



## Étude préliminaire épidémiologique-clinique des carcinomes hépatocellulaires observés au Centre Hospitalier Universitaire Tambohobe, Fianarantsoa

### *Preliminary epidemiological study of hepatocellular carcinomas observed at University Hospital Center Tambohobe, Fianarantsoa*

M. Ranaivomanana (1)\*, A. Rakotovo (2), R. Fanantenantsoa (2),  
D. Randrianiana (1), H.S. Razafimahefa (3), F. Rafaramino (4)

- (1) Service Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Tambohobe Fianarantsoa, Faculté de Médecine de Fianarantsoa
- (2) Service Chirurgie viscérale, Centre Hospitalier Universitaire Tambohobe Fianarantsoa, Faculté de Médecine de Fianarantsoa
- (3) Service de Gastro-entérologie et Médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire de Fianarantsoa, Faculté de Médecine de Fianarantsoa
- (4) Service Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Faculté de Médecine d'Antananarivo

#### Résumé

**Introduction.** Le carcinome hépatocellulaire est le cancer le plus fréquent du foie chez l'adulte. Il fait souvent suite à la cirrhose causée par l'hépatite virale B et C. Sa prise en charge est difficile notamment en Afrique Sub-saharienne. Notre objectif est de décrire l'aspect épidémiologique des carcinomes hépatocellulaires observés au Centre Hospitalier Universitaire Tambohobe Fianarantsoa.

**Patients et méthodes.** C'est une étude rétrospective descriptive de janvier 2015 à mai 2017, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire Tambohobe, Fianarantsoa incluant tous les patients de plus de 15 ans avec un diagnostic de carcinome hépatocellulaire.

**Résultats.** Six patients ont été recensés avec un sex-ratio de 2 et un âge moyen au diagnostic de 49 ans. Tous les patients avaient une sérologie de l'hépatite virale B et C négative, 1 patient avait une notion d'alcoolisme chronique et 1 patient consommait souvent de l'arachide. Chez 5 patients, la sérologie bilharzienne était positive. La douleur abdominale était la circonstance de découverte chez tous les patients.

**Conclusion.** La présence de bilharziose était notée chez nos patients présentant un carcinome hépatocellulaire ; des causes non virales de carcinome hépatique nécessiteraient plus d'investigations dans notre région.

**Mots-clés :** carcinome hépatocellulaire, bilharziose, Madagascar

#### Abstract

**Introduction.** Hepatocellular carcinoma is the most common cancer of the liver in adults. Often, it follows a cirrhosis caused by viral hepatitis B and C. Its management is difficult especially in sub-Saharan Africa. Our aim is to describe the epidemiological aspect of hepatocellular carcinomas at the University Hospital of Tambohobe, Fianarantsoa.

**Patients and methods.** It is a retrospective descriptive study from January 2015 to May 2017 at the University Hospital of Tambohobe, Fianarantsoa. It included all patients over 15 years old with a diagnosis of hepatocellular carcinoma.

**Results.** Six patients were included. The sex ratio was 2 and the mean age at diagnosis was 49 years-old. All patients had serologic hepatitis B and C negative, one patient had a chronic alcoholism and one patient had consumed frequently groundnut. In 5 patients, serology of Schistosomiasis was positive. Abdominal pain was present for all patients.

**Conclusion.** During our study, the presence of Schistosomiasis was noticed frequently in patients with hepatocellular carcinoma; non-viral causes of hepatic carcinoma would require more investigation in our region.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, schistosomiasis, Madagascar

## Introduction

Le cancer primitif du foie représente le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent et la 2<sup>ème</sup> cause de décès par cancer au monde : 782 500 nouveaux-cas et 745 500 décès [1]. Dans 83% des cas, le cancer hépatique survient dans les pays en voie de développement [1,2]. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers hépatiques [2]. Les cirrhoses dues à l'hépatite virale B et C en sont les principales causes [2]. Les zones de haute incidence se trouvent en Asie de l'Est et en Afrique sub-Saharienne où le CHC est lié à

l'infection par VHB et l'exposition à l'aflatoxine ; les zones intermédiaires se trouvent au Sud de l'Europe. Les zones à faible incidence se trouvent au Nord de l'Europe, en Océanie, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud où le CHC est dû au VHC et à la consommation d'alcool [2,3]. Les autres facteurs de risque sont la maladie de Wilson et le déficit en alpha-1-antitrypsine [4]. A Fianarantsoa, aucune étude portant sur les CHC n'a été décrite. Notre objectif est de décrire les aspects épidémiologiques des CHC au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Tambohobe, Fianarantsoa.

## Méthodologie

Nous avons effectué une étude rétrospective descriptive de janvier 2015 à mai 2017 au service de médecine interne, au service de chirurgie viscérale et au service d'oncologie du CHU Tambohobe, Fianarantsoa, Madagascar. Il s'agit d'une étude incluant tous les dossiers des patients de plus de 15 ans avec le diagnostic de carcinome hépato-cellulaire selon les critères de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) : un foie cirrhotique avec un nodule hépatique de plus de 1 cm présentant une hypervascularisation et un lavage au temps portal au cours d'un scanner ou d'une IRM ou d'une échographie de contraste [5]. Nous avons aussi inclus tout patient avec un foie cirrhotique associé à un nodule hépatique et à une élévation de l'alpha-foeto-protéine (AFP) sérique à plus de 500 ng/ml ou tout patient ayant un examen histologique de carcinome hépato-cellulaire. Les critères de la cirrhose étaient établis sur les critères clinico-biologiques et échographiques. Les tests non invasifs n'étant pas disponibles, ces critères clinico-biologiques étaient la présence d'ascite, d'insuffisance hépato-

cellulaire, le taux de la transaminasémie. Les critères échographiques étaient la présence d'un foie dysmorphique et nodulaire. Nous avons exclu tout CHC dont le dossier était incomplet, ou l'évidence d'une tumeur hépatique associée de cause non cancéreuse ou l'évidence de foie métastatique d'un autre cancer. Les variables analysées étaient l'âge, le sexe, le statut sérologique de l'hépatite B ou C, la sérologie bilharzienne, la notion d'alcoolisme, le tabagisme, les circonstances de découvertes, les signes d'examen physique. Les données étaient traitées sous Microsoft Office Excel 2007.

## Résultats

Parmi 23 385 patients venus au CHU durant la période d'étude, nous avons colligé 6 cas de carcinome hépato-cellulaire soit une prévalence hospitalière de 0,02%. Un patient répondait aux critères de l'AASLD, 1 patient répondait à la fois aux critères de l'AASLD et présentait un nodule sur foie cirrhotique avec une élévation de l'alpha-foeto-protéine à plus de 500 ng/ml, aucun patient n'avait une confirmation histologique de

**Tableau I** : Caractéristiques épidémiocliniques, biologique et radiologiques des patients atteints de carcinome hépato-cellulaire.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
<b>Age (ans)</b>	28	38	53	57	58	60
<b>Genre</b>	Femme	Homme	Femme	Homme	Homme	Homme
<b>Ag Hbs</b>	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
<b>PCR VHC</b>	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
<b>Alcoolisme</b>	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
<b>Tabagisme</b>	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
<b>Décoction</b>	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
<b>Sérologie bilharzienne</b>	Positive	Positive	Non faite	Positive	Positive	Positive
<b>Circonstances de découverte</b>	Augmentation du volume abdominal	Douleur, augmentation du volume abdominal	Douleur, augmentation du volume abdominal	Douleur abdominale	Ictère	Douleur, augmentation du volume abdominal
<b>Examen physique</b>	Ascite, HM, CVC	Ascite, HM, SM, douleur de l'hypochondre droit	HM, douleur de l'hypochondre droit	HM	HM, douleur de l'hypochondre droit, ictère	Ascite, HM, douleur de l'hypochondre droit, CVC
<b>AFP (ng/ml)</b>	500 000	5 040	Non fait	156 300	26 500	19 720
<b>Imagerie</b>	Echographie	Echographie Scanner	Scanner	Echographie Scanner	Echographie	Echographie
<b>Cytologie ou histologie</b>	-	-	Biopsie hépatique : fibrose	-	-	-

HM : hépatomégalie ; CVC : circulation veineuse collatérale ; AFP : alfa foeto-protéine ; PCR : polymérase chain reaction ; VHC : virus de l'hépatite C

CHC et 5 patients présentaient un nodule sur foie cirrhotique associé à une élévation de l'alpha-foetoprotéine de plus de 500 ng/ml.

L'âge moyen au diagnostic était de 49 ans. Le sex-ratio était à 2 (4 hommes et 2 femmes). Deux patients avaient une notion d'alcoolisme chronique à 3800 grammes par année, de tabagisme à 8 paquet-année et de prise de décoction et 1 patient avait un antécédent de bilharziose intestinale depuis l'âge de 17 ans associé à une prise régulière d'arachides et de maïs. Aucun patient n'avait un antécédent d'hépatite virale B ou C. La sérologie bilharzienne était positive chez 5 patients. La principale circonstance de découverte du CHC était une douleur abdominale et une augmentation du volume abdominal. Le CHC était dans tous les cas diagnostiqué au même moment que la cirrhose. A l'examen physique, tous les patients avaient une hépatomégalie, 1 patient présentait un ictère et 2 patients présentaient des circulations veineuses collatérales et une douleur de l'hypochondre droit. L'ascite était présente chez 3 patients. Le tableau 1 résume les caractéristiques épidémiocliniques des 6 patients atteints de CHC.

## Discussion

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> étude concernant les carcinomes hépato-cellulaires à Fianarantsoa. Les causes classiques de CHC notamment les cirrhoses dues aux VHB et à l'alcoolisme n'ont pas été retrouvées. Cinq patients avaient été infectés par la bilharziose. Notre étude est limitée par la présence de biais d'information, consécutif à son caractère rétrospectif et par les bilans non exhaustifs en raison du faible revenu financier des patients qui payaient leurs soins.

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen au diagnostic était de 49 ans dans notre étude. Cet âge rejoint celui de Bouglouga au Togo qui est de 48 ans [6]. L'âge moyen au diagnostic dans les pays occidentaux se situe entre 61, 6 à 66,9 ans [7–9]. La cirrhose était due aux virus de l'hépatite virale C dans ces pays occidentaux. Une longue durée d'exposition à l'hépatite B depuis le jeune âge expliquerait la survenue des CHC chez des patients plus jeunes en Afrique Sub-saharienne [10,11]. D'autres facteurs environnementaux notamment l'aflatoxine peuvent aussi y contribuer [11]. La consommation de maïs et d'arachide est pratiquement régulière depuis l'enfance dans certains pays africains [12].

Une nette prédominance masculine est observée dans la littérature comme dans notre étude [7–10]. L'infection par l'hépatite virale B et C, l'alcoolisme et le tabagisme seraient plus fréquents chez l'homme que chez la femme [13]. Les facteurs hormonaux comme

l'œstrogène seraient un facteur protecteur chez la femme [13,14].

La cirrhose constitue le principal facteur de CHC [7–10]. Les CHC sans cirrhose sont rares : 4 à 13% des cas [7,15]. L'alcoolisme et l'hépatite virale C sont les causes fréquentes de la cirrhose dans les pays riches alors qu'en Asie et en Afrique Sub-saharienne, l'hépatite virale B en est la principale cause [7–9,15–19], à cause du faible effet du programme de vaccination contre l'hépatite virale B [20]. Pour Ramahandrisoa, les CHC dans leur étude étaient liés fréquemment aux hépatites virales B et C [21]. Dans des zones d'endémie bilharzienne comme le Brésil et l'Égypte, des cas de CHC liés au *Schistosoma mansoni* ont été rapportés [17,22]. Le mécanisme de cancérogenèse n'est pas complètement élucidé, il favoriserait indirectement la persistance de la virémie de l'hépatite virale B et C [23–25]. Il accélérerait la dysplasie hépatique en présence d'autres facteurs de risque de CHC [26]. *S. mansoni* entrainerait aussi une immunodépression et une inflammation chronique à l'origine d'une cascade de réaction métabolique qui va endommager l'ADN [25,26]. Toda et al rapportent que 57,6% des CHC avec *S. mansoni* sont liés à une hépatite virale [22].

Dans notre étude, 5 patients avaient une sérologie bilharzienne positive et la sérologie virale de l'hépatite était toute négative. L'aflatoxine pourrait aussi favoriser la survenue de CHC. Il s'agit d'une toxine sécrétée par les aspergillus qui contamine l'alimentation (arachides, maïs) dans les zones humides [12,27]. El-Zayadi et al (en Égypte), ont retrouvé que chez 17% des patients atteints de CHC, le dosage de l'aflatoxine B1 était positif [17]. Et en Afrique de l'Ouest, Gong et al ont rapporté que la population était exposée à l'aflatoxine dès leur enfance [12]. Dans notre étude, les habitudes alimentaires des patients ont été peu notées ; seul un patient avait consommé régulièrement de l'arachide et du maïs.

Dans notre étude, tous les patients ont été découverts à un stade symptomatique. La présence de symptômes marque le plus souvent le caractère évolué de la tumeur [11,15]. Le taux de CHC découvert au cours du dépistage chez les patients cirrhotiques varient de 19,8% à 47% des cas [7,9]. La douleur et l'hépatomégalie étaient les principaux signes retrouvés dans notre étude. Dans la littérature, les principaux signes sont l'altération de l'état général, la douleur et l'hépatomégalie [11,18,28]. Les signes de décompensation cirrhotique sont souvent représentés par l'ascite [6,7,18,28]. D'autres signes comme l'asthénie, l'anorexie, la fièvre, l'amaigrissement, l'ictère, l'hémorragie digestive, l'en-

céphalopathie, l'œdème des membres inférieurs, la splénomégalie ont aussi été rapportés [6,7,11,18,28].

## Conclusion

Une infestation bilharzienne était fréquemment retrouvée chez nos patients atteints de carcinome hépatocellulaire sans les facteurs de risque habituels. Il serait opportun de réaliser une étude de plus grande envergure afin de vérifier nos résultats. La majorité des patients sont symptomatiques au moment du diagnostic témoignant d'un stade tardif de la maladie. Les études sur un grand échantillon sont utiles pour combler les données issues de notre étude.

## Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-386.
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1264-1273.
3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379(9822): 1245-55.
4. Clark T, Maximin S, Meier J, *et al.* Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44(6): 479-86.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53(3): 1020-2.
6. Bouglouga O, Bagny A, Lawson-Ananissoh L, *et al.* La prise en charge du carcinome hépatocellulaire progresse - t - elle en Afrique noire ? *Rev Med Madag* 2012; 2(3): 176-9.
7. Caumes J-L, Noursbaum J-B, Bessaguet C, *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère. Prospective study from June 2002 to May 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31(3): 259-64.
8. Chiesa R, Donato F, Tagger A, *et al.* Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9(2): 213-6.
9. Varela M, Reig M, Mata M, *et al.* Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clinica* 2010; 134(13): 569-76.
10. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, *et al.* Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(2): 103-11.
11. Ladepe NG. Problem of hepatocellular carcinoma in West Africa. *World J Hepatol* 2014; 6(11): 783.
12. Gong Y, Egal S, Hounsa A, *et al.* Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *Int J Epidemiol* 2003; 32(4): 556-62.
13. Wands J. Hepatocellular Carcinoma and Sex. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1974-6.
14. Yu M-W, Chang H-C, Chang S-C, *et al.* Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: Impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology* 2003; 38(6): 1393-400.
15. Rodriguez de Lope C, Reig M, Matilla A, *et al.* Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clinica Engl Ed* 2017; 149(2): 61-71.
16. Velazquez R. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37(3): 520-7.
17. El-Zayadi AR, Badran HM, Barakat EMF, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Egypt: a single center study over a decade. *World J Gastroenterol* 2005; 11(33): 5193-8.
18. Nikiéma Z, Sawadogo A, Kyelem CG, *et al.* Hepatocellular carcinoma in rural Burkina Faso Africa: contribution of ultrasound, about 58 cases. *Pan Afr Med J* 2010; 7: 10.
19. Kang SH, Kim DY, Jeon SM, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma with different sets of serum AFP and PIVKA-II levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(7): 849-56.
20. Sombié R. Un drame africain : à quand la fin du carcinome hépatocellulaire ? *J Afr Hépatol Gastroentérol* 2017; 11(1): 1-2.
21. Ramahandrisoa A, Hasiniatsy N, Refeno V, *et al.* Le carcinome hépatocellulaire dans l'unité d'oncologie médicale du centre hospitalier de Soavinandriana (CENHOSOA). *Rev Med Madag* 2015; 5(3): 652-61.
22. oda KS, Kikuchi L, Chagas AL, *et al.* Hepatocellular Carcinoma Related to Schistosoma mansoni Infection: Case Series and Literature Review. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3(4): 260-4.
23. Abdel-Rahim AY. Parasitic Infections and Hepatic Neoplasia. *Dig Dis* 2002; 19(4): 288-91.
24. Malla N, Khurana S, Dubey M. Association of Parasitic Infections and Cancers. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23(2): 74.