



HAL
open science

Étude comparative des caractéristiques cliniques, virologiques, carcinologiques et de prise en charge du carcinome hépatocellulaire associé à l'hépatite B dans les populations antillaises française et métropolitaine

Julie Benard

► To cite this version:

Julie Benard. Étude comparative des caractéristiques cliniques, virologiques, carcinologiques et de prise en charge du carcinome hépatocellulaire associé à l'hépatite B dans les populations antillaises française et métropolitaine. Hépatologie et Gastroentérologie. 2018. dumas-03210194

HAL Id: dumas-03210194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03210194>

Submitted on 25 Nov 2021

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 DES ANTILLES ET DE LA GUYANE FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD**

ANNEE 2017-2018

**ETUDE COMPARATIVE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES,
VIROLOGIQUES, CARCINOLOGIQUES ET DE PRISE EN CHARGE DU
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE ASSOCIE A L'HEPATITE B DANS LES
POPULATIONS ANTILLAISE FRANCAISE ET METROPOLITAINE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des
Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 03 Septembre 2018

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE
DISCIPLINE : HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**

Par Madame BENARD Julie

Examineurs de la thèse :

PRESIDENT DU JURY : Professeur ZOULIM Fabien

Professeur LEVRERO Massimo

Professeur CARLES Michel

Directrice de Thèse : Maitre des conférences et des universités- praticien
hospitalier Dr GELU-SIMEON Moana

Docteur SAILLARD Eric Coordonnateur de DES Hépatogastro-entérologie

Docteur AMARAL Leonardo

Docteur SAINT-GEORGES Georgette

REMERCIEMENTS :

A mon jury :

Moana, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, merci pour tout le soutien et l'enseignement que tu m'as délivré au cours de mon internat. Tu es un exemple pour moi, je suis admirative de la dynamique que tu donnes au service toujours dans la bonne humeur, malgré les conditions difficiles.

Professeur Zoulim, merci d'avoir accepté d'être mon président du jury, je ne vous remercierai jamais assez pour le fabuleux accueil que vous m'avez réservé à Lyon, je me suis sentie dès mon arrivée intégrée à l'équipe et j'ai appris énormément de votre expertise à vos côtés. C'est un honneur pour moi, d'avoir un jury d'une si grande qualité scientifique que vous.

Professeur Levrero, merci également pour tout ce que vous m'avez appris, votre bonne humeur et votre disponibilité permanente.

Professeur Carles, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, et merci de votre coopération au quotidien avec notre service de gastro.

Docteur Saillard, et ça repart ! Merci de m'avoir donné confiance en moi notamment en endoscopie, merci pour vos blagues et vos potins au café du matin. Merci d'avoir mené d'une main de maître le service toutes ces années et de nous avoir permis d'avoir une formation de qualité. J'ai adoré travailler à vos côtés.

Léo, comment te remercier, tu es la personne la plus généreuse que je connaisse, je me rappelle encore ma première rencontre avec toi ou tu m'as expliqué pendant 1h30 la physiologie embryonnaire du pancréas alors qu'à l'époque je savais à peine prescrire un doliprane. Alors oui tu parles beaucoup, mais toujours pour dire des choses intelligentes et pertinentes et pour améliorer la formation des internes et de tout le personnel médical et paramédical du service. Tu vas me manquer.

Georgette, ma deuxième maman, tu as su m'épauler tout au long de mes années, tu es d'une gentillesse inégalable, jamais de mauvaise humeur, toujours là pour tes enfants, Ethan à de la chance !

Merci pour tout ce que tu m'as appris autant d'un point de vue professionnel que personnel.

Marceline, je te cite dans les remerciements des membres du jury, car j'aurais aimé que tu en fasses partie, merci de ta douceur et de ta gentillesse.

Marie- Jo , merci de ta disponibilité pour m'aider à faire les statistiques, tu es quelqu'un de très généreuse et c'était un plaisir de travailler à tes côtés.

A ma famille :

Papa, maman , j'ai eu les meilleurs parents du monde, vous m'avez toujours apporté beaucoup d'amour, beaucoup de soutien et toujours accompagnée dans tous mes projets, sans vous je ne serais jamais devenue celle que je suis.

Je quitte la Guadeloupe, et toute cette équipe fabuleuse, en grande partie pour revenir à vos côtés et partager votre vie au quotidien.

Claire, la blonde, ma sœur artiste, je suis très fière de ce que tu es devenue, la plus grande des architectes, félicitation pour tout et même si tu es blonde tu es la meilleure des petites sœurs.

Fabrice, fafou, petit chou, mon amour, depuis que l'on s'est rencontrés on ne s'est pas quittés, je t'aime de tout mon cœur. Sans toi je n'aurais jamais réussi à construire tout ça, on va rentrer près de nos proches pour de nouvelles aventures, mais toujours à tes côtés. Merci pour toute ton aide, ta générosité, ta bonne humeur...

Louise, mon bébé d'amour, tu es la plus forte de toutes les petites filles, tu as égaillé notre vie au quotidien, tu es ravissante, rayonnante de bonheur, je t'aime.

Jeannot et Anne merci pour tout, Jeannot tu es le meilleur des grand père, même si tu n'as pas réussi à faire de nous des cyclistes ou des chanteuses, je me rappelle de tous les bons moments passé ensemble à Beynost et au mas avec les balades en chansons, le vélo, et les pâtes carbonara !

Mamie Jojo, merci de m'avoir donné le gout des bonnes choses, je me rappelle encore à Monstevroux faire des confitures, des compotes, du foie gras et la saucisses avec vous. Je ne l'oublierai jamais. Malgré les difficultés que tu as rencontré tu es toujours là pour nous, je t'aime fort mamie.

Corinne, Pascal et les filles Alice et Lara, merci pour tout.

Merci à Charles, Jeannie, Franck et Camille de m'avoir accueillie dans votre famille avec tant de générosité.

A mes amis :

Les nicois :

Alex, Elsa et Tiara, je ne savais pas qui mettre en premier, alors ne vous disputez pas j'ai mis par ordre alphabétique. Les quartiers d'orange, vous êtes mes témoins de mariage preuve de notre amitié vraie, longue et malgré les kilomètres qui nous séparent depuis de nombreuses années.

Je ne sais pas par où commencer, dois-je rappeler Elsa nos aventures saucisson congelé aux arènes de Cimiez pendant que ma princesse Tiara se faisait toute belle, les révisions du bac avec j'aime mon chien, les contrôleurs de nuit, les roulades de poubelle ?

Tiara ma partenaire de pl sans qui je n'en serais pas là.

Je vous aime maintenant et pour la vie.

Charles, l'ingénieur dans la lune.

Anne, Raphael et Jeanne, j'ai été ravie de partager votre amour récemment à votre mariage, vous êtes une magnifique famille.

Pauline, Dan et Roman, vous aussi quelle belle petite famille, je suis très contente de vous avoir revus cette année.

Leslie, tu es une personne formidable, d'une extrême gentillesse, très drôle, toujours là pour tes amis, ton petit Sacha a de la chance d'avoir une aussi belle maman.

Merci à toute la pescett,

Charly et Jeanne, vous faites partie de la famille maintenant en tant que parrain et parraine, je ne vous remercierai jamais assez d'avoir été des amis en or dans les meilleurs et les pires moments. Merci de l'amour que vous portez à Loulou et rendez-vous en kayak à Dragui !

Hugo, ma découverte de Lyon, le grand cardiologue, merci pour tes blagues nulles, ta bonne humeur, nos sessions au chevet de Louise.

Maxime, tonton Maxime, je ne vais pas être originale : jouer, jouer, manger, manger, dormir, dormir. Maintenant on fait officiellement partie de la même famille et j'en suis ravie !

Réda et Maelle, les kiteurs ! Merci Maelle d'avoir été ma première co-interne en or, et mon petit Réda merci d'avoir été là pendant l'externat et l'internat, les karaokés de fin de soirée !

Clément et Sandra, merci pour tous les citrons panés partagés !

Pedro et Laure- So, les aventuriers, je vous adore, hâte de vous retrouver. Merci à Pedro pour toutes ces méditations de fin de soirée, pas toujours très fructueuse cela dit !

Loic et Sabou, merci d'être le super connard du groupe ! C'est mérité mais on vous aime comme ça.

Alexis, merci d'avoir été là pour partager pleins de bons moments pendant l'externat, la distance nous éloigne mais je sais qu'on se retrouvera vite.

Pescett et Manue, qu'ils sont mignons, merci d'être notre icône, vous êtes au top, hâte de vous revoir, qui sait avec un petit bébé ?

Vivien, Chloé et Aurele, merci d'avoir partagé ta bonne humeur à nos sous colles de D4.

Xavier et Gwendo, les sportifs du groupe, merci pour votre gentillesse.

Merci à tous les amis de faf, qui m'ont accueillis à bras ouvert dans leur groupe et avec qui j'ai hâte de partager de nouveaux bons moments, foin foin et Julien, Nico et Steph, Sybille et Alexis, Seb et manu, Laure-Elise et Julien, Yannou et Vaness et Raph bien sur l'amoureux de Louise,

Abdel, Sandy, Noam et Eden, merci d'être les témoins de notre mariage, merci pour votre gentillesse, hâte de partager notre vie antillaise avec vous.

Mika, Clara, Oscar et Elliot, merci pour tout, mais la prochaine fois que je vous prête faf rendez-le moi entier !

Au Lyonnais,

Ninon et Vic, je suis trop contente que vous nous ayez rejoins dans notre aventure antillaise. Ma Ninon, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts à mon arrivée, merci pour nos sessions Sézanne (et oui fallait le citer en remerciement), merci pour nos apéros, nos décompensation à 21h en RCP, tes « zut alors »... j'espère qu'on poursuivra ca ensemble à Cannes !!

La vieille Momo, Olivier, et Gary, merci pour t'es « met-y là », vos apéros un peu trop arrosé, et votre accueil toujours très chaleureux !

Caro, Popo, Gaspard et Francou vous avez été des co internes en or.

Aux antillais,

Marcelle et Ludi et Sylvain, que de beaux moments passé ensemble, aux Antilles puis à Lyon. Vous êtes toutes les deux des personnes incroyables, toujours de bonne humeur, toujours partante pour tout, une joie de vivre inégalable, vous allez me manquer mais on se fera de beaux week end de retrouvaille !

A la team morne pitault sud/nord,
Marine gilloux, pshiiiiit, confetis !
Marine nervo, pour ta gentillesse, ta salsa, ta bonne bouffe, et surtout une amie toujours là.
Sam, ah Sam, notre gardien de maison, catane !
Clément, tu es loin mais tu es une personne vraiment incroyable, j'espère qu'on se reverra vite.

Anna, la surfeuse, ma première co-interne qui restera dans mon cœur ! RDV pour une pink party en 2028 ?

A la doudou coloc,
Merci à mon cher Oumama oums et à Simon et sa famille d'avoir partagé notre première année antillaise ensemble, que de bons souvenirs.

A mes co-internes,
Julia la cannoise, enfin de Mandelieu.. la chiante qu'on aime
Marion, Dr KaruHep cœur cœur, la chef !
Clementine notre meilleure amie, une éducation remarquable !
Marie, Younes et Chacha la clubeuse.

A tous ceux que j'ai oubliés, merci.

RESUME

Introduction : Le virus de l'hépatite B (VHB) est la première cause de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde et aux Antilles. Nous avons voulu comparer les facteurs de risque environnementaux, cliniques et virologiques du CHC sur VHB ainsi que sa prise en charge dans deux centres, le CHU de la Croix rousse à Lyon et le CHU de Guadeloupe.

Matériel et méthode :

Notre étude est une étude observationnelle, rétrospective, comparative, visant à inclure tous les cas de CHC sur VHB pris en charge au CHU de Lyon du 22/06/2004 au 22/12/2016 et au CHU de Guadeloupe du 01/11/2004 au 01/04/2018.

Étaient inclus des patients d'âge supérieur à 18ans, ayant un CHC sur VHB, et exclus les patients co-infectés (VIH, VHC et VHD) et AgHbs négatif.

L'objectif principal de notre étude était d'obtenir une description des caractéristiques épidémiologiques, virologiques, carcinologiques et de la prise en charge thérapeutique dans chaque centre, puis de les comparer.

Résultat :

Nous avons inclus 80 patients au CHU de Lyon et 25 patients au CHU de Guadeloupe.

Il s'agissait majoritairement d'hommes (88,5% à Lyon et 88% en Guadeloupe) d'âge médian 59 ans [18- 89] à Lyon et 60ans [27-89] en Guadeloupe.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques cliniques et l'exposition aux cofacteurs favorisant d'hépatopathie chronique (âge, diabète, obésité, alcoolisme, antécédent familiaux de CHC).

Au niveau virologique, les différences significatives concernaient, la charge virale médiane du VHB de 4,33 log en Guadeloupe et 3,4log à Lyon ; $p : 0,00018$.

A Lyon au moment du diagnostic de CHC 82% des patients étaient sous traitement antivirale contre seulement 36% en Guadeloupe, $p : 0,00024$.

Au niveau des caractéristiques carcinologiques, le CHC était plus avancé au diagnostic en Guadeloupe par rapport à Lyon avec une prévalence de thrombose porte respectivement de 71% et 45%, $p : 0,02$; et un taux d'aFP supérieur à 1000, respectivement dans 44% et 14% des cas, $p : 0,004$.

Par conséquent une accessibilité au traitement curatif était moindre en Guadeloupe 20% contre 69% à Lyon, $p < 0,001$.

Conclusion :

Nous remarquons la faible influence des cofacteurs favorisant d'hépatopathie chronique dans l'apparition du CHC.

Nos résultats suggèrent qu'il faut améliorer le dépistage de l'hépatite B en Guadeloupe, et surtout identifier les patients ayant un virus B actif, pour instaurer le plus tôt un traitement anti-viral et diminuer le risque d'évolution vers un CHC.

Chez les patients porteurs du VHB il faut améliorer le dépistage du carcinome hépatocellulaire de manière à leur donner accès à un traitement curatif.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

II. MATERIEL ET METHODE

III. RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques et environnemental de la population étudiée
2. Caractéristiques virologiques du VHB
3. Caractéristiques carcinologiques du carcinome hépatocellulaire
4. Pris en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire

IV. DISCUSSION

V. REFERENCES

VI. SERMENT D'HYPPOCRATE

Étude comparative des caractéristiques cliniques, virologique, carcinologique et de prise en charge du carcinome hépatocellulaire associé à l'hépatite B dans des populations antillaise française et métropolitaine.

I. INTRODUCTION :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est la première cause de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le mondeⁱ. Un patient sur 2 porteurs de CHC est infecté par le VHB.

Le CHC est la forme la plus fréquente de cancer du foie dans le monde et représente la 3^{ème} cause de décès par cancer.

Le VHB a une activité pro oncogénique indirecte via la cirrhose qu'il induit mais aussi directe par intégration dans le génome de l'hépatocyte, et par l'expression de protéine pro oncogènes telles que la protéine HBx.

La protéine HBx est une protéine régulatrice de la transcription. Elle a été décrite comme multifonctionnelle et présente de nombreuses activités qui affectent la transcription des gènes, la transduction du signal intracellulaire, la prolifération cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN.

Les recommandations européennes proposent de dépister les patients porteurs d'une cirrhose avérée ainsi que tous les porteurs chroniques d'une maladie considérée comme active et ceux qui présentent un antécédent familial de CHCⁱⁱ, par une échographie à réaliser tous les 6 mois et le dosage de l'aFP même si celui-ci est discuté actuellementⁱⁱⁱ,

Le traitement de l'hépatite B chronique permet de diminuer le risque de survenue de CHC^{iv}.

Étant donné que le diagnostic précoce de CHC augmente la possibilité de traitement curatif et améliore le pronostic des patients, des scores de risque ont été développés à partir des cofacteurs connus d'hépatopathie chronique et des caractéristiques virologiques du virus.

Chez un patient mono infecté par le VHB, les facteurs de risque cliniques connus de CHC^{vi} sont la cirrhose, l'âge, le sexe masculin, l'antécédent familial de CHC, le surpoids, le diabète^{vii}, l'exposition à l'aflatoxine et la consommation de tabac ou d'alcool^{viii}.

Les facteurs de risque virologiques sont la présence de l'AgHBe, une charge virale élevée^{ix} et le génotype C^x.

A partir de ces facteurs de risques connus, les modèles de prédiction les plus utilisés pour déterminer le risque de CHC ont été établis grâce à la cohorte taiwanaise

« RiskEvaluationforViralLoadElevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV »

(REVEAL-HBV)^{xi}. Une première étude rétrospective portant sur 3 584 patients non cirrhotiques avec une infection chronique à VHB a permis l'élaboration d'un score pronostique (score REACH-B)^{xii} évaluant le risque de CHC à 3, 5 et 10 ans à partir de l'âge, du sexe, du taux de transaminases et de la charge virale.

Une seconde étude rétrospective de la même cohorte (REVEAL-HBV)^{xiii}, prenant en compte de nouveaux paramètres, a permis aux auteurs le développement d'un autre score évaluant le risque de développer un CHC mais aussi une cirrhose. Le taux sérique d'AgHBs, le génotype du VHB et la notion d'antécédent familial de CHC ont été ajoutés à l'ensemble des facteurs de risque précédemment décrits. En analyse multivariée,

l'âge avance, le sexe masculin, un AgHBe positif et des valeurs élevées de transaminases, la charge virale et l'AgHBs sérique sont associés à un risque plus élevé de CHC ou de cirrhose. Les auteurs ont établi un score permettant de classer les patients à risque faible, modéré ou élevé de développer un CHC à 5, 10 et 15 ans. A 15 ans, les patients ont respectivement un risque de 2,6 %, 10,6 % et 60,1 % de développer un CHC.

Puis comme ce score offre une prédictibilité médiocre chez les patients caucasiens atteints d'hépatite B chronique, le score PAGE-B^{xiv} a été étudié en 2016, à partir d'une cohorte de 9 centres européens et canadiens.

Il est basé uniquement sur l'âge, le sexe et les plaquettes.

Ce score sert à évaluer le risque de développer un CHC à 5 ans chez les patients de race blanche sous entecavir/tenofovir pour VHB depuis au moins 1 an.

Si ce score est inférieur à 10 il y a 0% de risque de développer un CHC, entre 11 et 17 le risque est de 3%, et supérieur à 17 de 17% dans les 5ans.

Ce score offre la possibilité s'il est confirmé par de nouvelles études de suspendre en toute sécurité pendant 5ans la surveillance des patients ayant un score PAGE-B < 10.

Les données actuelles connues en Guadeloupe sur le VHB, proviennent d'une étude de prévalence^{xv} de l'hépatite B et C, menée dans la population antillaise entre 2006 et 2007. Cette étude révèle que la Guadeloupe est devenue une zone de faible endémicité pour le VHB. Les raisons du faible taux de prévalence du VHB sont principalement liées aux campagnes de vaccination et de dépistage au cours de la grossesse, menées au cours des vingt dernières années.

Les travaux réalisés sur l'étude épidémiologique du CHC aux Antilles montrent que le VHB est la première cause de CHC.

Dans ce contexte, nous avons voulu comparer les facteurs de risque environnementaux, cliniques et virologiques du CHC sur VHB ainsi que sa prise en charge dans deux centres, le CHU de la Croix rousse à Lyon et le CHU de Guadeloupe.

II. MATERIEL ET METHODE :

Patients :

Nous avons inclus de manière rétrospective à l'hôpital de la croix crousse à Lyon, 90 patients ayant un CHC associé à une hépatite B du 22/06/2004 au 22/12/2016.

Les cas de CHC associé à une hépatite B chronique hospitalisé à l'hôpital de la croix crousse à Lyon du 22/06/2004 au 22/12/2016 ont été identifiés à partir des données PMSI (code CIM 10 : C22.0 couplé à B18.1), soit 90 patients retrouvés

Ont été retenus uniquement les patients de plus de 18 ans porteurs d'un CHC avec antigènes Hbs positif. Et exclus les hépatites B guéris et les co-infections virales C, delta et VIH.

Il y avait donc 80 patients inclus pour le CHU de la croix crousse à Lyon.

En Parallèle nous avons inclus de façon rétrospective au CHU de Pointe à Pitres en Guadeloupe, pendant la période du 01/11/2004 au 01/04/2018 à partir des données PMSI fourni par le DIM CHC couplé à l'hépatite B selon les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions 25 patients ont été retenus.

Analyses statistiques :

Les données ont été recueillies sur un fichier Excel et analysés à l'aide du logiciel Epi info7 et Excel.

Les variables continues sont présentées par leur valeur médiane et IQR.

La comparaison a été effectuée par le test Mann-Whitney non paramétrique.

Le Chi-carré ou Fisher a été utilisé pour les comparaisons de variables catégoriques.

Les probabilités cumulées de CHC ont été estimées par Kaplan-Meier et comparé avec le test du log-rank.

Des modèles de régression de risques proportionnels de cox uni variés et multivariés ont été utilisés pour estimer l'effet des différentes variables sur le risque de survenue du CHC.

Le taux de significativités retenu était un $p < 0,05$.

Analyses descriptives des facteurs de risques :

Nous avons réalisé une description des caractéristiques épidémiologiques, virologiques, carcinologiques et de la prise en charge thérapeutique dans chaque centre, puis nous les avons comparés.

Dans un premier temps, nous avons analysé les facteurs de risque de survenue du CHC et la relation entre la survenue du CHC et les paramètres suivant ont été étudié : sexe, ethnie, l'âge au diagnostic, le diabète, surconsommation d'alcool défini selon l'OMS a > 3 équivalents verres/jour, surpoids, Antécédent familiaux de CHC.

Au niveau virologique nous avons étudié : le génotypage du virus B lorsqu'il était disponible, la présence de l'AgHBe, la charge virale du VHB au moment du diagnostic ainsi que les traitements antiviraux au moment du diagnostic.

Pour les caractéristiques carcinologiques les données suivantes ont été recueillies : le taux d'AFP, le nombre de nodule, la taille du plus gros nodule en centimètre, l'invasion vasculaire, le degré de différenciation anatomopathologique selon le grade d'Edmonson, le score aFP^{xvi}, le score de milan.

La présence d'une cirrhose sous-jacente a également été recueillie grâce aux résultats de biopsies hépatiques, les tests non invasifs (l'astrométrie et fibrotest) et le score de Child.

Aspect éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Pointe à Pitre.

III.RESULTATS :

1. Caractéristiques cliniques et environnementales de la population étudiée :

La majorité de nos patients sont de sexe masculin, 88,5% à Lyon et 88% en Guadeloupe. Chez les femmes les œstrogènes ont très probablement un effet protecteur.

Au diagnostic, nos patients présentant un CHC d'origine virale B ont un âge plus jeune que pour les autres étiologies, l'âge médian est de 59 ans [18- 89] à Lyon et de 60ans [27-89] en Guadeloupe.

Dans la population Lyonnaise, les patients provenaient de différentes ethnies, majoritairement des caucasiens, 37 patients soit 46% ; puis 20 patients d'origine asiatique soit 25%, 15 patients d'Afrique noir soit 19%, 6 patients maghrébins soit 7,5% et enfin un patient réunionnais et un patient afro caribéen des Antilles françaises.

En revanche au CHU de Guadeloupe sur les 25 patients inclus tous, sauf un patient d'origine caucasienne, étaient d'origine afro caribéenne.

Il y avait 20 patients originaires des Antilles françaises et 4 patients originaires d'Haïti.

Parmi les patients porteurs du VHB, certains paramètres cliniques exposent à un sur risque de développer un CHC.

Dans les deux centres le facteur identifié le plus puissant reste la cirrhose.

52,5% des patients inclus au CHU de Lyon était cirrhotique, et 58% au CHU de Guadeloupe,

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux centres : $p=1$.

Ce risque augmente avec le degré de sévérité de la cirrhose qui peut être évalué par le score de Child-Pugh ou de MELD.

Enfin, la présence de cofacteurs d'évolution vers une hépatopathie chronique comme la consommation d'alcool, le surpoids, le diabète et l'antécédent familial de CHC ont été étudiés dans notre étude.

La consommation d'alcool, on sait qu'il y a un rôle synergique avec une multiplication par 2 du risque de CHC.

Dans la population incluse à Lyon 24% des patients avaient une surconsommation d'alcool d'après l'OMS et 32% aux Antilles, il n'y avait pas de différence significative entre les deux centres ($p : 0,34$).

Pour le surpoids, à Lyon 35% des patients avait un surpoids avec un IMC entre 25 et 30, il y en avait 32% parmi les patients guadeloupéens. Pas de différence significative entre les deux centres $p= 1$.

16% des patients à Lyon avait une obésité : $IMC > 30$, aucun en Guadeloupe.

Un autre facteur clinique a également été pris en compte il s'agit de l'antécédent familial de CHC, il y avait 6 patients à Lyon soit 7,5% qui avait un antécédent familial de CHC et aucun en Guadeloupe. Pas de différence significative entre les deux centres $p= 0,18$.

Pour le diabète, il y avait 15% de diabétique à Lyon et 16% en Guadeloupe, aucune différence significative entre les deux centres.

Dans notre cohorte de population lyonnaise et Antillaise il n'y avait donc pas de différence significative entre les deux groupes dans l'exposition aux cofacteurs d'hépatopathie chronique.

Les données des cliniques et environnementales des 2 populations étudiées sont résumés dans le tableau 1.

TABLEAU 1 :Caractéristiques cliniques et environnemental de la population étudiée

Données cliniques	Lyon n=80	Guadeloupe n=25	p
Sexe masculin	71(88,5)	22(88%)	
Age	59 ans [18- 89]	60 [27-89]	0,7
Ethnies			
Afrique noir	15 (19)	0	
Asiatique	20(25)	0	
Caucasiens	37(46)	1(4)	
Maghreb	6(7,5)	0	
Afro-caribéen	1(1,25)	24(96%)	
Réunion	1(1,25)	0	
Diabète	12(15)	4(16)	0,56
Alcool	19(24)	8(32)	0,34
IMC	n= 80	n=13	
25-30	28(35)	4(32)	0,76
➤ 30	13(16)	0	1
ATCD familiaux	6(7,5)	0	0,18
Cirrhose	42(52,5)	17(58)	1
Méthodes utilisées :			
Biopsies	18(43)	5(30)	
Elastométrie	7(17)	1(6)	
Imagerie	14(33)	11(64)	
Association	3(7)	0	
plusieurs méthodes non invasives			

Les valeurs quantitatives sont exprimées en n (%) et les valeurs qualitatives médianes [extrêmes].

Nous nous sommes intéressés aux patients qui cumulaient plusieurs facteurs de risques d'hépatopathie chronique:

Les données sont représentées sur la figure 1

Dans la population lyonnaise il y avait 20 patients qui cumulaient 2 facteurs de risques (13 patients, soit 16% étaient en surpoids avec une surconsommation d'alcool, 7 étaient en surpoids et diabétique) et 4 patients cumulaient une surconsommation d'alcool, un surpoids et un diabète.

Alors qu'aux Antilles un seul patient était en surpoids avec une surconsommation d'alcool

La Répartition des facteurs favorisant d'hépatopathie en fonction de l'ethnie

Chez les asiatiques il y avait 25% de patients avec un IMC > 25 (n=5) ; 15% diabétique (n= 3) ; 20% avec une surconsommation d'alcool (n=4). Il y avait 2 patients diabétiques qui n'étaient pas en surpoids, 4 patients seulement en surpoids mais non diabétique et 1 patient à la fois diabétique et en surpoids.

Chez les patients d'Afrique noire : 40% des patients avec un IMC > 25 (n=6) ; 0% de diabétique ; 27% de surconsommation d'alcool (n= 4).

Chez les patients caucasiens : 57% des patients avec un IMC > 25 (n= 10) ; 27% de diabétique (n= 10) ; 32% de surconsommation d'alcool (n= 12). Il y avait 2 patients diabétiques qui n'étaient pas en surpoids et 13 patients seulement en surpoids et 8 patients à la fois diabétique et en surpoids.

Chez les patients maghrébins : 50% des patients avec un IMC > 25 (n= 3) ; 0% diabétique ; 0% surconsommation d'alcool.

Chez les patients afro-caribéens : 38% avait un IMC > 25 (n=5) ; 16% diabétique (n= 4) ; 32% surconsommation d'alcool (n= 8).

Chez les patients réunionnais : 0% IMC > 25 ; 0% diabétique ; 0% surconsommation d'alcool
Les données sont représentées sur la figure 2

Nous avons ensuite recherché si les patients non cirrhotiques avaient plus de cofacteurs environnementaux que les patients cirrhotiques.

A Lyon sur les 39 patients non cirrhotiques il y avait : 7 patients avec une surconsommation d'alcool soit 18%, 17 avec un surpoids > 25 soit 44% et 5 étaient diabétiques soit 13%

En Guadeloupe, sur les 6 patients non cirrhotiques il y avait : n= 2 de surconsommation d'alcool soit 33%, 2 en surpoids soit 33% et 0 diabétique

En conclusion les patients non cirrhotiques n'avaient donc pas plus de cofacteurs environnementaux.

Les données sont représentées dans la figure 3

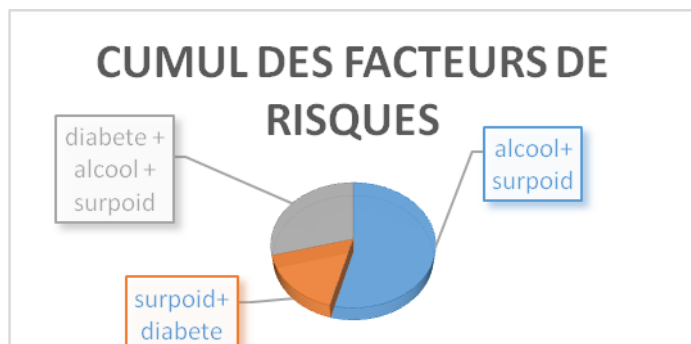


Figure 1 : Cumul des facteurs de risques à Lyon.

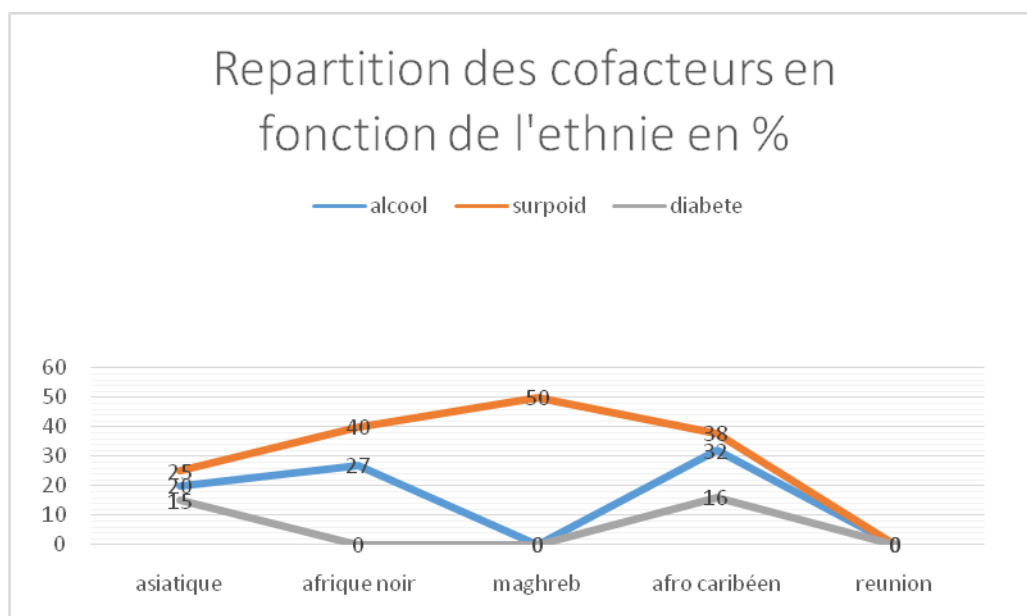


Figure 2 : Répartition des cofacteurs en fonction de l'ethnie en %

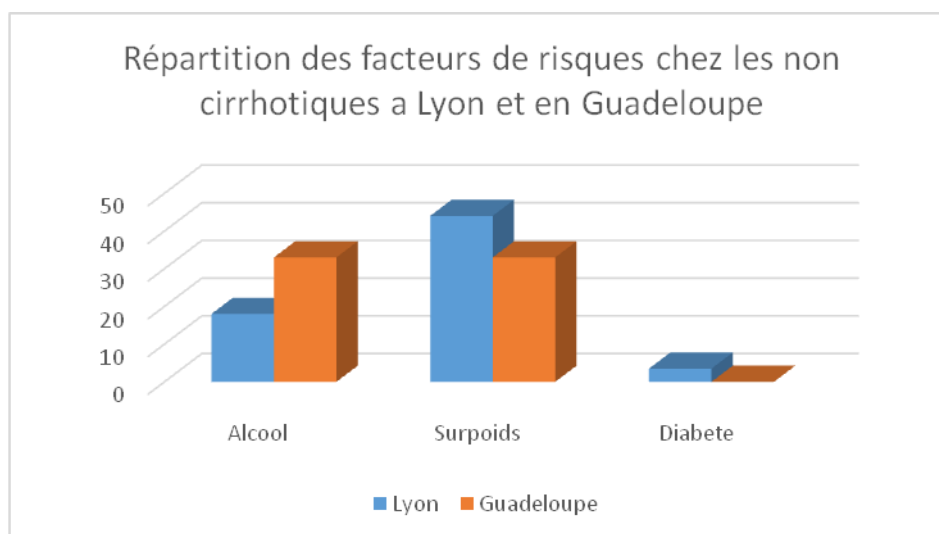


Figure 3 : Répartition des facteurs de risques chez les non cirrhotiques à Lyon et en Guadeloupe.

2. Caractéristiques virologiques du VHB :

Dans notre étude, nous nous sommes donc intéressés aux caractéristiques virologiques de nos deux populations.

Nous avons étudié la charge virale dans nos 2 populations. A Lyon 32 patients soit 40% des patients avaient une charge virale positive au moment du diagnostic, et la médiane de positivité de la charge virale était de 3,4 log [1-7,9]. En Guadeloupe 15 patients soit 88% avaient une charge virale positive, et la médiane était de 4,33log [1,4-6,6].

La différence de médiane de charge virale entre les 2 centres était très significatives p= 0,00018.

Les études de cohorte ont montré que le génotype viral semble également avoir une influence sur le risque de développer un CHC. En Europe et en Amérique les principaux génotypes sont le A et le D. Le génotype D est à l'origine d'une hépatopathie plus sévère et expose à un sur-risque pour le CHC.

Dans notre étude, sur 80 patients Lyonnais inclus en rétrospectif seul 11 patients avaient bénéficié d'un génotypage. Le génotype le plus représenté était le génotype D avec 36% des patients, puis le génotype C a 27% des patients, le génotype A avec 18% des patients puis 1 patient génotype B et un génotype G soit 9,5%. En Guadeloupe malheureusement aucun génotypage n'a été réalisé.

On sait également que les patients qui n'ont pas perdu l'antigène HBe sont également associés à un risque augmenté de CHC. A Lyon sur 76 patients pour lesquelles la sérologie AgHBe était disponible il y avait 8 patients soit 11% avec AgHBe positif alors qu'il y en avait 3 soit 18% en Guadeloupe. Il n'y a pas de différence significative entre nos deux groupes pour la positivité de l'AgHBe.

La comparaison du « portage actif » dans nos deux populations défini par une charge virale > 20 000 UI soit 3,3 log et une élévation des ALAT était statistiquement significatif avec un p a 0,04 soit < 0,05. En effet il y avait 16 patients soit seulement 20% de porteurs actifs dans la cohorte Lyonnaise contre 10 patients soit 40% dans la population guadeloupéenne.

Comme on sait depuis l'étude REVEAL à Taiwan que le risque développer un CHC en 10 ans et de 15% en cas de charge virale élevé comparé à 1,3% chez les patients ayant une charge virale négative. On peut ainsi naturellement se poser la question du bénéfice du traitement antiviral sur l'apparition d'un CHC chez les patients sous traitement.

Une large méta-analyse en 2008 reprenant plus de 4000 patients traités par interféron ou par analogues nucléoti(s)idiques a confirmé l'impact de la virosuppression sur le risque de survenue du CHC^{xvii}.

Nous avons donc recueilli les données concernant les traitements anti viraux que nos patients avaient au moment du diagnostic.

A Lyon au moment du diagnostic de CHC 65 patients soit 82% étaient traités contre seulement 9 patients en Guadeloupe soit 36%

Il existait donc une différence très significative entre les patients traités avant le diagnostic de CHC en Guadeloupe en comparaison avec Lyon : p< 0,05 (p : 0,00024).

A Lyon, la majorité des patients(23) soit 29% étaient traités par Lamivudine en mono ou bithérapie, suivi de l'Entecavir seul pour 18 patients soit 22% puis Tenofovir pour 17 patients

soit 21% et enfin 5 patients étaient sous Adefovir soit 6,5% et 2 patients sous Truvada et un patient sous interféron.

En Guadeloupe 4 patients soit 44% étaient sous Entecavir, 3 patients sous Lamivudine soit 33% et 1 sous Tenofovir soit 11% et 1 sous Adefovir soit 11%.

L'ensemble des données virologiques sont résumés dans le tableau 2.

Nous avons étudiés les caractéristiques ethniques des patients porteurs de l'AgHBe positif.

50% des patients, soit n=4 était d'origine d'Afrique noir, 25% soit n=2 était d'origine asiatique et 25% soit n= 2 était d'origine caucasienne. Les données sont représentées sur la figure 4.

La moyenne de la charge virale chez les patients AgHBe positif était de : 2,6 ; n= 4 patients soit 50% des patients avaient une charge virale positive et n= 4 soit 50% des patients avaient une charge virale négative.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la sous population de patient avec charge virale indétectable :

Parmi les 44 patients du CHU de Lyon ayant une charges virales négatives, la majorité des patients étaient traités il y avait que 6 patients non traités, 19 patients cirrhotiques (dont 7 qui avaient des cofacteurs environnementaux).

En Guadeloupe les 2 patients ayant une charge virale négative étaient sous traitement, ils étaient tous les 2 cirrhotiques et un patient avaient une élévation des transaminases et présentait un seul cofacteur environnemental le diabète. Et il manquait l'information de la charge virale pour 8 patients.

TABLEAU 2 : Caractéristiques virologiques du VHB dans nos 2 populations

Données virologiques	Lyon (n=80)	Guadeloupe (n=25)	p
Génotype	N=11	N=0	
A	2(18)	-	
B	1(9,5)		
C	3(27)		
D	4(36)		
G	1(9,5)		
AgHBe positif	N=76 8(11)	N=16 3(18)	0,29
Charge virale VHB détectable	32(40)	15(88)	p= 0,00018
Médiane chez les patients ayant une charge virale détectable en log	3,4 [1-7,9]	4,33 [1,4-6,6]	
Porteur « actif »	16(20)	10(40)	p=0,04
Traitement antiviral :	65(82)	9(36)	P= 0,00024
Tenofovir seul	17(21)	1(11)	
Entecavir seul	18(22)	4(44)	
Lamivudine mono	5(6,5)	1(11)	
ou bithérapie	23(29)	3(33)	
Inteferon	1(1,5)		
truvada	2(2,5)		

Les valeurs quantitatives sont exprimées en n (%) et les valeurs qualitatives médianes [extrêmes].

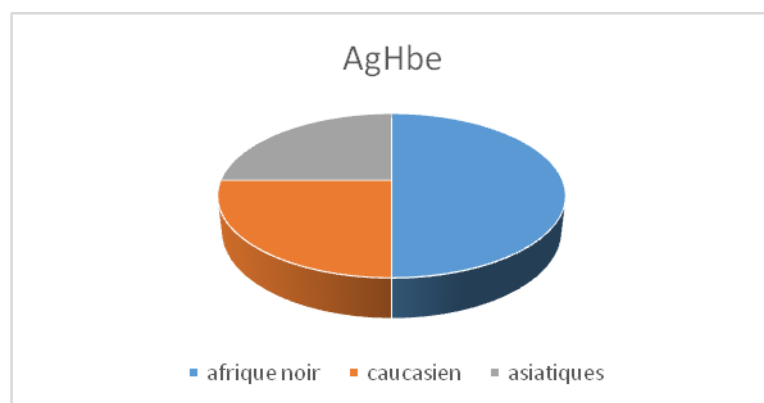


Figure 4 : Caractéristiques ethniques des patients porteurs de l'AgHbe positif.

3. Caractéristiques carcinologiques du carcinome hépato cellulaire :

Dans notre étude, nous sommes ensuite intéressés aux caractéristiques carcinologiques du CHC dans nos 2 populations.

Les données sont résumées dans le tableau 3.

L'alpha-fœto-protéine (AFP) reste le meilleur biomarqueur sérique de cette tumeur, mais son dosage souffre à la fois d'un défaut de sensibilité (notamment à un stade précoce de la maladie) et de spécificité, avec des taux élevés fréquemment observés, en particulier chez des patients cirrhotiques sans cancer.

Dans notre population, à Lyon 27 patients avaient une AFP négative au moment du diagnostic soit 34% et 4 patients en Guadeloupe soit 17%.

Lorsque l'AFP était élevée à Lyon 31% des patients soit 17 patients avait une AFP inférieure à 100 contre 17% en Guadeloupe.

Pour un taux d'AFP entre 100 et 1000 il y en avait 21% à Lyon et 22% en Guadeloupe.

Et enfin un taux supérieur à 1000 était présent chez seulement 14% de la population Lyonnaise contre 44% de la population antillaise.

Il existe donc une différence significative entre les 2 centres pour le nombre de patients avec une AFP > 1000 p : 0,004.

Les données d'AFP sont présentées dans la figure 5.

Nous avons ensuite analysé la répartition du taux d'AFP dans la population lyonnaise en fonction de la présence d'une cirrhose sous-jacente ou non, de l'historique d'un traitement par analogue nucléotidiques et du score d'accessibilité à la greffe avec le score AFP.

Les données sont résumées dans le tableau 4.

Ce que l'on peut retenir pour l'étude sur les patients lyonnais :

Les patients avec AFP négative étaient plus souvent non cirrhotiques (60%), traités (93%) et étaient tous sauf un accessibles à une greffe hépatique d'après le score d'accessibilité à la greffe AFP.

Pour un taux positif mais < 100, ils étaient plus souvent cirrhotiques(56%), traité (84%), et 60% étaient accessibles à une greffe hépatique.

Pour un taux entre 100 et 1000, il y avait une légère dominance de patients cirrhotiques (53%), large prédominance de patient traité (76%) et seulement 35% étaient accessible à une greffe hépatique.

Pour des taux d'AFP > 1000, la grande majorité des patients étaient cirrhotique (73%), 63% des patients étaient traités et aucun n'avait accès à la greffe hépatique.

Pour l'analyse du taux d'AFP dans la population Guadeloupéenne on peut retenir :

Les patients avec AFP normale étaient tous cirrhotiques, non traités et avaient accès à la greffe hépatique.

Pour un taux <100, il n'y avait que des patients cirrhotiques, 75% d'entre eux étaient traités, et seulement 25% avaient accès à la greffe.

Pour un taux entre 100 et 1000, ils étaient 60% à être cirrhotiques, 60% étaient traités et seulement 20% avaient accès à la greffe.

Et enfin pour les taux > 1000 , 80% étaient cirrhotique, aucun patients n'étaient traités avant le diagnostic de CHC et aucun patient n'ont eu accès à un traitement curatif par greffe hépatique.

Nous avons ensuite analysé le nombre de nodules de CHC.

La répartition choisie pour l'analyse statistique est semblable à celle utilisée dans le score AFP d'accessibilité à la greffe.

A Lyon, 80% des patients avaient entre 1 et 3 nodules de CHC au moment du diagnostic et 72% en Guadeloupe.

20% des patients lyonnais avaient d'emblée plus de 4 nodules au diagnostic contre 28% en Guadeloupe.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux cohortes sur le nombre de nodules.

Le grade histologique d'Edmondson et Steiner classe les CHC en fonction de leur différenciation.

Le grade 1 correspond à un carcinome très bien différencié, et le grade IV à un carcinome peu différencié.

Dans la population lyonnaise, 45% des patients avaient une biopsie tumorale permettant de classer le CHC selon le grade histologique d'Edmondson et Steiner et seulement 12% dans la population antillaise, ce qui rend difficile l'interprétation du grade de différenciation de la tumeur entre les 2 centres.

A Lyon, 5% de la population était classée grade 1, aux Antilles 33% soit 1 patient.

Pour les grades 2 d'Edmondson : 17% à Lyon contre 33% en Guadeloupe

Et enfin, la grande majorité de tumeurs retrouvées à Lyon, 78% étaient grade 3 d'Edmondson contre 33% en Guadeloupe.

Une thrombose porte était présente chez 45% des patients lyonnais et 71% des patients guadeloupéens. Il y a donc une différence significative entre l'invasion vasculaire dans la population lyonnaise et guadeloupéenne $p : 0,02$.

Nous avons ensuite étudié dans nos deux populations les scores d'accessibilités à la greffe.

L'indication consensuelle de greffe hépatique au niveau international est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire d'après les critères de Milan . Dans ces conditions, la transplantation hépatique (TH) guérit 2/3 des malades avec des résultats comparables à ceux de la TH pour cirrhose sans tumeur.

A Lyon, 60% des patients étaient dans les critères de Milan et donc accessibles à la greffe, contre seulement 12% des patients guadeloupéens. Il y avait donc une différence très significative entre les deux populations $p : 0,004$.

Néanmoins, les critères de Milan sont jugés depuis plusieurs années trop restrictives puisque de nombreux malades transplantés avec des caractéristiques tumorales en dehors de ces critères peuvent survivre sans récurrence après greffe.

Sur cette base l'Agence de la Biomédecine a adopté en janvier 2013 un score pronostique, appelé le score AFP, qui intègre outre la taille et le nombre de lésions tumorales, 3 niveaux d'alfa-fœto protéine, < 100 , entre 100-1 000 et $> 1 000$ ng/mL.

Dans la population Lyonnaise 57,5% des patients avaient un score ≤ 2 associé à un faible risque de récurrence (8-13 %) de CHC après la greffe, contre seulement 25% de la population guadeloupéenne.

Il existe donc une différence significative avec un p à 0,000003

Et à l'inverse 75% des patients Guadeloupéens avaient un score >2 associé à un fort risque de récurrence (> 45 %) contre 42,5% de la population Lyonnaise, p à 0,000001.

Lorsqu'on s'intéresse à la répartition de ce score en fonction que le patient soit cirrhotique ou non, chez les cirrhotiques du CHU de Lyon 52% avaient un score ≤ 2 contre 19% des Guadeloupéens et 48% des Lyonnais avaient un score >2 contre 81% des Guadeloupéens.

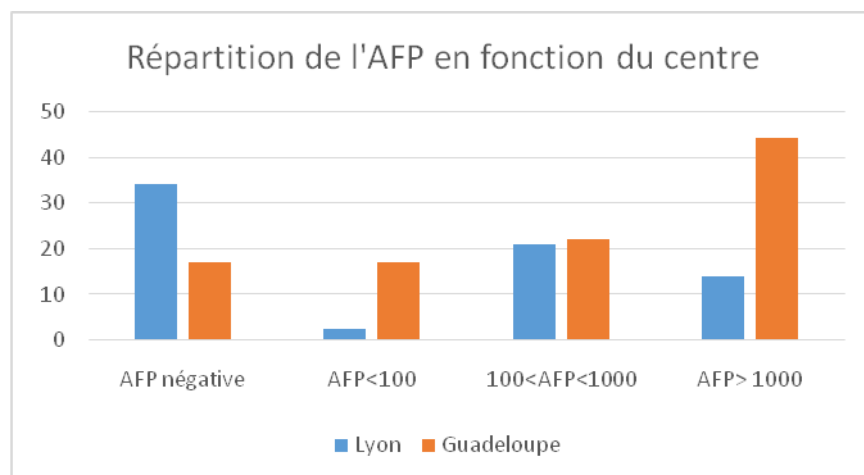


Figure 5 : Répartition de l'AFP en fonction du centre

TABLEAU 3 : Données carcinologiques

Données	Lyon	Guadeloupe	p
aFP			
négative	27(34)	4(17)	0,08
<100	25(31)	4(17)	0,13
100-1000	17(21)	5(22)	0,9
> 1000	11(14)	10(44)	0,004
Nodules de CHC			
- 1-3	64(80)	18(72)	0,98
- ≥ 4	16(20)	7(28)	0,57
Biopsies tumorales	36(45)	3(12)	0,0003
Grade d'edmonson			
1	2(5)	1(33)	0,000004
2	6(17)	1(33)	0,01
3	28(78)	1(33)	0,00000001
Thrombose porte	34(45)	17(71)	0,02
Milan in	17(60)	2(12)	0,004
Score aFP			
Population général			
<2	46(57,5)	6(25)	0,000003
> 2	34(42,5)	18(75)	
Cirrhotique			
<2	22(52)	3(19)	0,000001
> 2	20(48)	13(81)	

Les valeurs quantitatives sont exprimées en n (%) et les valeurs qualitatives médianes [extrêmes].

TABLEAU 4 : Répartition du taux d'AFP dans la population lyonnaise en fonction qu'il aient une cirrhose sous-jacente ou non, du fait qu'ils soient traités ou non par analogue nucléoti(s)i)diques et du score d'accessibilité à la greffe avec le score AFP.

	Population général	cirrhotique	Non cirrhotique	Patients traités	Patients non traités	Score aFP positif	Score aFP négatif
aFP -	27	11	16	25	2	26	1
aFP <100	25	14	11	21	4	15	10
aFP entre 100-1000	17	9	8	13	4	6	11
aFP >1000	11	8	3	7	4	0	11

Les valeurs quantitatives sont exprimées en n (%) et les valeurs qualitatives médianes [extrêmes].

Même répartition pour la population antillaise :

	Population général	cirrhotique	Non cirrhotique	traité	Non traité	Score aFP < ou égal a 2	Score aFP > 2
aFP -	4	4	0	0	4	4	0
aFP <100	4	3	0	3	1	1	3
aFP entre 100 et 1000	5	3	2	3	2	1	4
aFP > 1000	10	8	2	0	10	0	10

Les valeurs quantitatives sont exprimées en n (%) et les valeurs qualitatives médianes [extrêmes]

4. **Prise en charge thérapeutique**

Les données sont représentées en tableau 5.

La transplantation hépatique (TH) est le traitement le plus approprié du carcinome hépatocellulaire car elle réalise une hépatectomie totale, carcinologiquement satisfaisante, et permet de traiter, contrairement aux autres thérapeutiques curatrices (destruction percutanée, résection chirurgicale) la cirrhose adjacente à la tumeur qui est un facteur majeur de récurrence du CHC.

L'expérience accumulée au cours des 30 dernières années a cependant permis d'identifier plusieurs limites à la transplantation pour CHC. Celles-ci tiennent à deux facteurs : Déjà le

risque de récurrence tumorale après la greffe, dont le pronostic est catastrophique aboutissant au décès dans plus de 90 % des cas et ensuite la pénurie d'organes.

Donc lorsque le CHC est accessible à un traitement chirurgical, l'hépatectomie reste le traitement de première intention permettant une survie à 5ans de près de 70% mais le risque de récurrence à 5ans est important, allant jusqu'à 50%.

Le 3^{ème} traitement curatif disponible est la radiofréquence radiologique.

Dans notre population Lyonnaise 69% des patients avaient accès à un traitement curatif, contre seulement 20% des patients Guadeloupéens. **Il existe donc une différence très significative entre les deux centres $p < 0,001$.**

19% des patients Lyonnais ont bénéficié d'une radiofréquence contre 4% de la population guadeloupéenne.

14% des patients Lyonnais ont eu une transplantation hépatique contre 4% des guadeloupéens Et 32,5% des patients Lyonnais ont bénéficiés d'une chirurgie contre 12% des patients guadeloupéens.

Pour ce qui est des traitements palliatifs :

Dans notre cohorte, 29% des Patients Lyonnais et 32% des patients guadeloupéens ont pu bénéficier d'un traitement palliatif par chémoembolisation, chimiothérapie : nexavar ou Gemox ou une association de traitement palliatif (radiothérapie, radiothérapie conformationnelle, chémoembolisation puis radiothérapie de conformation).

6% des patients Lyonnais ont bénéficié d'une chimioembolisation seule contre 17% des patients guadeloupéens.

11% des patients Lyonnais ont eu accès à une prise en charge par chimiothérapie orale avec le nexavar ou systémique avec le Gemox, il y en avait 14% en Guadeloupe.

L'association de traitement palliatif a concerné 7,5% des patients lyonnais contre 4% des patients guadeloupéens.

Et enfin l'abstention thérapeutique avec soins de confort a été le seul traitement possible pour 10% des patients Lyonnais et 29% des patients en guadeloupe.

TABLEAU 5 : Pris en charge thérapeutique

Donnée	Lyon	Guadeloupe	p
Curatif	55(69)	5(20)	< 0,001
RF	15(19)	1(4)	0,14
TH	11(14)	1(4)	0,32
Chirurgie	26(32,5)	3(12)	0,08
Palliatif	23(29)	8(32)	0,95
Chemo	5(6)	4(17)	0,26
embolisation			
Chimiothérapie	9(11)	7(29)	0,08
(nexavar + gemox)			
Association de			
traitement palliatif	6(7,5)	1(4)	0,87
Abstention			
thérapeutique	8(10)	7(29)	0,05

Les valeurs quantitatives sont exprimées en n (%) et les valeurs qualitatives médianes [extrêmes].

IV. Discussion

Notre étude est la première étude s'intéressant aux patients atteints de CHC sur hépatopathie virale B.

Il n'existait jusqu'à ce jour aucune données épidémiologique des caractéristiques cliniques, environnemental, virologique, carcinologique et pris en charge du CHC associé au VHB en Guadeloupe.

La comparaison des patients inclus au CHU de Pointes à Pitres par rapport à un centre de référence des hépatites virales et du CHC au CHU de Lyon permet de soulever un problème majeur dans la survie des patients inclus en Guadeloupe par comparaison à ceux inclus à Lyon.

Effectivement, notre étude met en avant, qu'il n'existe pas plus de plus de cofacteurs d'hépatopathie chronique cliniques(cirrhose) et environnementaux (âge, alcoolisme, diabète, surpoids, antécédent familial de CHC) permettant d'expliquer la différence de mortalité entre les deux centres. Il existe donc une absence d'influence des cofacteurs d'hépatopathie chronique entre les 2 centres.

Classiquement, devant un tel résultat on pourrait se poser trois questions,

Le virus de l'hépatite B est-il plus virulent aux Antilles ?

Malheureusement dans notre étude aucun patient antillais n'avait bénéficié d'un génotypage du virus B ; mais nous avons des données récentes de 2015 grâce à l'étude « Facteurs de progression et évolution des hépatopathies chroniques virales et alcooliques en Guadeloupe »^{xviii} par le Dr M.GELU qui montre que le profil virologique majoritaire des patients VHB était un portage inactif, AgHBe négatif (95,8%), de génotype A1 (67,3%), D (18,2%) ou E (14,5%). Ces données écartent l'hypothèse d'un virus plus néfaste car le génotype A est le génotype ayant le meilleure pronostic, nous savons que la charge virale est un facteur de risque indépendant de développer un CHC, or nous avons une majorité de portage inactif dans l'étude du Dr GELU et l'AgHBe était quasi toujours négatif.

Mais dans l'étude du Dr GELU les critères d'inclusion étaient différents, ils s'agissaient d'une description chez tous les patients ayant une hépatite B, et seulement trois patients avec carcinome hépato cellulaire ont été inclus.

Dans notre étude une nouveauté est apparue, il y avait une différence significative entre le portage actif chez les patients ayant un CHC associé à une hépatite B dans les deux centres, 20% à Lyon contre 40% en Guadeloupe.

Cela nous incite à conclure qu'une majorité des VHB chroniques en Guadeloupe ont un profil inactif mais qu'il faut porter une attention toute particulière au dépistage du CHC chez les patients actifs.

Il ne semble donc pas que le virus soit plus pathogène aux Antilles.

Mais il faudrait réaliser un génotypage systématique de tous les patients VHB aux Antilles avant traitement.

Existe-t-il un profil génétique ou environnemental lié au patient plus néfaste ?

D'après notre étude il n'y pas de différence significative dans les antécédents familiaux entre les 2 populations.

Il n'y a pas non plus de différence significative entre les cofacteurs de risques cliniques et environnementaux connu comme l'alcool, le diabète, le surpoids.

Cependant, d'après l'étude précédemment cité du Dr GELU, l'imprégnation sanguine en toxiques organochlorés, en particulier en chlordécone constitue également un facteur de risque de progression des hépatopathies chroniques

Or, nous connaissons le scandale sanitaire actuel sur le chlordécone très présent dans les nappes phréatiques de la Guadeloupe.

Malheureusement nous n'avons pas inclus cette donnée dans notre étude.

Mais on peut retenir, sous réserve de l'exposition au chlordécone que pour les facteurs de risque clinique et environnementaux connu et décrit dans la littérature il n'y a pas plus d'exposition chez les patients guadeloupéens.

Existe-t-il un problème de dépistage du VHB, du CHC sur VHB?

Notre étude met en avant ce point.

Effectivement, en comparant les deux centres, les différences significatives concernaient, la charge virale du VHB plus élevé en Guadeloupe probablement liés à l'accès aux traitements antiviraux moindres ; il y avait plus de cas de thrombose porte en Guadeloupe lié au dépistage plus tardif du CHC, une accessibilité au traitement curatif moindre en Guadeloupe toujours secondaire à la prise en charge plus tardive des patients.

Une étude récente française, l'étude Cirvir française apporte la démonstration prospective du bénéfice en termes d'accès au traitement curatif et de survie du respect des recommandations de dépistage échographique du CHC et notamment d'un délai entre 2 échographies < 7 mois. Dans cette étude, tous les patients étaient dépistés mais le délai entre deux imageries du foie n'était conforme aux recommandations (<7mois) que dans 60% des cas.

Un délai < 7 mois entre deux imageries du foie était un facteur pronostique indépendant de diagnostic précoce de petit CHC (dans les critères de Milan) d'accès au traitement à visée curative et de survie.

Ces résultats renforcent la légitimité des recommandations de dépistage semestriel et suggèrent que le bénéfice du dépistage n'est obtenu que lorsque la surveillance se fait dans de bonnes conditions (rythme, qualité de l'échographie, taux d'accès à la surveillance).

Ceci devrait faire réagir la communauté médicale et les autorités de santé publique, et proposer des solutions, pour améliorer le dépistage de l'hépatite B.

Nous proposons un dépistage sérologie de l'AgHb à tous les patients entrant à l'hôpital, et améliorer le dépistage par la sensibilisation de nos confrères médecins généralistes en ville.

Si le dépistage est positif nous proposons une consultation dédiée spécialisée pour caractériser au plus vite le virus, mettre en place un traitement antiviral si il est nécessaire, et améliorer le dépistage du CHC tous les 6 mois qui pourra se faire à l'hôpital avec dans la même consultation un dépistage échographique et une consultation spécialisée.

LISTES DES FIGURES :

Figure I : Cumul des facteurs de risques.

Figure II : Répartition des cofacteurs en fonction de l'ethnie en %

Figure III : Répartition des facteurs de risques chez les non cirrhotiques à Lyon et en Guadeloupe.

Figure IV : Caractéristiques ethniques des patients porteurs de l'AgHbe positif.

Figure V : Répartition de l'AFP en fonction du centre

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et environnemental de la population étudiée

Tableau 2 : Caractéristiques virologiques du VHB dans nos 2 populations

Tableau 3 : Données carcinologiques

Tableau 4 : Répartition du taux d'AFP dans la population lyonnaise en fonction qu'il aient une cirrhose sous-jacente ou non, du fait qu'ils soient traités ou non par analogue nucléoti(s)idiques et du score d'accessibilité à la greffe avec le score AFP.

Tableau 5 : Pris en charge thérapeutique

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs 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 dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne 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 déshonoré et méprisé si j'y manque

NOM PRENOM : BENARD Julie

SUJET DE LA THESE : ETUDE COMPARATIVE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES, VIROLOGIQUES, CARCINOLOGIQUES ET DE PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE ASSOCIE A L'HEPATITE B DANS LES POPULATIONS ANTILLAISE FRANCAISE ET METROPOLITAINE.

THESE MEDECINE : médecine spécialisée/ Hépatogastro-entérologie

ANNEE : 2017 – 2018

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0302

RESUME

Introduction : Le virus de l'hépatite B (VHB) est la première cause de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde et aux Antilles. Nous avons voulu comparer les facteurs de risque environnementaux, cliniques et virologiques du CHC sur VHB ainsi que sa prise en charge dans deux centres, le CHU de la Croix rouge à Lyon et le CHU de Guadeloupe.

Matériel et méthode :

Notre étude est une étude observationnelle, rétrospective, comparative, visant à inclure tous les cas de CHC sur VHB pris en charge au CHU de Lyon du 22/06/2004 au 22/12/2016 et au CHU de Guadeloupe du 01/11/2004 au 01/04/2018.

Étaient inclus des patients d'âge supérieur à 18ans, ayant un CHC sur VHB, et exclus les patients co-infectés (VIH, VHC et VHD) et AgHbs négatif.

L'objectif principal de notre étude était d'obtenir une description des caractéristiques épidémiologiques, virologiques, carcinologiques et de la prise en charge thérapeutique dans chaque centre, puis de les comparer.

Résultat :

Nous avons inclus 80 patients au CHU de Lyon et 25 patients au CHU de Guadeloupe.

Il s'agissait majoritairement d'hommes (88,5% à Lyon et 88% en Guadeloupe) d'âge médian 59 ans [18- 89] à Lyon et 60ans [27-89] en Guadeloupe.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques cliniques et l'exposition au cofacteurs favorisant d'hépatopathie chronique (âge, diabète, obésité, alcoolisme, antécédent familiaux de CHC).

Au niveau virologique, les différences significatives concernaient, la charge virale médiane du VHB de 4,33 log en Guadeloupe et 3,4log à Lyon ; p : 0,00018.

A Lyon au moment du diagnostic de CHC 82% des patients étaient sous traitement antiviral contre seulement 36% en Guadeloupe, p : 0,00024.

Au niveau des caractéristiques carcinologiques, le CHC était plus avancé au diagnostic en Guadeloupe par rapport à Lyon avec une prévalence de thrombose porte respectivement de 71% et 45% ,p : 0,02 ; et un taux d'aFP supérieur à 1000, respectivement dans 44% et 14% des cas, p : 0,004.

Par conséquent une accessibilité au traitement curatif était moindre en Guadeloupe 20% contre 69% à Lyon, p< 0,001.

Conclusion :

Nous remarquons la faible influence des cofacteurs favorisant d'hépatopathie chronique dans l'apparition du CHC.

Nos résultats suggèrent qu'il faut améliorer le dépistage de l'hépatite B en Guadeloupe, et surtout identifier les patients ayant un virus B actif, pour instaurer le plus tôt un traitement anti-viral et diminuer le risque d'évolution vers un CHC.

Chez les patients porteurs du VHB il faut améliorer le dépistage du carcinome hépatocellulaire de manière à leur donner accès à un traitement curatif.

JURY : PRESIDENT : Pr ZOULIM Fabien
 JUGES : Pr LEVRERO Massimo
 Pr CARLES Michel
 Dr GELU Moana (Directrice de thèse)
 Dr SAILLARD Eric
 Dr SAINT GEORGES Georgette
 Dr AMARAL Leonardo

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ⁱJacques Ferlay et al., « Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012 », *International Journal of Cancer* 136, n° 5 (1 mars 2015): E359-86, <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- ⁱⁱEuropean Association for the Study of the Liver et European Organisation for Research and Treatment of Cancer, « EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma », *Journal of Hepatology* 56, n° 4 (avril 2012): 908-43, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>.
- ⁱⁱⁱrecommandation easl 2016:depistage CHC « 12nov-Carine-Chagneau.pdf », consulté le 7 mai 2018, https://www.cregg.org/site/images/commission_hepato/2016/12nov-Carine-Chagneau.pdf.
- ^{iv}George V. Papatheodoridis et al., « Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B: Assessment and Modification with Current Antiviral Therapy », *Journal of Hepatology* 62, n° 4 (avril 2015): 956-67, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.002>.
- ^vGeorge Papatheodoridis et al., « PAGE-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Caucasians with Chronic Hepatitis B on 5-Year Antiviral Therapy », *Journal of Hepatology* 64, n° 4 (avril 2016): 800-806, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>.
- ^{vi}Mei-Hsuan Lee 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 », *Hepatology* 58, n° 2 (août 2013): 546-54, <https://doi.org/10.1002/hep.26385>.
- ^{vii}G. L.-H. Wong et al., « Metabolic Syndrome Increases the Risk of Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B », *Gut* 58, n° 1 (janvier 2009): 111-17, <https://doi.org/10.1136/gut.2008.157735>.
- ^{viii}Sang-Wook Yi et al., « Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma by Age, Sex, and Liver Disorder Status: A Prospective Cohort Study in Korea: Risk Factors for HCC by Age and Sex », *Cancer*, 18 avril 2018, <https://doi.org/10.1002/cncr.31406>.
- ^{ix}Uchenna H. Iloeje et al., « Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load », *Gastroenterology* 130, n° 3 (mars 2006): 678-86, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>.
- ^xG. L.-H. Wong et al., « Meta-Analysis: The Association of Hepatitis B Virus Genotypes and Hepatocellular Carcinoma », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 37, n° 5 (mars 2013): 517-26, <https://doi.org/10.1111/apt.12207>.
- ^{xi}« Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome liver international 2014 », s. d.
- ^{xii}« Yang H-I, Yuen M-F, Chan HL-Y, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B) : development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 568-74. », s. d.
- ^{xiii}Chien-Jen Chen et al., « Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level », s. d., 9.
- ^{xiv}Papatheodoridis et al., « PAGE-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Caucasians with Chronic Hepatitis B on 5-Year Antiviral Therapy ».
- ^{xv}Moana Gelu-Simeon et al., « Seroepidemiology of Chronic Hepatitis B and C in the French Caribbean Island of Guadeloupe », *BMC Research Notes* 7, n° 1 (2014): 55, <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-55>.
- ^{xvi}Christophe Duvoux et al., « Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria », *Gastroenterology* 143, n° 4 (octobre 2012): 986-994.e3, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>.
- ^{xvii}« Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome liver international 2014 ».
- Xx « Gelu-Simeon Facteurs de progression et évolution des hépatopathies chroniques virales et alcooliques en guadeloupe » Agence bibliographique de l'enseignement supérieur, s.d.