

Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Dosage de l'alpha-fœtoprotéine

Nasrah Nur^a, médecin diplômée; Dr méd. Florent Artru^b; Dr méd. Olivier Boulat^c, FAMH;
Dr méd. David Gachoud^a

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service de gastro-entérologie et d'hépatologie;
^c Service de chimie clinique

Description du cas

Dans votre consultation de médecine générale, vous recevez – comme nouveau cas – un patient de 53 ans, connu pour une obésité (indice de masse corporelle 31 kg/m²), un diabète de type II non insulino-requérant, une consommation excessive d'alcool et une cirrhose hépatique d'origine mixte documentée il y a deux ans par biopsie. Il est actuellement traité par metformine 850 mg/jour, spironolactone 100 mg/jour et duphalac 20 ml/jour. Le patient a réduit sa consommation d'alcool à 14 unités/semaine depuis le diagnostic de cirrhose. La cirrhose est actuellement compensée et correspond à un stade CHILD B7.

En l'absence de bilan récent, vous optez pour un dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC). Ainsi, vous demandez une échographie hépatique qui révèle un foie de 13,3 cm sur la ligne médio-claviculaire, aux contours irréguliers, d'échostructure hétérogène et granité en lien avec la cirrhose hépatique connue, sans lésion focale identifiée.

Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) s'élève à 18 ng/ml (14,9 kUI/l) pour une valeur seuil inférieure à 10 ng/ml (8,3 kUI/l), sans disponibilité d'une valeur antérieure (facteur de conversion 1ng/ml = 0,83 kUI/l).

Question: Quelle est votre attitude?

- Vous adressez le patient pour une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique car l'élévation constatée de l'AFP est compatible avec un CHC non-visible à l'échographie.
- Vous redosez l'AFP dans 6 mois car l'élévation du taux sanguin est simplement expliquée par la cirrhose.
- Vous redosez l'AFP dans 3 mois pour ne pas méconnaître un CHC débutant.
- Vous recherchez une cause extra-hépatique d'élévation de l'AFP (recherche d'une tumeur germinale).

Réponse:

La réponse correcte est a.

Discussion

L'AFP est une glycoprotéine normalement produite durant la grossesse par le foie foetal et le sac amniotique.

Elle est l'équivalent foetal de l'albumine sérique [1]. Au-delà de la vie foetale, de nombreux tissus peuvent regagner la capacité de produire cette protéine, le plus souvent suite à une transformation maligne. L'AFP est classiquement sécrétée par les cellules tumorales du CHC [1]. Néanmoins, les valeurs ne corrélient pas bien avec la taille ou l'invasion vasculaire. Sa concentration sera plus élevée pour un CHC peu différencié et est de fait souvent associée au pronostic de la maladie. Par ailleurs, certains CHC ne sécrètent pas l'AFP [1]. Enfin, il arrive que l'AFP puisse s'élever en cas d'hépatopathies aiguës ou chroniques, sans CHC. Ceci s'observe lors d'hépatites virales ou de cirrhose, reflétant alors une activité inflammatoire nécrotique [2].

Il existe en outre des causes extra-hépatiques d'élévation de l'AFP. Le tableau 1 résume les causes d'élévation de l'AFP.

Rationnel pour le dépistage du CHC dans le contexte d'une cirrhose

Les cancers primitifs du foie, dont 90% sont des CHC, sont le 5^{ème} cancer le plus fréquent et le 2^{ème} en termes de mortalité dans le monde [2]. En Suisse, on note plus de 700 décès par an («National Institute for Cancer Epidemiology and Registration» [NICER]). L'incidence du CHC augmente en Europe et dans le monde en raison de l'émergence croissante de l'hépatite C chronique, de l'hépatite B et de la stéato-hépatite non-alcoolique [2, 3]. Toute forme de cirrhose peut mener à un CHC, mais le risque est plus élevé lors d'hépatites virales chroniques. Un tiers des personnes cirrhotiques développent un CHC durant leur vie et l'incidence annuelle se situe entre 1 et 8% [2, 3].

Or, seulement 40% des cas de CHC sont diagnostiqués à un stade précoce par manque de dépistage. En effet, moins de 20% des personnes à risque bénéficient d'un programme de dépistage car, entre autres, la maladie hépatique est découverte en même temps que le CHC chez 40% d'entre elles. Cela étant, la raison principale reste l'absence de dépistage par les médecins. Le dépistage permet pourtant la détection des lésions précoces de CHC, une augmentation du taux de traitements curatifs et une amélioration de la survie globale [3]. Le dépistage du CHC est de fait recommandé chez tous les



Nasrah Nur

Tableau 1: Causes de l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) au-delà de la vie fœtale.

Causes tumorales	Carcinome hépatocellulaire
	Cholangiocarcinome intrahépatique
	Tumeurs germinales non-séminomateuses
	Tumeurs gastriques
Causes non-tumorales	Hépatopathies aiguës ou chroniques:
	- hépatites virales
	- cirrhose
	Non-hépatiques:
	- colite
- ataxia telangiectasia	

personnes cirrhotiques. Le sens du dépistage des ceux avec une cirrhose avancée (Child C) réside soit dans un projet de transplantation, soit dans celui de recompenser la maladie hépatique afin de pouvoir proposer un traitement efficace du CHC.

Dans 80% des cas de CHC, il y a une cirrhose préexistante. Il faut cependant noter qu'un CHC peut survenir sur un foie non cirrhotique en particulier en contexte d'hépatites virales chroniques, d'hémochromatose et de stéato-hépatite non alcoolique. La surveillance est ainsi recommandée en cas d'hépatite B chronique et d'hépatite C chronique avec fibrose de stade Metavir \geq F3 [2]. Le bénéfice de la surveillance est discuté dans le cadre des autres hépatopathies chroniques citées.

Rationnel pour le dosage de l'AFP dans le dépistage du CHC

Le but du dépistage est de déceler une maladie subclinique afin d'envisager un traitement précoce. Si un dépistage se répète à intervalle régulier, il s'agit d'une surveillance. La «Swiss Association for the Study of the Liver» (SASL), ainsi que les sociétés d'hépatologie européenne (EASL) et américaine (AASLD) préconisent un

suivi régulier par ultrason (US) aux 6 mois de la patiente à risque de CHC [2–4]. En soi, le suivi par US seul permet de dépister les CHC à n'importe quel stade avec une sensibilité de 84% [5]. En revanche, la sensibilité tombe à 47% pour les stades précoces [5].

Quant au rôle de l'AFP dans le dépistage, les valeurs seuil utilisées se situent entre 10 et 20 ng/ml (8,3 et 16,6 kUI/l), selon les études [3, 6]. Le dosage combiné à l'US augmente la sensibilité à 63% pour les CHC précoces et 97% pour tout stade [5]. Sur un collectif de 150 personnes à risque diagnostiquées de CHC grâce à une surveillance combinée, l'AFP s'est révélée décisive dans 15% des cas [7]. Néanmoins, l'association US-AFP fait baisser la spécificité de la surveillance à 84%, contre 92% pour l'US seul [5]. Pour une valeur seuil de 20 ng/ml (16,6 kUI/l) et une prévalence de 5% de CHC, une élévation de l'AFP a une valeur prédictive positive avoisinant les 25% [3]. Ainsi, la EASL n'émet pas la recommandation d'inclure le dosage de l'AFP dans le dépistage. En effet, l'identification de CHC non-diagnostiqués à l'US est contrebalancée par la majoration importante des faux positifs (voir comme exemple le tab. 2 [7]). Les experts de la AASLD estiment, de leur côté, que la survie globale est améliorée par les programmes de surveillance, dont bon nombre associent l'AFP à l'US. Les recommandations américaines laissent donc la possibilité d'associer le dosage de l'AFP à l'US. La SASL laisse également la possibilité d'associer l'AFP à l'US, tout en rappelant qu'une surveillance par l'AFP uniquement est insuffisante [4].

Des études récentes montrent que l'interprétation des changements longitudinaux du taux d'AFP dans le temps améliore la sensibilité et la spécificité de l'AFP [3, 6, 8]. Grâce à une utilisation dynamique de l'AFP, la sensibilité de celle-ci peut s'élever à 80% avec une valeur prédictive négative de 99% pour une prévalence de cancer de 3–5%. Ainsi, une valeur de l'AFP \leq 10 ng/ml (8,3 kUI/l) qui, si elle est mesurée dans un même laboratoire et par la même méthode de mesure, présente une légère augmentation durant le suivi (i.e. +1 ng/ml en 6 mois) doit faire suspecter un CHC car la variabilité analytique de la mesure est faible. Ce concept peut faire changer l'opinion générale que beaucoup de CHC ne produisent pas d'AFP [6].

Considérant l'utilisation de l'US, il faut relever que 20% des US sont inadéquats pour la détection du CHC. En effet, l'US présente des limitations chez les personnes qui sont obèses, qui ont une échostructure hépatique très grossière voire très nodulaire, ou encore qui souffrent de stéato-hépatite non-alcoolique. Dans ces cas de figure, il est important d'évaluer la place d'autres techniques d'imagerie, comme l'IRM ou le CT-scanner hépatique à 4 phases [3].

Tableau 2: Résultats du dépistage de carcinome hépatocellulaire (CHC) par la combinaison ultrason (US) et alpha-fœtoprotéine (AFP) (tiré et adapté de [7]: Lersritwimanmaen P, Nimanong S. Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-feto-protein in Real-world Practice. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2018;8(1):83–7. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1268. Copyright © 2018; Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/]).

US	AFP	CHC présent N (%)	CHC absent N (%)
US positif	AFP positif*	31 (20,6)	11 (3,6)
US positif	AFP négatif	91 (60,6)	220 (72,8)
US négatif	AFP positif*	23 (15,3)	17 (5,6)
US négatif	AFP négatif	5 (3,3)	54 (17,9)
	Total	150	302

*AFP positif si $>$ 24 ng/ml (20 kUI/l).

Le tarif de l'AFP est de 19.30 CHF selon la liste des analyses de l'Office fédérale de la santé suisse (OFSP).

Réponse à la question d'introduction

Dans notre vignette, nous avons adressé le patient pour une IRM hépatique car l'AFP s'élevait à 18 ng/ml (14,9 kUI/l), soit en dessus de la valeur seuil de 10, que le dernier bilan datait de 2 ans et que l'US est moins performant chez une personne obèse. Dans ce contexte, nous ne pouvions pas retarder les examens au contrôle suivant, à 6 mois, ni même, par ailleurs, à 3 mois, en raison de la vitesse de progression du CHC. Rechercher une cause extra-hépatique à l'élévation de l'AFP n'a pas

de sens chez ce patient. En effet, il faut interpréter l'AFP dans un contexte clinique, chez ce patient qui est à haut risque de CHC. Le diagnostic de CHC s'est malheureusement confirmé avec la réalisation de l'IRM.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39:2214–29.
- 2 Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236.
- 3 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723–50.
- 4 Goossens N, Toso C, Heim MH. Management of hepatocellular carcinoma: SASL expert opinion statement. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20296.
- 5 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706–18.
- 6 Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of α -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer.* 2015;112:69–76.
- 7 Lersritwimanmaen P, Nimanong S. Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-fetoprotein in Real-world Practice. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018;8(1):83–7.
- 8 Tayob N, Lok ASF, Do KA, Feng Z. Improved Detection of Hepatocellular Carcinoma by Using a Longitudinal Alpha-Fetoprotein Screening Algorithm. *Am J Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):469–75.e2.

Correspondance:
Nasrah Nur
Cabinet médical du
Mont-Blanc
20, rue du Mont-Blanc
CH-1201 Genève
nasrah.nur[at]amge.ch

Messages principaux

- Tout médecin généraliste suivant une personne cirrhotique dans sa consultation doit considérer le risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). En plus, selon le profil de la personne malade, une surveillance active du CHC doit être mise en place en vue d'une détection précoce et en raison du bénéfice sur la survie d'une telle approche.
- La surveillance du CHC comporte en principe une imagerie par ultrason (US) aux 6 mois, dont la qualité doit être adéquate.
- Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) est un complément utile à l'US pour améliorer la sensibilité de la surveillance, avec un risque de moindre spécificité. Cependant, l'AFP ne doit pas être employée seule dans la surveillance.