

Les facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire

Maria Winnock

Groupe de recherches pour l'étude du foie, Inserm E9917/Inserm U330 (Bordeaux)

**Prospective
study of
hepatitis B
and C viral
infections,
cigarette
smoking,
alcohol
consumption,
and other
factors
associated
with
hepatocellular
carcinoma
risk in Japan**
Mori M., Hara
M., Wada I.,
Hara T.,
Yamamoto K.,
Honda M.,
Naramoto J.
American
Journal of
Epidemiology,
2000, 151,
131-139

Une étude prospective a été menée au Japon afin d'analyser l'influence des infections virales et de la consommation d'alcool et de tabac sur le développement de carcinome hépatocellulaire (CHC). Mais le rôle de la durée et de l'intensité d'exposition à l'alcool et au tabac dans le risque de CHC reste à déterminer.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un des cancers les plus fréquents et une cause majeure de mortalité dans le monde (250

000 à 1 250 000 décès par an). Son incidence est très variable d'une région du monde à l'autre : très élevée en Asie du Sud-Est, en Chine et dans certaines régions d'Afrique subsaharienne (20 à 100 pour 100 000 individus par an) et bien moindre en Europe du Nord et aux Etats-Unis (2 à 4 cas pour 100 000 individus par an). Au Japon, depuis les années 1970, l'incidence des CHC a augmenté de 15-20%, le taux de mortalité s'est accru et le CHC est devenu la troisième cause de mort par cancer chez les hommes et la quatrième chez les femmes. Bien que les hépatites virales B et C soient la principale cause de CHC, plusieurs études épidémiologiques montrent que d'autres facteurs, tels qu'un âge avancé, le sexe masculin, la présence d'une cirrhose, une consommation d'alcool excessive, une surcharge en fer et une exposition alimentaire à l'aflatoxine peuvent prédisposer ou contribuer à l'apparition de la maladie.

L'article de Mori et coll. publié dans *American Journal of Epidemiology* présente les résultats d'une étude prospective réalisée au sein de la population d'une ville de l'île de Kyushu, située au sud-ouest du Japon. Le but de cette étude était d'étudier l'influence des infections virales et du mode de vie (consommation d'alcool et de tabac) sur le développement de CHC. Dans cette communauté, l'incidence de CHC était de 137,6 cas pour 100 000 habitants dans la population masculine et de 41,3 cas chez les femmes en 1992.

La population d'étude était de 4904 sujets, âgés d'au moins 29 ans et pouvant bénéficier d'un programme de dépistage financé par l'assurance-maladie japonaise. En juin 1992, 3059 sujets (981 hommes et 2078 femmes) avaient accepté de participer, soit un taux de participation de 62,4 %, et 79 sujets furent perdus de vue. Les sujets bénéficièrent d'un suivi annuel jusqu'en mars 1997 (durée médiane de suivi : 4,8 ans). Un prélèvement sérologique initial était effectué afin de rechercher les marqueurs de l'infection virale B (Ag HBs) et C (Ac anti-VHC). Les sujets participant à l'étude devaient répondre à un questionnaire destiné à identifier une consommation régulière d'alcool (consommation d'au moins une boisson alcoolisée par semaine), de tabac (consommation cumulée d'au moins 100 cigarettes avant le début de l'étude) et à recueillir les antécédents médicaux familiaux et personnels. Un bilan sanguin hépatique (ASAT, ALAT, albumine et cholestérol total) était réalisé lors de chaque visite annuelle. En cas d'anomalie du bilan biologique, les sujets étaient hospitalisés afin de subir des examens complémentaires (histologiques et radiologiques) permettant de porter le diagnostic de CHC.

En début d'étude, 54 sujets étaient porteurs de l'Ag HBs (1,8 %) et 655 sujets avaient des anticorps anti-VHC (21,5 %). Parmi ces derniers, 275 avaient un titre faible d'ARN VHC ($< 2^{12}$ copies) et 380 un titre élevé ($\leq 2^{12}$ copies). Seuls 9 sujets étaient

positifs pour les deux marqueurs à la fois. Une cirrhose était diagnostiquée chez 22 sujets et 100 autres avaient une hépatite chronique.

A la fin de l'étude, 22 diagnostics de CHC étaient portés (14 hommes et 8 femmes), dont 19 avec des Ac anti-VHC (18 élevé, 1 faible), 2 des Ag HBs et 1 seul positif pour les deux marqueurs (anti-VHC faible). La densité d'incidence du CHC dans cette étude était de 157,3 pour 100 000 personnes-années pour les hommes et de 83,5 pour 100 000 personnes-années pour les femmes. Le risque de développer un CHC, calculé par un modèle de Cox à risques proportionnels, était plus important chez les sujets dont l'âge était compris entre 55 et 69 ans (RR=7,27 ; IC 95% 1,68-31,45), chez les porteurs de l'Ag HBs (RR=5,52 ; IC 95% 1,29-23,63) et en cas de titre d'anticorps anti-VHC élevé (RR=38,77 ; IC 95% 11,42-131,62). Le tabac représentait également un facteur de risque (RR=3,75 ; IC 95% 1,62-8,68), et l'influence de l'alcool était à la limite de la signification (RR=2,25 ; IC 95% 0,97-5,20). Néanmoins, après ajustement portant sur le sexe et l'âge, alors que le risque de CHC était pratiquement inchangé chez les sujets Ag HBs positifs (RR=7,28 ; IC 95% 1,62-32,61) ou Ac anti-VHC positifs (RR=40,38 ; IC 95% 11,71-139,21), ce risque n'était plus majoré chez les fumeurs ni les consommateurs d'alcool. Le risque attribuable à la positivité des Ag HBs était de 11,8 pour 100 000 personnes-années et de 128,8 pour 100 000 personnes-années pour la positivité des anticorps anti-VHC.

En conclusion, la présence d'Ag HBs et la présence d'Ac anti-HCV apparaissent donc comme des facteurs de risque indépendants de CHC. Les différences entre les risques relatifs d'une part et les risques attribuables d'autre part, liés aux infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, suggèrent que le risque de survenue du CHC est plus fortement associé à l'infection par le virus de l'hépatite C qu'à celle du virus de l'hépatite B. Les rôles prédisposants d'une consommation régulière de tabac ou d'alcool au développement du CHC ne sont pas retrouvés.

Sur un plan méthodologique, l'étude de Mori et coll., basée sur toute la population d'une communauté, devrait permettre d'assurer une meilleure évaluation de risques liés aux habitudes de vie. Cependant, le taux élevé de non-participation (40 %) permet de suspecter l'existence de biais de sélection. L'absence de données sur les non-participants ne permet pas de conclure sur la représentativité de l'étude.

Plusieurs études asiatiques se sont intéressées au rôle des hépatites virales, de l'alcool et du tabac dans la carcinogénèse hépatocellulaire.

Ikeda et coll. (1) ont suivi 795 patients japonais porteurs d'une cirrhose virale ou alcoolique (90% des CHC sont associés à la

présence d'une cirrhose au Japon) et ont conclu que la présence d'Ac anti-VHC et la consommation cumulée d'alcool au moment du diagnostic de cirrhose constituent des risques indépendants pour le développement de CHC chez les patients cirrhotiques. Lorsque des sous-groupes Ag HBs-positif ou Ac anti-VHC positif sont individualisés, la consommation d'alcool cumulée reste un facteur de risque significatif dans le seul sous-groupe Ac anti-VHC positif.

Dans une étude cas-témoins réalisée à Taïwan, Chen et coll. (2) ont étudié 200 cas incidents de CHC (sujets masculins exclusivement, vu le faible nombre de femmes consommatrices d'alcool ou de tabac à Taïwan) appariés selon l'âge, le sexe, le groupe ethnique et le lieu de résidence, à celles des sujets sains pris dans la communauté. Ces auteurs trouvent une association significative entre la positivité de la sérologie virale de l'hépatite B (Ag HBs et Ag HBe) et la survenue d'un hépatocarcinome, avec un odds ratio de 16,7 pour la présence de l'Ag HBs et de 56,5 pour celle de l'Ag HBe. Une association entre CHC et tabagisme est retrouvée lorsque la consommation de tabac est supérieure à 10 cigarettes par jour (odds ratio 1,91; IC 95% 1,16-3,14) et entre CHC et alcoolisme, lorsque la consommation d'alcool au moment du diagnostic de CHC est supérieure à 3 jours par semaine pendant plus de 15 ans (odds ratio 4,08 ; IC 95% 2,09-8,43).

Une des raisons pour lesquelles Mori et coll. ne retrouvent pas ces associations, et qui constitue une limite de son étude, tient peut-être aux seuils de consommation extrêmement faibles retenus (100 cigarettes fumées avant l'étude ou au moins une boisson alcoolisée par semaine). L'autre raison est la nette prédominance du sexe féminin (68,1 %) dans la population étudiée, alors que culturellement les femmes consomment peu d'alcool et de tabac au Japon.

En conclusion, le CHC survient dans 80 à 90% des cas sur cirrhose, les causes de celle-ci étant l'alcool, les virus des hépatites et la surcharge en fer. L'alcool favorise la multiplication du virus de l'hépatite C, facilite la cirrhose et secondairement le développement du CHC. Il est également possible que l'alcool induise la survenue du CHC par un mécanisme direct (3), sans passer par la cirrhose. Le tabac est un agent carcinogène. Son implication dans la survenue du CHC n'est pas clairement établie, mais le tabac pourrait favoriser la formation d'hydrocarbures dans le foie via le cytochrome P450 1A1 (4). Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle de la durée et de l'intensité d'exposition à l'alcool et au tabac dans le risque d'apparition de CHC.

1 - Ikeda K, Saitoh S, Koida I et al.

"A Multivariate Analysis of Risk Factors for Hepatocellular

Carcinogenesis: A Prospective Observation of 795 Patients with Viral and Alcoholic Cirrhosis"

Hepatology, 1993, 18, 47-53

2 - Chen CJ, Liang KY, Chang AS et al.

"Effects of Hepatitis B Virus, Alcohol Drinking, Cigarette Smoking and Familial Tendency on Hepatocellular Carcinoma"

Hepatology, 1991, 13, 398-406

3 - Takeshita T, Yang X, Inoue Y et al.

"Relationship between Alcohol Drinking, ADH2 and ALDH2 Genotypes, and Risk for Hepatocellular Carcinoma in Japanese"

Cancer Lett, 2000, 149, 69-76

4 - Yu MW, Chiu YH, Yang SY et al.

"Cytochrome P450 1A1 Genetic Polymorphisms and Risk of Hepatocellular Carcinoma among Chronic Hepatitis B Carriers"

Br J Cancer, 1999, 80, 598-603