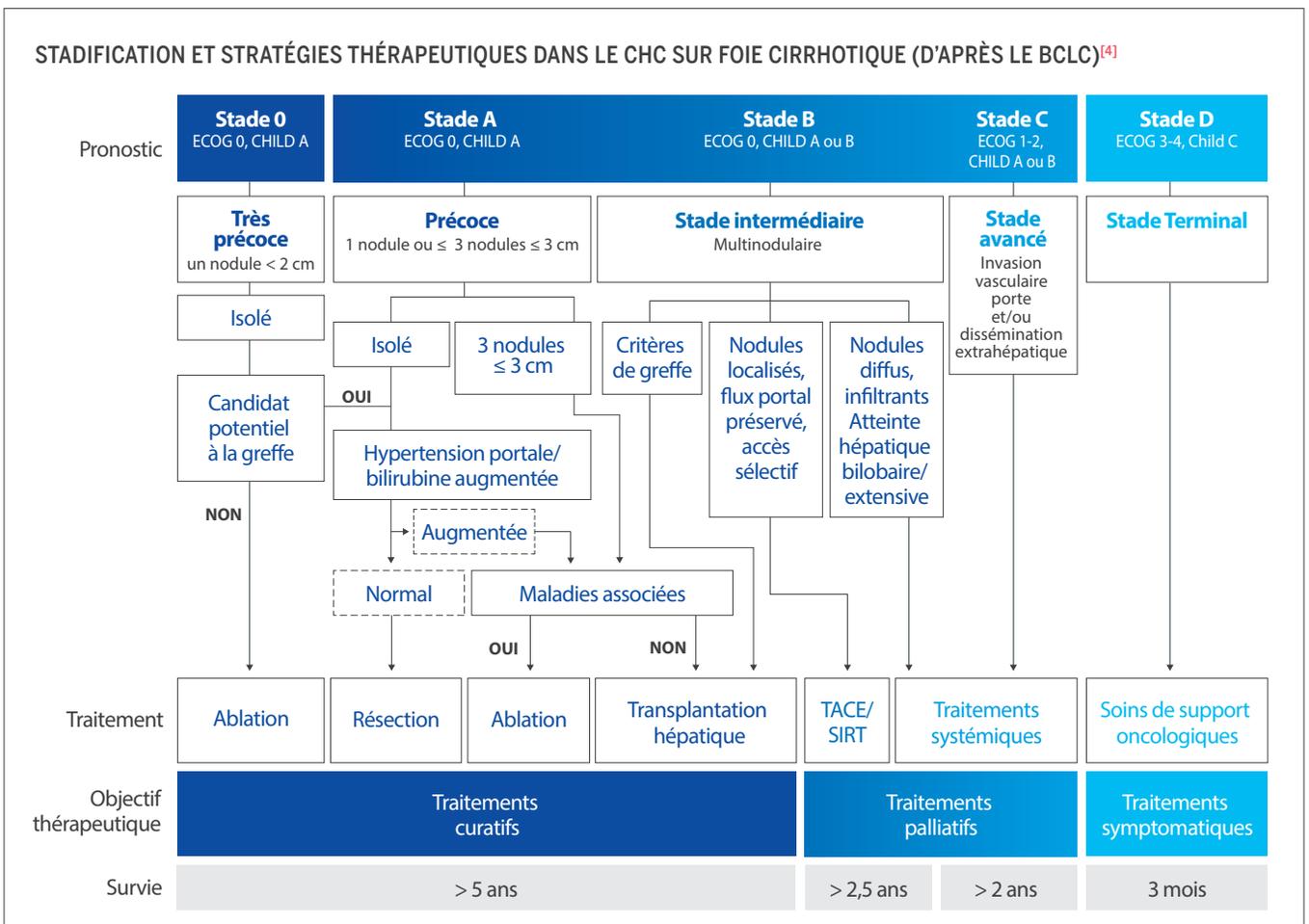
STADIFICATION ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Critères de stadification du CHC

Le paramètre essentiel qui détermine le traitement et le pronostic du CHC est le **stade tumoral**. Ce stade est défini selon les caractéristiques tumorales que l'on évalue essentiellement de manière non invasive sur l'imagerie (IRM ou TDM injectée abdominale, TDM thoracique) et la biologie grâce à l'αFP^[1,2].

Dans le CHC, on considère également un autre paramètre décisif: la **présence d'une cirrhose**, puisque celle-ci peut éventuellement entraîner une altération de la fonction hépatique, évaluée selon le score de Child-Pugh noté de A à C. La cirrhose est aussi potentiellement à l'origine d'une hypertension portale (ascite, varices œsophagiennes, etc.), qui est à rechercher lors d'un bilan endoscopique^[1,2]. Le cas de CHC se développant sur cirrhose est le plus courant et représente 75 à 80 % des cas de CHC^[3]. Le système de stadification le mieux validé et le plus souvent utilisé pour le CHC est le «*Barcelona Clinic Liver Cancer System*» (BCLC). Ce système de classification est celui qui est recommandé par l'EASL. Il combine le **stade tumoral** et le **stade de la cirrhose sous-jacente** pour classer les patients en plusieurs stades: très précoce à précoce (0 ou A), intermédiaire (B), avancé (C) ou terminal (D)^[4]. Aujourd'hui, plusieurs options thérapeutiques, y compris à visée curative, existent. La dernière mise à jour du BCLC date de 2022 et rend compte des avancées en matière de stratégie thérapeutique, avec notamment les derniers bouleversements concernant les traitements systémiques.

STADIFICATION ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LE CHC SUR FOIE CIRRHOTIQUE (D'APRÈS LE BCLC)^[4]



IRM: imagerie par résonance magnétique; TDM: tomodensitométrie; αFP: alpha-foetoprotéine; EASL: European Association for the Study of the Liver; Child: score de Child-Pugh; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N1: atteinte ganglionnaire régionale; M1: atteinte métastatique; SIRT: radiothérapie interne sélective; TACE: chimio-embolisation transartérielle.

PRISE EN CHARGE SELON LES STADES

STADES TRÈS PRÉCOCE 0 ET PRÉCOCE A AVEC FONCTION HÉPATIQUE PRÉSERVÉE

• Traitements curatifs^[3]

Réséction

- **Indication:** traitement de 1^{ère} ligne pour les patients en stade 0 (1 nodule < 2 cm).
- **Description:** résection anatomique comportant des marges de 2 cm (idéalement).
- **Conditions:** absence d'hypertension portale cliniquement significative, fonction hépatique préservée.

Transplantation hépatique

- **Indication:** CHC strictement localisé au foie, soit unique (2 à 5 cm) soit sous forme de 2 ou 3 nodules < 3 cm.
- **Description:** en France, inscription et maintien sur la liste de transplantation en fonction du score α FP, réévalué tous les 3 mois en liste d'attente.
- **Conditions:** absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire (= critères de Milan = « petit CHC »).

Ablation

- **Indication:** alternative à la chirurgie, convenant aux tumeurs < 3 cm.
- **Description:** destruction percutanée (à travers la peau) = technique mini-invasive, bien tolérée, préservant le parenchyme non tumoral.
- **Méthodes disponibles:** radiofréquence mono ou multi-bipolaire, micro-ondes, cryoablation, électroporation irréversible.
- **Conditions:** tumeur accessible à la ponction sous échographie ou scanner et se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires.
- **Contre-indications:** anastomose bilio-digestive ou ascite importante.

STADE INTERMÉDIAIRE B

• Traitement palliatif

TACE

(chimio-embolisation transartérielle)

- **Indication:** traitement palliatif de 1^{ère} ligne des CHC évolués (en pratique multinodulaires), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques, ECOG 0-1.
- **Description:** embolisation intra-artérielle par libération d'agents de chimiothérapie. Modalités et surveillance post-traitement non consensuelles.
- **Conditions défavorables:** obstructions tumorales portales non tronculaires (stade C de la classification BCLC), caractère hypovasculaire et/ou infiltratif, multinodulaire (> 7 nodules), ou élévation de l' α FP ou de la protéine C réactive (CRP).

SIRT

(radiothérapie interne sélective)

- **Indication:** CHC de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et non éligibles ou en échec au traitement systémique.
- **Description:** injection intra-artérielle hépatique associant une embolisation et une radiothérapie interne par rayonnement β .
- **Mauvaises indications:** envahissement hépatique majeur > 50%, maladie extra-hépatique significative, thrombose portale tronculaire
- **Contre-indications:** Child-Pugh > B7, hyperbilirubinémie > 35 mmol/L, ascite clinique, existence d'une dérivation porto-systémique (shunt) digestive non embolisable.

STADE INTERMÉDIAIRE B AVEC ENVAHISSEMENT HÉPATIQUE DIFFUS, INFILTRANT, ÉTENDU ET STADE AVANCÉ C

- Traitement palliatif

Changement récent de paradigme pour cette catégorie de la classification BCLC

Pour les stades intermédiaires B avec envahissement hépatique diffus, infiltrant, étendu, non éligibles à la TACE, et les stades avancés du CHC, seul un traitement systémique est envisageable. Les options de traitement se limitaient jusque récemment aux médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase. Des progrès ont eu lieu depuis 2020 avec une association constituée d'une immunothérapie et d'un anticorps monoclonal ciblant le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Cette combinaison est désormais un des traitements de 1^{ère} ligne du CHC avancé^[1]. D'autres molécules et combinaisons sont en cours d'étude, notamment la combinaison d'immuno-thérapies et d'inhibiteurs de tyrosine kinase^[3].

1^{ère}
ligne^[3,4]

Association immunothérapie / anti VEGF

- **Indication** : CHC avancé ou non résécable, non éligible à des traitements curatifs.
- **Contre-indications** : risque hémorragique lors d'endoscopie supérieure (absence de traitement approprié des varices œsophagiennes et historique d'hémorragies par RVO), hypertension, troubles vasculaires ou auto-immunitaires sévères, antécédent de transplantation.

Inhibiteur de tyrosine kinase

- **Indication** : CHC non éligible pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, ablation percutanée, TACE), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (ECOG 0 à 2) et Child-Pugh A.
- **Contre-indications** : âge < 18 ans, insuffisance coronarienne instable ou infarctus < 6 mois, insuffisance cardiaque de stade \geq 2, HTA ou troubles du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement, artériopathie sévère, infection sévère, hémorragie digestive < 1 mois, créatininémie > 1,5 N, Hb < 8,5 g/dL, plaquettes < 60 000, albumine < 28 g/L, bilirubine totale > 50 μ mol/L, TP (taux de prothrombine) < 35 %, impossibilité de prise orale du médicament ou femmes enceintes^[5].

2^{ème}
ligne^[3]

Autres inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Indication** : échec d'un inhibiteur de tyrosine kinase de 1^{ère} ligne.

3^{ème}
ligne^[4]

Autre inhibiteur de tyrosine kinase

- **Indication** : échec d'un inhibiteur de tyrosine kinase de 2^{ème} ligne.

STADE TERMINAL D

- Traitement symptomatique

Soins de support oncologiques

- Soins de support adaptés
- Aucune option thérapeutique.

DÉCISION
THÉRAPEUTIQUE**Complexité de la décision thérapeutique pour les patients atteints de CHC****Limites de la classification BCLC**

La classification BCLC, souvent mise en avant dans les recommandations internationales, n'est cependant pas dénuée d'imperfections. La mise en application de la classification ne peut répondre à toutes les situations en particulier. En situation palliative, par exemple, les classes B et C regroupent des malades et des tumeurs de pronostics différents parfois difficiles à positionner. Autre exemple, certains CHC qui sont au-delà des critères de Milan à la transplantation peuvent bénéficier d'une greffe, moyennant une décision partagée à prendre en accord avec l'équipe de greffe^[3].

Leviers de la décision thérapeutique dans le CHC

1. La décision thérapeutique est fondée au début de la prise en charge sur une **évaluation multiparamétrique**. Il importe qu'elle soit aussi revue en fonction de l'**évolution des patients**, qui peut se montrer très hétérogène dans le CHC et donner lieu à des recommandations correspondant à des stades de sévérité supérieurs ou inférieurs à celui du patient, même lorsque ces stades ne sont pas formellement atteints d'un point de vue clinique^[3,4].

Critères de décision thérapeutique^[3,4]**Au départ de la prise en charge du CHC**

- Extension tumorale.
- État du foie sous-jacent.
- Caractéristiques propres du patient (état général, contre-indications, comorbidités nombreuses chez ces patients).

Au cours de la prise en charge du CHC

- Évolution de la progression.
- Paramètres individuels.
- Événements indésirables.

2. Quelle que soit la situation, la **personnalisation des décisions implique leur discussion en RCP spécialisée** en la présence de chaque spécialité concernée pour pallier l'absence d'un d'algorithme qui puisse prendre en compte de façon exhaustive chaque cas^[4].

Parcours patient et amélioration du pronostic^[6]

Une décision thérapeutique ne peut être optimale que si elle s'inscrit au sein d'un processus fluide depuis le dépistage des patients jusqu'au suivi de leur prise en charge et à la surveillance de la maladie. L'amélioration du pronostic des patients repose donc sur un ensemble de paramètres et d'étapes charnières dont il convient d'affiner sans cesse les rouages.

En outre, la prise en charge du CHC est par essence **multidisciplinaire** et basée en ville aussi bien qu'à l'hôpital. La bonne coordination de ces acteurs multiples est un maillon fort de l'amélioration du parcours patient.

PARCOURS
PATIENT**Points clés de l'amélioration de la prise en charge du parcours patient atteint de CHC**

- Généralisation du dépistage de la cirrhose chez les patients à risque.
- Respect strict des recommandations de dépistage semestriel.
- Respect de délais courts de prise en charge une fois le diagnostic de CHC posé.
- Évaluation des dossiers en réunions de concertation pluridisciplinaires.
- **Coordination des acteurs du circuit ville-hôpital.**

Rôle du médecin généraliste : dépistage et adressage au spécialiste

1. Le médecin généraliste est l'acteur essentiel du **dépistage précoce de chronicité ou d'aggravation d'une maladie du foie**. Le CHC survient avec une incidence élevée dans une population ciblée : celle des malades atteints de cirrhose^[7]. Cependant, en dépit des recommandations, seuls 20 % des patients atteints de cirrhose ont fait l'objet d'un dépistage de leur CHC par échographie périodique. **75 % des patients sont ainsi diagnostiqués à un stade très évolué de leur tumeur et restent donc sans accès à un traitement curatif**^[8].

Une étude réalisée en 2020 montre que les médecins généralistes ont une connaissance limitée des maladies chroniques du foie, et que les tests de marqueurs de sévérité hépatique sont prescrits par moins de 50 % d'entre eux^[9].

2. Un second aspect du rôle du médecin généraliste est l'adressage des patients vers une consultation spécialisée en cas d'aggravation de la maladie du foie.

Axes d'amélioration du dépistage du CHC par le médecin généraliste

- **Formation et information des médecins généralistes** sur la cirrhose hépatique, l'épidémiologie du CHC et ses facteurs de risque, les bénéfices du dépistage, les nouveaux traitements curatifs et leur impact sur le pronostic^[8,9].
- **Information sur les outils de dépistage de gravité hépatique** et mise à disposition de ces outils (exemple : FIB-4, e-LIFT, implantation de Fibroscan dans les centres de santé)^[6,8,9].
- **Systématisation de l'adressage vers un spécialiste dès identification d'un facteur de risque/ de gravité**^[6].

FIB-4 : fibrosis-4 index = biomarqueur du risque de fibrose sévère ; e-LIFT : *easy Liver Fibrosis Test*.

Rôle de l'hépto-gastro-entérologue (HGE) : dépistage, suivi, mise en place de la relation ville-hôpital

Le rôle de l'HGE, spécialiste du foie, dans le parcours patient est double :

1. Il est responsable du dépistage de la fibrose chez les patients à risque avec la mise en place d'un suivi régulier de ces patients (évaluation de la fibrose, échographie semestrielle). Il est à noter que le dépistage de la fibrose par les HGE reste toujours à améliorer. Pour exemple, il n'est pas réalisé pour 25 % des patients atteints de stéatopathie métabolique selon une étude récente^[10].

2. Il revient aussi à l'HGE de mettre en place rapidement une RCP pour l'évaluation initiale des patients dépistés ou qui lui sont adressés dans des délais les plus courts possibles.

Axes d'amélioration du dépistage et de la prise en charge précoce des patients CHC

- Systématiser l'évaluation de la fibrose chez tous les patients à risque.
- Mise en place de la relation ville-hôpital : besoin de normalisation du circuit ville-hôpital dans un délai rapide (idéalement < 15 jours) auprès d'un centre expert pour concertation pluridisciplinaire^[6].

ACTEURS CLÉS DU PARCOURS PATIENTS

Équipe pluridisciplinaire hospitalière : évaluation des patients, instauration du traitement, suivi

1. L'équipe médicale hospitalière

Elle n'intervient qu'à partir de la RCP de traitement au cours de laquelle une décision thérapeutique est débattue et arrêtée. La prescription d'un traitement adapté est une étape clé dont dépend directement le pronostic. Les paramètres qui rentrent en jeu dans la qualité d'une décision sont multiples : mode de suivi avant le diagnostic, structure de 1^{ère} prise en charge, type de RCP au cours de laquelle est décidé le traitement^[6].

Points d'amélioration de la prescription^[6]

- Discuter la décision thérapeutique uniquement en RCP de traitement **spécialisée dans la prise en charge du CHC**.
- Généraliser le recours aux RCP pluridisciplinaires, notamment par visioconférence.
- Dans les centres plus petits, privilégier **la RCP de recours***.
- Confier le traitement à des spécialistes : radiologues formés, chirurgiens spécialistes.

* Organisées au niveau régional, interrégional ou national, elles ont pour objectif de garantir à chaque patient l'accès à l'expertise médicale, quel que soit son lieu de traitement. Ces RCP viennent soit en appui de la RCP locale, ou bien en réponse nécessaire à la prise en charge d'une pathologie rare ou d'une activité de niveau régional^[12].

2. Infirmières de coordination (IDEC)

Si c'est à l'hôpital que le traitement est instauré, le suivi des patients est assuré en coordination avec le spécialiste de ville. Au cœur de ce lien ville-hôpital, les IDEC ont un rôle pivot. Les études internationales démontrent que la coordination des parcours de soins par un infirmier permet de réduire le recours aux urgences, les réhospitalisations et d'améliorer la satisfaction des patients^[12]. En France, les IDEC sont présentes essentiellement dans les unités d'hépatologie des CHU et leurs pratiques ne sont pas encore standardisées d'un centre à l'autre^[13].

Points d'amélioration

- Généraliser l'ouverture de postes de coordination, pas seulement dans les grands centres^[13].
- Soutenir la formation et le recrutement d'infirmières de pratique avancée (IPA), dont l'expertise permet l'orientation thérapeutique et la réalisation des prescriptions adaptées aux patients^[14].
- Favoriser la standardisation des pratiques en matière de coordination des soins, de soutien au patient et de prise en charge holistique^[13].

OUTILS DE COORDINATION

Outils facilitant la coordination du parcours patient : quelques exemples à partager

1. Dossier médical partagé^[15].
2. Outils de suivi : systèmes de rappel pour le suivi des échographies semestrielles^[6].
3. Outils de liaison : carnets, courriers, plate-forme...
4. ETP^[16].

1

La décision thérapeutique dans le CHC est une décision complexe fondée sur une approche multiparamétrique et sur le suivi de l'évolution du patient.

2

Le traitement systémique du CHC est en pleine mutation et requiert un avis spécialisé. Seule une discussion en RCP spécialisée permet d'optimiser le choix thérapeutique dont dépendra le pronostic des patients.

POINTS À RETENIR

3

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de CHC repose sur la fluidification du parcours patient.

4

Les points du parcours patient à améliorer en priorité sont :

- un diagnostic précoce moyennant un suivi des patients à risque
- une prise en charge spécialisée dès la suspicion de CHC
- la généralisation des RCP spécialisées en début et au cours du traitement
- une optimisation de la coordination ville-hôpital via les IDEC et les IPA.

- [1] Meyer-Herbon P, *et al.* Carcinome hépatocellulaire: traitement systémique – changement de paradigme. *Forum Med Suisse.* 2021; 21(03-04).
- [2] Blanc JF. Impact des nouvelles combinaisons immuno-oncologiques sur la prise en charge et les parcours patients dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. *Hépatogastro & Oncologie Digestive.* 2021; 28(1): 9-22.
- [3] Blanc JF, *et al.* Thésaurus National de cancérologie digestive – Chapitre 7 Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 Mar; 45(2): 101590.
- [4] Reig M, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693.
- [5] Rosmorduc O. Place des thérapies ciblées dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. *Post U.* 2011;245-256.
- [6] Costentin C, *et al.* Parcours de soins du patient atteint de carcinome hépatocellulaire en France: état des lieux en 2017. *Bull Cancer* (2017).
- [7] www.fmcastro.org. Dépistage et diagnostic précoce du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, consulté le 17/03/2022.
- [8] Ganne-Carié N. Comment améliorer le dépistage de l'Hépatocarcinome? POST'U 2017 – Paris, disponible sur www.fmcastro.org.

- [9] Canivet C, *et al.* Évaluation de la connaissance et de la prise en charge des maladies chroniques du foie par les médecins généralistes et les diabétologues en France en 2020. Abstract CO-07. AFEF 2021.
- [10] Pariente N, *et al.* Comment les hépatogastroentérologues français évaluent-ils la fibrose en cas de stéatopathie métabolique (SM)? Résultats de l'étude PERSEPT. Abstract CO-09. AFEF 2021.
- [11] www.oncocentre.org, consulté le 18/03/22.
- [12] Devictor J, *et al.* Parcours de soins des patients atteints de carcinome hépatocellulaire en France en 2017: enquête de pratiques et description des missions des infirmières coordinatrices et de leur impact sur la prise en charge des patients. Abstract CO.114 – JFHOD 2021.
- [13] Devictor J, *et al.* Nurse coordinator roles in the management of patients with hepatocellular carcinoma: A French national survey. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 May; 45(3): 101650.
- [14] Conseil national de l'ordre des infirmiers. Position du conseil national de l'ordre des infirmiers sur l'infirmière de pratique avancée (IPA). Février 2017.
- [15] www.dmp.fr, consulté le 18/03/2022.
- [16] www.oscarsante.org, consulté le 18/03/2022.

Auteur: Pr. Jean Frédéric Blanc (Bordeaux). **Rédaction:** Élodie Dupotet. **Lien d'intérêt:** Amgen, AstraZeneca, Bayer, Incyte, Ipsen, MSD, Roche, Servier. **Directrice de Clientèle:** Noëlle Croisat, Éditions John Libbey Eurotext, 07 63 59 03 68, noelle.croisat@jle.com. **Chef de projet:** Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. **Conception graphique:** Stéphane Bouchard. **Crédits photo:** ©AdobeStock.com. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. **Dépôt légal:** © John Libbey 2020. La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et de l'auteur. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par les Laboratoires **ROCHE**.



Papier certifié PEFC
(fibres issues de forêts gérées durablement)
Origine du papier: Allemagne ou Autriche
Taux de fibres recyclées: 0 %
Eutrophisation: 0,047 kg/T. Achève d'imprimer en France par
Collet Imprimeur, SA (N°2204.0036), 14110 Condé-sur-Noireau. Aco1.2022.

M-FR-000066431.0 établi en mai 2022