



**HAL**  
open science

# Épidémiologie et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire en Polynésie française : étude descriptive à propos des 139 cas diagnostiqués entre 2008 et 2017

Andrée-Anne Lascols

► **To cite this version:**

Andrée-Anne Lascols. Épidémiologie et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire en Polynésie française : étude descriptive à propos des 139 cas diagnostiqués entre 2008 et 2017. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02494738

**HAL Id: dumas-02494738**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02494738>**

Submitted on 29 Feb 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
UFR DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2019 – THESE N°19

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
QUALIFICATION MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux  
le 8 février 2019

Par **Andrée Anne LASCOLS**

Née le 7 avril 1986 à Séoul

**Epidémiologie et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire  
en Polynésie française :**

**Etude descriptive à propos des 139 cas diagnostiqués entre 2008 et 2017**

Directeur de thèse :

**Monsieur le Docteur Bertrand CONDAT**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Pierre DUBUS	Président du jury
Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC	Juge et rapporteur
Monsieur le Professeur Philippe CASTERA	Juge
Monsieur le Docteur Yves MONTARIOL	Juge
Monsieur le Docteur Bertrand CONDAT	Directeur de thèse

## Remerciements

---

*A Monsieur le Président du jury,*

**Monsieur le Professeur Pierre DUBUS**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Doyen de l'UFR des Sciences médicales, Directeur du Département des formations Santé dans les DOM-TOM, Université de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre investissement si précieux pour la formation des futurs médecins au sein de l'Université de Bordeaux et jusqu'en Polynésie française. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance la plus sincère et de mon profond respect.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Service d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux*

Vous avez accepté de réaliser le rapport de cette thèse et vous me faites l'honneur de siéger au sein du jury. Merci pour votre expertise attentive et pour le temps consacré à relire ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Philippe CASTERA**

*Médecin Généraliste, Professeur associé, Université de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci pour votre investissement au sein du DMG, merci pour l'enthousiasme et la pédagogie dont vous faites preuve lors de vos enseignements. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Yves MONTARIOL**

*Médecin Généraliste, Maître de conférences associé, Université de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre investissement au sein du DMG et pour vos conseils à la fois éclairés et bienveillants lors de l'élaboration de mon projet de thèse. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

*A mon directeur de thèse,*

**Monsieur le Docteur Bertrand CONDAT**

*Praticien Hospitalier, Service d'hépto-gastroentérologie, Centre Hospitalier de Polynésie française*

Tu m'as proposé de réaliser ce travail et je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée. Merci pour tes enseignements durant les nombreuses journées de travail à l'hôpital, qui m'ont beaucoup appris. Merci pour ta disponibilité ensuite malgré la distance, pour tes nombreux conseils et tes encouragements. Au plaisir de te revoir en métropole ou à Tahiti.

***Aux personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail de thèse :***

**Madame le Docteur Delphine LUTRINGER,**

*Médecin au Département d'information médicale, Centre Hospitalier de Polynésie française  
Ancien chef de projet du plan Cancer pour la Polynésie française*

Merci pour ton implication infiniment précieuse durant ce travail, pour ta disponibilité et ta gentillesse lors de nos échanges suite à mon retour en métropole.

**Et à tous les médecins du Centre Hospitalier de Polynésie française et des cliniques de Papeete ayant soutenu et contribué à ce travail,**

Monsieur le Docteur Alain LORIA, Monsieur le Docteur Éric BEAUGENDRE, Monsieur le Docteur Stéphane LASTERE, Madame le Docteur Frédérique BOST-BEZEAUD, Monsieur le Professeur Jean-Ariel BRONSTEIN, Monsieur le Docteur Fady CHAKTOURA, Monsieur le Docteur Willy A-LO.

***Aux personnes ayant contribué à ma formation de médecine générale :***

Merci à tous les médecins, enseignants et équipes soignantes rencontrés durant mon externat à l'Université Paris XIII, puis durant mes trois années d'internat à l'Université de Bordeaux.

A mes Maîtres de stage : Merci pour votre sympathie et pour vos précieux enseignements durant mon stage en cabinet de médecine générale en Dordogne. Ces six mois passés à vos côtés ont renforcé mon enthousiasme à exercer ce si beau métier.

A tous mes co-externes et co-internes rencontrés pendant ces dix années.

---

***A ma famille,***

A mes parents,

Merci pour votre amour et pour votre soutien depuis toujours. Merci d'avoir poussé vos enfants, d'une si belle façon, à voler de leurs propres ailes... Votre façon de vivre et de voir la vie m'inspire, merci de m'avoir donné goût au voyage, à l'ouverture aux autres, à la découverte de soi-même. Merci pour les belles valeurs que vous m'avez transmises. Je suis émue et fière de soutenir ma thèse à vos côtés.

A mes frère et sœur,

Merci pour tout l'amour qu'on se porte et pour notre complicité unique ! Philippine, tu es la sœur que j'ai toujours rêvé d'avoir. J'admire plus que tout la jeune femme et maman que tu es devenue. Enguerrand, merci pour ta joie de vivre, pour ta voix de crooner, pour la volonté et la générosité dont tu fais preuve dans tout ce que tu réalises. Je suis fière d'être votre sœur.

A mon beau-frère Christophe,

Tu fais partie de la famille depuis tant d'années ! Tu comptes beaucoup pour moi. Je te remercie pour ta gentillesse, ta sensibilité, merci pour tous les beaux moments qu'on partage avec toi.

A mes neveu et nièce,

Gabriel, tu es un enfant génial, joyeux, curieux, tu es mon neveu adoré... Je te remercie de venir de si loin pour être présent à ma thèse (ta Baba va peut-être devenir Docteur) ! Brune, je suis très fière d'être ta marraine, tu es un bébé adorable et comme ton frère tu nous combles de joie...

A mon parrain Bruno et ma tante Elizabeth,

Merci d'avoir fait naître en moi le rêve de devenir un jour généraliste, je garde en mémoire mon émerveillement d'enfant en découvrant votre cabinet médical ! Merci de m'avoir permis de vivre avec vous une mission humanitaire marquante à Madagascar, qui a renforcé mon envie de devenir médecin.

A ma marraine Danièle qui compte tant pour moi, à Mamie Mone, à mes oncles, tantes, cousins et cousines. Les kilomètres nous séparent mais c'est toujours une grande joie de vous revoir.

A Bonne-maman et Grand-père. A Papy Loup.

*A ma « belle-famille »,*

Colette et Khalil, merci pour votre gentillesse et pour votre accueil si chaleureux dans votre famille. Votre présence ce soir me touche énormément.

Inès, Mehdi, Mathilde, Lulu et Zéphir, merci d'être aussi cool et pour tous les bons moments passés ensemble entre Seignosse et Toulouse !

*A mes amis,*

Marion, tu es ma grande amie d'enfance ! Merci pour ta présence qui me touche beaucoup, je suis heureuse et fière qu'on ait réussi à maintenir le lien depuis 26 ans. Merci pour tous nos souvenirs d'enfance, qu'on se remémore inlassablement en se marrant.

A mes autres très bonnes amies d'enfance et d'adolescence, Perrine et Camille.

A mon amie Angelina et aux copains rencontrés sur les bancs de la fac.

A Antoine, mon premier co-interne à Périgueux et mon grand camarade de l'internat, on s'est tellement marré pendant ces trois ans ! Aujourd'hui t'es un ami sur qui je peux toujours compter et c'est vraiment précieux. A Marion, je suis heureuse de t'avoir rencontrée à Agen, merci pour tous les bons moments passés avec toi.

A Morgane ma grande copine d'Agen. A mes amis « périgourdins » : Marie, Kevin (je vous adore ! merci pour votre éternelle joie de vivre, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous), Anne-Laure (merci pour ton enthousiasme, ta bonne humeur, tes si bons conseils en toute circonstance), Elsa C, Flavien, Alexia, Elsa P, Antoine D, Aude, Lucile, Marie, Cédric, Lison, Nicolas, Olivier, Alex et tous les autres... Merci pour ces beaux souvenirs de soirées toujours plus folles ou de vacances passées ensemble. Et merci à l'inoubliable MIMI Team : Aïda, Claire-Estelle et Camille.

Aux copains du pays basque : Emeline ma coloc adorée, Marion, Léo, Pauline, Brice, Mathilde, Pedro, Marie, Dorothée... vous êtes géniaux, j'espère qu'on sera amené à se connaître de mieux en mieux dans notre belle région.

A tous les copains rencontrés à Tahiti... Mauruuru Roa ! Pensées toutes particulières pour la coloc du ponton, ma petite famille pendant 6 mois : Marion, Thomas, Héloïse, Arthur, Pierre, Alex et Yass... j'aimerais revivre cette expérience de fous avec vous, à bientôt entre Bordeaux et Toulouse ! Anne-Laure, Axel (colocs d'adoption, partenaires de voyage) je suis heureuse de vous avoir rencontrés à Tahiti et j'espère vous revoir très vite, qui sait peut-être au fenua ? Anne-So, Simon, je suis ravie qu'on ait pu mieux se connaître dans d'aussi belles circonstances, on reste voisins et les occasions de se voir ne manqueront pas j'en suis certaine ! Merci à toutes les autres personnes dont j'ai eu la chance de croiser la route dans ce petit coin de paradis.

**A Yassine**, je te dédie cette thèse :

On est parti ensemble au bout du monde ! L'avenir nous réserve beaucoup d'autres belles aventures j'en suis sûre, et j'ai hâte de les vivre avec toi. Merci pour ton soutien ces derniers mois et pour tous les moments qu'on partage au quotidien. On forme une belle équipe, je suis heureuse à tes côtés. Je t'aime.

# Table des matières

---

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>Partie 1 : Contexte de l'étude</b> .....	<b>12</b>
<b>1. Généralités sur le carcinome hépatocellulaire</b> .....	<b>12</b>
1.1. Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire .....	12
1.2. Facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire.....	13
1.2.1. Le rôle majeur de la cirrhose.....	13
1.2.2. Principaux facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire .....	13
1.2.3. L'hépatite chronique virale B .....	14
1.2.4. L'hépatite chronique virale C .....	17
1.2.5. La consommation chronique d'alcool .....	17
1.2.6. Le syndrome métabolique, l'obésité et le diabète.....	18
1.2.7. Autres facteurs de risque .....	19
1.3. Modalités de dépistage, diagnostic et traitement du CHC.....	20
1.3.1. Modalités et objectifs du dépistage .....	20
1.3.2. Diagnostic de certitude du CHC.....	21
1.3.3. Pronostic et prise en charge thérapeutique du CHC .....	21
1.4. Situation en métropole : l'observatoire CHANGH .....	22
<b>2. Contexte en Polynésie française</b> .....	<b>23</b>
2.1. Situation géographique et démographique.....	23
2.2. Situation politique et organisation du système de santé .....	24
2.3. L'offre de soins en Polynésie française.....	24
2.4. Etat de santé de la population en Polynésie française .....	25
2.4.1. Etat de santé global de la population polynésienne .....	25
2.4.2. L'hépatite B en Polynésie française.....	26
2.4.3. La problématique de l'obésité.....	27
2.4.4. Une consommation d'alcool « festive » .....	28
2.5. Données actuelles sur le CHC en Polynésie française.....	29

<b>Partie 2 : Etude descriptive de l'épidémiologie et des facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire en Polynésie française</b> .....	<b>30</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>30</b>
1.1. Observations au Centre Hospitalier de Polynésie française .....	30
1.2. Question de recherche et hypothèses.....	30
1.3. Objectifs de l'étude .....	30
<b>2. Patients et méthode</b> .....	<b>31</b>
2.1. Schéma d'étude .....	31
2.2. Population source et lieu de l'étude.....	31
2.3. Modalités de recrutement des patients .....	31
2.4. Critères d'inclusion dans l'étude .....	31
2.5. Mode de recueil des données .....	32
2.6. Description des données recueillies .....	33
2.7. Mesures éthiques et réglementaires.....	35
2.8. Analyse statistique.....	35
<b>3. Résultats</b> .....	<b>36</b>
3.1. Population de l'étude .....	36
3.1.1. Sélection de la population et modalités du diagnostic .....	36
3.1.2. Caractéristiques sociodémographiques .....	37
3.2. Incidence du carcinome hépatocellulaire en Polynésie française .....	39
3.2.1. Incidence du carcinome hépatocellulaire de 2008 à 2017 .....	39
3.2.2. Incidence du carcinome hépatocellulaire par archipel .....	41
3.3. Description des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire.....	43
3.3.1. Principaux facteurs de risque de CHC .....	43
3.3.2. Atteintes hépatiques sous-jacentes au CHC.....	45
3.3.3. Description des cas de CHC associés à une hépatite B.....	45
3.3.4. Description des cas de CHC associés à une cause métabolique .....	48
3.3.5. Description des cas de CHC associés à un éthyisme chronique .....	50
3.3.6. Description des cas de CHC associés à une hépatite C chronique .....	51
3.3.7. Description des cas familiaux de CHC au premier degré.....	51
3.3.8. Cas particulier des patients originaires de France métropolitaine.....	51
3.3.9. Cas particulier de la population féminine .....	51
3.4. Le cas particulier de l'archipel des Australes .....	51
3.4.1. Caractéristiques socio-démographiques .....	51



3.4.2.	Incidence du CHC dans les îles Australes.....	52
3.4.3.	Facteurs de risque de CHC chez les patients natifs des Australes.....	52
3.5.	Autres caractéristiques du CHC en Polynésie française.....	54
3.5.1.	Circonstances de diagnostic .....	54
3.5.2.	Description de la sévérité des cas de CHC en Pf.....	55
3.5.3.	Traitements du CHC en Polynésie française .....	57
3.5.4.	Devenir et survie des patients.....	59
<b>4.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>61</b>
4.1.	Limites de l'étude .....	61
4.1.1.	Données manquantes .....	61
4.1.2.	Biais possibles.....	62
4.2.	Forces de l'étude .....	62
4.3.	Discussion des principaux résultats de l'étude .....	63
4.3.1.	Incidence actuelle du CHC en Pf et évolution depuis 10 ans.....	63
4.3.2.	Caractéristiques des différents facteurs de risque observés en Pf .....	66
4.3.3.	Comparaison des facteurs de risque de CHC entre Pf et métropole.....	68
4.3.4.	Particularité de l'archipel des Australes.....	70
4.3.5.	Dépistage et prise en charge du carcinome hépatocellulaire en Pf.....	71
4.4.	Quelles sont les perspectives de cette étude ? .....	71
4.4.1.	Dépistage et traitement de l'hépatite B en Pf.....	71
4.4.2.	Prise en charge de l'obésité et du diabète en Pf.....	73
4.4.3.	Prise en charge de l'alcoolisme et du tabagisme en Pf .....	74
4.5.	Rôle des médecins généralistes en Polynésie française .....	75
<b>5.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>76</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>77</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>84</b>
	Annexe 1 : Score de Child Pugh, score de MELD et Performans Status OMS.....	84
	Annexe 2 : Carte géographique de la Polynésie française.....	85
	Annexe 3 : Fiche de registre avec engagement de conformité à la MR003.....	86
	Annexe 4 : Arbres généalogiques des cas familiaux de CHC.....	89
	<b>Serment médical .....</b>	<b>90</b>
	<b>Abstract .....</b>	<b>91</b>
	<b>Résumé .....</b>	<b>92</b>

# Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Taux d'incidence standardisé du cancer du foie dans le monde.....	12
<b>Figure 2</b> : Principaux facteurs de risque de CHC validés dans la littérature scientifique .....	13
<b>Figure 3</b> : Evolution de la mortalité par hépatite dans le monde entre 2000 et 2015 .....	14
<b>Figure 4</b> : Prévalence de l'hépatite virale B dans le monde .....	15
<b>Figure 5</b> : Evolution schématique de la réplication virale et de l'activité de l'hépatite B chronique selon les différentes phases de la maladie .....	16
<b>Figure 6</b> : Définition du syndrome métabolique chez l'adulte selon le NCEP ATP III .....	18
<b>Figure 7</b> : Objectifs de la politique de dépistage du CHC .....	20
<b>Figure 8</b> : Situation géographique de la Polynésie française.....	23
<b>Figure 9</b> : Répartition des lits par discipline au Centre Hospitalier de Polynésie française .....	25
<b>Figure 10</b> : Pyramide des âges en Polynésie française en 1988 et en 2012 .....	26
<b>Figure 11</b> : Diagramme de flux pour l'inclusion des patients dans l'étude .....	36
<b>Figure 12</b> : Modalités diagnostiques du CHC pour l'inclusion des patients dans l'étude (n=139) .....	37
<b>Figure 13</b> : Répartition des patients par sexe et selon l'âge au diagnostic de CHC (n=139) .....	37
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients selon leur lieu de naissance : Polynésie française (par archipel), France métropolitaine ou autre pays (n=138).....	39
<b>Figure 15</b> : Nombre de nouveaux cas de CHC diagnostiqués par année de 2008 à 2017 .....	39
<b>Figure 16</b> : Incidence annuelle standardisée du CHC chez l'homme, chez la femme et dans la population totale en Polynésie française de 2008 à 2017.....	40
<b>Figure 17</b> : Incidence annuelle standardisée du CHC chez l'homme, chez la femme et dans la population totale et tendance évolutive en Polynésie française de 2013 à 2017 .....	41
<b>Figure 18</b> : Taux d'incidence brut du CHC dans chaque archipel en 2017 .....	41
<b>Figure 19</b> : Taux d'incidence brut annuel moyen du CHC dans chaque archipel entre 2013 et 2017.....	42
<b>Figure 20</b> : Prévalence des principaux facteurs de risque de CHC dans la population d'étude (n=139).....	43
<b>Figure 21</b> : Fréquence d'association des différentes causes de CHC dans la population d'étude (n=139) .....	44
<b>Figure 22</b> : Nombre de patients atteints de cirrhose en fonction des trois principaux facteurs de risque observés dans l'étude .....	45
<b>Figure 23</b> : Répartition des cas de CHC associés au VHB selon le lieu de naissance (n=70).....	46
<b>Figure 24</b> : Distribution par classe d'âge des patients porteurs et non porteurs de l'AgHBs (n=138) .....	46
<b>Figure 25</b> : Nombre annuel de nouveaux cas de CHC associés au VHB de 2008 à 2017 .....	47
<b>Figure 26</b> : Taux annuel des cas de CHC associés au VHB et tendance évolutive de 2008 à 2017.....	48
<b>Figure 27</b> : Répartition de l'ensemble des patients de l'étude en fonction de leur IMC (n=139) .....	48
<b>Figure 28</b> : Répartition des patients atteints d'obésité et/ou de diabète par classe d'âge (n=91) .....	49
<b>Figure 29</b> : Prévalence des éléments du syndrome métabolique dans la population d'étude (n=139).....	49
<b>Figure 30</b> : Fréquence d'association de l'obésité et du diabète à d'autres éléments du syndrome métabolique dans la population d'étude (n=139).....	50

<b>Figure 31</b> : Principaux cofacteurs associés à la consommation chronique d'alcool (n=70) .....	50
<b>Figure 32</b> : Associations des principales causes de CHC dans la population native des Australes (n=24) .....	52
<b>Figure 33</b> : Comparaison des facteurs de risque de CHC entre la population originaire des Australes et la population originaire des autres archipels de Polynésie française (n=122) .....	53
<b>Figure 34</b> : Modalités de dépistage du CHC dans la population d'étude (n=139) .....	54
<b>Figure 35</b> : Modalités de découverte de l'hépatite B et suivi des patients avant le diagnostic de CHC (n=70) ....	54
<b>Figure 36</b> : Modalités de découverte de la cirrhose et suivi des patients avant le diagnostic de CHC (n=72) .....	55
<b>Figure 37</b> : Prise en charge thérapeutique initiale des petits CHC (n=26).....	58
<b>Figure 38</b> : Prise en charge thérapeutique initiale des CHC évolués (n=113) .....	58
<b>Figure 39</b> : Courbe de survie globale de la population d'étude (n=139) .....	59
<b>Figure 40</b> : Courbes de survie globale en fonction de la modalité de découverte du CHC (n=135).....	60
<b>Figure 41</b> : Courbes de survie globale en fonction du traitement mis en œuvre (n=118) .....	60
<b>Figure 42</b> : Incidence du CHC en 2017 en Polynésie française, en comparaison à l'incidence actuelle du cancer du foie dans le monde .....	64

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1</b> : Description sociodémographique de la population d'étude (n=139).....	38
<b>Tableau 2</b> : Incidence du CHC chez l'homme, chez la femme et dans la population totale en Polynésie française de 2008 à 2017 .....	40
<b>Tableau 3</b> : Incidence du CHC par archipel de Polynésie française de 2013 à 2017 .....	42
<b>Tableau 4</b> : Principaux facteurs étiologiques de CHC et données manquantes dans l'étude (n=139).....	44
<b>Tableau 5</b> : Profils sérologiques pour l'hépatite B dans la population d'étude (n=139) .....	46
<b>Tableau 6</b> : Taux d'incidence brut annuel moyen du CHC aux Australes comparé aux autres archipels d'origine en Pf, sur la période d'étude de 2008 à 2017 (n=122) .....	52
<b>Tableau 7</b> : Profils sérologiques pour l'hépatite B dans la population originaire des Australes (n=24).....	53
<b>Tableau 8</b> : Critères de gravité du CHC dans la population d'étude (n=139) .....	56
<b>Tableau 9</b> : Traitements mis en œuvre en première et seconde ligne dans la population d'étude (n=139) .....	57
<b>Tableau 10</b> : Facteurs de risque associés au CHC en Polynésie française (Pf) et en France métropolitaine.....	68

## Liste des abréviations

---

**AASLD** : *American Association for the Study of Liver Diseases*

**Ac anti-HBc** : Anticorps anti-HBc

**Ac anti-HBs** : Anticorps anti-HBs

**AFP** : Alpha-fœtoprotéine

**AgHBe** : Antigène HBe

**AgHBs** : Antigène HBs

**ARN** : Acide ribonucléique

**CHC** : Carcinome hépatocellulaire

**CHPF** : Centre Hospitalier de Polynésie française

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIM** : Classification internationale des maladies

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**DMP** : Dossier médical partagé

**DSP** : Direction de la Santé Publique

**EASL** : *European association for the study of the liver*

**FDR** : Facteur de risque

**FM** : France métropolitaine

**FOGD** : Fibroscopie œsogastroduodénale

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HCA** : Hépatite chronique active

**HDLc** : *High Density Lipoprotein cholesterol*

**HTA** : Hypertension artérielle

**HTP** : Hypertension portale

**IDV** : Iles du Vent

**IMC** : Indice de masse corporelle

**INR** : *International Normalized Ratio*

**ISLV** : Iles Sous-le-Vent

**INSEE** : Institut national de la statistique et des études économiques

**InVS** : Institut de veille sanitaire

**ISPF** : Institut de la statistique de la Polynésie française

**MELD** : *Model for End-stage Liver Disease*

**NAFLD** : *Non-alcoholic fatty liver disease*

**NASH** : *Non-alcoholic steatohepatitis*

**NFS** : Numération formule sanguine

**OH** : Alcool

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PBH** : Ponction-biopsie hépatique

**Pf** : Polynésie française

**PMSI** : Programme de médicalisation des systèmes d'information

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**TG** : Taux de triglycérides

**TIB** : Taux d'incidence brut

**TP** : Taux de prothrombine

**TSM** : Taux standardisé monde

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**VHC** : Virus de l'hépatite C

**VHD** : Virus de l'hépatite delta

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**VM** : Valeur(s) manquante(s)

**VO** : Varice(s) œsophagienne(s)

## Partie 1 : Contexte de l'étude

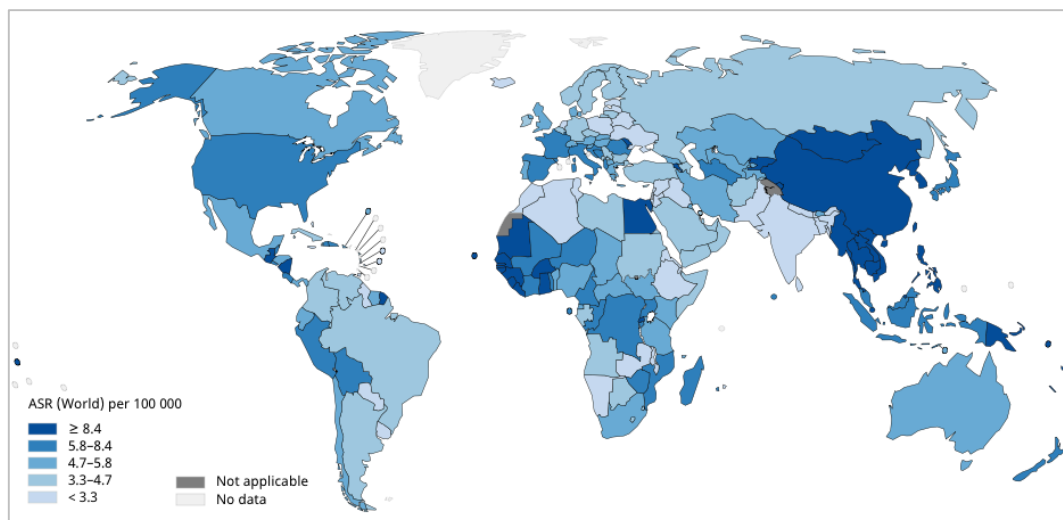
### 1. Généralités sur le carcinome hépatocellulaire

#### 1.1. Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente le cancer primitif du foie le plus fréquent (90% des tumeurs primitives malignes hépatiques, très loin devant le cholangiocarcinome et l'angiosarcome). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et d'après les données de l'Observatoire mondial du cancer, le cancer du foie est actuellement le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde et constitue la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer. A l'origine de plus de 780 000 décès par an, il représente donc un problème de santé publique majeur (1).

A l'échelle mondiale, l'épidémiologie du CHC est très contrastée (figure 1), du fait d'une grande variabilité de répartition géographique de ses facteurs étiologiques. L'Afrique subsaharienne et l'Asie représentent des zones géographiques de très forte endémie : il est estimé que 80% des cas de CHC y surviennent. L'hépatite virale B chronique (souvent associée à une exposition à l'aflatoxine B1) y représente la cause la plus fréquente de CHC (2, 3).

En Europe et en Amérique du Nord, les principales causes de CHC sont la consommation chronique d'alcool, l'hépatite virale C et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (4). Bien que moindre par rapport à celle observée en Asie ou dans certains pays d'Afrique, l'incidence globale du CHC est en augmentation dans les pays occidentaux et notamment en France métropolitaine, où l'incidence annuelle standardisée des cas de cancers du foie estimée en 2012 par l'InVS était de 12,1 chez l'homme et de 2,4 chez la femme, pour 100 000 habitants (5). En 2018, l'Observatoire mondial du cancer évalue désormais ces chiffres à 13,3 chez l'homme et à 2,7 chez la femme (1).



**Figure 1** : Taux d'incidence standardisé du cancer du foie dans le monde. Source : International Agency for Research on Cancer ; World Health Organization. GLOBOCAN 2018 (1)

## 1.2. Facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire

### 1.2.1. Le rôle majeur de la cirrhose

Toutes causes confondues, le CHC se développe le plus souvent sur une maladie chronique du foie sous-jacente (dans 90% des cas), généralement parvenue au stade de cirrhose dans 75 à 90% des cas. Plus rarement, il se développe sur foie sain (6, 7).

La cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, est considérée comme la principale cause de survenue du CHC : elle constitue un état précancéreux via l'augmentation de la régénération hépatocytaire et l'apparition de macronodules, d'abord régénératifs (bénins) puis dysplasiques, alors associés à d'importantes altérations génétiques favorisant la survenue du cancer (8, 9).

Plusieurs facteurs de risque majeurs de CHC ont pu être identifiés chez les patients porteurs d'une cirrhose : l'âge supérieur à 50 ans (qui reflète la durée d'évolution de l'atteinte hépatique sous-jacente), le sexe masculin (population probablement plus exposée aux facteurs de risque de CHC, mais les hormones androïdes pourraient également être impliquées dans la carcinogénèse hépatique), et la sévérité de la cirrhose (10-13).

### 1.2.2. Principaux facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire

<b>Facteurs de risque de CHC associés à la cirrhose</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Age &gt; 50 ans</li><li>▪ Sexe masculin</li><li>▪ Consommation chronique d'alcool</li><li>▪ Stéatohépatite non alcoolique (NASH)</li><li>▪ Hépatites chroniques virales B et C</li></ul>
<b>Facteurs de risque de CHC même en l'absence de cirrhose</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hépatite chronique virale B (<i>facteurs de sur-risque : âge avancé, sexe masculin, antécédent familial de CHC, charge virale élevée</i>)</li><li>▪ Syndrome métabolique, obésité et diabète</li><li>▪ Exposition à l'aflatoxine B1</li><li>▪ Tabagisme</li><li>▪ Adénomes hépatiques</li></ul>

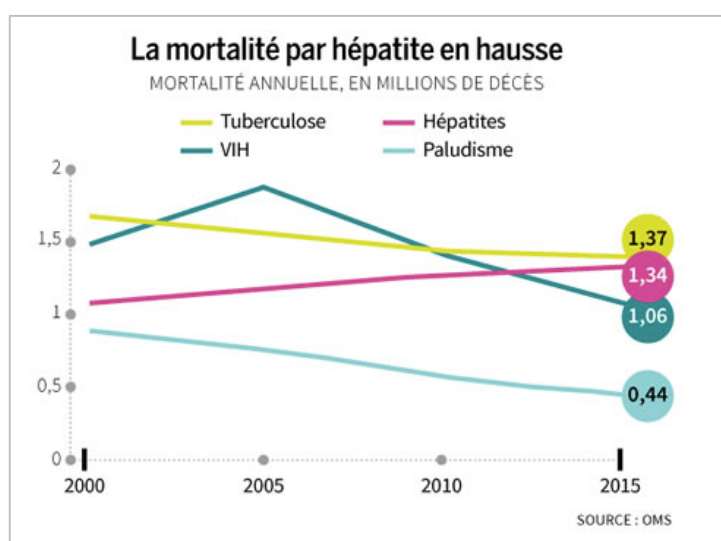
**Figure 2 :** Principaux facteurs de risque de CHC validés dans la littérature scientifique

La figure 2 résume les principaux facteurs de risque de CHC validés à l'heure actuelle. Des facteurs de risque plus rares sont l'hémochromatose génétique, le déficit en alpha1-antitrypsine, la maladie de Wilson, l'hépatite auto-immune ou encore la cirrhose biliaire primitive (12).

### 1.2.3. L'hépatite chronique virale B

#### 1.2.3.1. Epidémiologie et prévention de l'hépatite B dans le monde

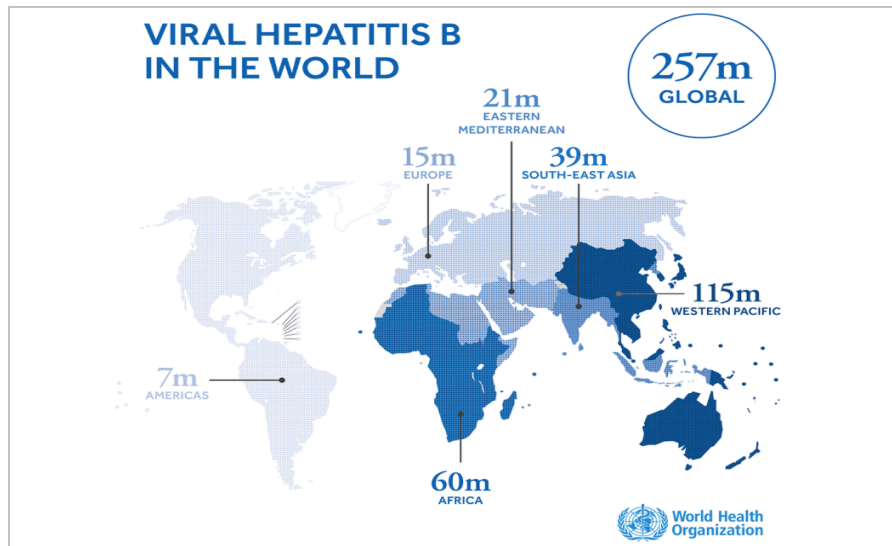
Le virus de l'hépatite B est la première cause de CHC dans le monde. Dans son rapport mondial sur les hépatites (2017), l'OMS estime que 257 millions de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B (VHB), qui était responsable de 887 000 décès en 2015 (14). L'OMS informe plus largement dans ce rapport que les hépatites virales B et C sont en train de devenir l'une des premières causes mondiales de mortalité par maladie infectieuse : elles étaient à l'origine de 1,34 million de décès en 2015, nombre supérieur à celui des décès liés au VIH ou au paludisme (figure 3).



**Figure 3 :** Evolution de la mortalité par hépatite dans le monde entre 2000 et 2015. Source : Journal quotidien Le Monde du 21 avril 2017 (15)

La vaccination représente la méthode de prévention la plus efficace contre l'hépatite B, et doit être réalisée le plus précocement possible dans l'enfance. Plusieurs pays à haute prévalence pour le VHB ont ainsi mis en place des stratégies vaccinales à large échelle, qui ont permis de diminuer la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs (AgHBs) et qui ont eu un fort impact carcinologique (16). C'est le cas à Taiwan, premier pays à avoir instauré une politique vaccinale généralisée en 1984 et qui a vu l'incidence du CHC diminuer de moitié ces 30 dernières années (17). Nous reviendrons sur la situation de la Polynésie française, qui a également connu une politique de vaccination généralisée à tous les nouveau-nés depuis 1992.

Les données épidémiologiques actuelles montrent une importante corrélation entre les pays à forte prévalence du portage chronique du VHB (Afrique subsaharienne et Asie du sud-est notamment) et l'incidence du CHC (figure 4, en comparaison à la figure 1 page 12).



**Figure 4 :** Prévalence de l'hépatite virale B dans le monde. Source : Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur l'hépatite, 2017 (14)

#### 1.2.3.2. Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB et risque de CHC

La transmission du VHB se produit par contact muqueux avec du sang ou des liquides biologiques contaminés. Dans les pays de forte endémicité, c'est la transmission périnatale qui prédomine, avec une transmission dite « verticale » du virus de la mère à l'enfant (par passage transplacentaire du virus ou par contact de l'enfant avec les sécrétions vaginales infectées lors de l'accouchement) ou « horizontale » dans la petite enfance (par petites blessures ou morsures).

L'hépatite B chronique se définit par la persistance de l'AgHBs dans le sérum pendant plus de 6 mois. L'âge jeune lors de la contamination est le principal facteur de passage à la chronicité, dont la fréquence est de l'ordre de 90% chez les nouveau-nés dont la mère est infectée par le VHB en l'absence de sérovaccination néonatale (18). Mais la maladie évoluant à bas bruit, elle est souvent découverte tardivement, à l'occasion d'une première décompensation de cirrhose ou d'un diagnostic de CHC.

L'histoire naturelle de l'hépatite B est un processus dynamique qui peut être schématisé en 4 phases principales : l'immunotolérance, la clairance immunitaire, le portage inactif et l'hépatite chronique active à virus mutant (18-20). La réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle essentiel dans l'évolution de ces différentes phases, qui ne sont pas nécessairement séquentielles et varient d'un sujet à l'autre (21).

La tolérance immunitaire (qui fait suite à la contamination par le VHB), se caractérise par une réplication très intense d'un VHB sauvage (charge virale élevée, AgHBe positif, Ac anti-HBe négatifs) et une faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et lésions histologiques minimales). Cette phase peut durer plusieurs années en cas de contamination néonatale, mais elle est relativement courte chez l'adulte.

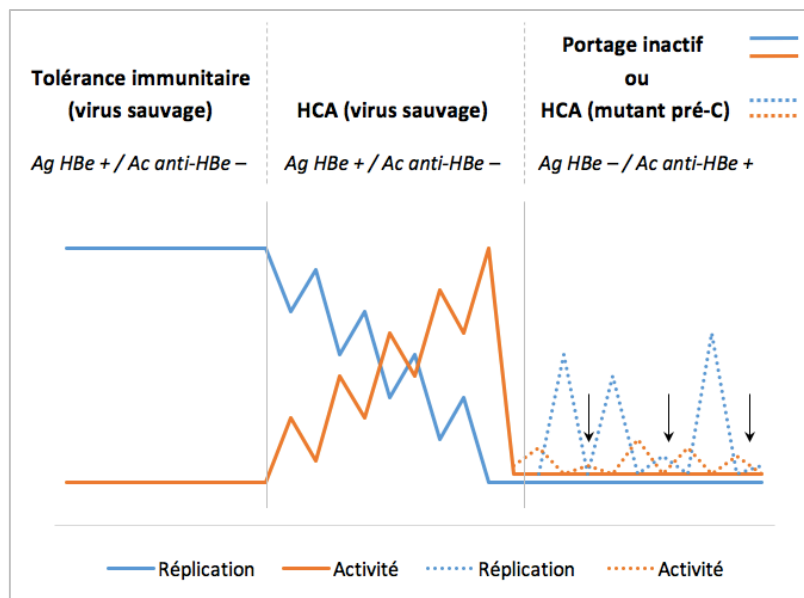


La clairance immunitaire (ou hépatite chronique active à virus sauvage) est la phase durant laquelle le système immunitaire de l'hôte est activé : elle se traduit par la baisse de la répllication de ce virus sauvage (charge virale intermédiaire, AgHBe positif, Ac anti-HBe négatifs) mais par une forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées et activité histologique prononcée), entraînant des lésions de fibrose hépatique et donc à haut risque de CHC. La positivité de l'AgHBe en cas d'hépatite B a ainsi été associée dans plusieurs études à un risque majoré de CHC (22, 23).

Cette phase d'hépatite chronique active (HCA) à virus sauvage peut :

- Evoluer vers le portage inactif asymptomatique (par séroconversion spontanée de l'AgHBe et apparition d'Ac anti-HBe), caractérisé par une faible répllication virale, stable dans le temps, et par l'absence d'activité de l'hépatite chronique (normalisation des transaminases, absence de lésions d'activité histologique). Cette phase pourra aboutir à une perte de l'AgHBs avec apparition d'Ac anti-HBs : on parle alors d'hépatite B guérie ;
- Persister et s'accompagner de l'émergence d'un virus mutant (également caractérisé par la disparition de l'AgHBe et par l'apparition d'Ac anti-HBe), caractérisée par une faible multiplication virale (fluctuante et parfois indétectable) et une fluctuation des transaminases, pouvant parfois mimer un portage asymptomatique (figure 5, *flèches*). Mais contrairement l'HCA à virus sauvage, l'HCA à AgHBe négatif ne passera jamais spontanément en phase « inactive » et est donc également à risque de cirrhose et de CHC. La surveillance des transaminases et de la virémie B à 3 reprises la première année est donc indispensable pour pouvoir affirmer un portage inactif (24).

L'existence d'une charge virale élevée est associée à un haut risque de CHC (22, 25-27). Ainsi, le contrôle virologique par traitement antiviral chez ces patients est associé à un risque moindre de développer un CHC (25, 28).



**Figure 5** : Evolution schématique de la répllication virale et de l'activité de l'hépatite B chronique selon les différentes phases de la maladie

### 1.2.3.3. Carcinogénèse hépatique liée au VHB et cofacteurs aggravants

La carcinogénèse liée à l'infection par le VHB est multifactorielle. Le VHB a une activité oncogénique indirecte liée à l'inflammation chronique hépatocytaire, elle-même à l'origine de fibrose puis de cirrhose (29, 30). Mais il existe également une action directe du virus dans le développement du CHC, par intégration du virus dans le génome de l'hépatocyte. Ce potentiel oncogène propre du VHB explique que 10 à 30% des CHC induits par le VHB se développent en l'absence de cirrhose voire en l'absence de fibrose hépatique (16, 31).

Une très forte association entre le VHB et le CHC a été décrite dans plusieurs études. L'étude de Yang et *al.* (2002) retrouvait un risque de CHC multiplié par 10 chez les porteurs de l'AgHBs par rapport aux sujets non infectés (23).

De nombreux facteurs sont par ailleurs associés à un sur-risque de CHC en cas d'hépatite B chronique : l'âge avancé, le sexe masculin, un antécédent familial de CHC, l'exposition alimentaire à l'aflatoxine B1, la consommation chronique d'alcool ou de tabac, le surpoids, le diabète ou encore une co-infection par le VHC ou le VHD (16).

### 1.2.4. L'hépatite chronique virale C

A l'échelle mondiale, l'OMS estime à 71 millions le nombre de personnes chroniquement infectées par le VHC. Les régions du monde les plus affectées sont la Méditerranée orientale et l'Europe. Les modes de transmission les plus fréquents sont la toxicomanie intraveineuse, la contamination iatrogène (mauvaise stérilisation ou réutilisation de matériel médical) et les transfusions sanguines n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage (14).

Au cours de l'infection chronique par le VHC, l'inflammation hépatocytaire va être à l'origine d'une fibrose hépatique (dont la sévérité est un signe de gravité) et à son terme évolutif d'une cirrhose. Cette cirrhose elle-même est le facteur étiologique essentiel de survenue du CHC en cas d'hépatite C chronique. En effet, contrairement à l'infection par le VHB, la seule infection par le VHC ne semble pas suffisante pour induire un CHC sur foie sain (32).

Plusieurs cofacteurs sont associés à un sur-risque de survenue d'un CHC en cas d'hépatite C chronique : consommation chronique d'alcool, présence d'une obésité ou d'un diabète, co-infection virale par le VHB ou le VIH.

### 1.2.5. La consommation chronique d'alcool

La consommation excessive d'alcool représente la principale cause de CHC dans les pays développés (Amérique du Nord et Europe en particulier), où la prévalence des infections virales est faible (33).

La première conséquence de la consommation chronique d'alcool est la stéatose hépatique, puis la stéatohépatite alcoolique. La carcinogénèse est dans une très large mesure liée à la constitution d'une cirrhose hépatique (liée à la métabolisation hépatique de l'éthanol en acétaldéhyde, qui entraîne la lyse des hépatocytes puis le développement d'une fibrose) secondaire à la stéatohépatite, mais également à des mécanismes directs de toxicité de l'alcool sur le génome des hépatocytes (34).

La consommation d'alcool exerce un effet synergique sur les autres facteurs de risque de CHC : aflatoxine B1, VHB, VHC, diabète, obésité et tabagisme. L'association de l'alcool à ces facteurs de risque induit donc un risque plus important de survenue du CHC (35-37).

L'étude cas-témoins de Donato et *al.* (2002) a permis d'observer que les anciens buveurs conservaient un risque important de CHC pendant une durée de 10 ans après arrêt de l'alcool (37). La méta-analyse de Heckley et *al.* (2011) suggérait quant à elle qu'une période de sevrage d'au moins 20 ans était nécessaire pour que le risque de CHC devienne équivalent à celui d'un sujet ne consommant pas d'alcool (38).

#### 1.2.6. Le syndrome métabolique, l'obésité et le diabète

La maladie stéatosique hépatique non liée à l'alcool (NAFLD : *Non-alcoholic fatty liver disease*), qui inclue dans sa forme plus sévère la stéatohépatite non alcoolique (NASH : *Non-alcoholic steatohepatitis*), est une cause fréquente de maladie chronique du foie dans les pays développés. La NAFLD (caractérisée par la stéatose) et dans son continuum la NASH (caractérisée par l'inflammation hépatique) sont étroitement liées au syndrome métabolique (figure 6) et sont ainsi considérées comme sa manifestation hépatique.

Obésité abdominale (tour de taille)	≥ 102 cm chez l'homme ≥ 88 cm chez la femme
Taux de HDL cholestérol (HDLc)	< 0,4 g/L chez l'homme < 0,5 g/L chez la femme
Taux de triglycérides (TG)	≥ 1,5 g/L
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mmHg et/ou diastolique ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/L

**Figure 6 :** Définition du syndrome métabolique chez l'adulte (présence d'au moins 3 critères) selon le NCEP ATP III (39)

Bien que le risque de CHC ne soit pas aussi important que lors d'une infection chronique par le VHB ou par le VHC, le syndrome métabolique constitue depuis quelques années un facteur de risque majeur de CHC dans les pays occidentaux (40-42). Dans la majorité des cas, ce risque est lié à la constitution d'une cirrhose ou d'une fibrose significative dans un contexte de NASH.

Mais des cas de CHC survenant dans un contexte dysmétabolique en l'absence de fibrose (sur foie simplement stéatosique) sont de plus en plus fréquemment rapportés dans différentes études (11).

Par ailleurs, le diabète (composant du syndrome métabolique) et l'obésité ont été identifiés comme des facteurs de risque accrus de CHC, indépendamment du syndrome métabolique. La méta-analyse de El Serag et *al.* (2006) concluait à un risque de carcinome hépatocellulaire 2 à 3 fois plus élevé en cas de diabète de type 2 (43). La méta-analyse de Larsson et Wolk (2007) retrouvait quant à elle un risque relatif de 1,89 en cas d'obésité (et de 1,17 en cas de surpoids) par rapport à la population générale (44).

### 1.2.7. Autres facteurs de risque

#### 1.2.7.1. Exposition à l'aflatoxine B1

L'exposition régulière à l'aflatoxine B1, qui possède des propriétés génotoxiques et carcinogènes puissantes, constitue un risque majeur de développer un CHC. L'aflatoxine B1 est produite par deux espèces d'*Aspergillus* que l'on retrouve dans les régions chaudes et humides, en particulier en Afrique sub-saharienne et en Chine du sud où elle représente une cause très fréquente de CHC (45). Les denrées alimentaires principalement à risque sont le maïs, les arachides, les pistaches, les noix du Brésil et les graines de coton. Ingérée régulièrement, l'aflatoxine B1 est à l'origine de l'apparition de mutations génétiques sur le gène suppresseur de tumeur *p53*, gène très fréquemment muté dans de nombreux cancers humains (46). L'effet carcinogène de l'aflatoxine B1 est hautement potentialisé par le VHB (47).

#### 1.2.7.2. Consommation de tabac

Dans plusieurs études, la consommation de tabac a été associée à un sur-risque modéré de CHC. Une méta-analyse réalisée en 2009 avait montré un risque relatif de 1,51 en cas de tabagisme actif et de 1,12 en cas de tabagisme sevré par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé (48).

#### 1.2.7.3. Adénomes hépatiques

Les adénomes hépatiques (tumeurs hépatocytaires bénignes) sont à risque d'évoluer vers un CHC. Ce risque paraît lié à la taille de la tumeur et au sexe masculin (11).

#### 1.2.7.4. Prédispositions génétiques

Bien que ces données restent à confirmer, des études ont rapporté que certains polymorphismes génétiques étaient associés au risque de carcinome hépatocellulaire, suggérant l'influence de traits génétiques particuliers dans la carcinogenèse hépatique (49).

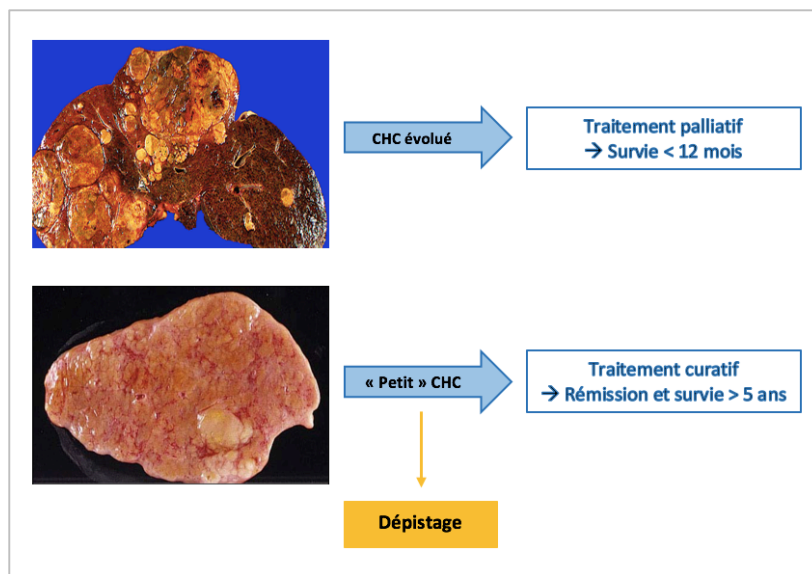
## 1.3. Modalités de dépistage, diagnostic et traitement du CHC

### 1.3.1. Modalités et objectifs du dépistage

Le CHC est habituellement découvert dans deux circonstances principales (50) :

- La survenue de symptômes en rapport avec le développement de la tumeur (altération de l'état général, douleurs abdominales, ascite, etc.). La tumeur est alors souvent déjà volumineuse ou diffuse et les possibilités de traitement curatif sont très réduites ;
- Dans le cadre de la surveillance échographique périodique chez un patient à risque, asymptomatique. Dans ce cas, la tumeur est souvent de plus petite taille et les possibilités thérapeutiques à visée curative sont beaucoup plus importantes (51, 52).

L'objectif du dépistage est donc de détecter la tumeur au stade précoce de « petit » CHC (figure 7), défini selon les critères de Milan comme une tumeur nodulaire unique de moins de 5 cm de diamètre ou jusqu'à 3 nodules de moins de 3 cm de diamètre, en l'absence d'extension vasculaire et de métastases extra-hépatiques (53).



**Figure 7** : Objectifs de la politique de dépistage du CHC. Source : Ganne-Carrié N. Comment améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome (52)

Selon les recommandations de l'EASL et de l'AASLD, tout patient atteint de cirrhose (quelle qu'en soit la cause) doit bénéficier d'un dépistage du CHC par la réalisation d'une échographie hépatique tous les 6 mois, à vie (54-56). Cette politique de dépistage a été justifiée par plusieurs études prospectives ayant confirmé l'incidence élevée du CHC chez les patients porteurs de cirrhose (57-59). Par ailleurs et quel que soit le stade de fibrose, les patients porteurs du VHB sont soumis aux mêmes modalités de dépistage échographique en cas d'hépatite chronique active ou en cas d'antécédent familial de CHC au premier degré (54).

### 1.3.2. Diagnostic de certitude du CHC

L'analyse histologique d'un fragment tumoral par ponction-biopsie hépatique (PBH) constitue l'examen de référence pour affirmer le diagnostic de CHC. Mais la démonstration que le CHC s'accompagnait d'un accroissement de la vascularisation artérielle et d'une perte de la vascularisation portale (60) a permis d'avoir recours à des critères non invasifs, appelés critères de Barcelone, permettant d'affirmer le diagnostic de CHC sans avoir recours à la PBH.

Le diagnostic de CHC peut ainsi être retenu si les conditions suivantes sont réunies :

- a) La certitude du diagnostic de cirrhose ;
- b) La présence d'un nodule supérieur à 1 cm à l'imagerie (scanner ou IRM avec injection) ayant les caractéristiques typiques de CHC : nodule hypervascularisé à la phase artérielle (*wash in*) avec lavage à la phase portale et/ou tardive (*wash out*).

Par ailleurs, la valeur pronostique du taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et son aide dans l'orientation diagnostique justifient son dosage systématique en cas de suspicion de CHC. Sa spécificité est excellente en cas d'élévation supérieure à 400 ng/mL : ainsi, lorsque l'AFP est supérieure à ce taux et que les caractéristiques du nodule apparaissent typiques à l'imagerie (*wash in* et *wash out*), la valeur prédictive positive apparaît proche de 100% (61, 62).

### 1.3.3. Pronostic et prise en charge thérapeutique du CHC

Le pronostic du CHC dépend de ses caractéristiques tumorales (nombre et taille des nodules, envahissement vasculaire, métastases à distance, taux d'AFP supérieur à 1000 ng/mL), de ses caractéristiques histologiques et de la sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente (hypertension portale, score de Child-Pugh et score de MELD élevés en cas de cirrhose) (annexe 1).

Deux situations vont schématiquement orienter la prise en charge thérapeutique : la découverte d'un « petit » CHC (caractérisé par les critères de Milan décrits précédemment) ou la découverte d'un CHC évolué (tumeur d'emblée volumineuse ou nodules multiples, associés ou non à une extension vasculaire ou à des métastases).

Chez les malades atteints d'un petit carcinome hépatocellulaire, un traitement à visée curative doit être envisagé. La transplantation hépatique est considérée comme le traitement théorique idéal, car elle permet de traiter simultanément le cancer et la maladie hépatique sous-jacente. Les patients éligibles à la greffe hépatique sont ceux qui répondent aux critères de Milan et dont l'âge et l'état général sont compatibles. Mais en pratique, du fait de la fréquence élevée des contre-indications et d'une pénurie de greffons, le nombre de patients transplantés demeure faible et un traitement local de la tumeur reste souvent la seule possibilité (10).

Les traitements curatifs locaux comprennent la résection chirurgicale et la radiofréquence percutanée. Les candidats à la résection hépatique sont ceux présentant un nodule unique de diamètre inférieur à 5 cm (ou jusqu'à 3 nodules situés dans le même segment), une fonction

hépatique préservée (cirrhose Child A) et sans signe d'hypertension portale (55). La radiofréquence représente une alternative à la chirurgie (qui a l'avantage de préserver le parenchyme hépatique non tumoral) en cas de tumeur inférieure à 3 cm accessible à la ponction sous échographie ou scanner.

En cas de CHC évolué, un traitement curatif n'est que rarement réalisable, conduisant donc généralement à la mise en œuvre de traitements à visée palliative. Les traitements palliatifs comprennent principalement la chimioembolisation artérielle et le traitement anti-angiogénique par sorafénib. La chimioembolisation est une technique de radiologie interventionnelle recommandée en cas de CHC de grande taille ou multifocal avec une fonction hépatique préservée (Child A ou B7), sans thrombose porte ni métastases (63). L'indication du traitement par sorafénib est retenue en cas de CHC évolué non éligible à la chimioembolisation, chez les patients ayant un état général conservé (stade OMS 0 à 2) et une cirrhose hépatique compensée (Child A). L'essai randomisé SHARP (2007), qui comparait le sorafénib contre placebo, a montré un allongement significatif de la médiane de survie globale d'environ 3 mois en cas de traitement par sorafénib (64). En cas d'altération de l'état général (stades OMS 3 et 4) ou de la fonction hépatique (Child C), seuls des soins de support peuvent être mis en œuvre.

#### 1.4. Situation en métropole : l'observatoire CHANGH

Nous disposons à l'heure actuelle de nombreuses données concernant les facteurs de risque de CHC, qui ont fait l'objet de plusieurs études dans le monde dont une en particulier a été réalisée en France métropolitaine : l'observatoire CHANGH (observatoire de l'Association Nationale des hépato-Gastroentérologues des Hôpitaux généraux) a recensé de manière prospective entre 2008 et 2009 plus de 1200 nouveaux cas de CHC (confirmés histologiquement ou selon les critères radiologiques de Barcelone) diagnostiqués au sein de 103 hôpitaux français (65). Les patients ont ensuite été suivis chaque année pendant 5 ans ou jusqu'au décès du patient.

Le but de cette étude était de décrire sur une large cohorte l'épidémiologie du CHC en France, d'en évaluer les facteurs pronostics et d'évaluer ses modalités de prise en charge. L'analyse préliminaire (2010) a porté sur les 782 premiers patients. L'âge moyen au diagnostic de CHC était de 67 ans et 87% des patients atteints de CHC étaient de sexe masculin.

L'étude révélait que 86% des CHC s'étaient développés sur une cirrhose sous-jacente, dont l'étiologie était, par ordre de fréquence : une consommation chronique d'alcool (72% des cas), une cause métabolique (18% des cas), une hépatite virale C chronique (15% des cas) et une hépatite virale B chronique (9% des cas).

Chez 20% des patients, le diagnostic de CHC avait été fait grâce au dépistage systématique, dans le cadre du suivi de leur cirrhose. Ces patients présentaient une médiane de survie globale supérieure à celle des patients dont le CHC avait été découvert fortuitement (11,7 *versus* 5,4 mois). Un traitement curatif avait été réalisé dans 26% des cas et un traitement palliatif dans 35% des cas (dont 14% traités par chimioembolisation et 17% par sorafénib).

## 2. Contexte en Polynésie française

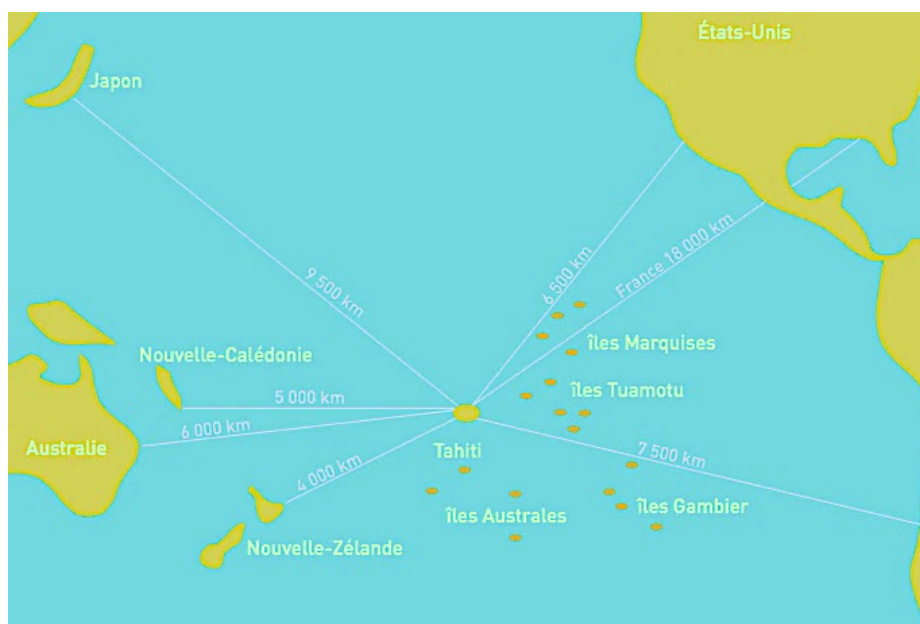
### 2.1. Situation géographique et démographique

La Polynésie française (Pf) est située au sein de l'océan Pacifique Sud, aux antipodes de la France métropolitaine (située à une distance de 18 000 km). Elle est géographiquement isolée : le plus vaste pays à proximité est la Nouvelle-Zélande, située à 4 000 km (figure 8). L'île de Tahiti est à la fois la plus grande et la plus peuplée des îles de Polynésie française.

La Pf s'étend sur une superficie maritime totale de 5 millions de km<sup>2</sup>, soit la taille de l'Europe. Au total, elle compte 118 îles (îles hautes ou atolls) dont 76 sont habitées (66). Lors du dernier recensement en 2017, la Pf comptait près de 276 000 habitants (67).

Cette population est répartie au sein de cinq archipels (carte en annexe 2), divisés en cinq subdivisions administratives :

- L'archipel des îles de la Société comporte d'une part la subdivision administrative des îles du Vent (IDV), où se trouve l'île de Tahiti, qui compte à elle seule plus de 207 000 habitants (soit plus de 75% de la population de Pf), et d'autre part la subdivision des îles Sous-le-Vent (ISLV), qui compte un peu plus de 35 000 habitants (13% de la population de Pf) ;
- L'archipel des îles Tuamotu et l'archipel des îles Gambier (réunis au sein d'une même subdivision administrative) abritent au total près de 17 000 habitants (6%) ;
- L'archipel des îles Marquises abrite 9 346 habitants (3,5%) ;
- L'archipel des îles Australes est le moins peuplé, avec seulement 6 965 habitants (moins de 3% de la population de Pf).



**Figure 8 :** Situation géographique de la Polynésie française. Source : Site internet du Haut-Commissariat de la République en Polynésie française (66)



## 2.2. Situation politique et organisation du système de santé

La Pf est un territoire français qualifié de collectivité d'outre-mer (COM). A ce titre, elle est régie par la loi organique n°2004-192 portant statut d'autonomie de la Pf au sein de la République française, ce qui lui confère une large autonomie politique et administrative (68).

L'Etat y est représenté par un Haut-Commissaire qui est dépositaire des pouvoirs de la République française et a la charge des intérêts nationaux, du contrôle administratif et du respect des lois. L'organe exécutif est constitué par un gouvernement, placé sous le contrôle de l'Assemblée de la Pf (élue au suffrage universel direct pour 5 ans) et présidé par le président de la Polynésie française (lui-même élu par l'Assemblée).

Le ministère de la santé de Pf définit la politique de santé, qu'elle délègue à la Direction de la santé publique qui assure la mise en œuvre de la politique sanitaire en Pf. L'offre de soins du secteur public en Pf est ainsi assurée par :

- La Direction de la Santé Publique (DSP), qui constitue le principal prestataire public des soins primaires et de prévention au sein des différents archipels de Pf ;
- Le Centre Hospitalier de Polynésie française (CHPF), situé sur l'île de Tahiti, qui est l'unique centre hospitalier de Pf et dispense donc des soins d'ordre secondaire et tertiaire à l'ensemble de la population polynésienne.

La Caisse de Prévoyance Sociale (CPS) est un organisme privé chargé d'une mission de service public, sous tutelle du gouvernement de Pf. Equivalent de la « sécurité sociale » en métropole, elle est chargée du recouvrement des cotisations des régimes contributifs, du service des prestations sociales et de santé, et de la régulation des évacuations sanitaires (69).

## 2.3. L'offre de soins en Polynésie française

Les soins de santé primaires sont assurés à la fois par un secteur privé conventionné et par un secteur public dépendant de la DSP. Ce secteur public se compose d'une centaine de structures (dispensaires, centres de santé, centres dentaires, infirmeries, postes de soins) qui assurent la quasi-totalité de l'offre de soins dans les îles isolées, mais qui permettent également un accès au soin des populations les plus démunies. Des soins hospitaliers de proximité sont par ailleurs assurés par 4 hôpitaux périphériques situés à Taravao (presqu'île de Tahiti), à Moorea (Iles-du-Vent), à Raiatea (Iles-sous-le-Vent) et à Nuku Hiva (Marquises). Au total, un peu plus de 200 médecins généralistes exercent en Pf (dont près de 75% exercent sur l'île de Tahiti).

Les soins les plus spécialisés sont quant à eux centralisés à Tahiti : ils sont assurés par le CHPF (situé à Pirae) et par les cliniques privées (situées à Papeete). Lorsque l'état de santé du patient le nécessite, des évacuations sanitaires inter-îles sont donc réalisées vers Tahiti.

Le CHPF représente l'établissement de référence et de dernier recours pour l'ensemble des structures de santé de Pf. Il dispose à ce titre de services spécialisés et d'un plateau technique

équivalents à ceux d'un CHU en métropole (figure 9) et il travaille en étroite collaboration avec les cliniques privées situées à Papeete.

Certains moyens diagnostiques et traitements spécialisés n'étant pas disponibles à Tahiti, il est parfois nécessaire de réaliser des évacuations sanitaires vers des centres de référence en France métropolitaine (trajet de 22h en avion) ou en Nouvelle-Zélande (5h30 en avion).

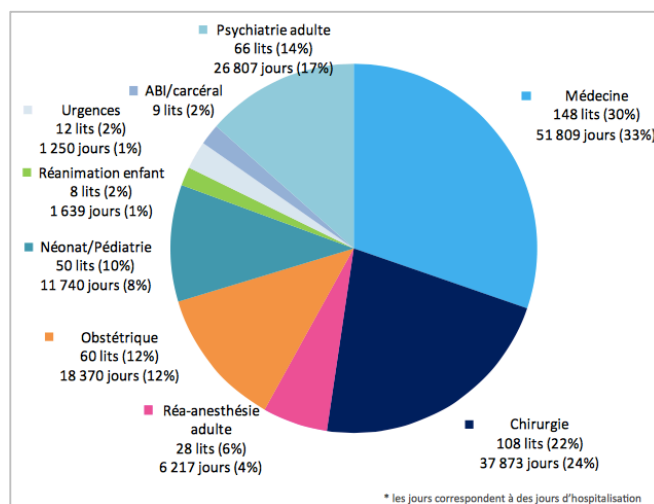


Figure 9 : Répartition des lits par discipline au Centre Hospitalier de Papeete. Source : Site internet du CHPF

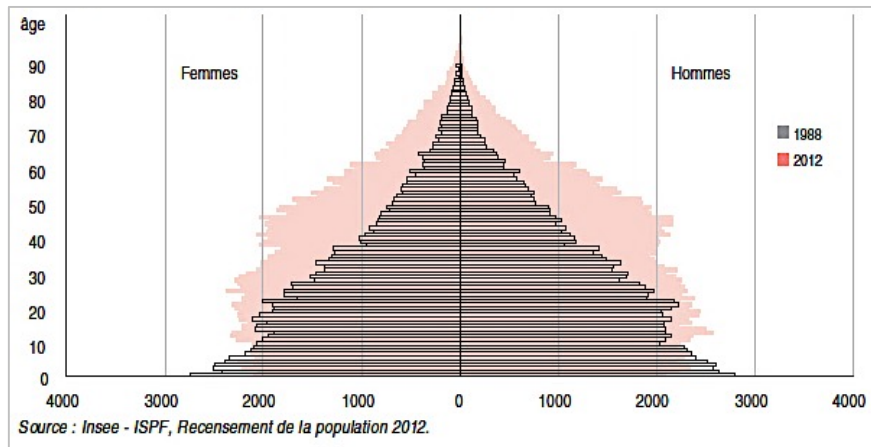
## 2.4. Etat de santé de la population en Polynésie française

### 2.4.1. Etat de santé global de la population polynésienne

Les grands indicateurs sanitaires révèlent un état de santé global de la population satisfaisant, avec une espérance de vie à la naissance atteignant 74,1 ans pour les hommes et 78,1 pour les femmes selon les données publiées en 2014 par l'ISPF (70). Cette espérance de vie reste cependant inférieure à celle des hommes et des femmes (de 79,0 et 85,1 ans respectivement) observée en France métropolitaine en 2015 selon les données de l'INSEE (71).

La Papeete a connu à partir de 1960 un premier choc démographique qui s'est traduit par une hausse de la natalité et un allongement de l'espérance de vie (en lien avec une baisse de la mortalité infantile). En conséquence, la population polynésienne s'est accrue de 200 000 individus entre 1950 et 2000 (72). Un second choc a ensuite eu lieu peu après les années 2000, en lien avec une baisse de la fécondité qui, coexistant avec une augmentation continue de l'espérance de vie, a entraîné un vieillissement de la population sur une durée très courte.

Les données démographiques récentes montrent ainsi une population en transition, dont le moyen d'âge reste jeune mais qui est « vieillissante » (figure 10) : l'âge moyen est passé de 24 ans en 1988 à 31 ans en 2012 (73). En comparaison, la moyenne d'âge en France métropolitaine en 2012 était de 40 ans.



**Figure 10** : Pyramide des âges en Polynésie française en 1988 et en 2012. Source : Institut de la statistique de la Polynésie française (ISPF). Recensement de la population 2012 (73)

La situation épidémiologique actuelle montre essentiellement une évolution de l'état de santé de la population polynésienne vers une prédominance des pathologies liées aux modes de vie : les facteurs de risque tels que l'obésité, l'alcoolisme et le tabagisme sont particulièrement présents (74). Les maladies cardiovasculaires, le diabète et les cancers liés à l'alcool et au tabac se développent ainsi de façon préoccupante en Pf.

Parallèlement on observe les répercussions de certaines maladies infectieuses, et notamment de l'hépatite B, dont la haute prévalence décrite à la fin des années 80 a conduit à la mise en œuvre d'une politique vaccinale généralisée. La prévalence actuelle de l'hépatite B est mal connue.

## 2.4.2. L'hépatite B en Polynésie française

### 2.4.2.1. Vaccination généralisée et couverture vaccinale des enfants en Pf

En 1988, une enquête séro-épidémiologique réalisée dans l'archipel des Australes par JP. Boutin et *al.* auprès d'un échantillon de 957 personnes mettait en évidence un taux de prévalence de l'AgHBs de 10,5% dans la population générale, témoignant d'une haute endémicité pour le VHB dans les îles Australes. Ce taux était de 2,1% chez les enfants de moins de 11 mois, de 10,6% chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et de 11,5% chez les femmes en âge de procréer, faisant apparaître le risque potentiel de transmission materno-fœtale du VHB, mais également l'importance de la transmission horizontale du VHB dans la petite enfance (75).

Comme plusieurs autres pays à haute prévalence pour le VHB, la Polynésie française a ainsi fait l'objet à partir de 1992 d'une campagne vaccinale à large échelle (76) visant à réduire la transmission périnatale du VHB, par vaccination systématique de tous les enfants à la naissance (aucune polémique sur une possible dangerosité du vaccin n'a eu lieu en Polynésie française). En 1999, la couverture vaccinale en Pf des enfants en milieu scolaire était estimée à 79% (77). En comparaison la même année, celle des enfants de 2 ans en métropole était de 24% (78). En 2004, elle était estimée à 97% à Tahiti (79), elle était alors de 34% chez les enfants en

métropole. En 2013, la couverture vaccinale chez les enfants de 6 ans de Polynésie française en milieu scolaire était estimée à 98% et la prévalence de l'AgHBs était de 0% (80). La même année, la couverture vaccinale chez l'enfant en métropole atteignait cette fois 81%.

#### 2.4.2.2. Prévalence de l'hépatite B dans la population adulte de Pf

La prévalence de l'hépatite B n'a été que peu étudiée dans la population adulte née avant 1992. En 2007, le Bureau régional du Pacifique occidental de l'OMS estimait la prévalence de l'AgHBs à environ 3% dans la population générale de Polynésie française (81).

En 2017, une enquête sérologique (non publiée) a été réalisée par Dr S. Lastère (laboratoire de biologie médicale du CHPF) par extraction des données de dépistage sur la période de 2008 à 2016. Chez 8641 sujets dépistés avec dosage des 3 marqueurs du VHB au CHPF (avec de ce fait un important biais de sélection), il était observé un profil vaccinal dans 26% des cas, un profil d'immunisation par contact avec le VHB dans 23,5% des cas, une absence d'immunisation dans 46% des cas et un portage de l'AgHBs dans 4,5% des cas.

La prévalence de l'hépatite B n'est donc pas connue avec exactitude dans la population générale, mais la Pf apparaît actuellement comme une zone d'endémie intermédiaire pour le VHB (définie par une prévalence du portage de l'AgHBs entre 2 et 7%).

#### 2.4.2.3. Objectifs de santé publique

Dans son rapport mondial sur l'hépatite, l'OMS souligne l'importance du dépistage des patients atteints d'hépatite B, seul moyen d'en diminuer la mortalité à court et moyen terme (14). Parmi les objectifs du Plan Cancer 2018-2022 pour la Pf, le ministère de la santé et la Direction de la santé prévoient ainsi de réaliser une étude médico-économique afin de décider de la mise en place d'un dépistage de masse du VHB dans la population adulte née entre 1942 et 1992, dans le but de tendre vers une meilleure prévention des cancers d'origine infectieuse (82).

#### 2.4.3. La problématique de l'obésité

Suite à une évolution rapide des modes de vie et des pratiques alimentaires ces 30 dernières années, la Pf présente des prévalences très élevées de surpoids et d'obésité, qui s'accompagnent d'un développement croissant du diabète et des maladies cardio-vasculaires.

Deux études de grande ampleur, publiées dans la revue médicale britannique *The Lancet* en 2016 et 2017, ont été menées par la *NCD Risk Factor Collaboration* afin d'évaluer les tendances mondiales du taux d'obésité. Ces études situaient la région pacifique (Polynésie et Micronésie) en première place sur le podium mondial de l'obésité, avec des taux d'obésité estimés à 25% chez les enfants et adolescents, 38% dans la population adulte masculine et 50% dans la population adulte féminine (83, 84).

Dans une étude transversale réalisée en 2009 par la Direction de la Santé Publique (DSP) de Pf sur un échantillon de plus de 1000 personnes (âgées de 16 ans et plus), la prévalence du surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) était de 30% et celle de l'obésité (IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) de 39%, avec un IMC moyen de 29,1 kg/m<sup>2</sup> dans cette population (85). L'enquête santé 2010 sur les facteurs de risque des maladies non transmissibles en Pf, réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 3660 adultes, retrouvait quant à elle une prévalence de l'obésité estimée à 40,4%, avec un IMC moyen de 29,3 kg/m<sup>2</sup>. La prévalence du diabète (données déclaratives) était évaluée à 10% dans cette étude (74).

Ces chiffres reflètent une relative stabilité de l'obésité et du diabète ces 20 dernières années puisque la précédente enquête, réalisée en 1995, retrouvait des prévalences d'obésité et de diabète respectives de 39 et 18% (86). Cependant dix en plus tôt et malgré des différences d'échantillonnage, le taux d'obésité avait été estimé dans une précédente étude à 19% dans une population de salariés à Tahiti en 1986 (87). Ces chiffres sont le reflet d'une forte augmentation de la prévalence de l'obésité entre les années 80 et les années 90.

#### 2.4.4. Une consommation d'alcool « festive »

Les données concernant la consommation d'alcool en Polynésie française se situent à un niveau moyen par rapport à l'ensemble des autres pays du monde (88). La bière occupe une place de choix parmi les boissons alcoolisées consommées en Pf, du fait de son faible coût et de sa très large commercialisation. En 2006, la consommation annuelle d'alcool était estimée à 7,8 litres d'alcool (équivalent d'alcool pur) par habitant de 15 ans et plus. En comparaison, cette consommation s'élevait la même année à 13,2 litres (équivalent alcool pur) en France métropolitaine (89).

Cependant, la consommation d'alcool en Pf semble se caractériser et se distinguer tout particulièrement par des phénomènes d'alcoolisation massive et aigue, essentiellement le week-end. L'enquête santé 2010 réalisée par la DSP (sur un échantillon représentatif de 3660 sujets adultes) retrouvait ainsi une consommation moyenne d'alcool qui s'élevait à 10,8 verres standards (soit 110 g d'alcool pur) lors d'une même occasion (74). Cette consommation d'alcool était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (12,2 verres *versus* 8,7 verres par occasion). La prévalence du tabagisme dans cette étude était quant à elle estimée à 41,0%.

Une autre étude réalisée au sujet de l'alcool par la DSP (en 2003) révélait que le mode de consommation d'alcool le plus fréquent était l'usage festif, qui concernait 75% des personnes interrogées (90). Mais le terme « festif » incluait un grand nombre de situations hétérogènes : fêtes traditionnelles, mais aussi toute autre situation qui permettait de « justifier » la prise d'alcool (rencontre entre amis par exemple). Et si l'association de l'alcool à la fête apparaissait comme le principal motif de consommation d'alcool, le besoin de faire face aux difficultés se dégageait aussi nettement (lutte contre l'ennui, affrontement de problèmes d'ordre familial ou professionnel).

Par ailleurs, lors de la phase qualitative préparatoire à cette enquête concernant les perceptions de l'usage d'alcool, une consommation inférieure à 3L de bière (équivalent à 120 g d'alcool) était souvent considérée comme « ne pas boire », une consommation de 20 à 30 verres standards (soit 200 à 300 g d'alcool) était considérée comme « normale » et l'abus d'alcool était associé à la consommation d'une caisse de bière, soit 20 bouteilles de 50 cl (400 g d'alcool pur).

Dans ces études, la consommation d'alcool en Pf apparaissait donc très ancrée dans les habitudes locales, souvent associée à des représentations bénéfiques pour la santé (fête, détente ou encore « béquille » pour affronter le quotidien), et fréquemment caractérisée par des phénomènes d'alcoolisation massive.

## 2.5. Données actuelles sur le CHC en Polynésie française

Une étude analytique concernant l'épidémiologie du cancer primitif du foie (CPF) en Polynésie française a été réalisée en 1989 par JP. Boutin, F. Botterman et al (91). L'analyse de 31 cas de CPF diagnostiqués entre 1980 et 1988 avait ainsi permis de mettre en évidence 4 facteurs de risque de CPF en Pf : le sexe masculin et l'âge de plus de 50 ans (facteurs de risque qui étaient déjà alors bien connus et décrits dans l'épidémiologie du CPF et non spécifiques de la Pf), la naissance dans l'archipel des Australes (avec un risque relatif de CHC de 9,23 par rapport aux autres polynésiens) et, dans ce dernier cas, le portage de l'AgHBs (avec un risque relatif brut de 42,7 par rapport aux sujets non porteurs de l'AgHBs dans ce même archipel). Cette étude avait été réalisée au moment où s'élaborait la politique de prévention de l'infection par le VHB, trois ans avant que la politique de vaccination généralisée contre l'hépatite B soit finalement mise en œuvre.

Deux études publiées par la DSP en 2010 et 2016 nous permettent par ailleurs d'avoir certains repères concernant l'incidence et la mortalité par cancer du foie (codage C22 dans la CIM-O et la CIM-10 de l'OMS, sans distinction de type histologique) en Pf :

- a) L'étude du registre territorial des cancers en Pf sur la période de 1997 à 2006 indiquait que le cancer du foie était sur cette période le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 12<sup>ème</sup> chez la femme, avec des taux d'incidence standardisés annuels moyens respectifs de 10,6/100 000 et de 3,3/100 000 habitants (92) ;
- b) L'analyse des causes de décès en Pf sur la période de 2005 à 2010 indiquait par ailleurs que les « tumeurs du foie et des voies biliaires intrahépatiques » représentaient la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 5<sup>ème</sup> cause de mortalité chez la femme en Polynésie française, avec des taux moyens standardisés de mortalité respectifs de 10,6/100000 et de 3,2/100000 habitants (93).

Aucune autre donnée n'est disponible dans la littérature au sujet des cancers primitifs du foie en Polynésie française. Le carcinome hépatocellulaire (type histologique le plus fréquent parmi les tumeurs primitives hépatiques) n'a par ailleurs jamais fait l'objet d'étude spécifique en Pf.

# Partie 2 : Etude descriptive de l'épidémiologie et des facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire en Polynésie française

---

## 1. Introduction

### 1.1. Observations au Centre Hospitalier de Polynésie française

L'épidémiologie actuelle du CHC en Polynésie française n'est pas connue. Pourtant depuis plusieurs années, il est constaté par les cliniciens du CHPF une augmentation progressive du nombre de nouveaux cas de CHC, dont les principaux facteurs étiologiques semblent très différents de ceux observés en métropole, avec une proportion importante de patients porteurs d'une hépatite B chronique, de diabète ou encore d'obésité.

Par ailleurs, comme cela avait déjà été décrit en 1989, il a été remarqué qu'un certain nombre de cas de CHC survenait chez des patients originaires des îles Australes, dont la population représente pourtant moins de 3% de la population globale de Pf.

Enfin, il semble que le diagnostic de CHC soit posé dans la majorité des cas à un stade évolué de la maladie, ne permettant que rarement de mettre en route de traitement à visée curative.

### 1.2. Question de recherche et hypothèses

Face à ces différents constats, notre question de recherche était la suivante : Quelle est l'incidence du CHC en Polynésie française et quels en sont les principaux facteurs de risque observés chez les patients diagnostiqués pour un CHC depuis 10 ans ?

Nos hypothèses étaient les suivantes :

- a) L'incidence du CHC augmente progressivement en Polynésie française et prédomine dans certaines régions : archipel des Australes notamment ;
- b) L'hépatite B chronique, le diabète et l'obésité constituent des facteurs de risque de CHC très présents en Polynésie française, probablement plus fréquents qu'en métropole ;
- c) La consommation d'alcool et l'hépatite C y tiennent une place moindre qu'en métropole.

### 1.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre travail est de déterminer précisément l'incidence du CHC en Polynésie française et d'en décrire les principaux facteurs de risque observés chez les patients diagnostiqués ces dix dernières années. La finalité est d'aboutir à des pistes de travail visant à améliorer le dépistage et la prévention de ces facteurs de risque dans la population polynésienne, dans le but ultime de faire diminuer l'incidence et la mortalité du CHC en Pf.

L'objectif secondaire est de décrire les autres caractéristiques du CHC en Polynésie française.

## 2. Patients et méthode

### 2.1. Schéma d'étude

Pour répondre à ces objectifs, nous avons mené une étude observationnelle descriptive et rétrospective sur une période de dix ans, du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2017.

### 2.2. Population source et lieu de l'étude

La population source de l'étude était l'ensemble des patients atteints d'un CHC diagnostiqué en Pf sur cette période de 10 ans.

### 2.3. Modalités de recrutement des patients

Le recrutement des patients diagnostiqués entre 2008 et 2017 a dans un premier temps été réalisé par extraction des dossiers patients ayant le codage CIM 10 intitulé « Carcinome hépatocellulaire » (C22.0) dans la base de données du PMSI, communiquée par le Département d'Information Médicale (DIM) du CHPF en janvier 2018.

Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons ensuite complété ce recrutement après analyse des dossiers patients provenant de plusieurs autres sources :

- Analyse des dossiers de la base PMSI codés : « tumeur maligne du foie, sans précision » (C22.9) et « tumeur inconnue du foie, de la vésicule et des voies biliaires » (D37.6), dans le but d'y rechercher les cas de CHC dont le diagnostic aurait échappé au codage C22.0 ;
- Analyse des dossiers de la base PMSI codés « carcinome du canal biliaire intrahépatique » (C22.1), dans le but d'y rechercher d'éventuelles erreurs de codage ;
- Analyse des dossiers codés « carcinome hépatocellulaire » dans la base de données du laboratoire d'anatomopathologie du CHPF (base indépendante de celle du PMSI), dans l'objectif d'inclure les patients qui n'auraient pas fait l'objet d'une hospitalisation ;
- Analyse des dossiers patients référencés dans le répertoire des RCP de gastroentérologie du service d'oncologie du CHPF (disponible depuis 2013 uniquement), dans le but d'inclure là encore les patients n'ayant pas été hospitalisés, mais aussi ceux qui auraient été pris en charge exclusivement au sein des cliniques privées (les RCP n'ont lieu qu'au CHPF).

### 2.4. Critères d'inclusion dans l'étude

Durant l'analyse de ces dossiers, tout patient chez qui le diagnostic de CHC avait été confirmé entre 2008 et 2017 était inclus dans l'étude, selon l'une des modalités diagnostiques suivantes :

- a) Confirmation histologique du diagnostic de CHC après analyse anatomopathologique sur ponction-biopsie hépatique (PBH) ou pièce opératoire d'hépatectomie ;



- b) En cas de cirrhose sous-jacente avérée sans preuve histologique du CHC :
- Présence d'au moins un nodule de diamètre > 10 mm ayant un aspect typique de CHC à l'imagerie associant *wash in* et *wash out* (critères de Barcelone) ;
  - Ou présence d'au moins un nodule de diamètre > 10 mm hypervascularisé au temps artériel à l'imagerie et associé à un taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) > 400 ng/mL ;
- c) En cas d'atteinte hépatique chronique sous-jacente sans cirrhose avérée et sans preuve histologique du CHC :
- Présence d'au moins un nodule de diamètre > 10 mm ayant un aspect typique de CHC à l'imagerie (*wash in* et *wash out*) ;
  - Ou présence d'au moins un nodule de diamètre > 10 mm hypervascularisé au temps artériel à l'imagerie et associé à un taux d'AFP > 400 ng/mL ;
- d) En l'absence d'hépatopathie sous-jacente et sans preuve histologique du CHC : Présence d'au moins un nodule de diamètre > 10 mm ayant un aspect typique de CHC à l'imagerie (*wash in* et *wash out*) et associé à un taux d'AFP > 400 ng/mL.

L'aspect à l'imagerie était considéré comme typique de CHC lorsqu'il existait en scanner ou IRM un aspect de *wash in* (hypervascularisation au temps artériel) puis de *wash out* (lavage au temps portal et/ou tardif) validé secondairement en RCP. Les diagnostics différentiels et/ou les dossiers ne répondant pas strictement à ces critères diagnostiques étaient exclus de l'étude.

## 2.5. Mode de recueil des données

Le recueil des données était effectué sur tableur du logiciel Excel version 2016. Les données recueillies étaient uniquement celles qui concernaient la période de diagnostic du CHC.

Les dossiers médicaux étaient consultés sur le logiciel hospitalier DMP Web (disponible depuis 2010 au CHPF). En cas de données manquantes et pour les cas de CHC diagnostiqués avant 2010, les dossiers médicaux sous format papier étaient consultés aux archives de l'hôpital.

Au moindre doute lors du recueil des données, l'ensemble des documents cliniques, biologiques et radiologiques étaient revus par un médecin hépatologue (Dr B. Condat). Les données concernant les patients pris en charge en clinique étaient recueillies auprès du médecin hépatologue en charge de ces patients (Pr J-A. Bronstein).

## 2.6. Description des données recueillies

Pour répondre aux objectifs de notre étude, nous avons recueilli pour chacun des patients les données suivantes :

a) Données sociodémographiques :

- Données administratives : Sexe, date de naissance et lieu de naissance ;
- Lieu de vie ;
- Principale profession exercée ;
- Structure de prise en charge : hôpital et/ou clinique privée.

b) Caractéristiques « intrinsèques » du patient :

- Données anthropométriques : poids, taille, IMC ;
- Antécédent familial de CHC au 1<sup>er</sup> degré ;

c) Modalités diagnostiques du CHC :

- Critères d'inclusion : modalités ayant permis le diagnostic de CHC ;
- Date du diagnostic de CHC (date du diagnostic histologique ou date de la première imagerie par scanner ou IRM) et âge du patient au diagnostic ;
- Modalités de découverte du CHC : sur symptômes (en lien avec la maladie du foie sous-jacente ou en lien avec des complications tumorales) ou dans le cadre du dépistage systématique échographique ou enfin de découverte fortuite ;
- Examens d'imagerie pratiqués à visée diagnostique : échographie, scanner ou IRM.

d) Facteurs étiologiques de la cirrhose ou de l'hépatopathie chronique :

- Sérologies VHB : positivité ou négativité des AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc ;
- Sérologie VHC : positivité ou négativité de l'anticorps anti-VHC et de l'ARN viral C ;
- Consommation chronique d'alcool déclarée (retenue comme facteur de risque si supérieure à 30 g/jour d'alcool pur, soit plus de 3 verres standards par jour en moyenne) ;
- Eléments du syndrome métabolique :
  - « Cause métabolique » : obésité (ou antécédent passé d'obésité) et/ou diabète ;
  - Autres éléments du syndrome métabolique : HTA, taux de HDLc et de TG ;
- Antécédent actuel ou passé de tabagisme ;
- Présence d'une autre cause de maladie chronique du foie (hépatite auto-immune, pathologies génétiques, etc.)

e) En cas d'étiologie virale B :

- Modalités de découverte et de suivi du VHB :
  - Découverte du VHB au moment du diagnostic de CHC ;
  - Ou infection à VHB déjà connue au moment du diagnostic de CHC mais non suivie (absence totale de suivi ou patient perdu de vue depuis plus de 2 ans) ;

- Ou infection à VHB déjà connue au moment du diagnostic de CHC mais mal suivie (suivi considéré comme non optimal en cas de délai supérieur à 9 mois entre la dernière échographie de dépistage et le diagnostic de CHC) ;
  - Ou infection à VHB déjà connue au moment du diagnostic de CHC et bien suivie (dernière échographie de dépistage moins de 9 mois avant le diagnostic de CHC) ;
  - Phase de l'hépatite B chronique (tolérance immunitaire, hépatite chronique active ou portage chronique inactif), dernière virémie B et taux de transaminases ;
  - Traitement antiviral avant le diagnostic de CHC ;
  - Positivité ou négativité des AgHBe, des Ac anti-HBe et des Ac anti-Delta.
- f) Nature et sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente au CHC :
- Degré de fibrose hépatique (F0 à F4) évalué à l'histologie en foie non tumoral ou mesuré par méthode non invasive (Fibroscan, Fibrotest) à distance de la tumeur ;
  - Signe biologique d'hypertension portale : présence ou non d'une thrombopénie ;
  - Signes d'hypertension portale à la FOGD : présence ou non de varices œsophagiennes ;
  - Sévérité de la cirrhose : items clinico-biologiques pour le calcul des scores de Child-Pugh et de MELD (annexe 1) ;
  - Modalités de découverte d'une cirrhose sous-jacente :
    - Découverte de la cirrhose au moment du diagnostic de CHC ;
    - Ou cirrhose connue au préalable mais non suivie ;
    - Ou cirrhose connue au préalable mais mal suivie (dernière échographie de dépistage plus de 9 mois avant le diagnostic de CHC) ;
    - Ou cirrhose connue au préalable et bien suivie (dernière échographie de dépistage moins de 9 mois avant le diagnostic de CHC).
- g) Critères de gravité du CHC :
- Etat général du patient : *Performans Status* OMS (annexe 1) ;
  - Taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) ;
  - Nombre de nodules à l'imagerie et diamètre du plus gros nodule ;
  - Envahissement veineux portal et/ou des veines sus-hépatiques à l'imagerie ;
  - Présence ou non de métastases à distance à l'imagerie.
- h) Traitements de première et de seconde ligne du CHC :
- Traitement curatif : transplantation, résection chirurgicale, radiofréquence ;
  - Traitement palliatif : chimioembolisation, sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>), soins de support seuls ou autre traitement
- i) Devenir du patient :
- En cas de décès à l'hôpital : date et cause du décès ;
  - Si patient supposé vivant : date des dernières nouvelles ;
  - En cas de délai supérieur à 4 mois depuis la date des dernières nouvelles : consultation du registre communal des décès et date du décès éventuel.

## 2.7. Mesures éthiques et règlementaires

Une déclaration simplifiée avec engagement de conformité à la méthodologie de référence MR003 a été remise à la CNIL le 20 avril 2018, via le Correspondant Informatique et Libertés (CIL) du CHPF (annexe 3).

Les données collectées étaient anonymisées dans la grille de recueil Excel et conformément aux obligations énoncées par la CNIL, la base de recueil a été supprimée suite à l'analyse des données.

Notre étude étant rétrospective et se basant sur le recueil de données déjà existantes sur dossiers médicaux, elle se trouvait hors du champ de la loi Jardé (94) et nous n'avons donc pas eu recours au Comité de Protection des Personnes.

## 2.8. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info version 7.

Pour répondre à l'objectif principal de notre étude, une analyse descriptive a été réalisée. Les résultats des variables quantitatives étaient exprimés en moyennes avec écart-types ou en médianes avec intervalles interquartiles (Q1 : premier quartile et Q3 : troisième quartile). Les résultats des variables qualitatives étaient exprimés en effectifs et pourcentages. Certaines valeurs ont été comparées avec le test d'indépendance du khi-deux ( $X^2$ ).

Le taux brut d'incidence annuel de survenue du carcinome hépatocellulaire a été calculé en divisant le nombre de nouveaux cas de CHC incidents par le nombre de personnes-années dans la population générale. Les données démographiques utilisées étaient celles du recensement général de la population polynésienne publiées par l'ISPF en 2007, 2012 et 2017, auxquelles un taux d'accroissement stable a été appliqué pour chaque année intermédiaire.

Les valeurs concernant la structure d'âge et de sexe en Pf n'étant pas encore disponible pour 2017, ces dernières ont été « projetées » à partir de 2012 pour le calcul des taux d'incidence standardisés sur la population mondiale de référence. Cette standardisation sur la population mondiale permet de comparer l'incidence entre différents pays et entre différentes périodes, en limitant l'effet dû aux structures d'âge et de sexe différentes des populations concernées.

Pour répondre à notre objectif secondaire, une description de la survie globale a été réalisée selon la méthode de Kaplan Meier : la survie était définie entre la date du diagnostic de CHC et celle du décès, du dernier suivi (patients vivants) ou des dernière nouvelles (patients perdus de vue). Des courbes de survie comparatives ont été réalisées grâce au test du log-rank.

### 3. Résultats

#### 3.1. Population de l'étude

##### 3.1.1. Sélection de la population et modalités du diagnostic

Sur les 150 dossiers codés « C22.0 » (carcinome hépatocellulaire) entre janvier 2008 et décembre 2017 dans la base du PMSI du CHPF, 115 patients ont pu être inclus dans l'étude.

Le recrutement complémentaire nous a ensuite permis d'inclure 24 patients :

- 8 patients ont été inclus via d'autres codages du PMSI, après analyse des 36 dossiers codés « D37.6 », des 15 dossiers codés « C22.9 », et vérification des 24 dossiers codés « C22.1 » (parmi lesquels aucune erreur de codage n'apparaissait) ;
- 2 patients ont été inclus après analyse des dossiers codés histologiquement « carcinome hépatocellulaire » dans la base de données du service d'anatomopathologie ;
- 14 patients ont été inclus après analyse du répertoire des RCP de l'hôpital (à partir de 2013). Parmi eux : 2 patients étaient pris en charge uniquement au CHPF, 6 patients étaient suivis à la fois en clinique privée et au CHPF, et 6 patients étaient pris en charge exclusivement en clinique privée.

Au total, 139 patients ont finalement été inclus dans l'étude (figure 11).

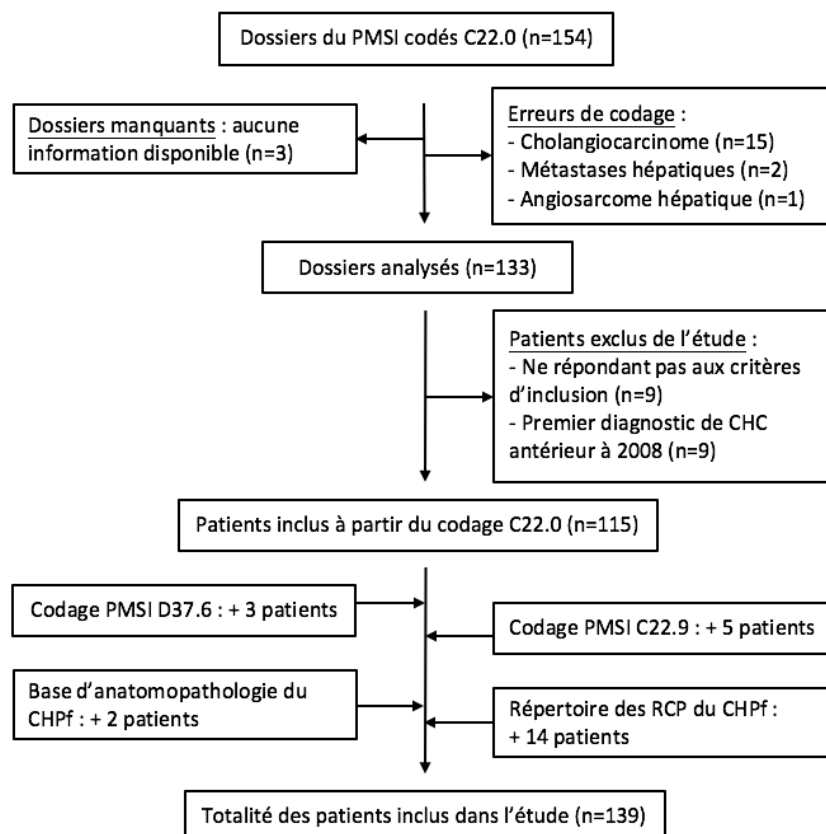
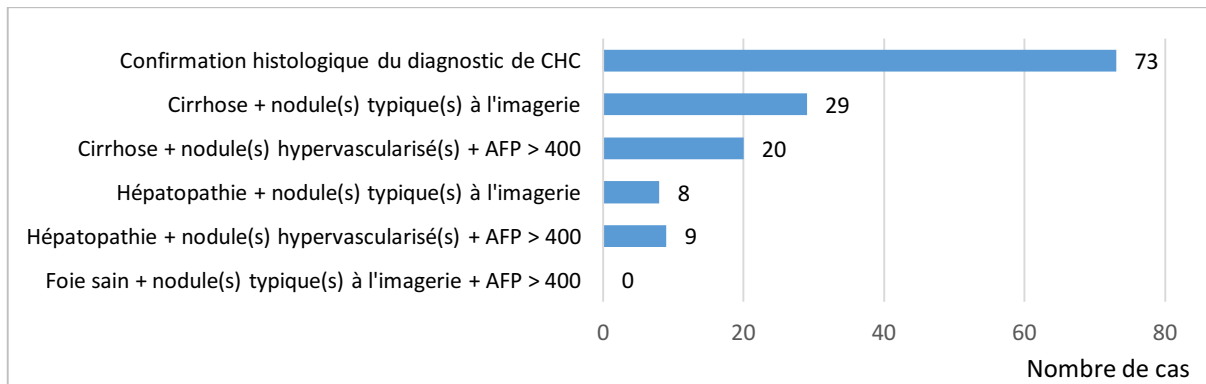


Figure 11 : Diagramme de flux pour l'inclusion des patients dans l'étude

La figure 12 détaille les modalités diagnostiques du CHC ayant permis l'inclusion des patients dans l'étude. Dans 53% des cas (n=73) le diagnostic de CHC était histologique et dans 21% des cas (n=29) il était retenu selon les critères radiologiques de Barcelone.



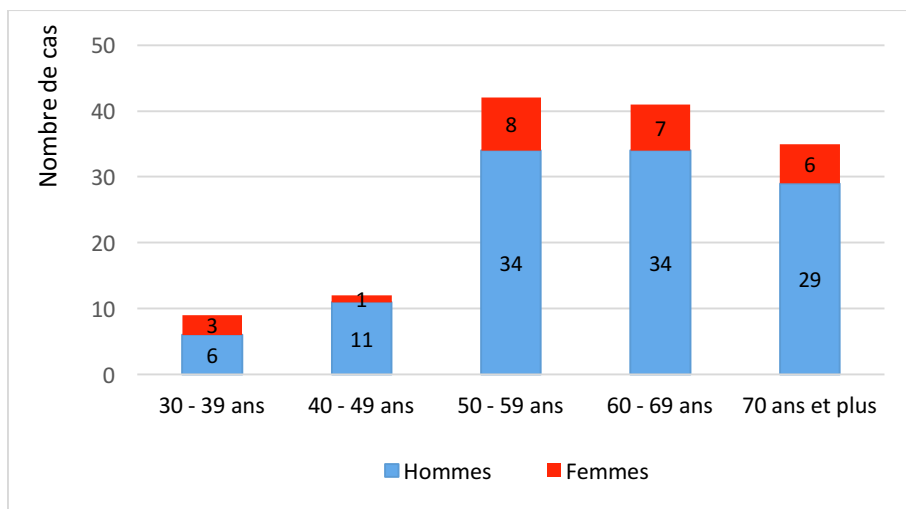
**Figure 12 :** Modalités diagnostiques du CHC pour l'inclusion des patients dans l'étude (n=139)

Lors du bilan de CHC, les patients avaient bénéficié d'une échographie, d'un scanner (sans et avec injection), ou d'une IRM hépatique (sans et avec injection) dans respectivement 81%, 90% et 50% des cas.

### 3.1.2. Caractéristiques sociodémographiques

L'âge au diagnostic de CHC variait de 34 à 83 ans avec une moyenne de 61,3 ans (écart type de 11,3 ans) et une médiane de 61 ans (Q1 : 55,1 – Q3 : 70,2). La classe d'âge la plus représentée était celle des 50 – 59 ans (figure 13).

82% des patients (n=114) étaient de sexe masculin avec un sex-ratio homme/femme de 4,6.



**Figure 13 :** Répartition des patients par sexe et selon l'âge au diagnostic de CHC (n=139)

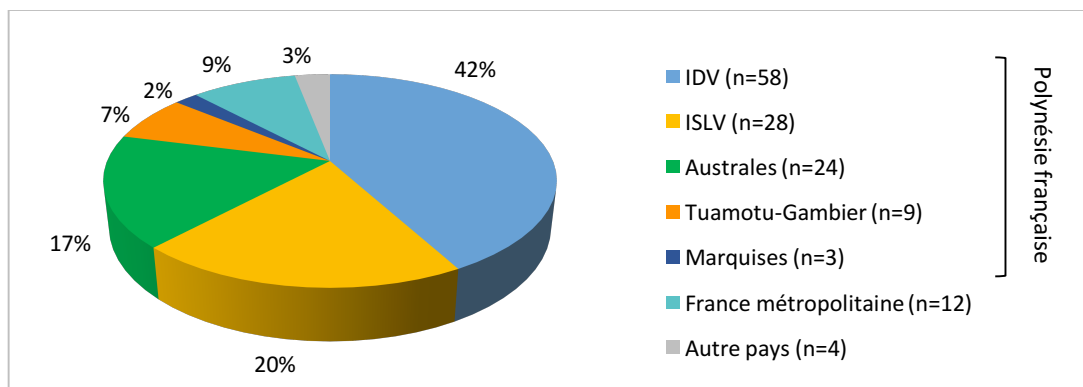
Le tableau 1 résume les caractéristiques sociodémographiques des patients inclus dans l'étude.

**Tableau 1** : Description sociodémographique de la population d'étude (n=139)

<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Sexe</b>		
Femme	25	18,0
Homme	114	82,0
<b>Classes d'âge</b>		
30 - 39 ans	9	6,5
40 - 49 ans	12	8,6
50 - 59 ans	42	30,2
60 - 69 ans	41	29,5
70 ans et plus	35	25,2
<b>Lieu de naissance</b>		
Polynésie française (--- par archipel)	122	87,8
---Archipel des Australes	24	17,3
---Archipel des Gambier	3	2,2
---Archipel des Iles du Vent	58	41,7
---Archipel des Iles Sous-le-Vent	28	20,1
---Archipel des Marquises	3	2,2
---Archipel des Tuamotu	6	4,3
France métropolitaine	12	8,6
Autre pays	4	2,9
VM*	1	0,7
<b>Lieu de vie principal en Polynésie française</b>		
Archipel des Australes	18	12,9
Archipel des Gambier	1	0,7
Archipel des Iles du Vent	83	59,7
Archipel des Iles Sous-le-Vent	24	17,3
Archipel des Marquises	4	2,9
Archipel des Tuamotu	8	5,8
VM*	1	0,7
<b>Profession principale exercée (actuelle ou passée)</b>		
Agriculteurs exploitants	12	8,6
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	10	7,2
Cadres et professions intellectuelles supérieures	3	2,2
Employés	12	8,6
Ouvriers	27	19,4
Professions intermédiaires	12	8,6
Sans activité professionnelle	11	7,9
VM*	52	37,4
<b>Structure médicale de prise en charge du CHC</b>		
Centre Hospitalier de Polynésie Française exclusivement	118	84,9
Clinique Cardella exclusivement	6	4,3
Polyclinique Paofai exclusivement	0	0,0
Prise en charge mixte au CHPF et à la clinique Cardella	8	5,8
Prise en charge mixte au CHPF et à la polyclinique Paofai	7	5,0

\*VM : Valeur(s) manquante(s)

Dans 88% des cas (n=122) les patients étaient originaires de Polynésie française et dans 9% des cas (n=12) de France métropolitaine (figure 14).

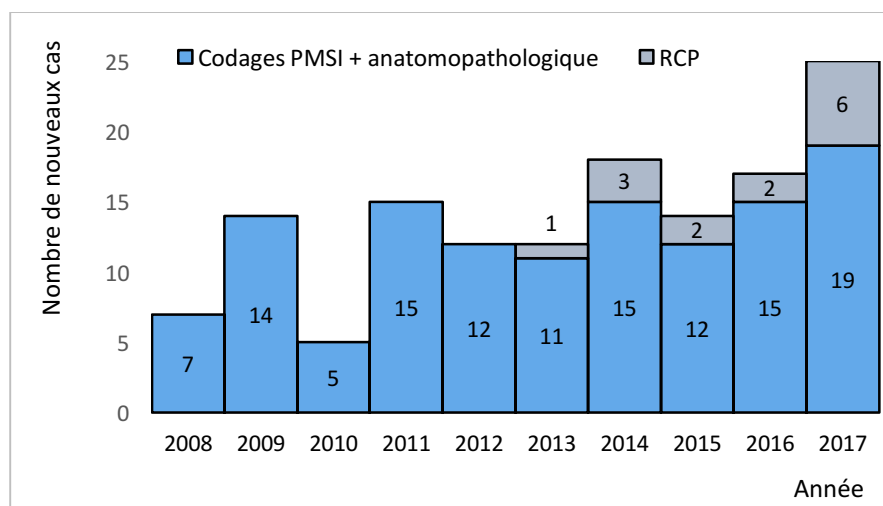


**Figure 14** : Répartition des patients selon leur lieu de naissance : Polynésie française (par archipel), France métropolitaine ou autre pays (n=138)

### 3.2. Incidence du carcinome hépatocellulaire en Polynésie française

#### 3.2.1. Incidence du carcinome hépatocellulaire de 2008 à 2017

Entre 2008 et 2012, 53 nouveaux cas de CHC ont été inclus via le codage PMSI et anatomopathologique du CHPF. Entre 2013 et 2017, 86 nouveaux cas de CHC ont été inclus via le codage PMSI et anatomopathologique du CHPF (n=72), mais aussi via les RCP du CHPF (n=14), avec l'inclusion sur cette période de patients en partie diagnostiqués en clinique privée.



**Figure 15** : Nombre de nouveaux cas de CHC diagnostiqués par année de 2008 à 2017 à partir du codage PMSI ou anatomopathologique du CHPF (bleu), ou via les RCP du CHPF (gris)

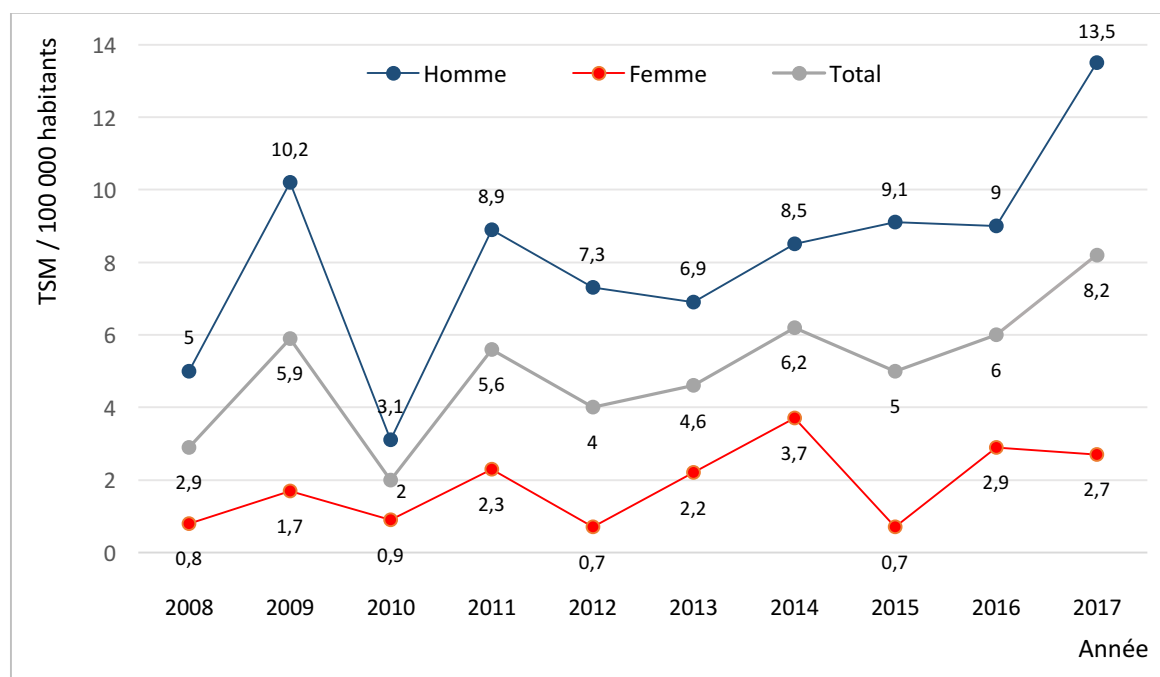
Le tableau 2 décrit les taux annuels d'incidence bruts et standardisés (sur la structure d'âge et de sexe de la population mondiale de référence) estimés d'après les données de notre étude.



**Tableau 2** : Incidence du CHC chez l'homme, chez la femme et dans la population totale en Polynésie française de 2008 à 2017 : nombre de nouveaux cas (NNC), taux d'incidence brut (TIB) et taux standardisé monde (TSM) pour 100 000 habitants

Année	Homme			Femme			Total		
	NNC	TIB	TSM	NNC	TIB	TSM	NNC	TIB	TSM
2008	6	4,5	5,0	1	0,8	0,8	7	2,7	2,9
2009	12	8,9	10,2	2	1,6	1,7	14	5,3	5,9
2010	4	3,0	3,1	1	0,8	0,9	5	1,9	2,0
2011	12	8,8	8,9	3	2,3	2,3	15	5,6	5,6
2012	11	7,3	7,3	1	0,8	0,7	12	4,1	4,0
2013	9	6,5	6,9	3	2,3	2,2	12	4,4	4,6
2014	13	9,4	8,5	5	3,7	3,7	18	6,6	6,2
2015	13	9,4	9,1	1	0,7	0,7	14	5,1	5,0
2016	13	9,3	9,0	4	3,0	2,9	17	6,2	6,0
2017	21	15,0	13,5	4	3,0	2,7	25	9,1	8,2

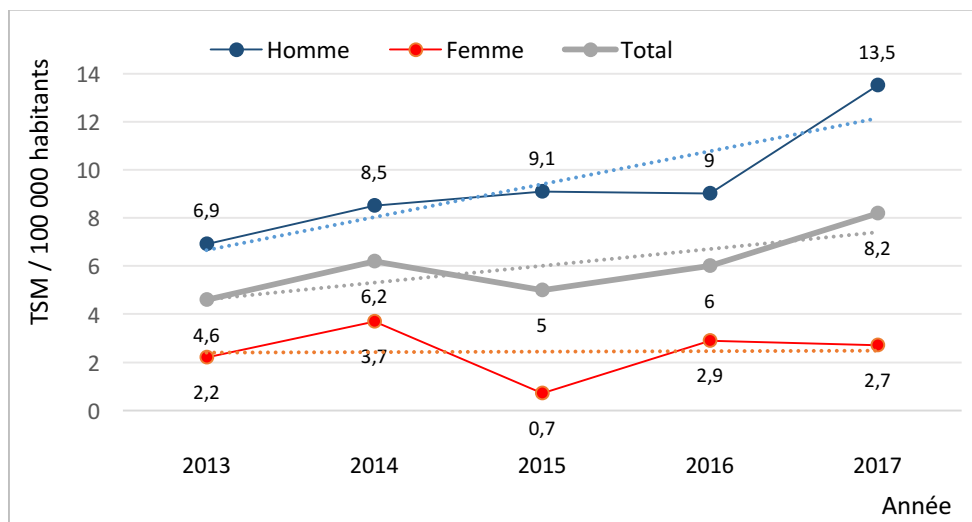
Les taux d'incidence annuels standardisés (TSM) chez l'homme, chez la femme et dans la population totale de 2008 à 2017 sont illustrés dans la figure 16 d'après les données précédentes.



**Figure 16** : Incidence annuelle standardisée du CHC chez l'homme, chez la femme et dans la population totale en Polynésie française de 2008 à 2017

L'incidence standardisée du CHC a progressivement augmenté sur la période d'étude : de 2,9 cas pour 100 000 habitants en 2008, elle est passé à 4,6/100 000 en 2013 puis à 8,2/100 000 en 2017.

En s'intéressant plus particulièrement à la période 2013 – 2017, une majoration de l'incidence annuelle du CHC était constatée chez les hommes. Cette incidence annuelle apparaissait relativement stable chez les femmes (figure 17). Le taux standardisé annuel moyen sur cette période était évalué à 6/100 000 : 9,4/100 000 chez l'homme et 2,5/100 000 chez la femme.

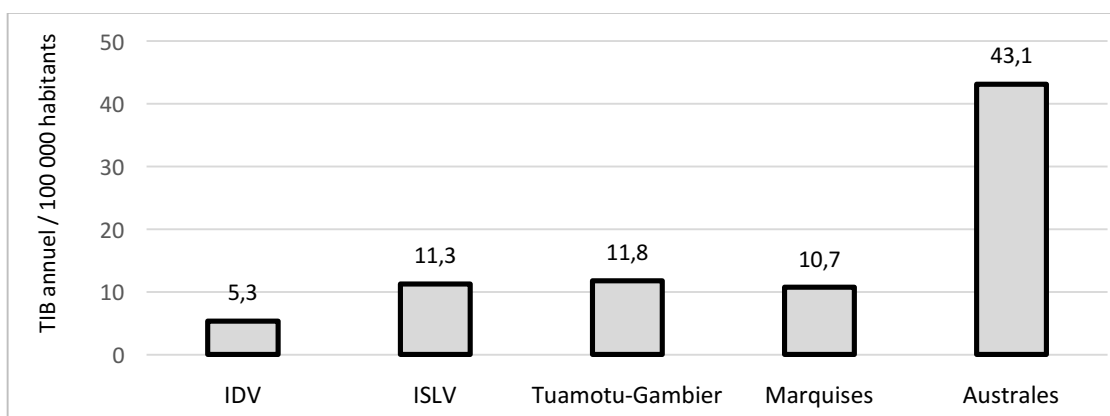


**Figure 17** : Incidence annuelle standardisée du CHC chez l'homme, chez la femme et dans la population totale (courbes) et tendance évolutive (lignes pointillées) en Polynésie française de 2013 à 2017

### 3.2.2. Incidence du carcinome hépatocellulaire par archipel

#### 3.2.2.1. Incidence du CHC par archipel en 2017

En 2017, 25 nouveaux cas de CHC ont été diagnostiqués en Polynésie française : 11 patients étaient natifs des îles du Vent, 4 des îles Sous-le-Vent, 3 des îles Australes, 2 des îles Tuamotu, 1 des îles Marquises et 4 étaient nés en France métropolitaine. La figure 18 décrit le taux d'incidence brut au sein de chaque archipel de naissance en Pf : l'archipel des Australes (archipel le moins peuplé de Pf abritant moins de 7 000 habitants) présentait la plus haute incidence, avec un taux brut annuel de 43,1 cas pour 100 000 habitants.



**Figure 18** : Taux d'incidence brut du CHC dans chaque archipel en 2017

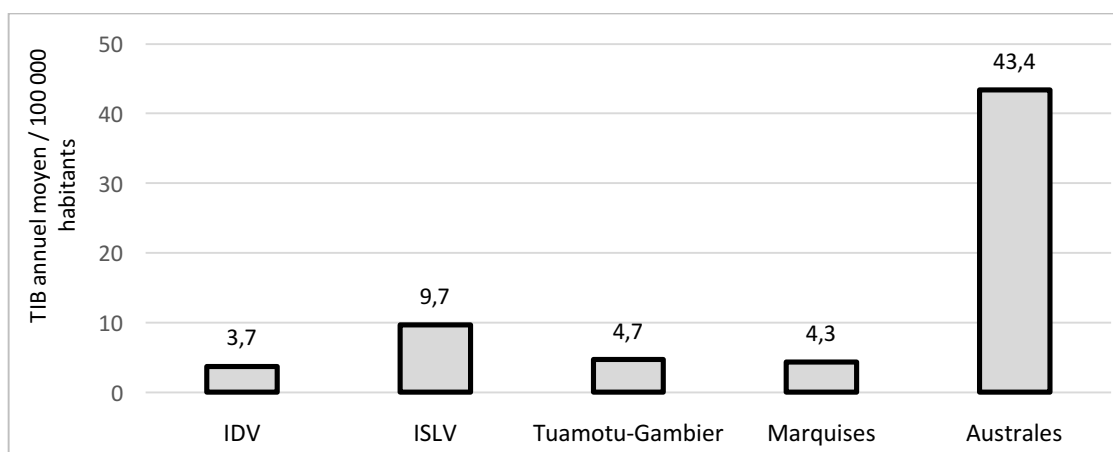
### 3.2.2.2. Incidence du CHC par archipel sur la période 2013 – 2017

Le nombre annuel de nouveaux cas et le taux brut d'incidence annuel sur la période de 2013 à 2017 sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3** : Incidence du CHC par archipel de Polynésie française de 2013 à 2017 : nombre de nouveaux cas (NNC) et taux d'incidence brut (TIB) pour 100 000 habitants

Archipel	IDV		ISLV		Tuamotu/Gambier		Marquises		Australes	
	NNC	TIB	NNC	TIB	NNC	TIB	NNC	TIB	NNC	TIB
<b>2013</b>	7	3,5	2	5,8	0	0,0	1	10,8	2	29,1
<b>2014</b>	8	3,9	2	5,7	0	0,0	0	0,0	5	72,6
<b>2015</b>	5	2,4	4	11,4	1	6,0	0	0,0	2	28,9
<b>2016</b>	7	3,4	5	14,2	1	5,9	0	0,0	3	43,2
<b>2017</b>	11	5,3	4	11,3	2	11,8	1	10,7	3	43,1

La figure 19 illustre les taux d'incidence bruts annuels moyens au sein de chaque archipel de naissance sur cette période.



**Figure 19** : Taux d'incidence brut annuel moyen du CHC dans chaque archipel entre 2013 et 2017

### 3.3. Description des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire

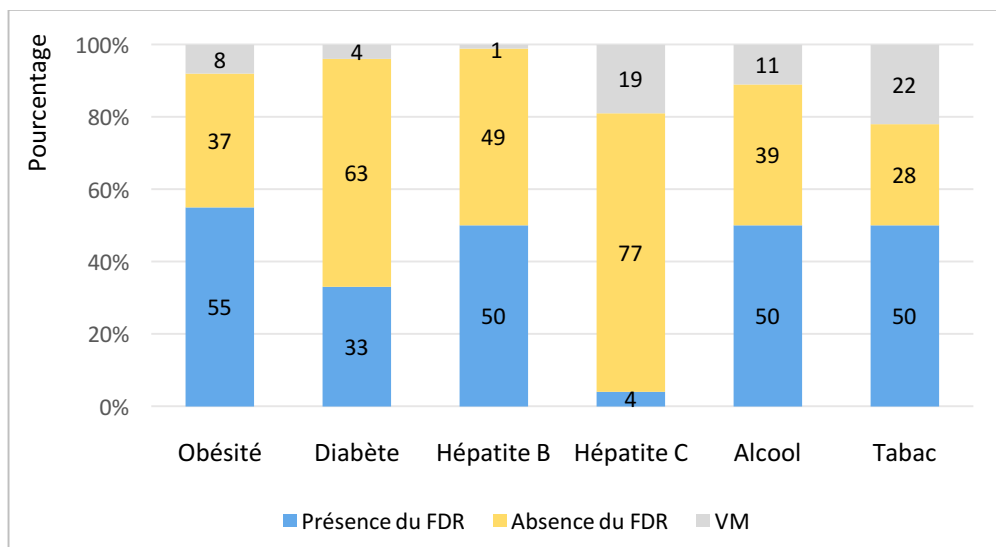
#### 3.3.1. Principaux facteurs de risque de CHC

La cause métabolique (obésité et/ou diabète) était la plus fréquemment observée, elle concernait au total 65 % des patients inclus dans l'étude (n=91). La présence d'une obésité était constatée dans 55% des cas (n=77) et un diabète de type 2 était retrouvé chez 33% des patients (n=46).

L'hépatite B chronique était associée au CHC dans 50% des cas (n=70) et l'hépatite C était présente dans 4% des cas (n=6).

Une consommation chronique d'alcool était retrouvée dans 50% des cas (n=70). Un antécédent de tabagisme était retrouvé dans 50% des cas (n=70).

La figure 20 décrit la prévalence des principaux facteurs de risque de CHC observés dans notre population ainsi que le pourcentage de valeurs manquantes (VM).



**Figure 20** : Prévalence des principaux facteurs de risque de CHC dans la population d'étude (n=139)

Concernant les autres facteurs de risque de CHC :

- Un antécédent familial de CHC au premier degré était retrouvé dans 8% des cas (n=11). Dans 6% des cas (n=8) il était relevé une absence d'antécédent familial. Cette valeur était manquante pour 86% des patients (n=120) ;
- 1 cas de CHC était survenu sur adénome hépatique dégénéré.

Les principales causes et facteurs de risque de CHC observés dans notre étude sont détaillés dans le tableau 4.

**Tableau 4** : Principaux facteurs étiologiques de CHC et données manquantes dans l'étude (n=139)

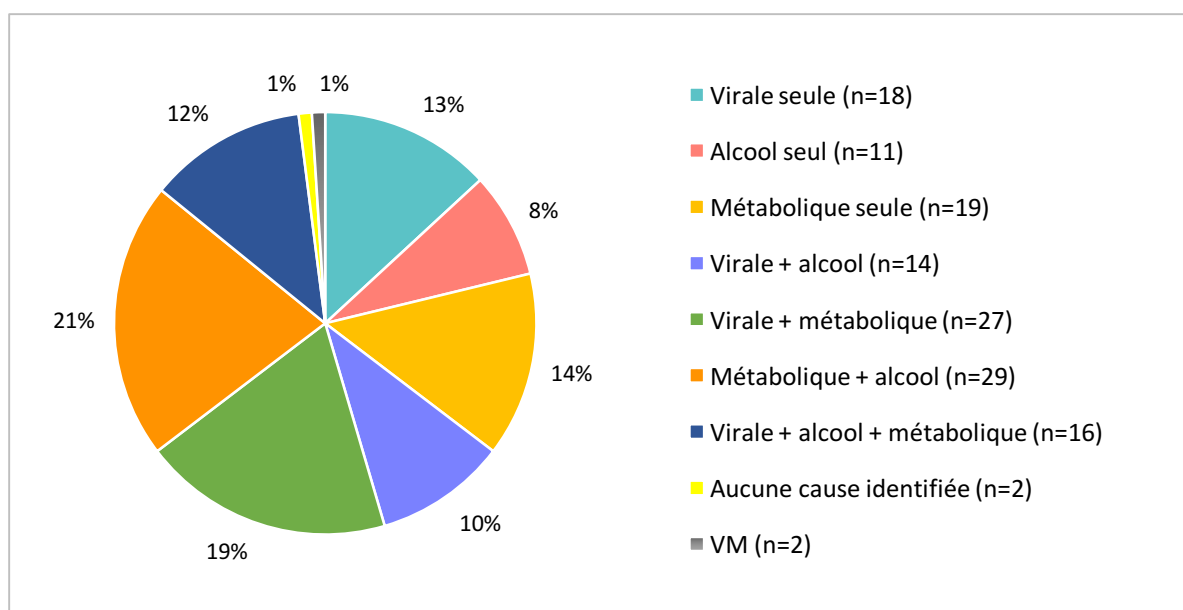
Facteurs étiologiques de CHC	Effectif	Pourcentage	VM*	Pourcentage
<b>Facteurs de risque intrinsèques</b>				
Sexe masculin	114	82,0	0	0,0
Age > 50 ans	118	84,9	0	0,0
Antécédent familial de CHC au 1 <sup>er</sup> degré	11	7,9	120	86,3
<b>Eléments du syndrome métabolique</b>				
Obésité	77	55,4	11	7,9
Surpoids sans obésité	33	23,7	11	7,9
Diabète de type 2	46	33,1	5	3,6
HTA	66	47,5	5	3,6
Dyslipidémie	58	41,7	67	48,2
<b>Atteinte virale chronique</b>				
Hépatite virale B chronique (AgHBs +)	70	50,4	1	0,7
Hépatite virale C chronique (ARN VHC +)	6	4,3	26	18,7
<b>Usage de toxiques</b>				
Consommation chronique d'alcool	70	50,4	15	10,8
Tabagisme	70	50,4	30	21,6

\*VM : Valeur(s) manquante(s)

Les associations de facteurs de risque les plus fréquemment observées étaient :

- Une cause métabolique (obésité et/ou diabète) associée à une consommation chronique d'alcool (32 % des cas, parmi lesquels 12% étaient aussi atteints d'une hépatite virale) ;
- Une cause métabolique associée à une hépatite virale (31% des cas, parmi lesquels 12% étaient de surplus consommateurs chroniques d'alcool).

La figure 21 décrit les différentes associations de cofacteurs observés dans notre étude.



**Figure 21** : Fréquence d'association des différentes causes de CHC dans la population d'étude (n=139)

### 3.3.2. Atteintes hépatiques sous-jacentes au CHC

Dans 52% des cas (n=72) le CHC était survenu sur une cirrhose sous-jacente, confirmée à l'histologie (n=16) ou affirmée sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et morphologiques (n=56). Dans 24 % des cas (n=33) le CHC s'était développé sur foie non cirrhotique (fibrose < F4) à l'analyse histologique du foie non tumoral (n=31) ou par méthode non invasive par Fibrotest® (n=1) ou Fibroscan® (n=1) à distance de la tumeur. Parmi eux, une fibrose de stade F1, F2 ou F3 était retrouvée dans respectivement 27% (n=9), 36% (n=12) et 24% (n=8) des cas. 4 cas de CHC étaient survenus sur un foie sain (F0) à l'analyse histologique.

Pour 24 % des patients (n=34), l'absence d'histologie ne permettait pas d'avoir confirmation de l'atteinte hépatique sous-jacente au CHC : dans 9 % des cas (n=13) il n'était cependant pas retrouvé d'argument clinico-biologique ou morphologique en faveur d'une cirrhose et dans 15% des cas (n=21) la tumeur était trop volumineuse ou les examens paracliniques insuffisants pour pouvoir conclure sur la présence ou l'absence de cirrhose.

La figure 22 résume l'atteinte hépatique sous-jacente au CHC en fonction des 3 principaux facteurs de risque observés dans notre étude (sur ce graphique, les cas survenus en « l'absence de cirrhose » incluent les patients pour lesquels aucun argument en faveur d'une cirrhose n'était retrouvé, en l'absence d'histologie).

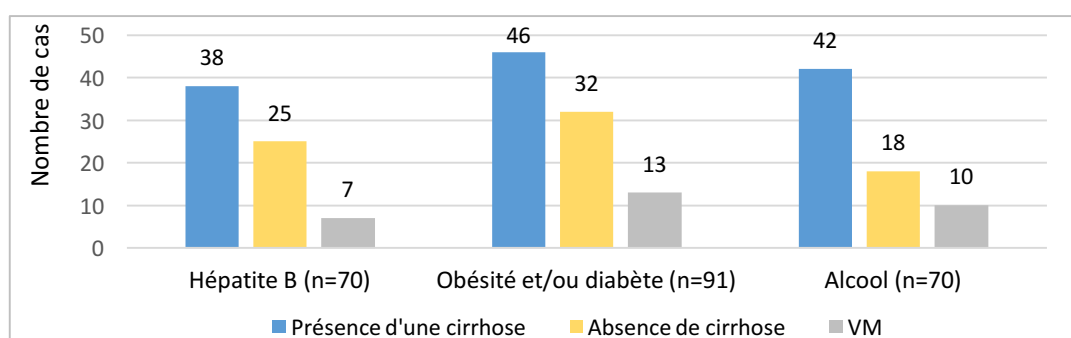


Figure 22 : Nombre de patients atteints de cirrhose en fonction des trois principaux facteurs de risque observés dans l'étude

### 3.3.3. Description des cas de CHC associés à une hépatite B

#### 3.3.3.1. Profils sérologiques des patients dans l'étude

50% des patients (n=70) était porteurs de l'AgHBs et étaient donc atteints d'une hépatite B lors du diagnostic de CHC.

Parmi les patients non porteurs de l'AgHBs, il était retrouvé une contamination ancienne par le VHB (AgHBs négatif et Ac anti-HBc positifs) chez 22 cas (soit 16% de la population totale) et un profil en faveur d'une immunité vaccinale (Ac anti-HBs positifs) chez 9 cas (soit 6%). Le tableau 5 décrit le profil sérologique de l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

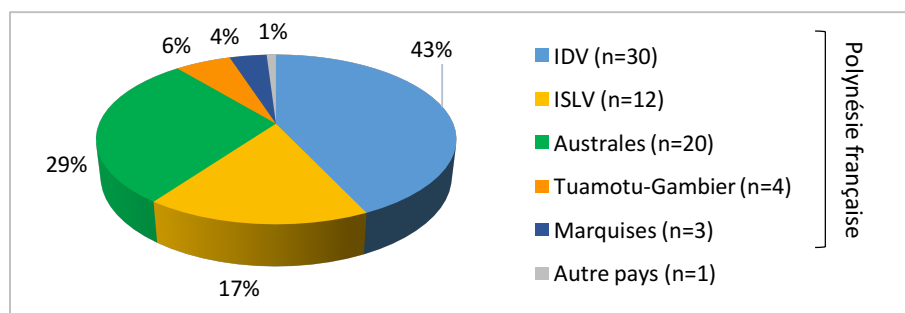
**Tableau 5 :** Profils sérologiques pour l'hépatite B dans la population d'étude (n=139)

Profil sérologique	AgHBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc	Effectif	Pourcentage
Hépatite B en cours	+	-	+	70	50,4
Hépatite B guérie	-	+	+	17	12,2
Hépatite B guérie	-	-	+	5	3,6
Vaccination	-	+	-	9	6,5
Absence d'immunité	-	-	-	26	18,7
Profil indéterminé	-	VM	VM	11	7,9
Profil indéterminé	VM	VM	VM	1	0,7

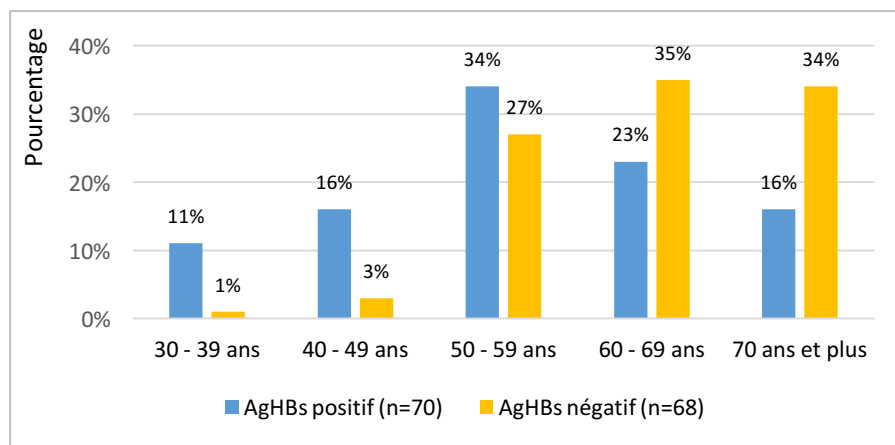
### 3.3.3.2. Description des cas d'hépatite B chronique

Parmi les patients porteurs chroniques du VHB (n=70), 74% étaient des hommes (n=52) avec un sex-ratio hommes/femmes de 2,9. Ces patients étaient dans 43% des cas originaires des îles du Vent (n=30) et dans 29% des cas de l'archipel des Australes (n=20) (figure 23).

L'âge moyen au diagnostic de CHC était de 56,6 ans (écart-type de 11,3 ans). En comparaison, cet âge moyen était de 65,8 ans (écart-type de 9,4 ans) chez les patients qui n'étaient pas porteurs de l'AgHBs. La figure 24 décrit la répartition par classe d'âge des patients porteurs et non porteurs de l'AgHBs : il apparaît que la plupart des cas de CHC apparus avant l'âge de 50 ans étaient associés au virus de l'hépatite B.



**Figure 23 :** Répartition des cas de CHC associés au VHB selon le lieu de naissance (n=70)



**Figure 24 :** Distribution par classe d'âge des patients porteurs et non porteurs de l'AgHBs (n=138)

Dans la population de moins de 50 ans, 86% des patients étaient atteints d'un CHC lié au VHB *versus* 43% dans la population d'âge supérieur à 50 ans ( $p=0,0004$ ).

### 3.3.3.3. Facteurs de risque de CHC liés à l'atteinte par le VHB

73% des patients ( $n=51$ ) porteurs de l'AgHBs présentaient une hépatite B chronique active confirmée. Seuls 2 patients étaient porteurs chroniques asymptomatiques (AgHBe négatif, virémie B < 2000 UI/mL et transaminases normales contrôlées à plusieurs reprises la même année) : ces patients présentaient par ailleurs tous les deux une NASH avec fibrose sans cirrhose à l'analyse histologique du foie non tumoral. Dans 24% des cas ( $n=17$ ) il n'était pas possible de conclure avec certitude sur la phase de l'hépatite B.

Chez les patients porteurs de l'AgHBs ( $n=70$ ), l'AgHBe était positif chez 6 patients (9 %) et négatif chez 53 d'entre eux (76 %). Cette valeur était manquante dans 16 % des cas ( $n=11$ ). 77% des patients ( $n=54$ ) ne bénéficiaient pas de traitement antiviral lors du diagnostic de CHC.

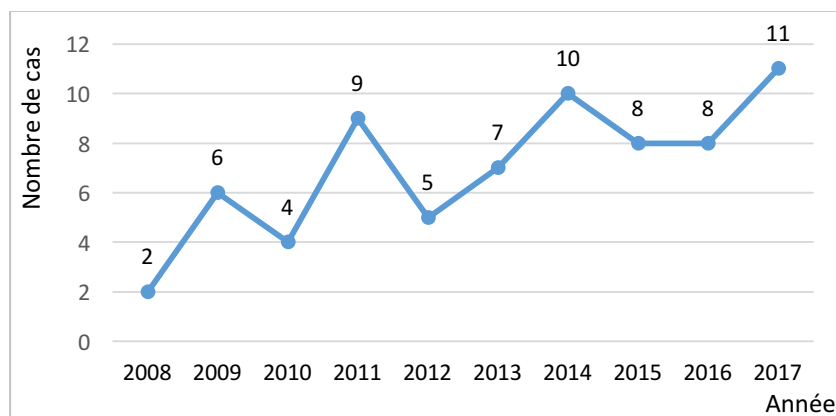
Chez les patients n'ayant pas de traitement antiviral et dont la virémie était connue ( $n=42$ ), celle-ci était supérieure à 2 000 UI/mL dans 74% des cas ( $n=31$ ), voire supérieure à 20 000 UI/mL dans 52% des cas ( $n=22$ ). Parmi les patients ayant une virémie supérieure à 2 000 UI/mL ( $n=31$ ), l'AgHBe était négatif dans 84% des cas ( $n=26$ ).

### 3.3.3.4. Cofacteurs de risque chez les patients atteints d'hépatite B

60% des patients atteints d'un CHC lié au VHB étaient également atteints d'obésité et de diabète ( $n=42$ ), 39% des cas étaient associés à une consommation chronique d'alcool ( $n=27$ ) et 1% à une infection chronique par le VHC ( $n=1$ ). Aucun patient ne présentait de surinfection par le virus delta ( $n=23$ ), mais cette donnée était manquante dans deux tiers des cas ( $n=47$ ).

### 3.3.3.5. Evolution du nombre de cas de CHC associés au VHB sur 10 ans

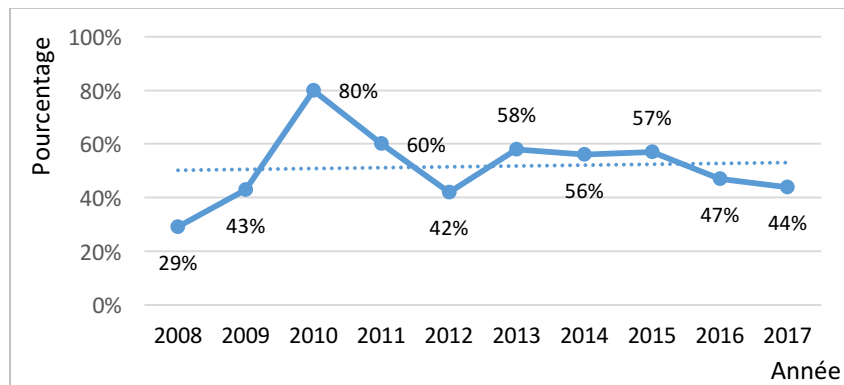
Le nombre de cas de CHC associés au VHB, en valeur absolue, a augmenté sur la période d'étude de 2008 à 2017 (figure 25).



**Figure 25** : Nombre annuel de nouveaux cas de CHC associés au VHB de 2008 à 2017



En rapportant le nombre annuel de nouveaux cas de CHC associés au VHB au nombre total annuel de nouveaux cas de CHC, ce taux apparaissait stable entre 2008 et 2017 (figure 26).



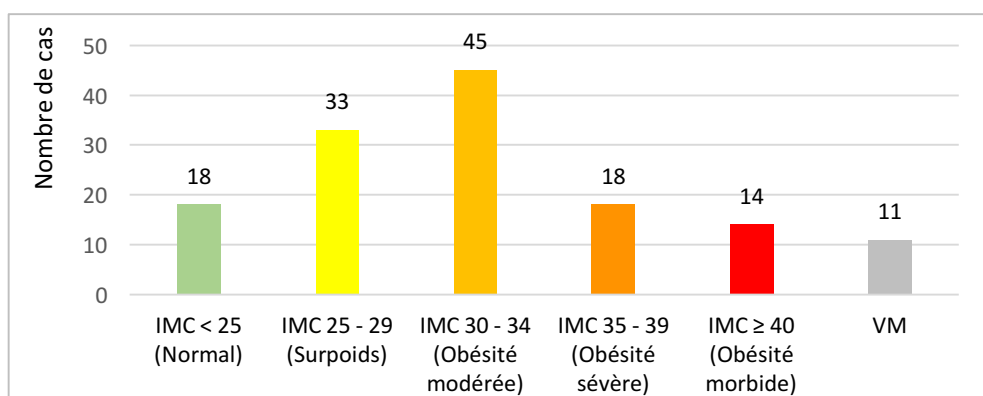
**Figure 26 :** Taux annuel des cas de CHC associés au VHB (courbe) et tendance évolutive (ligne pointillée)

### 3.3.4. Description des cas de CHC associés à une cause métabolique

#### 3.3.4.1. Population atteinte de surpoids, d'obésité et de diabète

L'IMC moyen dans l'ensemble de la population d'étude était de 31,9 kg/m<sup>2</sup> avec un écart-type de 7,3 kg/m<sup>2</sup>. 55% des patients (n=77) étaient atteints d'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) et 24% des patients (n=33) étaient en surpoids sans qu'un antécédent d'obésité soit avéré.

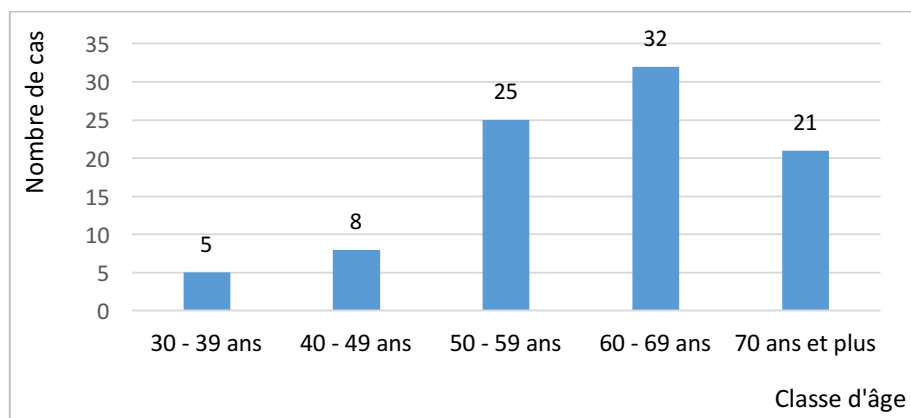
La figure 27 illustre la répartition des patients atteints de CHC en fonction de leur IMC.



**Figure 27 :** Répartition de l'ensemble des patients de l'étude en fonction de leur IMC (n=139)

33% des patients (n=46) étaient par ailleurs atteints d'un diabète de type 2 et dans 22% des cas (n=31), les patients présentaient à la fois une obésité et un diabète.

Au total, 65 % des patients (n=91) étaient atteints d'obésité et/ou de diabète, facteurs qui étaient observés dans plus d'un tiers des cas (n=32) dans la classe d'âge de 60 à 69 ans (figure 28). L'âge moyen chez ces patients était de 60,8 ans avec un écart type de 10,9 ans.

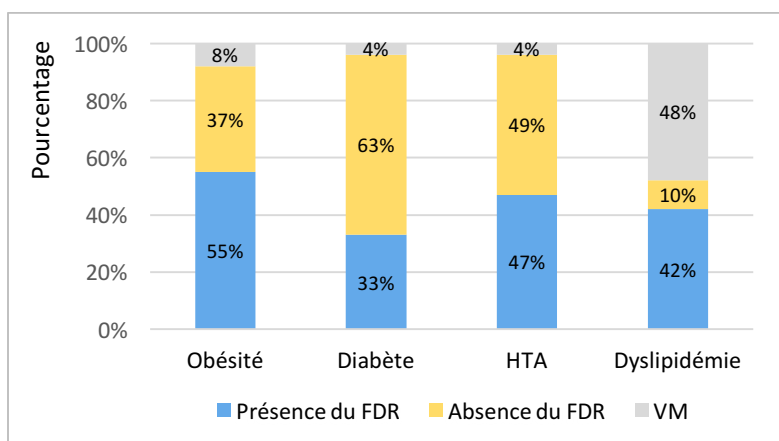


**Figure 28** : Répartition des patients atteints d'obésité et/ou de diabète par classe d'âge (n=91)

Parmi les patients atteints d'obésité et/ou diabète (n=91), la cause métabolique était dans 21% des cas (n=19) le seul facteur de risque de CHC identifié. Dans 49 % des cas (n=45) elle était associée à une consommation d'alcool, dans 46 % des cas à une hépatite B (n=42) et dans 1% des cas (n=1) à une hépatite C.

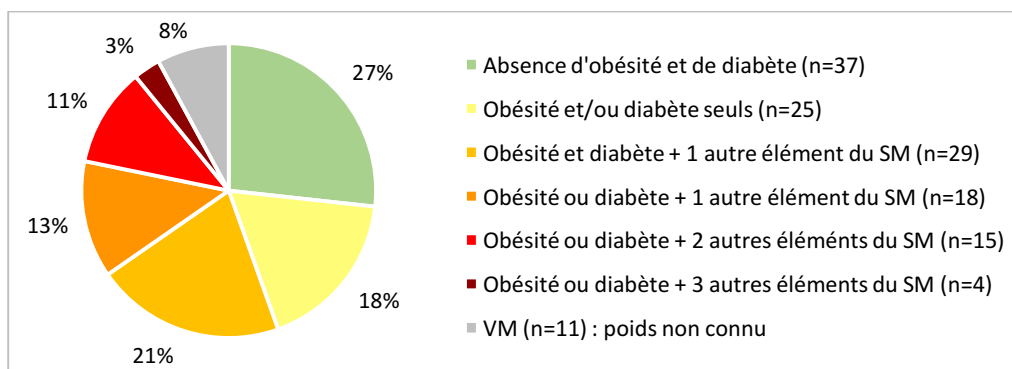
### 3.3.4.2. Autres éléments du syndrome métabolique

47% des patients (n=66) étaient atteints d'une HTA confirmée et 42% (n=58) présentaient une dyslipidémie avec TG supérieur à 1,5 g/L et/ou HDLc inférieur à 0,4 g/L (figure 29).



**Figure 29** : Prévalence des éléments du syndrome métabolique dans la population d'étude (n=139)

La figure 30 résume l'association d'une obésité et/ou d'un diabète avec les autres éléments du syndrome métabolique (HTA, TG > 1,5 g/L et/ou HDLc < 0,4 g/L). Dans au moins 50% des cas (n=48), en plus d'être atteints d'une obésité et/ou un diabète, les patients étaient atteints d'au moins un autre élément du syndrome métabolique.



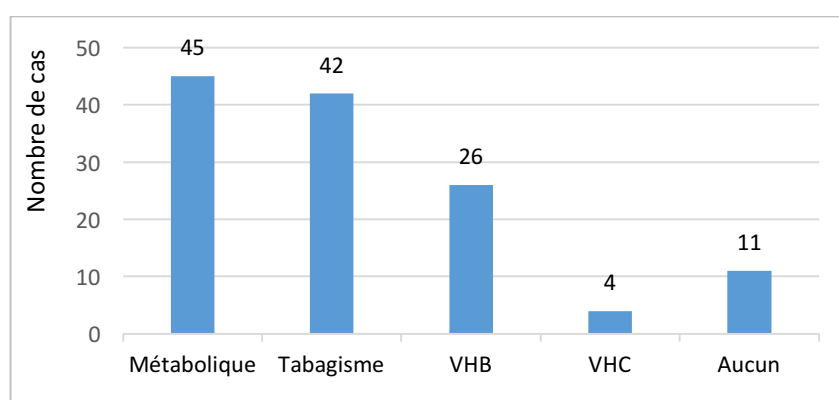
**Figure 30** : Fréquence d'association de l'obésité et du diabète à d'autres éléments du syndrome métabolique (SM) dans la population d'étude (n=139)

### 3.3.5. Description des cas de CHC associés à un éthyisme chronique

Plus de la moitié des patients (n=70) avait un antécédent déclaré de consommation chronique d'alcool supérieure à 30 g/jour. L'âge moyen au diagnostic de CHC chez ces patients était de 62,8 ans avec un écart-type de 9,2 ans.

Chez ces patients, la consommation d'alcool était dans 16% des cas (n=11) l'unique facteur de risque de CHC identifié. Dans 64% des cas l'usage chronique d'alcool était associé à une cause métabolique, dans 60% des cas à un tabagisme, dans 37% des cas à une hépatite B et dans 6% des cas à une hépatite C (figure 31).

Deux patients présentaient un antécédent d'éthyisme sévère depuis plus de 20 ans : le premier était par ailleurs atteint d'une hépatite B chronique active non traitée et le second présentait un syndrome métabolique : diabète, surpoids et HTA.



**Figure 31** : Principaux cofacteurs associés à la consommation chronique d'alcool (n=70)

### 3.3.6. Description des cas de CHC associés à une hépatite C chronique

6 patients (4 %) étaient infectés par le VHC. Cette hépatite C était associée chez 1 patient à une infection virale B et chez 4 patients à un éthylisme chronique. 100 % étaient porteurs d'une cirrhose associée au CHC. 3 patients étaient originaires de France métropolitaine, 2 patients étaient originaires d'un autre pays (Cameroun et Philippines) et 1 patient était né en Polynésie française.

### 3.3.7. Description des cas familiaux de CHC au premier degré

Dans la population atteinte d'un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CHC (n=11), l'âge moyen de survenue du CHC était de 53,7 ans (écart type de 7,5 ans) et 82% d'entre eux (n=9) étaient âgés de moins de 60 ans. 73% étaient des hommes (n=8). Le CHC était associé dans 100% des cas à un portage de l'AgHBs. En comparaison, le portage de l'AgHBs était de 25% dans la population n'ayant aucun antécédent familial de CHC (p=0,0007) et de 46% en tenant compte des patients pour lesquels la recherche d'un antécédent familial était manquante (p=0,0006). Une cirrhose était retrouvée chez 6 patients, dont 4 appartenaient à la même famille.

### 3.3.8. Cas particulier des patients originaires de France métropolitaine

Parmi les 12 patients originaires de France métropolitaine, 92% (n=11) avaient un antécédent d'éthylisme chronique, 58% (n=7) présentaient une obésité (dont 2 patients avec un diabète de type II associé) et un quart d'entre eux (n=3) était atteint une hépatite virale C chronique. Aucun patient n'était atteint d'hépatite B. 92% avaient développé un CHC en présence d'une cirrhose (n=11). L'atteinte hépatique du dernier patient n'était pas connue.

### 3.3.9. Cas particulier de la population féminine

Parmi les 25 femmes atteintes de CHC, 72% étaient porteuses de l'AgHBs (n=18), 68% étaient atteintes d'obésité et/ou de diabète (n=17) et 20% étaient consommatrices chroniques d'alcool (n=5). Le CHC était survenu sur une cirrhose sous-jacente dans 56% des cas (n=14) et en l'absence de cirrhose dans 36% des cas (n=9). L'atteinte hépatique sous-jacente n'était pas connue pour 2 patientes.

## 3.4. Le cas particulier de l'archipel des Australes

### 3.4.1. Caractéristiques sociodémographiques

17 % des patients étaient originaires de l'archipel des Australes (n=24). L'âge moyen de survenue du CHC était de 60,4 ans (écart-type de 10,1 ans). 79% étaient des hommes (n=19) avec un sex-ratio hommes/femmes de 3,8. Les patients étaient originaires des 5 îles principales de l'archipel : Rurutu (n=12), Raivavae (n=5), Rimatara (n=5), Tubuai (n=1) et Rapa (n=1).

### 3.4.2. Incidence du CHC dans les îles Australes

Le taux d'incidence brut annuel dans l'archipel des Australes a augmenté sur la période d'étude : il était de 15,9 en 2008, de 29,2 en 2013 et de 43,1/100 000 habitants en 2017.

Le taux d'incidence brut annuel moyen sur la période d'étude était de 35,4/100 000 habitants aux Australes. Ce taux était 9,6 fois supérieur au taux d'incidence brut annuel moyen observé dans l'ensemble des autres archipels de Pf (tableau 6).

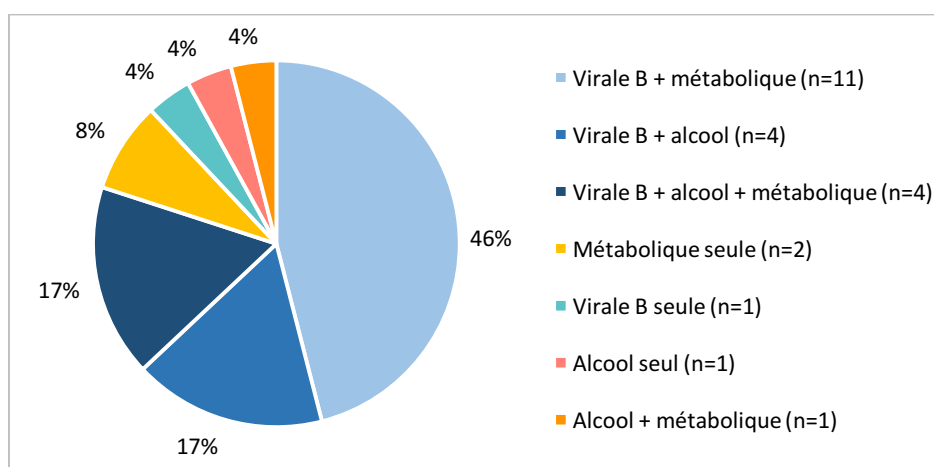
**Tableau 6** : Taux d'incidence brut (TIB) annuel moyen du CHC aux Australes comparé aux autres archipels d'origine en Pf, sur la période d'étude de 2008 à 2017 (n=122)

Archipel	Population moyenne	Nombre total de CHC	TIB annuel moyen	
Iles-du-Vent	201 565	58	2,9	<b>3,7</b> (Hors Australes)
Iles-sous-le-Vent	34 566	28	8,1	
Tuamotu-Gambier	16 766	9	5,4	
Marquises	9 162	3	3,3	
Australes	6 771	24	35,4	<b>35,4</b>

### 3.4.3. Facteurs de risque de CHC chez les patients natifs des Australes

Le VHB était associé au CHC dans 83% des cas (n=20). Parmi eux, un facteur métabolique (obésité et/ou de diabète) était surajouté dans 3/4 des cas (n=15).

L'association des cofacteurs viral et métabolique (obésité et/ou diabète) était ainsi la plus fréquemment observée, elle concernait 63 % des patients (n=15) parmi lesquels 17% consommaient en plus de l'alcool de façon chronique (figure 32).



**Figure 32** : Associations des principales causes de CHC dans la population native des Australes (n=24)

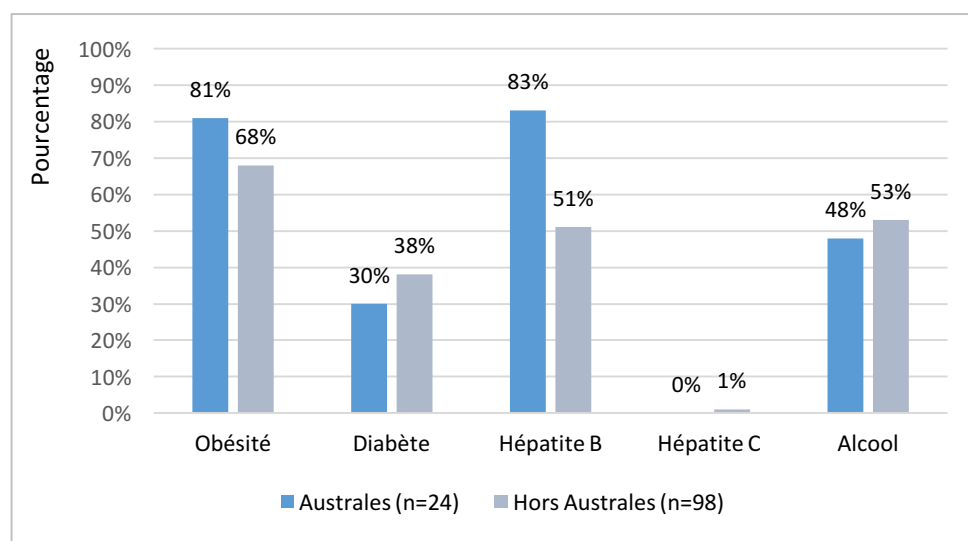
En s'intéressant aux profils sérologiques du VHB dans l'ensemble de cette population, il était donc constaté que 83% des patients étaient porteurs de l'AgHBs, mais aussi que 13% avaient un profil d'hépatite B guérie (n=3).

Au total, près de 100% des patients originaires des îles Australes avaient donc été en contact avec le VHB (tableau 7).

**Tableau 7** : Profils sérologiques pour l'hépatite B dans la population originaire des Australes (n=24)

Profil sérologique	AgHBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc	Effectif	Pourcentage
Hépatite B en cours	+	-	+	20	83,3
Hépatite B guérie	-	+	+	2	8,3
Hépatite B guérie	-	-	+	1	4,2
Vaccination	-	+	-	0	0,0
Absence d'immunité	-	-	-	0	0,0
Profil indéterminé	-	VM	VM	1	4,2

Nous avons comparé les facteurs de risque observés chez les patients nés aux Australes (n=24) avec ceux observés chez les patients originaires d'un autre archipel de Pf (n=98). Ces résultats sont présentés dans la figure 33.



**Figure 33** : Comparaison des facteurs de risque de CHC entre la population originaire des Australes et la population originaire des autres archipels de Polynésie française (n=122)

Le facteur viral B était associé au CHC dans 83 % des cas dans la population originaire des Australes *versus* 51 % des cas dans la population originaire d'un autre archipel de Pf. Cette différence était statistiquement significative (p=0,003).

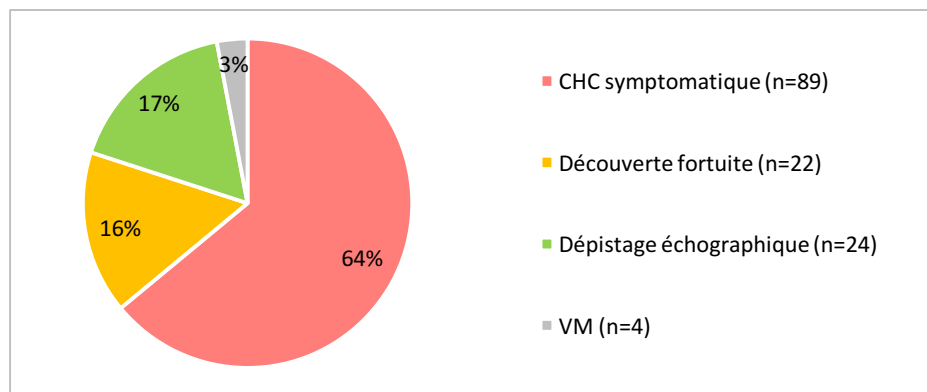
Les différences observées pour l'obésité, le diabète, l'hépatite C et l'alcool n'étaient pas significatives sur le plan statistique (p>0,05).

### 3.5. Autres caractéristiques du CHC en Polynésie française

#### 3.5.1. Circonstances de diagnostic

##### 3.5.1.1. Découverte du CHC dans le cadre du dépistage

Dans 17 % des cas le CHC était diagnostiqué dans le cadre du suivi et du dépistage systématique du CHC chez les patients atteints d'une cirrhose ou d'une hépatite B chronique active. Les modalités de découverte du CHC sont décrites dans la figure 34.

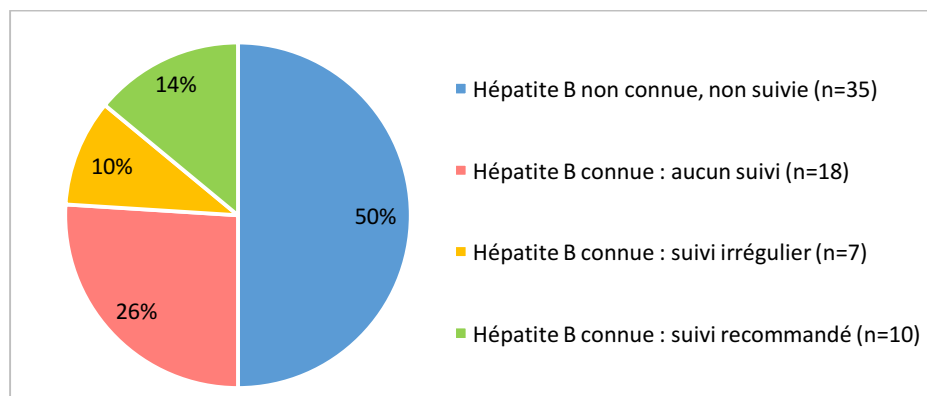


**Figure 34 :** Modalités de dépistage du CHC dans la population d'étude (n=139)

##### 3.5.1.2. L'hépatite B était-elle connue avant le diagnostic de CHC ?

Chez les patients atteints d'hépatite B (n=70) la découverte du portage de l'AgHBs avait été faite pour 50% d'entre eux au moment du diagnostic de CHC (figure 35). Seuls 14% d'entre eux bénéficiaient du suivi de dépistage systématique du CHC recommandé.

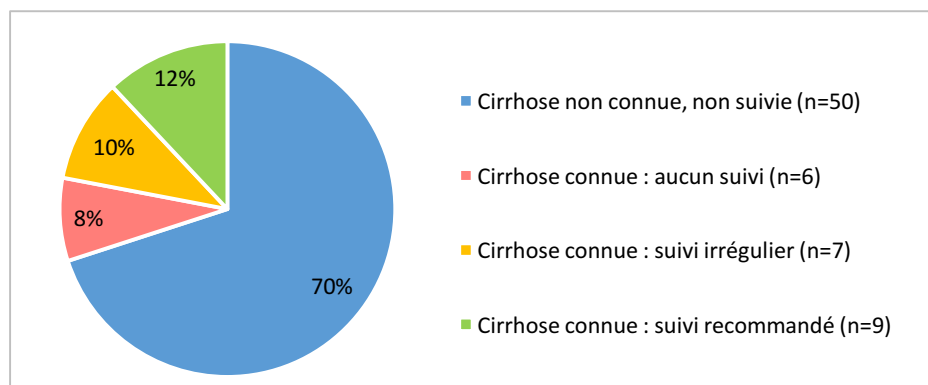
Dans 26% des cas, le portage de l'AgHBs était connu mais les patients ne bénéficiaient d'aucun suivi (n=18) : parmi eux, 16 patients avaient été perdu de vue suite au diagnostic sérologique.



**Figure 35 :** Modalités de découverte de l'hépatite B et suivi des patients avant le diagnostic de CHC (n=70)

### 3.5.1.3. La cirrhose était-elle connue avant le diagnostic de CHC ?

Parmi les patients porteurs d'une cirrhose dans notre population (n=72), celle-ci avait été découverte dans 70% des cas lors du diagnostic de CHC (figure 36).



**Figure 36** : Modalités de découverte de la cirrhose et suivi des patients avant le diagnostic de CHC (n=72)

Les facteurs de risque identifiés en cas de cirrhose non connue (n=50) étaient une cause métabolique dans 62% des cas (n=31), une hépatite B dans 58% des cas (n=29), une consommation d'alcool dans 48% des cas (n=24) et une hépatite C dans 10% des cas (n=5).

### 3.5.2. Description de la sévérité des cas de CHC en Pf

#### 3.5.2.1. Score OMS

Selon l'altération de l'état général, les patients étaient classés OMS 0, 1, 2, 3 ou 4 dans respectivement 29%, 29%, 25%, 9% et 4% des cas.

#### 3.5.2.2. Sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente

Chez les patients atteints d'une cirrhose sous-jacente au CHC (n=72), un score de Child-Pugh A, B ou C concernait respectivement 36%, 46% et 15% des patients. Un score de MELD supérieur ou égal à 18 était retrouvé dans 22% des cas. Des signes indirects d'hypertension portale étaient retrouvés via la présence de varices œsophagiennes (VO) grade 1, 2 ou 3 dans respectivement 20%, 12% et 6% des cas, et une thrombopénie était constatée dans 26% des cas.

#### 3.5.2.3. Caractéristiques tumorales

81% des patients (n=113) étaient atteints d'un CHC évolué : la tumeur était multinodulaire et/ou de taille supérieure à 50 mm dans 78% des cas (n=108), le taux d'AFP était supérieur à 1000 ng/mL dans 35% des cas (n=49), un envahissement veineux portal était retrouvé dans 27% des cas (n=38) et le CHC était métastatique dans 23% des cas (n=32). Les critères de gravité des cas de CHC inclus dans l'étude sont détaillés dans le tableau 8.



**Tableau 8** : Critères de gravité du CHC dans la population d'étude (n=139)

Critères de gravité du CHC lors du diagnostic	Effectif	Pourcentage
<b>Score OMS</b>		
OMS 0	41	29,5
OMS 1	41	29,5
OMS 2	35	25,2
OMS 3	13	9,3
OMS 4	5	3,6
VM	4	2,9
<b>Score de Child Pugh en cas de cirrhose (n = 72)</b>		
Child Pugh A	26	36,1
Child Pugh B	33	45,8
Child Pugh C	11	15,3
VM	2	2,8
<b>Score de MELD en cas de cirrhose (n = 72)</b>		
MELD < 18	52	72,2
MELD > ou égal à 18	16	22,2
VM	4	5,6
<b>Taux d'alpha-fœtoprotéine</b>		
AFP < 1000 ng/mL	86	61,9
AFP > 1000 ng/mL	49	35,2
VM	4	2,9
<b>Signes endoscopiques d'hypertension portale à la FOGD</b>		
Absence de VO	78	56,1
VO grade 1	20	14,4
VO grade 2	12	8,6
VO grade 3	6	4,3
VM	23	16,5
<b>Signe biologique d'hypertension portale</b>		
Absence de thrombopénie	97	69,8
Présence d'une thrombopénie	36	25,9
VM	6	4,3
<b>Morphologie tumorale</b>		
1 nodule < 50 mm ou jusqu'à 3 nodules < 30 mm	28	20,1
CHC multinodulaire ou taille > 50 mm	108	77,7
VM	3	2,2
<b>Diamètre du plus gros nodule (mm)</b>		
≤ 10	0	0,0
11 – 20	9	6,5
21 – 30	18	12,9
31 – 40	10	7,2
41 – 50	12	8,6
≥ 51	87	62,6
VM	3	2,2
<b>Envahissement vasculaire</b>		
Absence d'envahissement vasculaire	79	56,8
Présence d'un envahissement vasculaire (---localisation)	48	34,5
---Envahissement veineux portal	38	27,3
---Envahissement des veines sus-hépatiques	4	2,9
---Envahissement des veines porte et sus-hépatiques	6	4,3
VM	12	8,6
<b>Métastases extra-hépatiques</b>		
Absence de métastase	80	57,6
Présence de métastases (---localisation)	32	23,0
---Carcinose péritonéale	6	4,3
---Métastases pulmonaires	16	11,5
---Métastases osseuses	10	7,2
---Métastases surrénaliennes	5	3,6
VM	27	19,4

### 3.5.3. Traitements du CHC en Polynésie française

#### 3.5.3.1. Traitements mis en œuvre

Le tableau 9 décrit les traitements de première et de seconde ligne mis en œuvre chez l'ensemble des patients. 30 patients (22%) ont pu bénéficier d'un traitement à visée curative en première ligne de traitement : greffe hépatique (n=1), résection hépatique (n=25) ou radiofréquence (n=4). 92 patients (66%) ont reçu un traitement à visée palliative. Parmi eux 62% ont été traité par sorafénib (n=57) et 32% ont bénéficié exclusivement de soins de support (n=29).

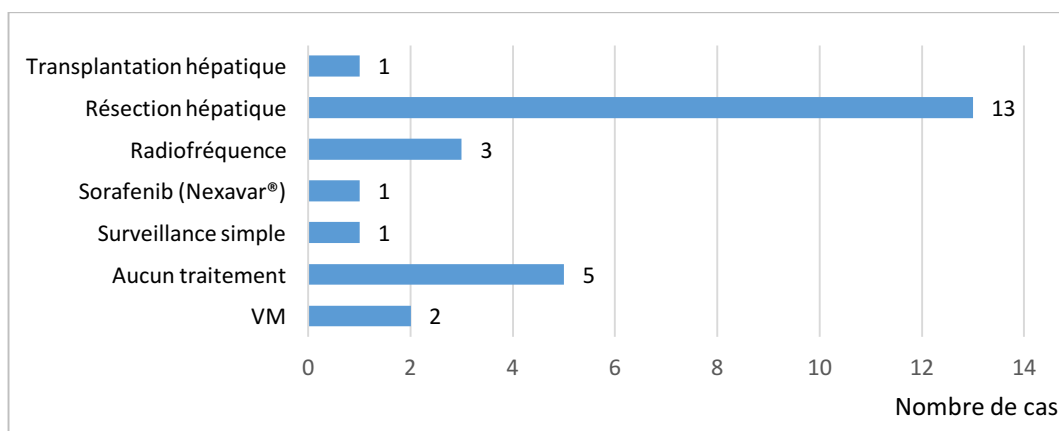
**Tableau 9 :** Traitements mis en œuvre en première et seconde ligne dans la population d'étude (n=139)

Traitement de première ligne	Effectif	Pourcentage
Transplantation hépatique	1	0,7
Résection hépatique	25	18,0
Radiofréquence	4	2,9
Radioembolisation	2	1,4
Chimioembolisation	2	1,4
Sorafénib (Nexavar)	57	41,0
Gemcitabine et oxaliplatine (Protocole Gemox)	2	1,4
Soins de support seuls	29	20,9
Surveillance simple	3	2,2
Aucun traitement en 1 <sup>ère</sup> ligne (décès, refus de soins ou perdu de vue)	10	7,2
VM	4	2,9
Traitement de seconde ligne	Effectif	Pourcentage
Transplantation hépatique	4	2,9
Résection hépatique	1	0,7
Radiofréquence	0	0,0
Radioembolisation	0	0,0
Chimioembolisation	0	0,0
Sorafénib (Nexavar)	8	5,8
Soins de support seuls	32	23,0
Surveillance simple	3	2,2
Aucun traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne (décès, refus de soins ou perdu de vue)	87	62,6
VM	4	2,9

#### 3.5.3.2. Traitements des « petits » CHC

Seuls 19% des patients (n=26) étaient atteints d'un « petit » CHC (défini selon les critères de Milan). Parmi eux, 4 patients (soit 15%) ont été traité par transplantation hépatique en métropole : un seul a pu en bénéficier en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (ce patient a ensuite bénéficié d'une seconde greffe suite à la survenue d'une cirrhose biliaire secondaire), les 3 autres en ont bénéficié après une hépatectomie préalable (n=2) ou après radiofréquence (n=1). 5 patients (19%) n'ont reçu aucun traitement : 2 avaient été perdus de vue suite au diagnostic de CHC et 3 avaient refusé le traitement qui leur était proposé (l'un d'entre eux a d'emblée été traité par Nexavar suite au refus d'une évacuation sanitaire pour radiofréquence en métropole).

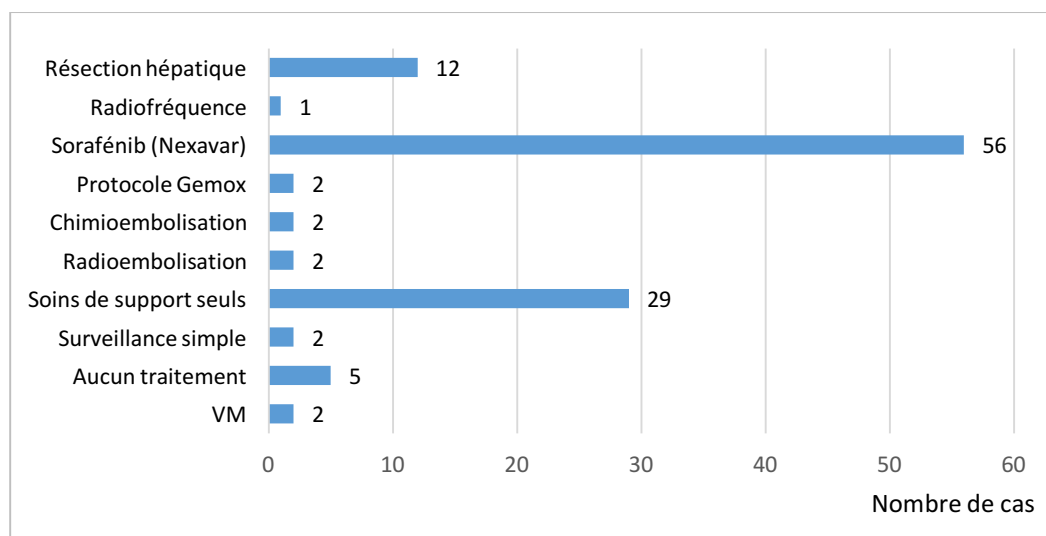
La figure 37 résume les traitements de première ligne mis en œuvre chez ces patients : au total seuls 12% (n=17) des patients inclus dans l'étude étaient atteints d'un « petit » CHC ayant pu bénéficier d'un traitement curatif.



**Figure 37 :** Prise en charge thérapeutique initiale des petits CHC (n=26)

### 3.5.3.3. Traitements des CHC évolués

81% des patients étaient atteints d'un CHC évolué (n=113) : tumeur localement évoluée (nodule unique > 50 mm ou plus de 3 nodules) et/ou présence d'un envahissement vasculaire veineux et/ou présence de métastases. 11% d'entre eux ont été traité chirurgicalement : tous présentaient une tumeur localement évoluée sans envahissement vasculaire veineux ni métastase à distance. 50% d'entre eux ont reçu un traitement par sorafénib et 26% ont bénéficié uniquement de soins de support. 5 patients n'ont bénéficié d'aucun traitement : 2 avaient été perdus de vue avant mise en route du traitement, 2 avaient refusé l'évacuation sanitaire nécessaire pour une chimioembolisation en métropole et 1 patient était décédé rapidement après le diagnostic de CHC. La figure 38 résume les traitements de première ligne entrepris chez ces patients.



**Figure 38 :** Prise en charge thérapeutique initiale des CHC évolués (n=113)

### 3.5.3.4. Traitements curatifs selon les modalités de découverte du CHC

Chez les patients dont le diagnostic de CHC avait été fait dans le cadre du dépistage systématique échographique (n=24), un traitement curatif a pu être réalisé dans 38% des cas (n=9) : par transplantation hépatique (n=4) ou résection chirurgicale (n=5). Chez les patients dont le diagnostic avait été fait « hors dépistage » (n=111), un traitement curatif a pu être réalisé dans 17% des cas (n=19) : par résection chirurgicale (n=17) ou par radiofréquence (n=2).

### 3.5.4. Devenir et survie des patients

#### 3.5.4.1. Devenir des patients

Le taux de décès des patients s'élevait à 83% (n=116). La médiane de survie chez les patients décédés était de 2,9 mois (Q1 : 1,3 – Q3 : 11) suite au diagnostic de CHC. 8 patients étaient perdus de vue depuis plus de 4 mois lors du recueil des données sans qu'il ne soit possible de savoir s'ils étaient décédés.

15 patients étaient vivants lors de la fin du recueil des données en juin 2018. Parmi eux :

- 10 patients avaient été diagnostiqués en 2017 ;
- 2 avaient été diagnostiqués en 2014 : le premier avait bénéficié d'une greffe hépatique et le second d'une résection chirurgicale ;
- 3 patients avaient été diagnostiqués en 2009 : ils avaient tous bénéficié d'une greffe hépatique.

#### 3.5.4.2. Survie globale des patients

La médiane de survie globale des patients dans notre étude était de 4,5 mois (figure 39) après le diagnostic de CHC (Q1 : 1,5 – Q3 : 22,4). Les taux de survie globale à 1 an, 3 ans et 5 ans étaient respectivement de 31%, 15% et 5%.

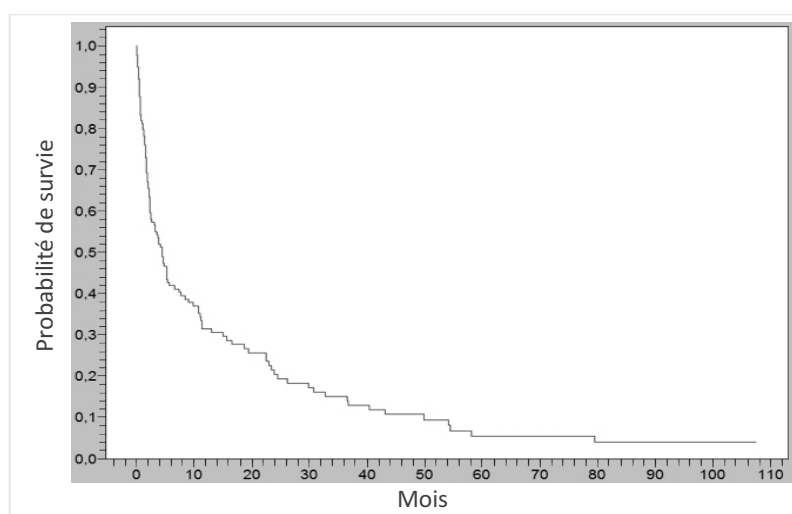
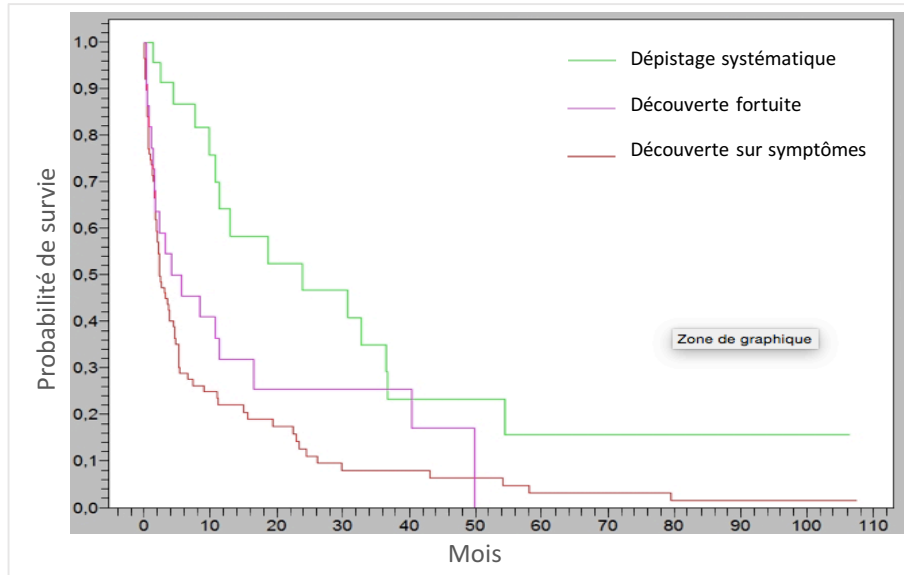


Figure 39 : Courbe de survie globale de la population d'étude (n=139)

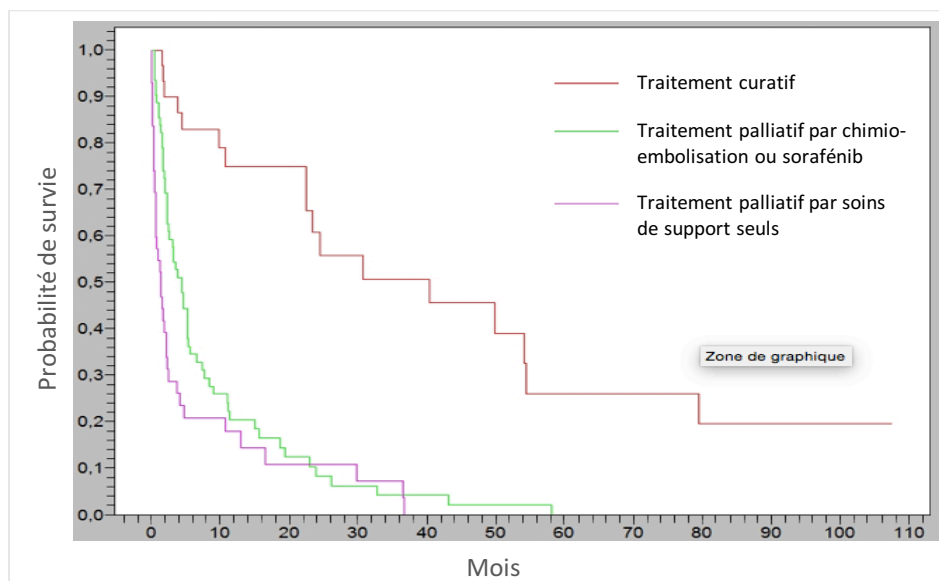
En cas de diagnostic de CHC dans le cadre du dépistage échographique systématique (n=24) ou de diagnostic « hors » dépistage (n=111), la survie médiane était de 19 mois *versus* 2,6 mois (p=0,0003). Les taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 15,6% et 3,2%. Les courbes de survie selon chaque modalité de découverte du CHC sont comparées dans la figure 40.



**Figure 40 :** Courbes de survie globale en fonction de la modalité de découverte du CHC (n=135)

Chez les patients ayant bénéficié d'un traitement curatif (n=30) ou palliatif (n=92) les survies médianes étaient respectivement de 31 mois *versus* 2,4 mois et les taux de survie respectifs à 5 ans étaient de 26% et 0%. En cas de traitement par Sorafénib (n=57) ou par soins de support seuls (n=29) les survies médianes étaient respectivement de 3,9 mois et de 1,3 mois.

Les courbes de survie selon le traitement réalisé peuvent être comparées dans la figure 41.



**Figure 41 :** Courbes de survie globale en fonction du traitement mis en œuvre (n=118)

## 4. Discussion

### 4.1. Limites de l'étude

#### 4.1.1. Données manquantes

Notre étude étant de nature descriptive et rétrospective, elle bénéficie d'un faible niveau de preuve scientifique. Les principales limites de notre étude sont liées aux données manquantes qu'une telle étude induisait.

Certaines valeurs intégrées à notre grille de recueil n'étaient pas disponibles au sein des dossiers médicaux : c'est le cas tout particulièrement pour les antécédents familiaux de CHC (dont la présence ou l'absence était rarement signalée), la profession principale du patient, et certaines valeurs biologiques. La recherche d'anticorps anti-delta n'est pas réalisée de façon systématique au CHPF, en raison de l'analyse préalable de plus de 300 cas porteurs de l'AgHBs en Pf, ayant montré l'absence systématique d'anticorps anti-delta (données personnelles du Dr S. Lastère, laboratoire de biologie médicale du CHPF). De même, le bilan lipidique n'est pas systématiquement réalisé lors du bilan de CHC. Nous avons donc choisi de définir la cause « métabolique » par la présence d'une obésité et/ou d'un diabète, qui sont les deux facteurs les mieux identifiés dans la littérature comme à risque de survenue du CHC, et ce de façon indépendante à la présence ou non d'autres éléments du syndrome métabolique. Du fait de la nature rétrospective de notre étude, la description d'une éventuelle exposition alimentaire à l'aflatoxine B1 n'a pas pu être réalisée.

Par ailleurs, l'absence d'histologie dans près de la moitié des cas ne nous permettait qu'une analyse partielle des atteintes histologiques hépatiques sous-jacentes au CHC.

Certaines données manquantes étaient liées à un décès rapide du patient suite au diagnostic de CHC, qui n'avait pas laissé le temps à la réalisation de certains examens paracliniques (bilan de l'atteinte hépatique sous-jacente et de l'extension tumorale notamment).

L'absence de numérisation des documents médicaux au CHPF avant 2010 a par ailleurs été la cause d'un nombre de données manquantes légèrement supérieur à celui des cas diagnostiqués après 2010, impliquant un recours aux dossiers en format papier (aux archives de l'hôpital), au sein desquels certains documents étaient parfois manquants.

Lors de l'élaboration de la grille de recueil (préalable à l'étude), nous avons pour projet de pallier à certaines données manquantes (profession du patient et antécédents familiaux de CHC notamment) en complétant le recueil par une enquête téléphonique auprès des patients ou de leur famille. Nous avons finalement renoncé à ce choix face à la difficulté à obtenir des numéros de téléphone valides et/ou récents (le système de téléphonie mobile particulier en Pf induit des changements très fréquents de numéro de téléphone), avec de surplu un risque de biais important en matière d'objectivité des réponses.

#### 4.1.2. Biais possibles

La représentativité de notre échantillon pourrait avoir été biaisée par la sélection des cas les plus graves de CHC, puisque les dossiers des patients atteints de CHC et vus uniquement en consultation (sans prise en charge hospitalière) ne sont pas intégrés dans la base PMSI du CHPF. Cependant, le recours au répertoire des RCP nous a permis de constater qu'entre 2013 et 2017, seulement 2 cas de CHC pris en charge au CHPF n'avaient pas été intégrés à la base PMSI de l'hôpital. Ces 2 patients ont été inclus dans l'étude.

De plus, les patients pris en charge en clinique exclusivement n'ont pas pu être inclus dans l'étude avant 2013, du fait de l'absence de programme d'informatisation des données d'activité médicale au sein des cliniques privées. Il existe de ce fait un biais de sélection des patients sur la période 2008-2013. Mais là encore, le répertoire des RCP de 2013 à 2017 permet de comptabiliser en moyenne 1 seul cas de CHC par an pris en charge exclusivement en clinique.

Au total, ces 2 biais de sélection semblent minimes et l'immense majorité des cas de CHC diagnostiqués ont très probablement été inclus en raison de la centralisation de la prise en charge du CHC en Pf.

Enfin, un biais d'interprétation est possible, puisque certaines données recueillies nécessitaient une lecture subjective des résultats disponibles pour en tirer une conclusion. C'est le cas pour le diagnostic de cirrhose (qui conduisait en l'absence d'histologie à établir un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques), pour lequel nous avons tenté d'être le plus objectif possible avec une relecture quasi-systématique de l'imagerie et du bilan biologiques par un hépatologue (Dr B. Condat) et une classification systématique en « valeur manquante » lorsqu'il n'était pas possible de conclure sur ce statut.

#### 4.2. Forces de l'étude

Les facteurs de risque associés au CHC et décrits dans notre étude sont bien connus et largement validés dans la littérature scientifique. L'objectif principal de notre travail était de décrire ces facteurs de risque chez les patients atteints de CHC en Pf, mais également de préciser l'incidence du CHC en Pf, qui n'est pas connue à l'heure actuelle.

Il s'agit de la première étude descriptive au sujet des différents facteurs de risque de CHC en Pf, ce qui fait l'originalité de ce travail.

Entre 2010 et 2017 les données collectées nous semblent particulièrement valides, grâce aux différentes fonctionnalités du logiciel DMP Web et à la numérisation des documents médicaux : courriers des consultations spécialisées, comptes rendus d'hospitalisation, comptes rendus de RCP, recueil infirmier systématique des constantes (poids et taille du patient), bilans biologiques, comptes rendus d'anatomo-pathologie et comptes rendus d'imagerie détaillés.

L'importante centralisation de la prise en charge des CHC au CHPF (qui constitue l'établissement de référence pour l'ensemble des structures de santé en Pf) et le recours à plusieurs sources pour l'inclusion des patients (codages C22.0, C22.9 et D37.6 de la CIM-10 du PMSI, codage histologique du service d'anatomopathologie, et analyse des dossiers discutés en RCP de gastro-entérologie) nous ont permis d'être particulièrement exhaustifs sur les cas de CHC diagnostiqués en Pf sur la période d'étude.

L'inclusion des quelques cas de CHC pris en charge exclusivement en clinique privée de 2013 à 2017 (6 cas au total soit 1 nouveau cas par an en moyenne), via l'analyse des dossiers discutés en RCP (qui se déroulent uniquement au CHPF), nous a permis de nous affranchir de l'effet centre sur cette période, mais surtout d'être très exhaustifs sur les cas de CHC diagnostiqués en Pf à partir de 2013, nous permettant d'obtenir des résultats d'incidence fiables.

### 4.3. Discussion des principaux résultats de l'étude

#### 4.3.1. Incidence actuelle du CHC en Pf et évolution depuis 10 ans

##### 4.3.1.1. Incidence actuelle du CHC en Pf par rapport aux autres pays du monde

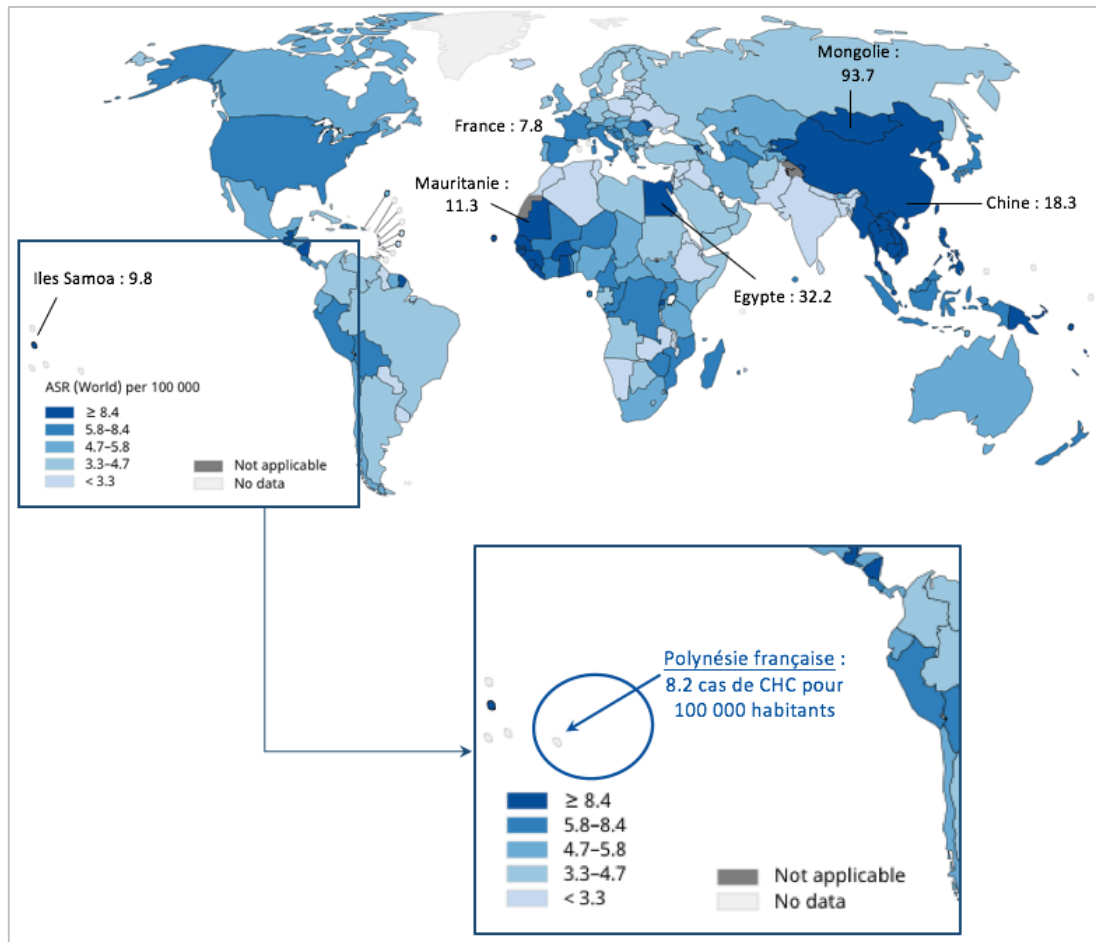
D'après le nombre de nouveaux cas de CHC inclus dans notre étude en 2017, et après standardisation sur la structure d'âge de la population mondiale de référence, l'incidence du CHC en Pf était estimée à 8,2/100 000 habitants en 2017 : 13,5/100 000 dans la population masculine et 2,7/100 000 dans la population féminine.

Ces taux d'incidence standardisés font probablement de la Polynésie française une zone de forte incidence pour le CHC à l'échelle mondiale, et de très forte incidence dans la population de sexe masculin. La figure 42 (*page 64*) rappelle les estimations mondiales d'incidence du cancer du foie selon l'Observatoire mondial du cancer (2018). Ces données mondiales ne font pas de distinction de type histologique et prennent en compte l'ensemble des tumeurs primitives du foie, mais permettent d'apprécier la situation en Pf par rapport au reste du monde.

D'après cette même source, le taux d'incidence standardisé du cancer du foie en France métropolitaine est estimé à 7,8/100 000 habitants en 2018 : 13,3/100 000 chez l'homme et 2,7/100 000 chez la femme (1). Ces chiffres sont superposables aux projections faites par l'InVS en France pour 2017 (à partir d'une modélisation statistique des données collectées par le réseau Francim) qui étaient de 13,4/100 000 chez l'homme et de 2,9/100 000 chez la femme (95). Mais ces données ne font pas là encore pas de distinction entre CHC et autres tumeurs primitives du foie (codage C22 dans la CIM-10 : « Tumeurs malignes du foie et des voies biliaires intra-hépatiques ») et sont donc à pondérer en ce qui concerne l'incidence du CHC.

Au total, l'incidence du CHC semble légèrement supérieure en Polynésie française par rapport à la France métropolitaine.





**Figure 42 :** Incidence du CHC en 2017 en Polynésie française, en comparaison à l'incidence actuelle du cancer du foie dans le monde (Source carte : Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé)

L'analyse du taux d'incidence brut annuel moyen par archipel de 2013 à 2017 nous apporte par ailleurs de précieuses informations concernant l'épidémiologie actuelle du CHC en Pf :

- Le taux brut d'incidence annuel dans les îles Australes (archipel très faiblement peuplé), avec une moyenne de 43,4/100 000 habitants, apparaît extrêmement élevé ;
- Le taux brut d'incidence annuel dans les îles Sous-le-Vent est également élevé, estimé à 9,7/100 000 habitants en moyenne ;
- Les archipels des Tuamotu-Gambier, des îles Marquises et des îles du Vent, avec des taux d'incidence bruts annuels respectifs de 4,7/100000, 4,3/100000 et 3,7/100000 habitants en moyenne, représentent des régions d'incidence plus modérée.

#### 4.3.1.2. Evolution de l'incidence du CHC depuis 10 ans

Les taux d'incidence annuels du CHC ont progressivement augmenté sur la période d'étude de 2008 à 2017. En observant l'évolution de cette incidence sur la période de 2013 à 2017 (période d'inclusion particulièrement exhaustive des cas de CHC diagnostiqués en Pf), cette tendance évolutive était également constatée.

Les taux d'incidence ont augmenté par rapport à ceux estimés dans l'analyse du registre des cancers en Pf sur la période de 1997 à 2006, qui avait répertorié sur 10 ans 101 nouveaux cas de cancer primitif du foie (sans distinction de type histologique) avec un taux brut annuel moyen de 5,4/100 000 habitants : 8,1/100 000 chez l'homme et de 2,6/100 000 chez la femme (92). Cependant, la comparaison de notre étude avec les données du registre des cancers n'est pas aisée car les modalités d'inclusion sont différentes.

#### 4.3.1.3. Comment expliquer l'augmentation de l'incidence du CHC en Pf ?

Y a-t-il eu en Pf une aggravation de l'exposition aux facteurs de risque de CHC ?

L'émergence de l'obésité tient très probablement un rôle majeur dans l'augmentation du nombre de nouveaux cas de CHC au cours de ces 10 dernières années. Bien que le taux d'obésité en Pf apparaisse stable depuis 20 ans, une forte augmentation de la prévalence de l'obésité a pu être constatée entre 1986 et 1995, période durant laquelle le taux d'obésité aurait doublé selon deux enquêtes réalisées à ces dates en Polynésie française (86, 87). Il semble logique de penser que l'effet de cette épidémie d'obésité a été décalé dans le temps. Dans plusieurs études, l'ancienneté de l'obésité semblait être associée à un risque plus important de CHC (96-98).

Parallèlement et comme le reflètent nos résultats (*figure 26, page 48*), il n'est pas encore constaté d'effet de diminution du CHC associé au VHB, alors même que la vaccination généralisée contre le VHB a été débutée efficacement depuis 1992, et très précocement par rapport à la métropole. La raison pourrait être que l'âge des personnes vaccinées (moins de 25 ans) n'a pas encore atteint l'âge moyen des personnes atteintes de CHC dû à l'hépatite B (56,6 ans dans notre étude). Mais dans quelques années ou quelques décennies, cet effet de protection de la vaccination sur le risque de CHC deviendra, à l'évidence, majeur. Par ailleurs, cette stabilité du taux de CHC associé au VHB pourrait en partie expliquer la relative stabilité d'incidence du CHC observée dans la population féminine, chez qui le VHB constituait le facteur de risque le plus fréquent (72% des cas).

Une autre explication importante de cette augmentation du taux d'incidence semble être le vieillissement de la population polynésienne. La Pf a connu à partir de 1960 une transition démographique qui s'est traduite par une hausse de la natalité et un allongement de l'espérance de vie, en lien avec une baisse de la mortalité infantile. Ces dix dernières années, l'espérance de vie continue d'augmenter en moyenne de 3 mois par an et la population polynésienne de plus de 50 ans est passée de 40 000 à 60 000 personnes (70). Le nombre de personnes atteignant l'âge particulièrement à risque de CHC a donc augmenté d'un tiers durant la période d'inclusion dans l'étude.

En résumé, toute une classe d'âge avec d'importants facteurs de risque de CHC (hépatite B et facteurs métaboliques) atteint maintenant l'âge auquel survient cette grave complication.

#### 4.3.2. Caractéristiques des différents facteurs de risque observés en Pf

##### 4.3.2.1. Age et sexe dans la population atteinte de CHC en Pf

La population d'étude était composée d'une majorité d'hommes (82% des cas). L'atteinte prédominante du CHC chez l'homme est connue mais mal expliquée, très probablement liée à une exposition plus importante aux facteurs de risque de CHC, et en particulier à l'alcool. Le rôle des hormones androïdes dans la carcinogenèse hépatique est par ailleurs évoqué (13). En Pf, une hypothèse supplémentaire pourrait être un portage chronique de l'AgHBs plus fréquent chez les hommes. En effet il semble exister une susceptibilité plus importante de passage à la chronicité en cas d'infection virale B dans la population de sexe masculin, de manière générale bien plus souvent observée dans les études de prévalence de l'hépatite B (99, 100).

La majorité des patients inclus dans l'étude étaient âgés de plus de 50 ans (85% des cas), qui est un âge seuil communément admis dans la littérature comme à plus haut risque de survenue d'un CHC chez les patients porteurs d'une cirrhose ou d'une hépatite B chronique (12, 16).

##### 4.3.2.2. Caractéristiques des cas de CHC associés au VHB en Pf

Il apparaît dans notre étude que la majorité des cas CHC survenus avant l'âge de 50 ans étaient associés au VHB. L'âge plus jeune de survenue du CHC chez les porteurs chroniques du VHB (avec un âge moyen de 56,6 ans lors du diagnostic de CHC, soit en moyenne 9 ans plus tôt que les patients non porteurs de l'AgHBs dans notre étude) s'explique certainement par l'exposition très précoce au VHB, dont le mode de contamination en Pf est essentiellement néo-natal ou durant la petite enfance. L'analyse du profil sérologique de l'ensemble des patients inclus dans l'étude montre ainsi que deux tiers d'entre eux ont été en contact avec le VHB (infection actuelle ou guérie).

L'existence d'une charge virale élevée, particulièrement à risque de CHC dans le cadre d'une infection chronique par le VHB (25, 28), constituait un facteur de risque de CHC particulièrement observé dans notre étude (dans près de 3/4 des cas, chez les patients non traités). Dans la grande majorité des cas cette charge virale élevée était associée à un AgHBe négatif, ce qui montre que les hépatites actives virales B à AgHBe négatif sont également à risque de CHC.

Parmi les patients atteints d'un CHC associé au VHB, l'infection virale était par ailleurs très fréquemment associée à un cofacteur métabolique (60% des cas), ce qui reflète bien l'importance et la potentialisation de l'association de ces deux facteurs de risque. Cet effet synergique entre facteurs métaboliques et VHB a notamment été décrit dans l'étude de Chen et *al.* (2008), dans laquelle le diabète était associé à un sur-risque de CHC chez les sujets porteurs de l'AgHBs. Dans cette même étude, les patients porteurs de l'AgHBs qui étaient à la fois obèses et diabétiques avaient un risque de CHC multiplié par 100 par rapport à la population générale (101).

#### 4.3.2.3. Caractéristiques de la cause métabolique associée au CHC en Pf

L'obésité et le diabète ont été validés dans plusieurs études comme des facteurs de risque indépendants de CHC, mais également comme des facteurs aggravants des maladies chroniques du foie d'autres étiologies : virus et alcool en particulier (43, 44, 102).

Dans notre étude, la cause métabolique (obésité et/ou diabète) apparaissait dans 14% des cas comme unique facteur de risque associé au CHC. Chez plus de la moitié des patients (52%) ces facteurs métaboliques étaient associés au VHB et/ou à une consommation chronique d'alcool : il s'agissait des associations de facteurs de risque les plus fréquemment observées, décrites dans la littérature comme particulièrement à risque de survenue du CHC (36, 101, 103). Par ailleurs 22% des patients inclus dans l'étude présentaient à la fois une obésité et un diabète. L'association simultanée de ces 2 facteurs a été associée dans une étude cas-témoin à un sur-risque de CHC par rapport aux sujets non atteints, avec un odds ratio de 11,8 (102).

#### 4.3.2.4. Caractéristiques de la consommation d'alcool associée au CHC en Pf

La consommation d'alcool a été retrouvée comme facteur de risque unique de CHC dans seulement 8% des cas. L'alcool exerce un effet synergique en cas d'infection virale B ou C, d'obésité ou encore de diabète (33, 36). Dans notre étude, sa fréquente association à d'autres facteurs de risque majeurs de CHC (métabolique ou viral dans 42% des cas de notre étude), et l'absence de cirrhose dans près d'un tiers des cas, font évoquer un rôle indépendant de l'alcool probablement modéré en Pf, et sûrement bien moindre qu'en métropole. Et en effet à l'inverse, ce constat n'était pas vérifié parmi les 12 patients de notre étude qui étaient originaires de métropole, chez qui il était retrouvé une cirrhose associée à une consommation chronique d'alcool dans près de 100% des cas (parmi lesquels plus de la moitié étaient en plus atteints d'obésité, et un quart d'hépatite C).

#### 4.3.2.5. Autres facteurs de risque de CHC observés dans l'étude

Un taux élevé de tabagisme était retrouvé dans notre étude (50% des cas). Dans plusieurs analyses de cohorte ou cas-témoins, le tabac est apparu comme un facteur favorisant la survenue du CHC (48, 104). Par ailleurs, certaines études suggèrent un effet synergique du tabac et de l'alcool sur le risque de cirrhose et de CHC (105). Cette co-intoxication était observée chez 30% des patients inclus dans notre étude.

L'hépatite C était très peu fréquemment associée au CHC en Pf, elle concernait en moyenne un nouveau cas de CHC tous les 2 ans. Les cas de CHC associés au VHC concernaient des patients qui pour la plupart n'étaient pas originaires de Pf : 2 étaient originaire des Philippines et du Cameroun (régions de haute endémie pour l'hépatite C) et 3 de France métropolitaine. Chez le patient originaire de Pf, l'infection virale était attribuée à un antécédent transfusionnel ancien.

Malgré un nombre très important de valeurs manquantes, 11 cas familiaux de CHC ont été identifiés. Parmi eux, 4 patients (originaires de la presqu'île de Tahiti) appartenaient en fait à

la même famille, dans laquelle étaient identifiés au total 8 cas de CHC survenus sur 3 générations (4 cas diagnostiqués antérieurement à notre période d'étude). Un autre patient (originaire des îles Australes) appartenait également à une famille atteinte d'un grand nombre de cas de cancers primitifs du foie (9 cas identifiés sur 3 générations, dont 8 étaient antérieurs à 2008). Les arbres généalogiques de ces deux familles apparaissent en annexe 4. Le taux exact des cas familiaux de CHC n'a pas pu être déterminé dans notre étude du fait de sa nature rétrospective, cependant ces quelques cas apparaissent tous associés à une hépatite virale B, comme cela a pu déjà être décrit dans certaines études. Cette carcinogenèse accrue associée au VHB dans certaines familles pourrait faire évoquer des prédispositions génétiques particulières, une atteinte par des virus plus agressifs, ou encore de possibles expositions familiales à d'autres facteurs de risque majeurs de CHC (aflatoxine B1 par exemple).

#### 4.3.3. Comparaison des facteurs de risque de CHC entre Pf et métropole

##### 4.3.3.1. Comparaison des principaux résultats avec l'étude CHANGH

Les résultats de notre étude montrent que les prévalences des principaux facteurs de risque associés au CHC en Pf apparaissent très différentes de celles décrites en métropole par l'observatoire CHANGH (65). Les facteurs métaboliques et l'hépatite B ont en effet été beaucoup plus fréquemment identifiés en Pf comme facteurs de risque d'hépatopathie sous-jacente au CHC (dans respectivement 65% et 50% des cas) alors que l'alcool et le VHC y étaient nettement moins représentés par rapport à la métropole (tableau 10).

Ces différences sont bien sûr à pondérer par les biais et les limites liés à la nature rétrospective de notre étude, et par l'absence d'analyse statistique (qui est en cours). Cependant, cette comparaison est intéressante car elle est le reflet de problématiques très différentes entre la Pf et la métropole en ce qui concerne l'épidémiologie du CHC.

**Tableau 10** : Facteurs de risque associés au CHC en Polynésie française (Pf) et en France métropolitaine

Principaux facteurs de risque	Pf (n=139)	Métropole (cohorte CHANGH, n=782)
	<i>Facteurs de risque de CHC avec ou sans cirrhose</i>	<i>Facteurs de risque de CHC sur cirrhose uniquement (86% des cas)</i>
VHB	50%	9%
Obésité et/ou diabète	65%	Cause métabolique : 18%
Consommation d'alcool	50%	72%
VHC	4%	15%
Causes multiples	62%	20%

##### 4.3.3.2. Facteurs explicatifs des différences observées entre Pf et métropole

L'âge moyen au diagnostic de CHC dans notre étude était de 61 ans, soit 6 ans de moins qu'en France métropolitaine d'après les données de l'observatoire CHANGH (65). Cette différence

d'âge de survenue est probablement en rapport avec le taux supérieur de CHC associés au virus de l'hépatite B en Polynésie française.

Avec une prévalence de l'hépatite B estimée à 3% par l'OMS en 2007 (81), la Pf constitue une zone d'endémie intermédiaire pour l'hépatite B, même si la prévalence du portage de l'AgHBs n'est pas connue à l'heure actuelle. La majorité des personnes contaminées par le VHB en Pf l'ont été par voie verticale (transmission materno-fœtale) ou horizontale dans la jeune enfance, ce qui la rapproche en ce point des pays de forte endémicité pour le VHB et pour le CHC (Asie du sud-est, Afrique sub-saharienne). A l'inverse, la transmission du VHB en métropole est prioritairement horizontale (par voie sexuelle) et la prévalence du VHB y est moindre, estimée à environ 0,65% en 2010 (99).

La prévalence croissante de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique en Pf se rapproche quant à elle de la situation actuellement observée dans les pays en voie de développement et les pays occidentaux, et notamment en France métropolitaine. Cependant, avec une prévalence de l'obésité qui apparaît être l'une des plus élevées au monde dans la population générale (estimée à 39% chez l'adulte, avec 70% de personnes en surpoids) et dont l'émergence notable s'est produite il y a une trentaine d'années, la Pf se distingue encore une fois nettement de la métropole, où la prévalence de l'obésité est en augmentation mais actuellement estimée à 17% (106). Les prévalences importantes de l'obésité et du diabète en Pf sont donc à haut risque de CHC via la NASH, mais aussi à risque d'aggraver les maladies chroniques du foie liées aux autres causes (infection virale B et alcool), ce qui était fréquemment observé dans notre étude.

La consommation d'alcool en Pf est de manière globale moins élevée qu'en France métropolitaine, avec des consommations d'alcool qui étaient estimées respectivement à 7,8 litres et 13,2 litres (équivalents alcool pur) par an en 2006 (88, 89). Le mode de consommation d'alcool en Pf, souvent en quantités majeures et sur des durées courtes (« *binge drinking* »), reste bien sûr à risque de cirrhose et donc de CHC. Cependant, le rôle indépendant de l'alcool dans la survenue du CHC en Pf semble nettement moindre qu'en métropole, constituant en Pf probablement plus fréquemment un facteur aggravant d'autres maladies chroniques du foie, et plus rarement identifié comme cause unique de survenue du CHC sur cirrhose. En métropole, l'alcool représente la cause prépondérante (et unique dans la majorité des cas) de cirrhose et de CHC, dans un contexte de consommation chronique d'alcool notable (bien qu'en constante diminution) et de faible prévalence des hépatites virales.

L'hépatite C est une problématique très peu présente en Pf. En métropole, sa prévalence était estimée à 0,42% en 2011 (apparaissant alors en diminution par rapport à 2004 où elle était estimée à 0,53%), et ses principaux modes de contamination ont été la toxicomanie intraveineuse et les transfusions sanguines avant 1992 (107). En Pf, l'infection par le VHC est très peu répandue et sa transmission a en outre été hautement limitée par une toxicomanie intraveineuse quasi-inexistante.

#### 4.3.4. Particularité de l'archipel des Australes

Avec un taux d'incidence brut de 43,1 pour 100000 habitants en 2017, il apparaît qu'il existe un territoire français où l'incidence du CHC est actuellement l'une des plus élevées au monde.

L'archipel des Australes se situe dans la partie la plus méridionale de la Pf et se compose de cinq îles principales : Tubuai, Rurutu, Rimatara, Raivavae et Rapa (carte en annexe 2). Elle est géographiquement très isolée du reste de la Polynésie française : l'île de Rurutu (la plus proche) est distante de Tahiti d'environ 600 km. Quatre îles possèdent un aéroport et sont donc desservies de manière régulière par avion depuis Tahiti. La cinquième île, Rapa, est l'une des îles les plus isolées de Polynésie française : située à 1420 km de Tahiti, elle n'est desservie qu'une seule fois par mois par bateau.

Ce petit archipel très isolé (et le moins peuplé de Pf) concentre donc à lui seul près d'un tiers des cas de CHC associés au VHB survenus en Pf ces 10 dernières années. Dans notre étude, la population originaire de cet archipel avait été en contact avec le VHB dans près de 100% des cas et présentait une hépatite B chronique dans 87% des cas. Ce taux d'infection par le VHB était largement supérieur à celui observé chez les patients atteints de CHC originaires des autres archipels (54%), ce qui montre la forte liaison entre l'infection virale B et le CHC aux Australes. Cette situation est plus largement observée dans les pays du monde à haute incidence de CHC, où l'hépatite B y représente en général sa principale cause de survenue.

L'enquête sérologique réalisée il y a 30 ans par JP. Boutin et *al.* (1988) retrouvait une prévalence très élevée de l'AgHBs dans la population des Australes, avec un taux de prévalence moyen de 10,5%, qui variait de 3 à 27% en fonction des îles (75). Par ailleurs, l'étude analytique des cas de cancer primitif du foie en Pf réalisée en 1989 avait déjà retrouvé un risque relatif de cancer primitif du foie 9,23 fois plus important dans la population originaire de cet archipel, par rapport aux autres polynésiens (91). Le taux d'incidence moyen observé aux Australes sur notre période d'étude, qui est 9,6 fois supérieur à celui des autres archipels de Pf, fait suggérer que ce risque propre à l'archipel des Australes n'a pas diminué depuis 30 ans.

Nos observations laissent penser que l'incidence actuelle (exceptionnellement élevée) du CHC aux Australes est probablement la conséquence du taux exceptionnellement élevé d'hépatite B décrit dans les années 80. Ces taux très élevés dans les îles Australes étaient expliqués d'après Boutin et *al.* essentiellement par le poids de la transmission horizontale chez les enfants en bas âge et la promiscuité au sein des habitats (75). Mais l'isolement géographique de ces îles, ou encore certaines particularités virales ou génétiques pourraient également être suggérés.

Globalement, le phénomène qui se produit en ce moment aux Australes est probablement le même qu'ailleurs en Pf, mais de façon nettement accentuée : le taux de CHC augmente, dans un contexte de persistance d'une prévalence élevée d'hépatite B, à laquelle se surajoutent l'émergence de cofacteurs métaboliques et la consommation chronique d'alcool.

#### 4.3.5. Dépistage et prise en charge du carcinome hépatocellulaire en Pf

Dans notre étude, le CHC avait été le plus souvent découvert à un stade évolué (81% des cas), ce qui n'a permis de proposer un traitement à visée curative (chirurgie, radiofréquence ou transplantation hépatique) que dans 22% des cas. L'absence d'adhésion des patients au traitement proposé (perdus de vue) et/ou le refus lié à la nécessité d'une évacuation sanitaire vers la métropole apparaissait parfois comme une barrière à la mise en œuvre d'un traitement curatif. Dans deux tiers des cas, c'est un traitement palliatif qui avait donc été réalisé, le plus souvent par Nexavar (41%) ou par soins de supports (21%). La découverte du CHC à un stade évolué s'explique par le fait qu'il est pendant longtemps asymptomatique, mais aussi par le fait que la maladie chronique du foie sous-jacente est rarement connue ou insuffisamment suivie.

Dans notre étude les médianes de survie en cas de diagnostic par dépistage systématique échographique *versus* « hors » programme de dépistage (CHC symptomatique ou découvert fortuitement) étaient respectivement de 19 mois et de 2,6 mois. Ces chiffres, bien qu'associés à de faibles effectifs dans la population dépistée, montrent l'impact favorable du dépistage sur la survie des patients. Cependant, ce dépistage systématique chez les patients à risque restait une modalité diagnostique peu fréquente (17% des cas). En conséquence et comme partout dans le monde, le pronostic du CHC semble extrêmement sombre en Pf : la survie médiane globale des patients dans notre étude était de l'ordre de 4,5 mois après le diagnostic de CHC.

La prise en charge du CHC en Pf est conforme aux recommandations internationales, grâce à un système de santé performant et une structure hospitalière bien équipée. Cependant, on peut noter certaines particularités par rapport à la métropole : à visée curative, la résection chirurgicale est bien plus fréquemment réalisée que la radiofréquence, car cette dernière n'est pas disponible à Tahiti. De même en ce qui concerne les traitements palliatifs, le Nexavar est fréquemment prescrit en l'absence de disponibilité de la chimioembolisation. La greffe hépatique est associée à une survie prolongée mais nécessite un transfert vers la métropole (à 18 000 km), ce qui pourrait possiblement constituer un facteur limitant sa mise en œuvre.

#### 4.4. Quelles sont les perspectives de cette étude ?

##### 4.4.1. Dépistage et traitement de l'hépatite B en Pf

L'épidémiologie actuelle du CHC en Pf, et plus particulièrement dans l'archipel des Australes, laisse penser que la prévention primaire du CHC ne pourra avoir un réel impact sur son incidence qu'à la seule condition que l'infection par le VHB y soit efficacement contrôlée. La vaccination généralisée à tous les nouveau-nés depuis 1992 a permis d'obtenir un taux de couverture vaccinale remarquable pour les classes d'âge de moins de 25 ans. Cette politique de prévention a été mise en place de façon efficace et précoce en Polynésie française et a permis d'observer à partir de 2004 un taux de couverture vaccinale supérieur à 97% chez les enfants en milieu scolaire (79), taux bien supérieur à celui observé en métropole la même année (34%). Cependant, en considérant l'âge moyen des patients atteints d'un CHC lié au VHB, il faudra



encore attendre de nombreuses années pour que la vaccination contre l'hépatite B fasse diminuer notablement l'incidence du CHC en Pf. Durant cette période, il est nécessaire de prendre en charge les adultes non vaccinés pour éviter une augmentation de la mortalité due au CHC associé à l'hépatite B.

Selon les recommandations de l'HAS (108), le dépistage du VHB pour être efficace doit associer de façon simultanée un dosage des 3 marqueurs (AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc). Ce dépistage est notamment indiqué dans les populations suivantes :

- Femmes enceintes et patients hémodialysés ;
- Entourage familial d'une personne infectée ;
- Partenaires sexuels d'une personne infectée ;
- Personnes nées ou ayant séjourné dans une zone d'endémicité moyenne ou élevée.

Suivant cette dernière recommandation, il faudrait donc proposer un dépistage du VHB (avec dosage des 3 marqueurs) à l'ensemble de la population vivant en Pf (zone d'endémicité moyenne pour l'hépatite B) née avant 1992 (année de mise en œuvre de la vaccination systématique chez tous les nouveau-nés en Pf). Cependant, cette dernière recommandation, validée en métropole et donc dans une zone de faible endémicité de l'hépatite B, paraît trop onéreuse à mettre en place à court terme en Pf.

Un des obstacles au dépistage généralisé du VHB en Pf est le coût inhérent au dépistage sérologique lui-même, mais aussi (et surtout) celui des traitements antiviraux qu'induirait un tel dépistage pour la prise en charge des hépatites virales B ainsi diagnostiquées. Une étude médico-économique (actuellement prévue par le plan cancer 2018-2022) se montre donc indispensable afin d'estimer le coût que pourraient induire le diagnostic et le traitement des nouveaux cas d'hépatite B décelés via des campagnes de dépistage. Mais cette étude devra aussi tenir compte des potentielles économies induites par une meilleure prise en charge de l'hépatite B. En effet, en considérant que de telles mesures pourraient réduire de manière significative le nombre de cas de CHC en Pf, des économies pourraient être réalisées : on estime actuellement en Pf qu'un CHC accessible à un traitement curatif (pouvant aller jusqu'à la transplantation) induit des dépenses considérables (pouvant s'élever jusqu'à 300 000 euros en cas de greffe hépatique), et la prise en charge d'un CHC au stade terminal est également onéreuse (estimée à 4 000 euros par mois de thérapie ciblée, soit un coût moyen de 16 000 euros par patient).

Dans son rapport mondial de 2017 sur les hépatites virales (14), l'OMS souligne l'importance du dépistage des patients atteints d'hépatite B (seul moyen d'en diminuer la mortalité à court et moyen terme) et préconise d'avoir dépisté 90 % des cas d'hépatite B d'ici 2030. Ces recommandations sont décrites comme raisonnables économiquement :

- Ce rapport met en premier lieu l'accent sur la diminution des coûts induits par la mise sur le marché récente des traitements génériques du Viread<sup>®</sup> (Ténofovir), traitement disponible en Pf depuis février 2018. Depuis cette date et d'après les observations faites « sur le terrain », le Tenofovir est désormais le traitement antiviral le plus largement prescrit par les gastro-entérologues de Pf. Ces derniers ont par ailleurs pu constater que pour la quasi-totalité des patients déjà traités pour le VHB (avant 2018), le traitement princeps avait été

switché par le traitement générique. Au vu des coûts mensuels du Viread® (360 euros) et de son générique (175 euros par mois, soit 2 fois moins cher), les économies actuelles et futures sont considérables ;

- Par ailleurs, il suggère l'utilisation de tests rapides et peu coûteux comme les TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique), qui permettent d'atteindre les populations particulièrement exposées au VHB ou éloignées des structures de soins. Ces tests ne requièrent qu'une goutte de sang prélevée au bout du doigt, ce qui rend sa réalisation très simple et acceptable.

En pratique, la meilleure stratégie médico-économique à adopter pour tendre en Pf vers l'objectif de 90% de dépistage d'ici 2030 est en cours d'analyse. Cependant certaines pistes peuvent être suggérées :

- a) Le dépistage dès à présent des populations les plus à risque d'avoir été contaminées par le VHB, c'est à dire essentiellement l'entourage proche de toute personne chroniquement ou anciennement infectée par le VHB : entourage familial, partenaires sexuels ;
- b) La pratique d'une enquête de prévalence de l'hépatite B sur l'ensemble des archipels de Polynésie française (la dernière enquête dans la population adulte date des années 80) ;
- c) La mise en place à court terme d'un dépistage des populations au sein des archipels où le taux d'infection par le VHB et le taux de CHC dus au VHB apparaissent les plus élevés. Dans cette optique, il faudra probablement débiter par l'archipel des Australes, et l'utilisation des TROD pourrait être particulièrement utile pour le dépistage dans les zones les plus isolées (notamment pour les îles sans aéroport, mais aussi au sein des dispensaires).

#### 4.4.2. Prise en charge de l'obésité et du diabète en Pf

En Polynésie française, l'épidémie d'obésité et de diabète qui sévit depuis une trentaine d'années tient probablement un rôle majeur dans l'augmentation progressive de l'incidence du CHC observée au cours de ces 10 dernières années. Ce phénomène, qui atteint des niveaux records en Pf, touche plus largement de nombreuses régions du monde (83, 84). Il est important de souligner que l'obésité, qui est associée à 55% des cas de CHC en Pf, constitue de manière plus globale un facteur de risque majeur dans la survenue de nombreux cancers.

En l'espace d'une trentaine d'années, la Pf a connu des changements fulgurants en terme de mode de vie. Jusque dans les années 60, les habitants se nourrissaient quasi-exclusivement de produits agricoles locaux et de la pêche. A partir des années 60 s'est produit le boom de l'importation de produits alimentaires industriels puis la large diffusion des « roulottes » et des *fast food* (valorisés par de puissantes stratégies de marketing), avec le développement d'habitudes alimentaires défavorables pour la santé (consommation de produits riches en graisses et en sucres, ingestion d'aliments en trop grande quantité, rythmes irréguliers dans la prise des repas) comparables au modèle américain. Par ailleurs, des études suggèrent que les représentations corporelles en Pf sont ambivalentes, avec la cohabitation de deux modèles : la valorisation traditionnelle des corpulences fortes et du « bien manger », avec cependant une

influence récente des modèles occidentaux de minceur (109). Mais l'obésité reste avant tout un problème de société (dont les causes sont multifactorielles) et demeure un problème de santé publique persistant depuis 20 ans, dont les complications atteignent désormais des niveaux records.

Ce constat doit mener dès à présent à la mise en place d'actions individuelles par les professionnels de santé en soins primaires : information et éducation des patients à ces pathologies, promotion de l'activité physique et des bonnes habitudes alimentaires, dépistage et traitement du diabète, prise en charge nutritionnelle en cas d'obésité ou de surpoids, ou encore orientation des patients vers une prise en charge chirurgicale de l'obésité en cas de complications somatiques ou d'obésité morbide.

Devant la recrudescence du diabète et de l'obésité en Pf, des actions de prévention ont été réalisées ces 15 dernières années par les services de la Direction de la santé, avec l'élaboration du programme « Vie Saine et Poids Santé » en 1999, visant à sensibiliser la population polynésienne à ces maladies, et à promouvoir l'alimentation saine et l'activité physique. Plus récemment, un évènementiel appelé « EA'TTITUDE » (organisé à Papeete à l'occasion de la semaine contre le diabète) a vu le jour, proposant des animations sportives permettant la découverte de nouveaux sports, avec la présence de stands d'information sur le diabète et l'alimentation, afin de promouvoir des habitudes de vie plus saines. Par ailleurs, des spots TV ou encore des brochures d'informations ont été mises à disposition du grand public afin d'améliorer l'information et promouvoir le dépistage du diabète. Plusieurs axes d'intervention sont définis dans le programme de prévention 2018–2022 de la Direction de la santé, dont les projets ciblent notamment le renforcement de l'information de la population polynésienne, mais aussi l'amélioration de l'alimentation et de l'activité physique en milieu scolaire (110).

#### 4.4.3. Prise en charge de l'alcoolisme et du tabagisme en Pf

Les différentes études menées par la DSP ont pu montrer que la consommation d'alcool en Pf, bien que située à un niveau moyen par rapport au reste du monde, se caractérisait fréquemment par des modes d'alcoolisation ponctuels et en quantité massive. Ce phénomène, appelé aujourd'hui « *binge drinking* » est à risque de cirrhose et donc de CHC. Les représentations de l'alcool en Pf lors de l'étude réalisée en 2009 semblaient particulièrement préoccupantes, puisqu'une consommation de 20 à 30 verres au cours d'une même occasion était considérée comme « normale » au sein de l'échantillon représentatif sélectionné pour l'étude (90).

En médecine de premier recours, il semble donc nécessaire d'évaluer sur le plan individuel les habitudes de consommation d'alcool des patients, afin de dépister précocement une consommation d'alcool à risque. Le cas échéant, l'orientation des patients vers les structures spécialisées en addictologie est conseillée, afin que la prise en charge médicale et l'aide au sevrage soient optimales.

Un programme de lutte contre l'alcool et la toxicomanie a été élaboré par la DSP depuis 2009 en Pf, et un certain nombre de mesures règlementaires ont ainsi été adoptées afin de limiter l'accessibilité des boissons alcoolisées : interdiction de vente aux mineurs, interdiction de distribution d'alcool dans les établissements de loisirs et lors des manifestations sportives, interdiction de consommer de l'alcool dans certains lieux publics, ou encore restriction des heures de vente en fin de semaine dans certaines communes.

Par ailleurs, un programme de lutte contre le tabac a également vu le jour, avec la mise en œuvre de différentes actions de prévention : formation de professionnels de santé au sevrage tabagique, consultations anti-tabac, campagnes médiatiques... Des mesures de taxation du tabac ont en outre été appliquées, avec des hausses de prix en 2006, 2013 et 2014, qui ont eu un effet favorable sur la consommation tabagique en Pf.

Un centre de consultations spécialisées en alcoologie et toxicomanie (CCSAT), mis en place par la Direction de la santé, est disponible à Papeete. Ce centre accueille anonymement et gratuitement toute personne confrontée à une dépendance, et son site internet met à disposition du grand public de nombreuses informations au sujet des addictions, avec notamment des vidéos explicatives concernant la prise en charge de l'alcoolisme et du tabagisme (111).

#### 4.5. Rôle des médecins généralistes en Polynésie française

Notre étude reflète le rôle prépondérant que tiennent l'hépatite B chronique, le syndrome métabolique et l'alcool dans la survenue du CHC en Polynésie française. Les médecins généralistes, qui assurent les soins primaires, sont donc les acteurs privilégiés dans la lutte contre ces facteurs de risque.

Leur sensibilisation au dépistage de ces pathologies pour la prévention primaire du CHC semble essentielle pour pouvoir en diminuer l'incidence en Pf, avec différentes propositions :

- La réalisation d'un diagnostic individuel de l'hépatite B chez les patients particulièrement à risque d'avoir été contaminé (antécédent familial de VHB ou de CHC, comportement sexuel à risque); mais également la réalisation d'un dépistage de l'entourage proche des patients contaminé par le VHB (entourage familial et partenaires sexuels), afin que des traitements puissent être réalisés avant la survenue de complications. En l'absence d'immunisation, la vaccination des personnes exposées au risque est nécessaire ;
- Le renforcement de l'information et de l'éducation thérapeutique des patients concernés par les problématiques liées à l'obésité et au diabète (information des patients sur les mesures diététiques à adopter, sur le rôle majeur de l'activité physique dans la lutte contre ces maladies, sur leurs modalités thérapeutiques) mais également une orientation plus fréquente des patients à risque vers d'autres professionnels de santé (nutritionnistes, endocrinologues, chirurgiens de l'obésité) afin que la prise en charge de ces patients soit optimisée ;
- L'évaluation individuelle du mode de consommation d'alcool des patients et le dépistage des consommations d'alcool à risque de cirrhose. Une orientation des patients à risque vers les autres spécialistes (addictologues, gastro-entérologues) semble alors primordiale.

Par ailleurs, une amélioration de l'information et la sensibilisation des médecins généralistes à l'importance du dépistage périodique du CHC chez les patients à risque pourrait permettre d'améliorer significativement son pronostic en Pf, avec 3 messages principaux :

- La nécessité d'identifier les patients porteurs d'une maladie chronique du foie à risque de se compliquer de CHC (stéatohépatite dysmétabolique, infection chronique par le VHB, cirrhose d'origine alcoolique) pouvant bénéficier d'un traitement et/ou d'un suivi spécialisé ;
- Le cas échéant, l'importance d'avoir recours à une consultation spécialisée afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique et permettre le diagnostic de cirrhose ;
- En cas de cirrhose et/ou d'hépatite virale B, la nécessité de renforcer l'information et l'éducation du patient sur l'importance d'un suivi médical régulier, mais également d'assurer la coordination des soins afin de promouvoir le dépistage échographique semestriel du CHC à un stade curable.

## 5. Conclusion

La Pf est une zone d'incidence du CHC à la fois élevée et en augmentation, en particulier dans l'archipel des Australes. Surajoutée au vieillissement de la population, l'épidémie de diabète et d'obésité, survenue depuis 30 ans dans un contexte de haute prévalence pour l'hépatite B, constitue sans doute la principale cause de l'augmentation de l'incidence du CHC en Pf.

L'hépatite virale B, l'obésité et le diabète sont des facteurs de risque de CHC plus fréquemment observés en Pf par rapport à la métropole. La cirrhose alcoolique, quant à elle, apparaît être en Pf moins fréquemment impliquée dans la survenue du CHC, en comparaison à la situation connue en métropole. Enfin, l'hépatite C en Pf tient un rôle plus marginal qu'en métropole.

La gravité du CHC, et son incidence croissante en Pf, poussent à en améliorer les mesures de prévention primaire. Avant le diagnostic de CHC, l'infection par le VHB est rarement connue. Cela interroge sur la nécessité et sur les possibilités (notamment économiques) d'un dépistage sérologique plus large au sein de la population polynésienne afin que des traitements soient mis en œuvre, et tout particulièrement dans les îles Australes où le CHC est plus particulièrement associé à l'hépatite B. Par ailleurs, les importants efforts de lutte contre l'obésité et le diabète mis en place en Pf, ainsi que les mesures de prévention de l'alcoolisme chronique, doivent être maintenus et renforcés.

Les médecins généralistes sont les acteurs privilégiés pour le dépistage des facteurs de risque de CHC dans la population générale en soins primaires. Par ailleurs, ils jouent un rôle majeur pour promouvoir le dépistage du CHC en cas de cirrhose ou d'hépatopathie chronique afin d'en diminuer la mortalité en Pf.

Nous espérons que ces observations pourront servir de base pour améliorer la prévention des facteurs de risque et optimiser la prise en charge du CHC en Polynésie française.

## Références bibliographiques

---

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:3-23.
3. Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007;96:1127-34.
4. Llovet JM, Ducreux M. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
5. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1: Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p.
6. Grando-Lemaire V, Guettier C, Chevret S, Beaugrand M, Trinchet JC. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. *J Hepatol* 1999;31:508-13.
7. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-4.
8. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Trillaud H, Zucman-Rossi J, Balabaud C. Les lésions précancéreuses sur foie cirrhotique et non cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:158-71.
9. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2005;25:16-27.
10. Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, et al. « Carcinome hépatocellulaire ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Décembre 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.tncd.org>.
11. Blanc JF. Carcinome hépatocellulaire: nouveautés épidémiologiques et démarche diagnostique. *Oncologie* 2017;19:135-43.
12. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
13. Yang D, Hanna DL, Usher J, LoCoco J, Chaudhari P, Lenz HJ, et al. Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *Cancer* 2014;120:3707-16.
14. World Health Organization. Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report 2017. WHO;2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>.
15. Benkimoun P. Hépatites B et C: un fléau mondial en expansion. *Le Monde*; 21 avril 2017. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2017/04/21/hepatites-virales-un-fleau-mondial-en-expansion\\_5114938\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2017/04/21/hepatites-virales-un-fleau-mondial-en-expansion_5114938_3244.html).

16. Fares N, Péron JM. Le carcinome hépatocellulaire au cours de l'infection virale B. *Hépatogastro* 2016;23:731-8.
17. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012;57:730-5.
18. Hézode C. Histoire naturelle de l'hépatite B. *Virologie* 2010;14:S5-S11.
19. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
20. Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. Partie « Connaissances »: Hépatites virales. 3ème édition. Issy-les-Moulineaux: Editions Elsevier Masson; Septembre 2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org>.
21. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:S173-81.
22. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013;58:546-54.
23. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
24. Valla D. EASL International Consensus Conference Statement on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-40.
25. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
26. Bréchot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56-61.
27. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S303-9.
28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98-107.
29. Lebossé F, Parent R, Zoulim F. Impact du traitement antiviral sur l'incidence du carcinome hépatocellulaire induit par le virus de l'hépatite B. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2014;21:867-76.
30. Fares N, Otal P, Muscari F, Merle P, Péron JM. Carcinome hépatocellulaire: dépistage, diagnostic et traitement. *Hépatogastro* 2016;23:46-64.
31. Park NH, Song IH, Chung YH. Molecular Pathogenesis of Hepatitis-B-virus-associated Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2007;1:101-17.
32. Moro A, Jiang J, Gigou M, Féray C. Carcinogénèse hépatique et virus de l'hépatite C. *Med Sci (Paris)*. 2002;18:335-42.
33. Voigt MD. Alcohol in hepatocellular cancer. *Clin Liver Dis* 2005;9:151-69.
34. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:155-65.

35. Bulatao-Jayme J, Almero EM, Castro MC, Jardeleza MT, Salamat LA. A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol* 1982;11:112-9.
36. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.
37. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-31.
38. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011;11:446.
39. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
40. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018;22:141-50.
41. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A, et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013;108:222-8.
42. Makarova-Rusher OV, Altekruse SF, McNeel TS, Ulahannan S, Duffy AG, Graubard BI, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* 2016;122:1757-65.
43. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-80.
44. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-8.
45. Sudakin DL. Dietary aflatoxin exposure and chemoprevention of cancer: a clinical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:195-204.
46. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427-8.
47. Moudgil V, Redhu D, Dhanda S, Singh J. A review of molecular mechanisms in the development of hepatocellular carcinoma by aflatoxin and hepatitis B and C viruses. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2013;32:165-75.
48. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* 2009;38:1497-511.
49. Nahon P, Zucman-Rossi J. Polymorphismes génétiques et risque de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. *Hépatol Gastro* 2012;19:807-14.
50. Ganne-Carrié N, Mohand D, N'Kontchou G, Grando-Lemaire V, Trinchet JC. Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:73-7.



51. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9.
52. Ganne-Carrié N. « Comment améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome ? » POST'U FMC-HGE 2017. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.fmcgastro.org/postu\\_year/postu-2017](http://www.fmcgastro.org/postu_year/postu-2017).
53. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
54. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
55. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
56. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
57. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-7.
58. 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;12:680-7.
59. 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;78:977-85.
60. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162-70.
61. Phelip JM, Clavel L, Rinaldi L. Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépatogastro Oncol Dig* 2013;20:641-8.
62. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, 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;34:570-5.
63. Boulin M, Hamza S, Hillon P, Guiu B. Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires. *mt* 2013;19:3-9.
64. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
65. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin AS, Becker C, et al. A French multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (the CHANGH cohort): preliminary results. *J Hepatol* 2010;52:S231-2.
66. Haut-Commissariat de la République en Polynésie française. Portail de l'Etat en Polynésie française. Présentation de la PF. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.polynesie-francaise.pref.gouv.fr>.
67. Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Populations légales des communes de Polynésie française en 2017: Recensement de la population. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2122700>.

68. Loi organique n° 2004-192 du 27 février 2004 portant statut d'autonomie de la Polynésie française (Journal officiel de la République française du 2 mars 2004).
69. Caisse de Prévoyance Sociale (CPS). Présentation de la CPS. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cps.pf/la-cps-et-la-psg/presentation-de-la-cps/presentation-de-la-cps>.
70. Institut de la statistique de la Polynésie française (ISPF). Bilan démographique 2015. ISPF;2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pf-bilans-et-etudes/pf-bilan-02-2016-demographie-2015.pdf?sfvrsn=7>.
71. Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Bilan démographique 2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1908103>.
72. Institut de la statistique de la Polynésie française (ISPF). Démographie de la Polynésie française: quelques enjeux structurels pour l'avenir. ISPF;2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pf-bilans-et-etudes/pf-etudes-06-2017-demographie.pdf?sfvrsn=12>.
73. Institut de la statistique de la Polynésie française (ISPF). Le recensement de la population en Polynésie française en 2012. ISPF;2013. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pf-bilans-et-etudes/PF\\_Etudes\\_06\\_2013\\_RP\\_2012.pdf?sfvrsn=4](http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pf-bilans-et-etudes/PF_Etudes_06_2013_RP_2012.pdf?sfvrsn=4).
74. Bertrand S, Berry AL. Enquête santé 2010 en Polynésie française: surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles. Bull Épidémiol Hebd 2013;(28-29):326-32.
75. Boutin JP, Flye Sainte-Marie F, Cartel JL, Cardines R, Girard M, Roux J. Prevalence of hepatitis B virus infection in the Austral archipelago, French Polynesia: identification of transmission patterns for the formulation of immunization strategies. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990;84:283-7.
76. Moulia-Pelat JP, Spiegel A, Excler JL, Martin P, Roux JF, Boutin JP, et al. Lutte contre l'hépatite B en Polynésie française par un programme de vaccination systématique des nouveau-nés avec le vaccin Genhevac B. Cahiers Santé 1996;6:11-5.
77. Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. Vaccine 2000;19:1026-37.
78. Institut de veille sanitaire (InVS). Synthèse des couvertures vaccinales chez l'enfant de 2 ans. InVS;2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Synthese-des-couvertures-vaccinales-chez-l-enfant-de-2-ans>.
79. Ynesta S. Evaluation de la couverture vaccinale des élèves scolarisés sur la zone urbaine de Tahiti (année scolaire 2004-2005). Bulletin d'informations sanitaires et épidémiologiques. 2005; 4.
80. Patel MK, Le Calvez E, Wannemuehler K, Ségalin JM. Hepatitis B vaccination coverage and prevalence of hepatitis B surface antigen among children in French Polynesia, 2014. Am J Trop Med Hyg 2016;94:1370-5.
81. World Health Organization. Western Pacific Regional Plan for Hepatitis B Control through Immunization. Manila, Philippines: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2007. [En ligne]. Disponible sur : [http://www.wpro.who.int/immunization/documents/docs/POA\\_HepB.pdf](http://www.wpro.who.int/immunization/documents/docs/POA_HepB.pdf).

82. Ministère de la solidarité et de la santé; Direction de la santé. Plan cancer pour la Polynésie Française 2018-2022. Direction de la santé;2017. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2017/07/Plan-cancer-polyn%C3%A9sien-2018\\_2022\\_21juin.pdf](https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2017/07/Plan-cancer-polyn%C3%A9sien-2018_2022_21juin.pdf).
83. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-96.
84. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
85. Mou Y, Cerf N, Beck F. Alimentation et corpulence en Polynésie française. *Bull Epidémiol Hebd* 2009;(48-49-50):515-20.
86. Gleize L, Mou Y, Nguyen Ngoc L; Direction de la santé. Enquête sur les maladies non transmissibles en Polynésie française. *Bulletin d'informations sanitaires et épidémiologiques*. 1997; 4.
87. Delebecque KH, Delebecque P. L'excès pondéral chez les salariés à Tahiti. Papeete: Rapport n°375 du Service d'Hygiène; 1987. 54p.
88. World Advertising Research Center (WARC) in association with the Commission for distilled spirits. *World Drink Trends 2005*. Oxfordshire: Henley on Thames. 2005; 182.
89. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Quantité d'alcool consommé par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-quantites-consommees-par-habitant-age-de-15-ans-et-plus-depuis-1961-en-litres-equivalents-dalcool-pur/>.
90. Brugiroux MF, Cerf N, Beck F; Direction de la santé. L'alcoolisme en Polynésie française. *Bull Epidémiol Hebd* 2009;(48-49-50):520-2.
91. Boutin JP, Botterman F, Alandry G, Cartel JL, Spiegel A, Roux J. Epidémiologie du cancer primitif du foie en Polynésie française. *Bull Soc Path Ex* 1990;83:596-602.
92. Yen Kai Sun L, Manuel C, Liao-Toiroro M, Schyle M, Tuheiava M; Direction de la santé. Registre des cancers de Polynésie française, bilan de 10 années de surveillance, 1997-2006. *Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques*. 2010; 1.
93. Yen Kai Sun L, Ghosn W, Rey G; Direction de la santé. Les causes de décès en Polynésie française: analyse de la période 2005-2010 et tendances évolutives de 1984 à 2010. *Bull Epidémiol Hebd* 2016;10:183-95.
94. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (*Journal officiel de la République française* du 17 novembre 2016).
95. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. *Rapport technique*. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017. 80 p.
96. Archambeaud I, Auble H, Nahon P, Planche L, Fallot G, Faroux R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with non-viral cirrhosis: the importance of prior obesity. *Liver Int* 2015;35:1872-6.

97. Hassan MM, Abdel-Wahab R, Kaseb A, Shalaby A, Phan AT, El-Serag HB, et al. Obesity Early in Adulthood Increases Risk but Does Not Affect Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2015;149:119-29.
98. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sørensen TI, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014;60:325-30.
99. Antona D, Larsen C. Epidémiologie de l'hépatite B en France. *Virologie* 2010;14:23-34.
100. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-19.
101. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
102. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:353-7.
103. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150-5.
104. Ha NB, Ha NB, Ahmed A, Ayoub W, Daugherty TJ, Chang ET, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2012;23:455-62.
105. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-47.
106. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd* 2017;13:234-41.
107. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, et al. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidémiol Hebd* 2016;(13-14):224-9.
108. Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Synthèse, avis des groupes de travail et de lecture et recommandation de la HAS. HAS;2011. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-bet-c?xtmc=&xtcr=1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-bet-c?xtmc=&xtcr=1).
109. Serra-Mallol C. Bien manger, c'est manger beaucoup: comportements alimentaires et représentations corporelles à Tahiti. *Sciences Sociales et Santé* 2008;26:81-112.
110. Ministère de la solidarité et de la santé; Direction de la santé. Schéma de prévention et de promotion de la santé 2018-2022. Direction de la santé;2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2017/12/Schéma-Prévention-2018-2022.pdf>.
111. Direction de la santé. Portail web du Centre de Consultations Spécialisées en Alcoolologie et Toxicomanie (CCSAT). [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drogue-polynesie.com>.

## Annexes

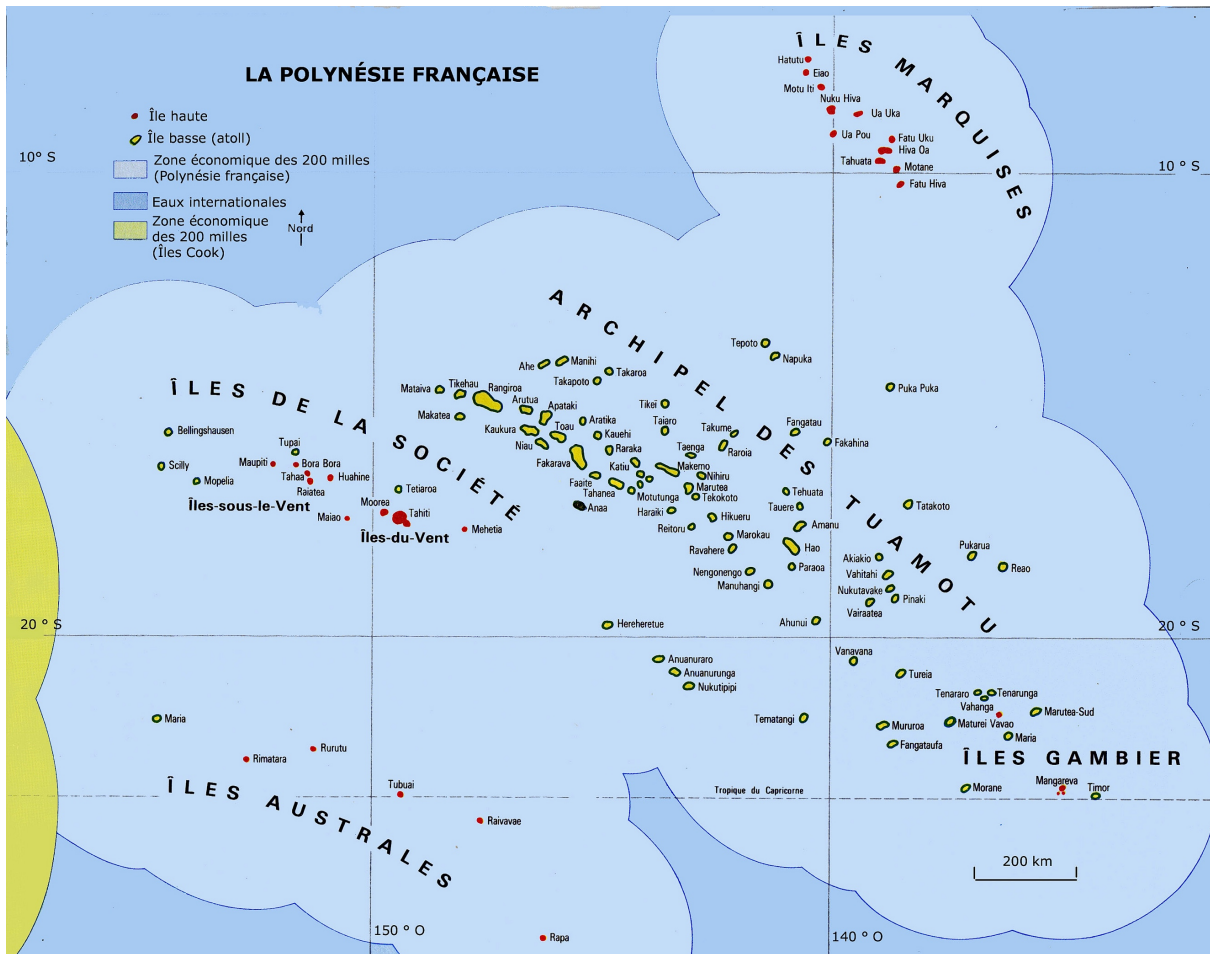
Annexe 1 : Score de Child-Pugh, score de MELD (10) et Performans Status OMS pour l'évaluation de la gravité du CHC

Score de Child-Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40
Score	Classe		
Entre 5 et 6	A		
Entre 7 à 9	B		
Entre 10 à 15	C		

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score	
MELD =	$3,78 \times \log_e \text{ Bilirubinémie (mg/dL) +}$ $11,20 \times \log_e \text{ INR +}$ $9,57 \times \log_e \text{ créatinine sérique (mg/dL) +}$ 6,43 (constante pour l'étiologie hépatique)

Performans Status OMS	
<b>OMS 0</b>	Activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
<b>OMS 1</b>	Activité physique diminuée, patient ambulatoire capable de mener un travail léger
<b>OMS 2</b>	Patient ambulatoire, incapable de travailler mais capable de se prendre en charge, alité moins de 50% de son temps de veille
<b>OMS 3</b>	Capacité de prise en charge très limitée, patient alité plus de 50% de son temps de veille
<b>OMS 4</b>	Patient grabataire, alité en permanence


## Annexe 2 : Carte géographique de la Polynésie française



Annexe 3 : Fiche de registre avec engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-003



TRAITEMENT N° Etude des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire entre 2008 et 2017 au CHPf		Date de création de la fiche : 18 avril 2018
DOMAINE : RECHERCHES		N° dans le domaine :
Nature de la formalité	Engagement de conformité à la MR-003	
Nom et adresse du responsable du traitement	MR ou Mme le Directeur Général Centre Hospitalier de Polynésie française, Avenue du Général de Gaulle - ville de Pirae BP1640 – 98713 Papeete RP	
Finalité principale	Etude épidémiologique descriptive rétrospective en Pf au sujet des 150 derniers cas environs de CHC pris en charge dans le service de gastro-entérologie ou dans le cadre de RCP au sein du CHPf, sur 10 ans entre 2008 et 2017	
Détail des finalités du traitement	<p>Le but de l'étude est de valider l'hypothèse que l'obésité et l'hépatite B chronique tiennent un rôle majeur dans la survenue du CHC en Pf. L'objectif est de mettre l'accent sur la lutte de ces facteurs de risque et d'en améliorer le dépistage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification des cas concernés au travers des données PMSI</li> <li>- Comptage et production de statistiques</li> </ul> <p>L'objectif secondaire est d'évaluer la gravité des cas de CHC en Polynésie française et de calculer l'incidence du CHC par île et par archipel.</p> <p>Type de méthodologie de recherche : MR-003 (engagement de conformité faite le même jour) :</p> <p>les recherches non interventionnelles organisées et pratiquées sur/avec l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques, médicales ou en santé dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance pouvant porter sur des bases de données et/ou des collections d'échantillons biologiques préexistantes, légalement constituées et ayant fait l'objet des formalités de déclaration et/ou d'autorisation nécessaires auprès des autorités compétentes.</p>	

  
 Pierre VOGEL  
 Service Informatique  
 C.H.P.F. - PIRAE - TAHITI



**CENTRE HOSPITALIER DE POLYNESIE  
FRANÇAISE  
REGISTRE LEGAL DES TRAITEMENTS  
FICHE DE TRAITEMENT**



Service chargé de la mise en œuvre	service de gastro-entérologie	
Fonction de la personne ou service auprès duquel s'exerce le droit d'accès et de rectification (coordonnées)	Le Docteur Condat Bertrand, praticien hospitalier spécialisé en hépato-gastro-entérologie <a href="mailto:bertrand.condat@cht.pf">bertrand.condat@cht.pf</a> ou l'interne de médecine générale Andrée Anne Lascols <a href="mailto:andreeanne.lascols@gmail.com">andreeanne.lascols@gmail.com</a> Intervenants dans la recherche Ou auprès du service d'information médicale <a href="mailto:cht.sim@cht.pf">cht.sim@cht.pf</a>	
Catégories de personnes concernées par le traitement	Patient atteint de CHC pris en charge dans le service de gastro-entérologie du CHPf Patient atteint de CHC vue en RCP (CHPf et cliniques privées)	
Données traitées	Catégories de données traitées	Détails des données traitées
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Identité des personnes</li><li>- Habitudes liées au mode de vie</li><li>- Caractéristiques au moment du diagnostic</li><li>- Données de diagnostic</li></ul>	Prénom, Nom, lieu de naissance, date de naissance Tabagisme, alcool Age (calculée sur date de naissance), Sexe, poids, taille, lieu de vie principal (île et commune), profession principale exercée Pour le CHC, Obésité, hépatite B et C, hypertension, diabète, ..., modalité de découverte du CHC, les types d'examen d'imagerie pratiqués et les comptes rendus associés, ..., données biologiques,





**CENTRE HOSPITALIER DE POLYNESIE  
FRANÇAISE  
REGISTRE LEGAL DES TRAITEMENTS  
FICHE DE TRAITEMENT**

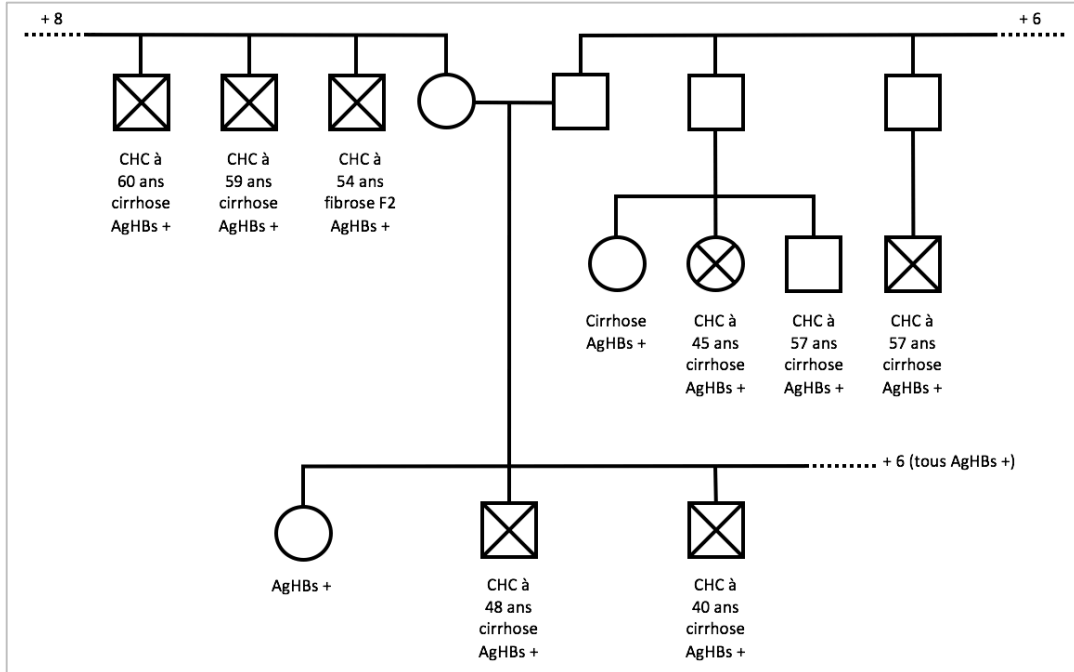


	- Type de Traitement	Type de traitement mis en œuvre soit directement soit suite à une RCP sans le détail des prescriptions
	- Fin du traitement	Date de dernière nouvelle ou date du décès
Destinataires habilités à recevoir communication des données	Catégories de destinataires	Données concernées
	Les responsables de la recherche et du PMSI	Toutes
	Les autorités sanitaires	Résultats statistiques
Durée de conservation des données traitées.	Dès l'exploitation des données du cas recensé, le lien avec l'identité du patient est supprimé et il ne reste que des données agrégées (statistiques : compteurs et pourcentages) sans lien avec les patients étudiés.	
Mise à jour (date et objet) :	18 04 2018	

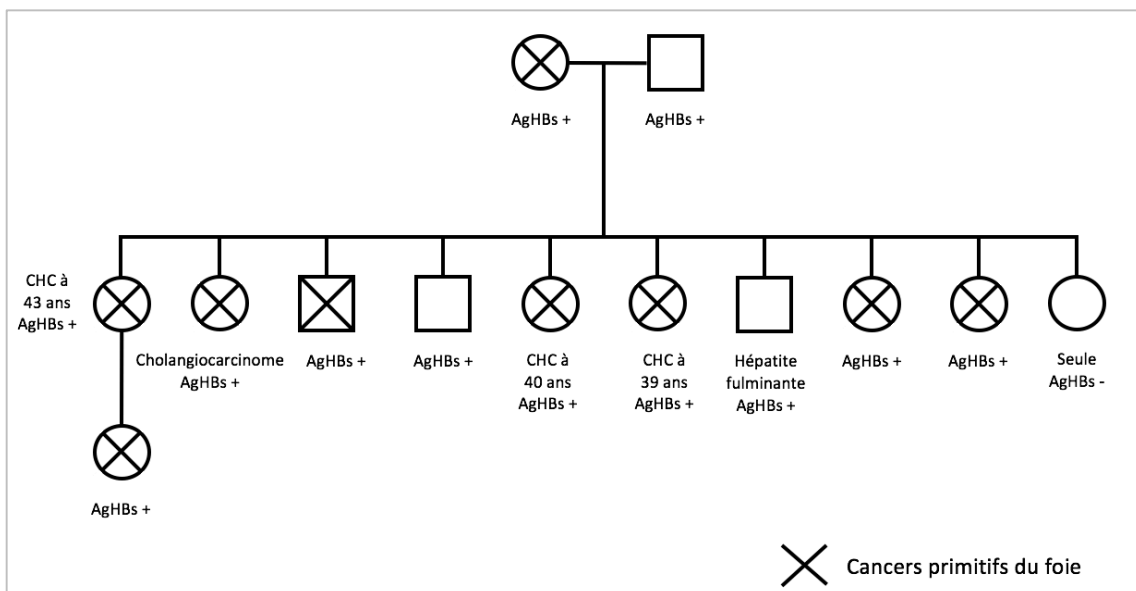
  
Sébastien VOGEL  
Service Informatique  
C.H.P.F. - PIRAE - TAHITI

## Annexe 4 : Arbres généalogiques des cas familiaux de CHC

### Famille n°1 (Tahiti)



### Famille n°2 (Australes)



## Serment médical

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## *Abstract*

---

**Title :** Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma (HCC) in French Polynesia (FP).

**Introduction :** The epidemiology of HCC in FP is poorly known. The primary objective of our study is to determine the incidence of HCC in FP and to describe the main risk factors for HCC in the last 10 years.

**Patients and method :** We conducted a descriptive and retrospective study from January 1st, 2008 to December 31st, 2017, including all cases of HCC diagnosed and/or discussed during a multidisciplinary consultation meeting (MCM) at the general hospital of French Polynesia. Patients were included in the study from diagnostic data of the hospital patients, pathology department data and oncology MCM data.

**Results :** 139 patients with HCC were included in our study according to the following eligibility criteria: histological confirmation (53%), radiologic Barcelona criteria (21%) or imaging-detected suspicious nodules with an alpha-fetoprotein level > 400 ng / mL (27%). The mean age at the moment of the diagnosis was 61 years with a male to female ratio of 4.6. The age-adjusted incidence rate for HCC in FP was 8.2 per 100,000 population in 2017, with a crude annual incidence rate of 43.1/100,000 in the Austral Islands archipelago. In FP, the most frequently observed risk factors were metabolic cause (65%), chronic hepatitis B (50%), and alcohol consumption (50%). 87% of the patients born in the Austral archipelago were chronic carriers of hepatitis B virus (HBV) and 100% of patients from this archipelago had been in contact with HBV.

**Conclusion :** FP is a region with high incidence of HCC, especially in the Austral Islands archipelago. HCC in FP is frequently associated to metabolic syndrome, viral hepatitis B and chronic alcohol consumption. These results could contribute to improving the management of HCC in FP.

**Keywords :** Hepatocellular carcinoma. Chronic hepatitis B. Chronic alcoholism. Metabolic syndrome.

## Résumé

---

**Titre :** Epidémiologie et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire (CHC) en Polynésie française (Pf).

**Introduction :** L'épidémiologie du CHC en Pf est peu connue. L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'incidence du CHC en Pf et d'en décrire les principaux facteurs de risque au cours des 10 dernières années.

**Patients et méthode :** Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2017 incluant tous les cas de CHC diagnostiqués et/ou discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au Centre Hospitalier de Polynésie française. Les patients ont été inclus dans l'étude à partir des données d'activité médicale de l'hôpital, des données du service d'anatomopathologie et du répertoire des RCP du service d'oncologie.

**Résultats :** 139 patients atteints de CHC ont été inclus dans notre étude selon les critères suivants : confirmation histologique (53%), critères de Barcelone actualisés (21%) ou présence de nodules suspects à l'imagerie associée à un taux d'alpha-fœtoprotéine > 400 ng/mL (27%). L'âge moyen au diagnostic était de 61 ans avec un sex-ratio hommes/femmes de 4,6. Le taux d'incidence standardisé du CHC en Pf était de 8,2 pour 100 000 habitants en 2017, avec un taux brut d'incidence annuel de 43,1/100 000 dans l'archipel des îles Australes. En Pf, les facteurs de risque les plus fréquemment observés étaient la cause métabolique (65%), l'hépatite B chronique (50%) et la consommation d'alcool (50%). 87% des patients natifs de l'archipel des Australes étaient porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et 100% des patients originaires de cet archipel avaient été en contact avec le VHB.

**Conclusion :** La Pf est une région à haute incidence de CHC, en particulier dans l'archipel des Australes. Le CHC en Pf est fréquemment associé au syndrome métabolique, à l'hépatite virale B et à la consommation chronique d'alcool. Ces résultats pourraient contribuer à l'amélioration de la prise en charge du CHC en Pf.

**Mots-clés :** Carcinome hépatocellulaire. Hépatite B chronique. Alcoolisme chronique. Syndrome métabolique.

---

**DISCIPLINE :** Médecine générale

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**  
UFR des Sciences Médicales de l'Université de Bordeaux  
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex