

FAUT-IL DÉPISTER LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

Jean-Claude TRINCHET, Nathalie GANNE-CARRIE

Hépatogastroentérologie – Hôpital Jean Verdier – Hôpitaux de Paris

UFR SMBH-Université Paris 13 – 93143 BONDY Cedex

TABLES DES MATIERES

Objectif du dépistage

Modalités pratiques du dépistage

Population concernée

Méthodes de dépistage et périodicité

Procédure diagnostique

Résultats des études cliniques

Recommandations et perspectives

RÉFÉRENCES

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) consiste à réaliser périodiquement un ou plusieurs tests de détection chez des sujets initialement indemnes mais ayant un risque spécifique de survenue de cette tumeur, essentiellement les malades atteints de cirrhose. Bien qu'il s'agisse plus d'une surveillance que d'un dépistage au sens strict (1), ce dernier terme consacré par l'usage sera utilisé dans cet article. Il faut souligner que l'objectif principal du dépistage est de mettre en œuvre le plus souvent et le plus précocement possible un traitement curatif, susceptible d'améliorer la survie des malades.

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 (2). L'intérêt pour ce dépistage s'est fortement accru ces dernières années. En effet, le CHC est une tumeur fréquente (la plus fréquente des tumeurs primitives du foie et la cinquième tumeur maligne par ordre de fréquence chez l'homme dans le monde) (3, 4) et son incidence augmente fortement dans les pays industrialisés (5-9), notamment en France (8). L'amélioration de la prise en charge des autres complications de la cirrhose et l'augmentation du nombre de sujets infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) dans les années 1970 parvenant au stade de cirrhose en sont probablement les raisons principales (10, 11).

Les justifications théoriques du dépistage du CHC sont les suivantes (3, 12, 13) : a) La population à risque est bien identifiée, essentiellement représentée par les sujets atteints de cirrhose; b) L'échographie hépatique est un test de dépistage du CHC assez sensible, non invasif, acceptable par le malade et peu onéreux ; c) En cas de découverte d'un « petit CHC » (voir la définition ci-dessous), il existe aujourd'hui plusieurs méthodes de traitement à visée curative, la transplantation et les méthodes de destruction percutanée (alcoolisation et radio-fréquence) étant venues s'ajouter à la résection chirurgicale (14, 15). Si le dépistage du CHC en cas de cirrhose est largement rentré dans la pratique courante dans de nombreux pays (16, 17), ses modalités pratiques et surtout son intérêt clinique en terme de prolongation de la survie des malades restent controversés, du fait notamment de l'absence d'essai randomisé le comparant à une population témoin non soumise au dépistage (3, 4).

Objectif du dépistage

L'objectif principal est de détecter la tumeur au stade de « petit CHC ». Le petit CHC est habituellement défini selon les critères de Milan (18). Il s'agit d'une tumeur nodulaire unique de moins de 5 cm de diamètre ou d'une tumeur multifocale mais comportant moins de 3 nodules de moins de 3 cm de diamètre chacun. L'absence d'extension vasculaire, notamment portale, et de métastase extra-hépatique est également requise. Néanmoins, ces critères ont été établis chez des malades ayant eu une transplantation hépatique et il n'est pas démontré qu'ils s'appliquent à l'ensemble des méthodes thérapeutiques curatives. Par exemple, un diamètre de 3 cm représente actuellement la limite supérieure pour obtenir la destruction complète d'un nodule tumoral par une méthode percutanée (19). De plus, ces critères ont même été contestés pour la transplantation hépatique, certains auteurs considérant qu'ils étaient trop restrictifs (20).

L'objectif du dépistage est donc en réalité de détecter le CHC au stade de tumeur curable, dont la définition est susceptible de varier selon les méthodes thérapeutiques curatives disponibles mais aussi en fonction de l'évolution de leurs performances.

Modalités pratiques du dépistage

Population concernée

La population à risque de survenue d'un CHC est bien identifiée (3, 13). Il s'agit des sujets atteints de maladie chronique du foie, principalement au stade de cirrhose. La cirrhose est associée au CHC dans plus de 90 % des cas en Occident, et représente le facteur de risque majeur de la survenue de ce cancer. L'épidémiologie du CHC est donc étroitement liée à celles des causes principales de cirrhose: les infections chroniques par le VHC et le virus de l'hépatite B (VHB) et la consommation excessive d'alcool (3, 4). Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont montré que l'incidence annuelle du CHC était de l'ordre de 2 à 6 % chez les malades atteints de cirrhose virale ou alcoolique (21-32) (tableau 1). La cause de la cirrhose influence notablement l'importance du risque, mais ce n'est pas le seul facteur.

Fattovich et al. (33) ont estimé que l'incidence cumulée à 5 ans du CHC était de 30 % en cas de cirrhose virale C au Japon, de 17 % en cas de cirrhose virale C en Europe et aux Etats-Unis, de 15 % en cas de cirrhose virale B à Taiwan et Singapour, de 10 % en cas de cirrhose virale B en Europe et aux Etats-Unis, et de 8 % en cas de cirrhose alcoolique en l'absence d'infection par le VHB ou le VHC. Les différences géographiques d'incidence pour une même cause de cirrhose peuvent s'expliquer par l'âge de la contamination virale (plus jeune en Asie et en Afrique) qui détermine la durée d'évolution de la maladie chronique du foie, ou l'exposition à certains facteurs d'environnement comme l'aflatoxine en Afrique chez les sujets infectés par le VHB (33). L'association de plusieurs causes de cirrhose augmente le risque de CHC comme cela a été montré chez les sujets coinfectés par le VHB et le VHC (25) ou par le VHB et le VHD (34).

L'incidence de survenue du CHC est moins bien établie pour les autres causes de cirrhose, en grande partie du fait de leur faible prévalence (33). En cas de cirrhose due à l'hémochromatose génétique, le risque de CHC est élevé, estimé à 21 % à 5 ans (33), et ce cancer représente actuellement la cause principale de décès (35). Le risque est possiblement plus faible si la déplétion en fer a été correctement réalisée, mais persiste néanmoins (36, 37). En cas de cirrhose biliaire primitive, le risque cumulé à 5 ans serait de 4 % (33). En cas de stéato-hépatite non alcoolique (NASH), la survenue d'une cirrhose et d'un CHC a été décrite, mais l'incidence est encore difficile à évaluer (38, 39). En cas d'hépatite auto-immune, la survenue d'un CHC a été rapportée mais le risque paraît très faible (40). Par ailleurs, chez les sujets coinfectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'amélioration du pronostic de l'infection sous l'effet de la trithérapie anti-rétrovirale a permis l'émergence des complications hépatiques liées aux infections par le VHC et le VHB (41). Des cas de CHC ont été rapportés, l'âge de survenue paraissant plus jeune qu'en l'absence d'infection par le VIH (42), mais l'incidence exacte est encore imprécise.

Outre la cirrhose et les agents qui en sont responsables, d'autres facteurs de risque de survenue du CHC ont été identifiés. Il s'agit principalement de l'âge supérieur à 50-55 ans, du sexe masculin, du caractère évolué de la cirrhose (jugé par exemple sur l'existence de varices œsophagiennes ou d'une thrombopénie), et d'une concentration sérique élevée d'alpha-fœtoprotéine (AFP) (30, 43). La forte prédominance du sexe masculin est bien établie, même si les causes restent encore imprécises. De nouveaux facteurs de risque cliniques ont été identifiés récemment, comme l'obésité ou le diabète (44, 45). La combinaison de ces différents facteurs dans des scores cliniques et biologiques pourrait permettre d'identifier de façon simple des groupes de malades ayant des risques de survenue du CHC très différents (30, 43). Néanmoins, ces scores ne sont pas encore validés et surtout les conséquences pratiques sur les modalités du dépistage sont encore imprécises (13).

La survenue d'un CHC est possible chez les sujets atteints de maladie chronique du foie sans cirrhose, mais le risque paraît surtout important chez les sujets infectés par le VHB originaires d'Asie ou d'Afrique (3).

Méthodes de dépistage et périodicité

Le dépistage du CHC est habituellement fondé sur la réalisation périodique d'une échographie hépatique et d'un dosage sérique d'AFP (46).

L'échographie est l'examen de référence pour le dépistage. Elle n'a pas de morbidité propre, et l'acceptabilité de la répétition des examens par les malades est excellente. La sensibilité, caractéristique majeure d'un examen de dépistage, et la spécificité de l'échographie pour dépister le CHC sont satisfaisantes lorsqu'on l'utilise dans une population de malades atteints de cirrhose (46, 47). La sensibilité dépend de plusieurs facteurs, liés à l'appareillage et à l'expérience de l'opérateur, mais le plus important est la taille de la tumeur : la détection d'une tumeur de diamètre supérieur à 3 cm est possible dans plus de 90 % des cas, mais la sensibilité est inférieure pour les tumeurs de plus petite taille, le seuil de détection étant aux alentours de 1 cm de diamètre (48). De plus, la spécificité diminue rapidement avec la taille du nodule (46). Un nodule de 3 cm de diamètre dans un foie de cirrhose a une probabilité de plus de 90 % de correspondre à un CHC, mais cette probabilité est très inférieure pour un nodule de moins de 2 cm de diamètre (voir ci-dessous). La spécificité de l'échographie est accrue lorsqu'il existe des signes d'extension extra-tumorale, comme un envahissement portal, mais ceci témoigne en général de lésions peu accessibles à un traitement curatif. Enfin, la détection échographique est plus difficile lorsque la tumeur est infiltrante, mais ces formes sont rares (moins de 10 % des cas) et souvent inaccessibles au traitement.

Le dosage sérique de l'AFP est très utilisé en routine pour le dépistage du CHC (16) mais son intérêt clinique paraît limité (49, 50). Sa sensibilité est faible, car la prévalence d'une concentration sérique élevée d'AFP est directement corrélée à la masse tumorale : 80 % des cas de petit CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la concentration sérique de l'AFP (51-53). En pratique, le diagnostic de CHC n'est que rarement fait devant une augmentation de la concentration sérique de l'AFP en l'absence de lésion focale visible à l'échographie (23). De plus, la spécificité d'une concentration sérique d'AFP supérieure à la normale est médiocre. Une augmentation de la concentration sérique de l'AFP, habituellement modérée et souvent fluctuante, peut se rencontrer en l'absence de tumeur, notamment en cas d'hépatite chronique virale, ce qui pose le problème de la valeur seuil considérée comme évocatrice de CHC (50, 54, 55) : la concentration est habituellement inférieure à 400-500 ng/ml, mais, anecdotiquement, une concentration supérieure à 1000 ng/ml a été observée. La sensibilité et la spécificité de la concentration sérique d'AFP pour le dépistage du CHC dépendent donc du seuil considéré. Le seuil optimal permettant de combiner la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité serait de l'ordre de 15-20 ng/ml (50). Lorsque le seuil varie de 10-19 à 400 ng/ml, la sensibilité diminue de 45-100 % à 0-64 % selon les études (47). Par ailleurs, en cas d'augmentation de la concentration sérique de l'AFP sans anomalie focale à l'échographie, d'autres examens d'imagerie sont habituellement réalisés pour confirmer ou infirmer le diagnostic de CHC, situation génératrice de dépenses mais aussi d'inquiétude pour le malade (13).

Jusqu'à présent, les autres examens d'imagerie, notamment TDM spiralee ou IRM, très utiles pour la confirmation du diagnostic de CHC (voir ci-dessous), ont été peu ou pas utilisés pour le dépistage (47), surtout en raison de leur coût plus élevé et de leur disponibilité plus réduite que celle de l'échographie. Certains malades du fait de leur morphologie (obésité, interposition colique) sont difficilement explorables par échographie, ce qui représenterait une indication de la TDM (13).

D'autres marqueurs sériques pourraient être utiles (56). La fraction L3 glycosylée de l'AFP aurait une meilleure spécificité que la concentration sérique totale de l'AFP, mais cela reste à confirmer. La mesure de la décarboxyprothrombine (DCP) n'a pas été retenue pour le dépistage du CHC en raison de sa faible sensibilité, même si des tests plus sensibles doivent être évalués (57). L'intérêt des dosages sériques de glypican 3 (58), du récepteur soluble de l'interleukine 2 (59) et du *transforming growth factor* β (60) reste à évaluer.

La périodicité optimale de la réalisation des tests de dépistage du CHC n'est pas connue (12, 13). Il faut insister sur le fait que cette périodicité ne dépend pas du niveau de risque de survenue du CHC mais du temps de doublement de la taille de la tumeur (3). Le temps de doublement du CHC est mal connu et paraît très variable d'un sujet à l'autre, de quelques semaines à quelques mois, mais aussi en fonction du temps chez un même sujet, la tumeur pouvant alterner des phases de croissance et de stabilité (61, 62). La périodicité utilisée dans les études cliniques variait de 3 à 12 mois (tableau 1). Compte tenu du seuil de détection échographique proche de 1 cm de diamètre, des résultats médiocres des traitements curatifs en cas de tumeur de plus de 3 cm de diamètre, la périodicité la plus utilisée actuellement est semestrielle (12, 13). Néanmoins, cette recommandation reste empirique et les résultats des études prospectives en cours pourraient modifier cette attitude.

Procédure diagnostique

L'amélioration des performances de l'échographie permet maintenant de détecter des nodules de très petite taille (10 mm de diamètre, voir moins) lors de la surveillance échographique des malades atteints de cirrhose. Paradoxalement, cette amélioration a généré de nombreux problèmes diagnostiques. En particulier, les nodules de diamètre inférieur à 2 cm, de plus en plus souvent détectés par le dépistage, ne correspondraient pas à un CHC dans plus de 50 % des cas (63, 64). Il peut alors s'agir d'un macronodule de régénération, lésion bénigne pouvant évoluer vers le CHC, surtout lorsqu'il est dysplasique, mais aussi susceptibles de disparaître spontanément (65). D'autres anomalies bénignes sont également possibles, par exemple un angiome ou une répartition irrégulière de la stéatose (stéatose focale ou, au contraire, zone dépourvue de stéatose dans un foie globalement stéatosique) (66, 67). Il faut enfin rappeler que d'autres tumeurs malignes peuvent survenir dans un foie de cirrhose, comme un cholangiocarcinome (68) ou un lymphome primitif du foie en cas de cirrhose virale C (48).

De ce fait, toute lésion focale détectée à l'échographie dans un foie de cirrhose nécessite la réalisation d'une procédure diagnostique avant de conclure qu'il s'agit d'un CHC. Il faut souligner que même les

images hyperéchogènes de moins de 3 cm de diamètre (qui correspondent habituellement à des angiomes dans un foie normal) pourraient être un CHC dans 50 % des cas en cas de cirrhose (69).

Le diagnostic de CHC est alors fondé sur la réalisation d'un ou plusieurs examens d'imagerie comportant l'injection d'un produit de contraste vasculaire (TDM, IRM, échographie de contraste), la mesure de la concentration sérique d'AFP (qui possède une valeur importante pour le diagnostic, alors qu'elle n'en a que peu pour le dépistage), et éventuellement la biopsie de la lésion focale guidée par l'imagerie (70). Cette procédure diagnostique a fait l'objet de recommandations lors de la conférence internationale de Barcelone en 2000 (2), réactualisées en 2005. En cas de cirrhose, le diagnostic de CHC peut être établi de façon probabiliste (sans histologie) lorsque la lésion nodulaire mesure plus de 2 cm de diamètre et qu'il existe une hypervascularisation artérielle précoce sur deux examens d'imagerie, ou bien un seul examen d'imagerie associé à une concentration sérique d'AFP supérieure à 400 ng/ml. Lorsque le nodule mesure entre 1 et 2 cm de diamètre, l'imagerie est souvent non typique. De plus, certaines petites lésions hypervasculaires du foie de cirrhose correspondent à des anomalies vasculaires susceptibles de se modifier ou de disparaître lors des examens ultérieurs (71). Il est alors recommandé de faire une biopsie du nodule guidée par l'imagerie afin d'obtenir la preuve histologique du cancer. Lorsque le nodule mesure moins de 1 cm de diamètre, les méthodes diagnostiques sont souvent prises en défaut et il est recommandé de réaliser à nouveau ces examens 2 ou 3 mois plus tard : la constatation d'une augmentation de taille du nodule ou de la concentration sérique d'AFP permet d'établir le diagnostic de CHC avec une bonne valeur prédictive. Ces propositions, fondées sur un consensus d'experts, sont en cours de validation (64, 72).

Il faut également souligner que l'apparition d'un nodule dans un foie de cirrhose au cours de la surveillance échographique correspond presque toujours à un CHC (48). Ceci renforce l'importance de réaliser un examen échographique initial d'excellente qualité lors du diagnostic de la cirrhose, permettant d'affirmer l'absence de lésion focale et de servir de référence pour la surveillance.

Résultats des études cliniques

L'objectif du dépistage du CHC est, *in fine*, l'amélioration de la survie des malades. Il n'est pas possible actuellement d'affirmer que cet objectif est atteint. La raison principale tient à l'absence quasi complète d'essai randomisé comparant le devenir d'une population soumise au dépistage du CHC à une population non dépistée. Un seul essai randomisé a été réalisé en Chine chez plus de 18 000 malades atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose virale B (73). Le dépistage du CHC associant échographie et dosage sérique de l'AFP tous les 6 mois a été comparé à l'absence de dépistage. La mortalité était significativement diminuée (de 37 %) dans le groupe soumis au dépistage, mais de nombreux biais limitaient la portée de cette conclusion. La perspective d'une nouvelle étude randomisée qui comparerait la survie de malades soumis ou non à un dépistage paraît aujourd'hui peu envisageable, le dépistage du CHC étant déjà largement réalisé en pratique et du fait des problèmes d'ordre éthique qui seraient soulevés par une telle étude (13).

L'évaluation de l'intérêt clinique du dépistage est donc principalement fondée sur les résultats d'études de cohortes de malades atteints de cirrhose (tableau 1). Les premières études réalisées entre 1985 et 1996 ont montré des résultats variables. En Asie, notamment au Japon (21, 22), le nombre de CHC dépistés était élevé, la proportion de petits CHC dépassait 50 %, et 40 % environ des malades dépistés étaient traités par résection chirurgicale. En revanche, les résultats observés dans les séries occidentales étaient beaucoup plus décevants, avec une proportion moindre de petits CHC dépistés et de malades éligibles pour un traitement chirurgical (23). Par contre, les études publiées à partir de l'année 2000 (27, 28, 30-32), toutes réalisées en Europe, ont montré des résultats qui se rapprochaient de ceux des séries asiatiques, un tiers environ des tumeurs décelées étant accessibles à un traitement à visée curative, soit deux fois plus que dans les études précédentes (23). L'étude (non randomisée) de l'*Italian Liver Cancer Group* (74) a comparé 215 malades atteints de CHC dépistés tous les 6 mois par échographie et dosage sérique d'AFP, 155 malades atteints de CHC dépistés annuellement par les mêmes examens, et 227 malades atteints de CHC découverts incidemment : les tumeurs dépistées semestriellement étaient plus petites que celles dépistées annuellement, les traitements à visée curative étaient proposés aussi souvent dans les deux premiers groupes, la survie était équivalente dans les deux premiers groupes mais meilleure que celle des malades chez lesquels la tumeur était découverte incidemment. Il faut encore souligner

cependant que l'amélioration de la survie observée dans les études comparant les malades dépistés et non dépistés (31, 74-76) ne constitue pas une preuve de l'intérêt clinique du dépistage, plusieurs biais importants pouvant entraver l'interprétation des résultats. En particulier, l'augmentation de survie peut correspondre uniquement à la détection plus précoce de la tumeur (lead time bias) (3, 13).

Néanmoins, il paraît clair que la généralisation progressive du dépistage a profondément modifié les caractéristiques du CHC au moment du diagnostic. Par exemple, au Japon, la proportion de petits CHC de moins de 2 cm de diamètre est passée de 4,6% pendant la période 1976-1985 à 33,1% pendant la période 1996-2000 (77). La plus grande efficacité du dépistage observée dans les études récentes résulte probablement aussi de la conjonction d'une proportion croissante de malades atteints de cirrhose virale C (plus observants et moins souvent atteints d'affections extra-hépatiques que les malades alcooliques) et des progrès thérapeutiques réalisés en matière de prise en charge du CHC. Dans les premières études, le seul traitement à visée curative était la résection (dont l'applicabilité était réduite même en cas de petit CHC) (23), alors que la transplantation et les traitements percutanés se sont ajoutés dans les études les plus récentes (15).

Plusieurs études ont étudié le rapport coût-efficacité du dépistage du CHC. La première étude (78), portant sur une cohorte fictive de malades atteints de cirrhose compensée dépistés tous les 6 mois, aboutissait à un bénéfice de survie faible pour un coût prohibitif mais, dans cette étude d'analyse décisionnelle publiée en 1996, le traitement de référence était restreint à la résection chirurgicale. Une étude fondée sur une cohorte rétrospective (32) concluait également à un coût trop élevé du dépistage au regard du gain de survie. Cependant, des études plus récentes d'analyse décisionnelle (79-82), prenant notamment en compte le développement des méthodes thérapeutiques curatives comme la transplantation et comparant différentes stratégies de dépistage, ont suggéré au contraire que la procédure possédait probablement un rapport coût-efficacité satisfaisant, comparable à celui d'autres procédures médicales dont l'intérêt clinique est admis (3, 13).

Tableau 1. Principales études de dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans des cohortes de malades non sélectionnés atteints de cirrhose.

Premier auteur (référence)	Année	Pays	Malades (n)	Principale cause de cirrhose	Classe A de Child-Pugh (%)	Périodicité de l'échographie (mois)	Incidence annuelle du CHC (%)	CHC unique ≤ 3 cm (%)	Traitement à visée curative (%)
Kobayashi (21)	1985	Japon	95	Virus	NP	3	2,1	62,5	40
Oka (22)	1990	Japon	140	Virus	43	3	6,5	70	37,5
Colombo (24)	1991	Italie	417	Virus	86	12	2,3	31	14
Pateron (23)	1994	France	118	Alcool	64	6	5,8	21	14
Cottone (26)	1994	Italie	147	Virus	100	6	3,8	53	33
Zoli (29)	1996	Italie	164	Virus	72	3-6	6,2	73	21
Henrion (28)	2000	Belgique	141	Alcool	69	6	2,4	100*	100
Bolondi (32)	2001	Italie	313	Virus	63	6	4,1	59	39
Velazquez (30)	2003	Espagne	463	Alcool	72	3-6	2,9	47 **	53
Henrion (27)	2003	Belgique	293	Alcool	63	6	2	82	82
Sangiovanni (31)	2004	Italie	417	Virus	69	12	3,4	NP	34
Benvegna (25)	2004	Italie	312	Virus	100	6	2,8 ***	NP	NP

NP: non précisé.

* diamètre du nodule ≤ 4 cm.

** diamètre du nodule ≤ 5 cm.

*** moyenne sur une période de 10 ans.

Recommandations et perspectives

Malgré les incertitudes qui persistent (et vont persister) concernant son intérêt clinique, le dépistage du CHC est actuellement largement réalisé en pratique quotidienne (16, 17) mais aussi clairement recommandé dans la plupart des conférences ou textes de synthèse récents (2, 3, 12, 13, 83, 84). Il faut

également souligner l'apport considérable des études de dépistage à la connaissance actuelle de l'histoire naturelle de la cirrhose et aux mécanismes de développement du cancer.

Malgré les incertitudes qui persistent également concernant ses modalités pratiques, plusieurs recommandations peuvent être faites (3, 12, 13) :

1. Le dépistage du CHC doit être mis en œuvre chez tous les malades atteints de cirrhose, facteur de risque majeur de survenue du CHC. Cette recommandation s'applique clairement aux malades atteints de cirrhose d'origine virale B et C, d'origine alcoolique ou hémochromatosique, et très probablement en cas de NASH et de cirrhose biliaire primitive. Ceci concerne aussi probablement les sujets atteints de cirrhose coinfectés par le VIH dont la maladie est stabilisée par le traitement anti-rétroviral. Ceci souligne l'importance d'établir de façon formelle le diagnostic de cirrhose, aujourd'hui par l'histologie, probablement aussi de manière non invasive dans un futur proche. Il n'est pas possible de recommander un âge de début du dépistage ou une adaptation de ses modalités en fonction de l'existence ou non de facteurs de risque, ceux-ci n'étant pas actuellement validés (33).
2. Les malades doivent avoir une cirrhose compensée (dans le cas contraire, le traitement de la cirrhose décompensée est prioritaire) et une absence de contre-indication aux traitements curatifs du CHC. Les contre-indications sont très variables en fonction des traitements (importantes pour la transplantation, moins pour la résection, beaucoup moins pour les méthodes percutanées) et susceptibles de se modifier en fonction de l'évolution future des méthodes thérapeutiques curatives.
3. En l'absence de cirrhose chez les sujets ayant une hépatite chronique C ou une maladie alcoolique du foie, le risque est considéré comme trop faible pour nécessiter la mise en œuvre du dépistage. Néanmoins, ceci pose le problème d'une réévaluation régulière de l'état hépatique du malade dans le but de débiter le dépistage du CHC s'il parvient au stade de cirrhose. Par contre, le dépistage doit probablement être mis en œuvre chez les malades atteints d'hépatite chronique B sans cirrhose originaires d'Asie ou d'Afrique, l'âge de début se situant possiblement aux alentours de 35-40 ans (3).
4. L'échographie est l'élément majeur du dépistage, alors que le dosage sérique de l'AFP 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 le plus souvent recommandée. Les résultats d'une étude multicentrique française en cours comparant deux périodicités de surveillance échographique et l'intérêt du dosage de l'AFP permettront peut-être de modifier ces recommandations.
5. La mise en évidence d'une lésion focale de petite taille dans un foie de cirrhose nécessite de mettre en œuvre une procédure de confirmation du diagnostic de CHC. L'interprétation des examens diagnostiques réalisés est souvent délicate. Elle doit se faire dans le cadre d'une structure multidisciplinaire incluant hépatologue, radiologue, anatomo-pathologiste... mais aussi chirurgien hépatique dans la mesure où la discussion diagnostique est souvent couplée à la discussion thérapeutique.

Dans un futur proche, de nombreux points doivent faire l'objet de travaux de recherche clinique et fondamentale, au mieux dans le cadre d'études prospectives, randomisées ou de cohorte. On peut citer la validation et l'identification de nouveaux facteurs prédictifs de la survenue du CHC (qui pourrait permettre de moduler les modalités du dépistage), l'influence des traitements antiviraux sur l'incidence du CHC (qui pourrait être nettement réduite en cas d'efficacité du traitement) (85), et l'intérêt des méthodes de diagnostic non invasif de la cirrhose dans la surveillance des sujets atteints de maladie chronique du foie sans cirrhose (afin de déterminer le moment de début du dépistage).

RÉFÉRENCES

1. Adams PC, Arthur MJ, Boyer TD, DeLeve LD, Di Bisceglie AM, Hall M, Levin TR, et al. Screening in liver disease: report of an AASLD clinical workshop. *Hepatology* 2004;39:1204-1212.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005;25:143-154.
4. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:3-23.
5. El-Serag H, Mason A. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
6. El-Serag H, Davila J, Petersen N, McGlynn K. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-823.
7. De Vos-Irvine HD, Goldberg D, Hole DJ, McMenamin J. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998;351:215-216.
8. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998;351:214-215.
9. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997;350:1142-1143.
10. Trinchet JC, Beaugrand M. [Increased incidence of hepatocellular carcinoma in western countries: the reasons and the consequences]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1286-1288.
11. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127:1372-1380.
12. Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S104-107.
13. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:101-118.
14. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.
15. Beaugrand M, N'Kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:201-211.
16. Ganne-Carrié N, Chevret S, Barbare J, Chaffaud C, Grando V, Vogt A, Beaugrand M, et al. Dépistage et traitement précoce du carcinome hépatocellulaire en France. Résultats d'une enquête nationale. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:570-577.
17. Chalasani N, Said A, Ness R, Hoen H, Lumeng L. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States. Results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2224-2229.
18. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
19. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, Bru C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
20. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
21. Kobayashi K, Sugimoto T, Makino H, Kumagai M, Unoura M, Tanka N, Kato Y, et al. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1985;5:1100-1105.
22. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kuroki T, Mizoguchi Y, Kobayashi K. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-687.

23. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65-71.
24. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680.
25. Benvegnu L, Gios M, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis : a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-749.
26. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, Virdone R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *J Hepatol* 1994;21:1029-1034.
27. Henrion J, Libon E, De Maeght S, Deltenre P, Schapira M, Ghilain J, Maisin J, et al. Dépistage du carcinome hépatocellulaire dans une cohorte de malades porteurs d'une cirrhose d'origine principalement alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:534-539.
28. Henrion J, Libon E, De Maeght S, Schapira M, Ghilain J, Maisin J, Heller F. Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:5-9.
29. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-985.
30. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, Linares A, Perez R, Sotorrios NG, Martinez I, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520-527.
31. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
32. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.
33. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
34. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.
35. Deugnier Y, Guyader D, Crantock L, Lopez J, Turlin B, Yaouanq J, Jouanolle H, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228-234.
36. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron- related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-651.
37. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S79-86.
38. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, Hall P, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-427.
39. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, Giral P, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-1493.
40. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1944-1948.
41. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004;4:437-444.
42. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-183.
43. Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, Deny P, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112-1118.

44. N'Konkthou G, Tin Tin Htar M, Paerisès J, Costentin L, Ganne N, Grando V, Trinchet J, et al. Impact of overweight, diabetes mellitus and tobacco smoking on the incidence of HCC in patients with alcohol and viral C cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:279A.
45. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533-539.
46. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S108-112.
47. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, ElKamary SS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A systematic review. *Hepatology* 2002;36:S84-S92.
48. Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, Vigliotti ML, Andriulli A, Siena DA, Attino V, et al. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:397-405.
49. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-605.
50. Trevisani F, DIntino PE, MorselliLabate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-575.
51. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86:1404-1409.
52. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989;64:1700-1707.
53. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, Kosuge T. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma. Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001;34:707-713.
54. Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in Hepatology. *Hepatology* 1990;12:1420-1432.
55. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:46-50.
56. Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:91-99.
57. Ikoma J, Kaito M, Ishihara T, Nakagawa N, Kamei A, Fujita N, Iwasa M, et al. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma using a sensitive assay for serum des-gamma-carboxy prothrombin: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 2002;49:235-238.
58. Capurro M, Wanless I, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.
59. Izzo F, Cremona F, Delrio P, Leonardi E, Castello G, Pignata S, Daniele B, et al. Soluble interleukin-2 receptor levels in hepatocellular cancer: A more sensitive marker than alpha-fetoprotein. *Ann Surg Oncology* 1999;6:178-185.
60. Song BC, Chung YH, Kim JA, Choi WB, Suh DD, Pyo SI, Shin JW, et al. Transforming growth factor-beta1 as a useful serologic marker of small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:175-180.
61. Sheu J, Sung J, Chen D, Yang P, Lai M, Lee C, Hsu H, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-266.
62. Kubota K, Ina H, Okada Y, Irie T. Growth rate of primary single hepatocellular carcinoma: determining optimal screening interval with contrast enhanced computed tomography. *Dig Dis Sci* 2003;48:581-586.
63. Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or chronic hepatitis: Evaluation of small (≤ 2 -cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-555.
64. Sherman M. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:14-16.
65. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani A, Croce A, Stroffolini T, Oldani S, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208-214.

66. Horigome H, Nomura T, Saso K, Itoh M, Joh T, Ohara H. Limitations of imaging diagnosis for small hepatocellular carcinoma: comparison with histological findings. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:559-565.
67. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, Murakami T, Kim T, Kato M, Yokoyama R, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdom Imaging* 1999;24:47-55.
68. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Arase Y, et al. Incidence of primary cholangiocarcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 2000;88:2471-2477.
69. Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F, Siena DA, Sperandeo M, Andriulli A, Bisceglia M. Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 2001;220:337-342.
70. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-132.
71. Kamura T, Kimura M, Sakai K, Ichida T, Seki H, Yamamoto S, Ozaki T. Small hypervascular hepatocellular carcinoma versus hypervascular pseudolesions: differential diagnosis on MRI. *Abdom Imaging* 2002;27:315-324.
72. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, Venturi AM, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
73. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004.
74. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M, Grazi G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744.
75. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, Lam SK, Ooi CGC, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330-335.
76. Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Del Poggio P, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470-1476.
77. Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Hayashi K, et al. Changes in the characteristics and survival rate of hepatocellular carcinoma from 1976 to 2000: analysis of 1365 patients in a single institution in Japan. *Cancer* 2004;100:2415-2421.
78. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am. J. Med.* 1996;101:422-434.
79. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:679-690.
80. Saab S, Ly D, Nieto J, Kanwal F, Lu D, Raman S, Amado R, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: a decision analytic model. *Liver Transpl* 2003;9:672-681.
81. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1159-1172.
82. Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:75-84.
83. Henrion J. Surveillance for hepatocellular carcinoma ... a hotly debated issue. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:255-263.
84. Hoofnagle J. Hepatocellular carcinoma : summary and recommendations. *Gastroenterology* 2004;127:S319-S323.
85. Colombo M, Donato MF. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:155-161.