



**Professeur D Malvy**  
Responsable pédagogique  
et Directeur du Centre  
denis.malvy@u-bordeaux.fr

**Professeur JL Koeck**  
Co-responsable  
pédagogique  
jlkoeck@gmail.com

**Docteur BA Gaüzère**  
Coordinateur pédagogique  
Pays de l'océan indien  
bernard.gauzere@chr-reunion.fr

**Madame M Estager**  
Administration et Gestion  
des enseignements  
murielle.estager@u-bordeaux.fr

---

## Capacité de Médecine Tropicale

---

# Épidémiologie des carcinomes hépatocellulaires de 2007 à 2016 au Centre Hospitalier de Mayotte

---

Présenté par  
Mr Xavier HOARAU  
Né le 16 mai 1988

Directeur  
Dr Maxime JEAN

Rapporteur  
M Pr P Aubry

JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr R Migliani
	Dr E Ouattara
	Dr Th Pistone
	Dr MC Receveur

---

# REMERCIEMENTS

A messieurs le Professeur Denis Malvy, le Professeur Pierre Aubry et le Docteur Bernard-Alex Gaüzère, merci de votre accompagnement et de votre enseignement de la médecine tropicale au cours des dernières années. Vous me faites l'honneur de juger à nouveau mon travail universitaire.

Au Docteur Maxime Jean d'avoir accepté d'entreprendre ce travail avec moi.

A tous les professionnels de santé des services de médecine du Centre Hospitalier de Mayotte ainsi qu'aux relecteurs de ce travail Anne-Gaëlle, Sarah et Amandine.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6<sup>e</sup> cancer le plus fréquent dans le monde et le 2<sup>e</sup> plus mortel. Il se développe quasi-exclusivement sur terrain de cirrhose hépatique. L'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) en est la première cause dans les pays en voie de développement. L'hépatite B est endémique à Mayotte et aux Comores. L'objectif de cette étude est de déterminer les principales causes du CHC à Mayotte (CHM).

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique sur les patients codés « carcinome hépatocellulaire » par le Département d'Information Médicale (DIM) du CHM entre 2007 et 2016, avec un diagnostic de CHC confirmé soit par anatomopathologie ou par imagerie, soit par tableau radio-clinique évocateur associé à un taux d'alpha foetoprotéine >400ng/ml.

**Résultats :** Quarante-huit patients ont été inclus dont 40 (83%) hommes et 23 patients (58%) d'origine Comorienne. Cinquante-huit pourcent des patients présentaient des signes francs de cirrhose. Le principal facteur de risque de CHC était une sérologie hépatite B positive (anticorps anti-HBc positif) retrouvée chez 94% des patients : 67% d'hépatites B chroniques (antigène HBs positif) et 27% d'hépatites B guéries (Ag HBs négatif). Une seule patiente présentait une sérologie évocatrice d'une vaccination antérieure. Un patient avait une hépatite C. Une consommation alcoolique était notée chez 3 patients. La découverte du CHC se faisait à un stade très évolué dans 90% des cas avec survenue d'un décès dans les 3 mois suivant le diagnostic chez 13 patients.

**Conclusion :** La quasi-totalité des cas de CHC à Mayotte sont liés au virus de l'hépatite B et sont diagnostiqués à un stade tardif non accessible à un traitement curatif. L'amélioration de la prévention de l'infection au VHB par un dépistage large de l'infection et la vaccination systématique des nourrissons et des personnes séronégatives, notamment aux Comores, est primordiale pour diminuer la prévalence du CHC à Mayotte.

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>II. CONTEXTE</b> .....	<b>8</b>
<b>1. CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE</b> .....	<b>8</b>
a) Épidémiologie .....	8
b) Diagnostic du CHC .....	9
c) Traitement .....	11
d) Prévention de l'apparition du CHC.....	13
<b>2. CONTEXTE DE MAYOTTE</b> .....	<b>14</b>
a) Situation géographique et climat .....	14
b) Population mahoraise.....	14
c) Contexte historique .....	15
d) Démographie et contexte socio-économique .....	15
e) Immigration.....	16
f) État de santé des habitants de Mayotte.....	17
g) Offre de soin à Mayotte.....	17
<b>III. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>19</b>
<b>1. Caractéristiques générales de l'étude</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....	<b>19</b>
a) Diagnostic établi de CHC .....	19
b) Diagnostic probable de CHC.....	19
<b>3. Interprétations des sérologies du VHB</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Déroulement de l'étude</b> .....	<b>20</b>
a) Sélection des patients.....	20
b) Recueil des données .....	20
c) Analyses statistiques.....	21
<b>5. Aspects règlementaires</b> .....	<b>21</b>
<b>IV. RÉSULTATS</b> .....	<b>22</b>
<b>1. Diagramme de flux et inclusion de patients</b> .....	<b>22</b>
<b>2. Données socio-démographiques</b> .....	<b>23</b>
<b>3. Facteurs de risque de CHC</b> .....	<b>25</b>
a) Cirrhose .....	25
b) Hépatite B.....	25
c) Hépatite C.....	26
d) Ethylisme chronique .....	26
<b>4. Prise en charge des patients</b> .....	<b>26</b>

5. Devenir des patients.....	27
<b>V. DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
1. Caractéristiques socio-démographiques.....	28
2. Un diagnostic tardif de mauvais pronostic.....	28
3. Des cas de CHC liés au VHB.....	29
4. Persistance de circulation du VHB à Mayotte et aux Comores.....	29
5. Activité de dépistage de l'hépatite B à Mayotte .....	30
6. Suivi des patients atteints d'hépatite B chronique et de cirrhose à Mayotte.....	31
7. La couverture vaccinale de l'hépatite B.....	31
8. Limites et forces de l'étude .....	33
9. Perspectives .....	34
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>37</b>
<b>VII. ANNEXES.....</b>	<b>39</b>

## ABRÉVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

Ag HBs : Antigène HBs

CDAG : Centre de dépistage anonyme et gratuit

CIM : Classification internationale des maladies

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHM : Centre hospitalier de Mayotte

DIM : Département d'information médicale

EASL-EORC : European Association for the Study of the Liver - European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ONG : Organisation Non Gouvernementale

PEV : Programme élargi de vaccination

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TNM : Taille-Nodule-Métastase

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## I. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6<sup>e</sup> cancer le plus fréquent dans le monde et est la 2<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer (1).

La plupart des CHC se développe chez des patients ayant un terrain d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose. L'infection chronique aux virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) en est le premier facteur de risque à travers le monde. Dans les pays en voie de développement l'hépatite B est la première pourvoyeuse de CHC, notamment en Asie et en Afrique sub-saharienne qui sont des zones d'hyperendémisme.

A Mayotte et aux Comores (2,3), l'hépatite B est endémique. Sa prévalence à Mayotte, supérieure à 8% en 2007, a baissé grâce à la vaccination systématique des nourrissons mais reste toujours importante, estimée entre 2 et 7% (4). Il n'existe pas de données sur l'étude des CHC à Mayotte, mais on peut supposer que l'infection au VHB est responsable d'un grand nombre de cas. Pourtant, Mayotte est récemment passée département français d'Outre Mer (2011) et doit bénéficier des mesures de santé publiques préventives de la France, notamment la vaccination contre l'hépatite B.

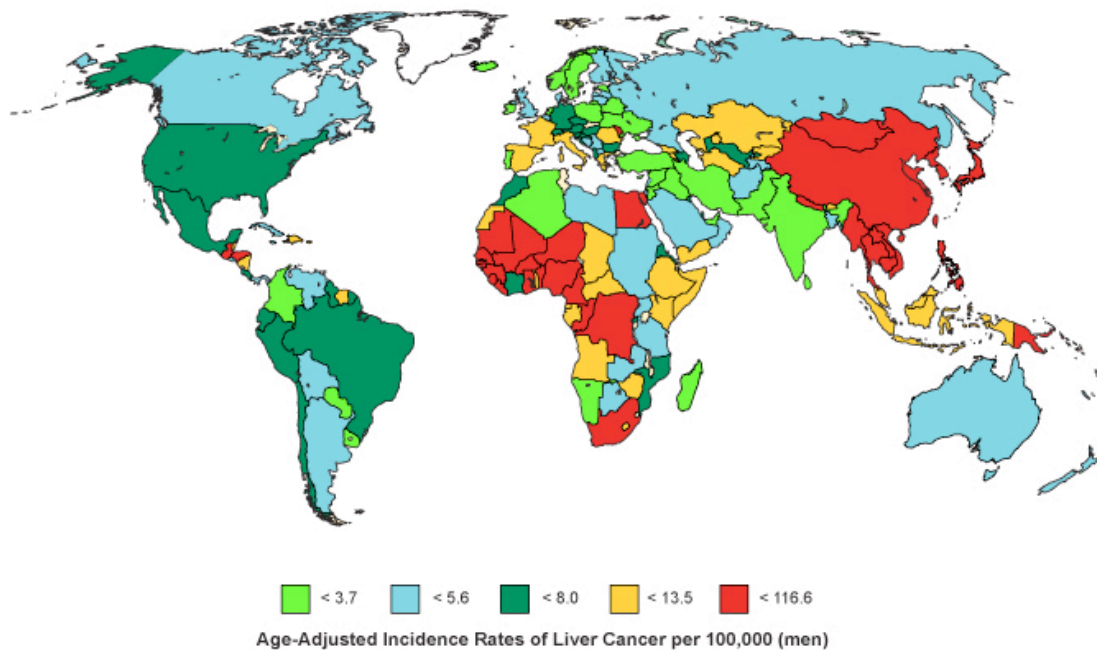
L'objectif de cette étude est de colliger les cas de CHC pris en charge au Centre Hospitalier de Mayotte entre 2007 et 2016 afin d'en déterminer les causes et de proposer une amélioration de la prise en charge.

## II. CONTEXTE

### 1. CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

#### a) Épidémiologie (1) (5)

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente (80%) et le 6<sup>e</sup> cancer le plus fréquent dans le monde. Il s'agit de la 2<sup>e</sup> cause de mort par cancer avec une estimation de 250 000 à 1 million de morts chaque année dans le monde. Il représente un problème de santé publique avec une incidence importante en Afrique et en Asie comme le montre la **figure1**.



**Figure 1 : Carte de l'incidence mondiale du carcinome hépatocellulaire. Source: International Agency for Research on Cancer 2013**

Le CHC survient dans 75-80% des cas chez des patients ayant un foie cirrhotique. Plus rarement il peut survenir chez des patients ayant une hépatopathie chronique sans cirrhose et exceptionnellement chez des patients ayant un foie sain. Il existe classiquement une séquence physiopathologique prédominante schématisée comme suit : « agression hépatique » -> hépatopathie chronique -> cirrhose -> CHC. Cependant, le virus de l'hépatite B peut également être à l'origine de l'apparition d'un CHC sans cirrhose.

Les facteurs de risque de survenue d'un CHC sont donc fortement liés à ceux de la cirrhose. Il s'agit principalement des hépatites chroniques virales B et C, mais également



l'intoxication alcoolique chronique, la stéatohépatite non alcoolique et l'hémochromatose.

Le profil épidémiologique des CHC diffère en fonction de la zone géographique. En France et dans les pays industrialisés (excepté le Japon), les principales causes de CHC et de cirrhose sont la consommation d'alcool et l'infection au VHC qui touchent principalement les personnes âgées. Par contre, dans les pays en voie de développement, le CHC est le plus souvent lié à l'infection chronique au VHB (environ 80% des cas en Asie et en Afrique). Il survient typiquement chez des patients jeunes (<40 ans) ayant contracté le virus en période périnatale ou dans l'enfance. Les principales raisons expliquant la prépondérance de l'hépatite B dans les CHC dans ces pays sont l'hyperendémisme de l'infection au VHB (figure 3), une couverture vaccinale insuffisante contre le VHB et l'intoxication à l'aflatoxine B1 (carcinogène mycotoxinique) *via* des aliments contaminés.

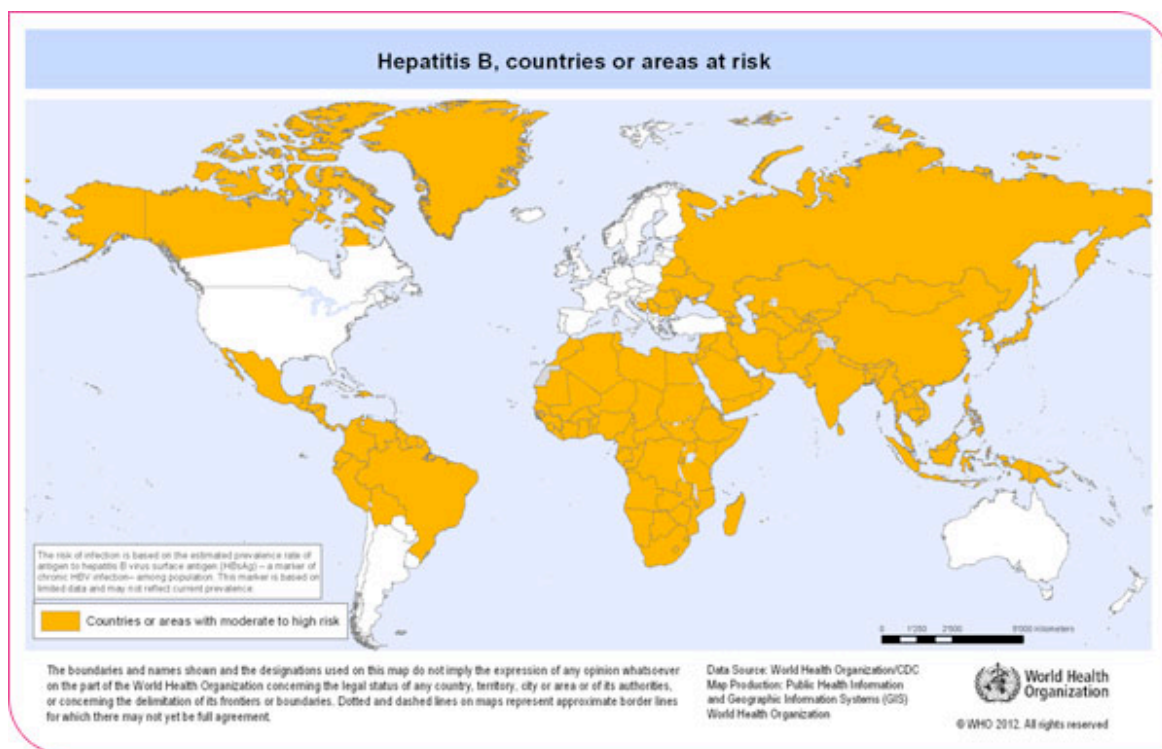


Figure 2 : Carte de prévalence de l'infection au VHB dans le monde en 2012. Source OMS.

## b) Diagnostic du CHC (1)(6)(7)(5)

### ➤ Clinique :

Les signes cliniques du CHC apparaissent le plus souvent à un stade tardif. Ils se manifestent par une altération de l'état général, une décompensation de cirrhose (ascite, ictère, hémorragie digestive par hypertension portale) et/ou un syndrome

tumoral abdominal (pesanteur/gêne voire douleur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, hépatomégalie ou masse de l'hypochondre droit/épigastre, ictère).

➤ **Dépistage :**

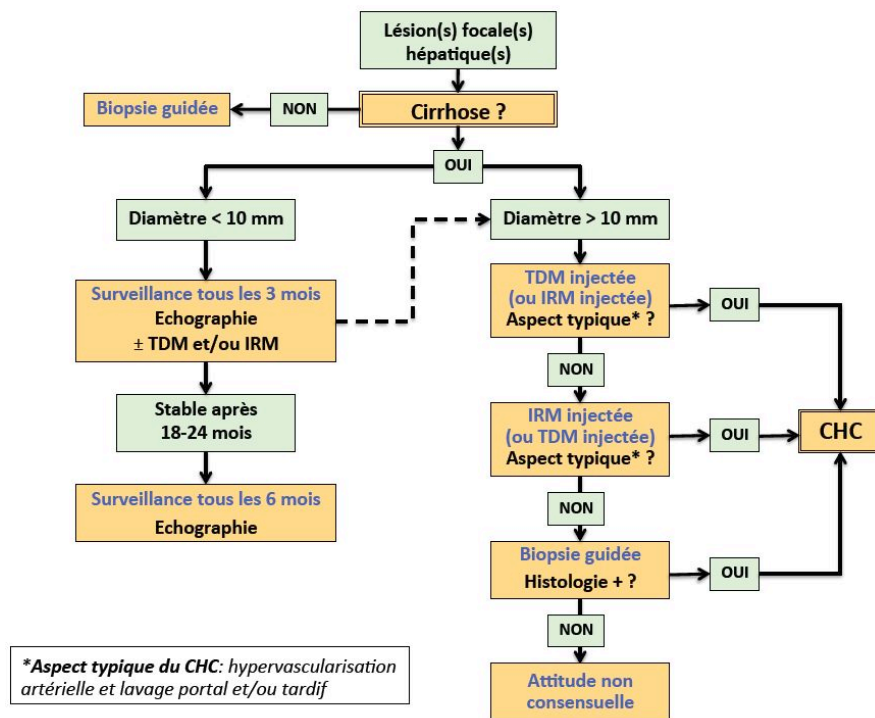
Actuellement en France, le dépistage du CHC se fait par échographie hépatique standard tous les 6 mois chez les patients à risque de développer un CHC (principalement les patients atteints de cirrhose) et pour lesquels un traitement curatif pourrait être proposé.

➤ **Diagnostic :**

Le CHC est un des rares cancers pour lesquels le diagnostic peut être établi de manière non invasive, même si la biopsie hépatique –par ponction-biopsie écho-guidée ou biopsie chirurgicale- reste l'examen de référence car elle en apporte une preuve histologique. La biopsie hépatique présente en effet plusieurs limites : manque d'accessibilité dans certains centres (notamment dans les pays en voie de développement), risque hémorragique majoré sur foie cirrhotique (taux de prothrombine abaissé, thrombopénie), ascite gênant la réalisation du geste, lésion non accessible à la ponction-biopsie, risque de dissémination néoplasique sur le trajet et risque de faux négatif « biopsie blanche ». La plupart des recommandations la placent donc en second plan dans la démarche diagnostique du CHC, au profit de l'imagerie qui peut suffire pour retenir le diagnostic de CHC.

L'échographie standard est l'examen qui découvre le plus souvent une ou plusieurs lésions focales suspectes. Le diagnostic repose ensuite sur des techniques d'imagerie dites « dynamiques », c'est-à-dire avec injection de produit de contraste aux 3 temps (artériel, portal et tardif) permettant d'analyser la vascularisation de la tumeur. Il s'agit le plus souvent du scanner et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'aspect typique de CHC montre une tumeur présentant une hypervascularisation artérielle et un lavage portal ou tardif.

Actuellement en France, la démarche de diagnostic positif de CHC repose donc sur l'imagerie +/- la ponction-biopsie hépatique (**figure 4**).



**Figure 3 : Algorithme du diagnostic hépatocellulaire d'après les recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2011.**

Selon ces recommandations, le diagnostic non invasif de CHC par l'imagerie ne peut être établi que s'il existe une cirrhose avérée et une tumeur >1cm. La présentation du dossier à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est également recommandée afin d'asseoir le diagnostic et de déterminer le traitement.

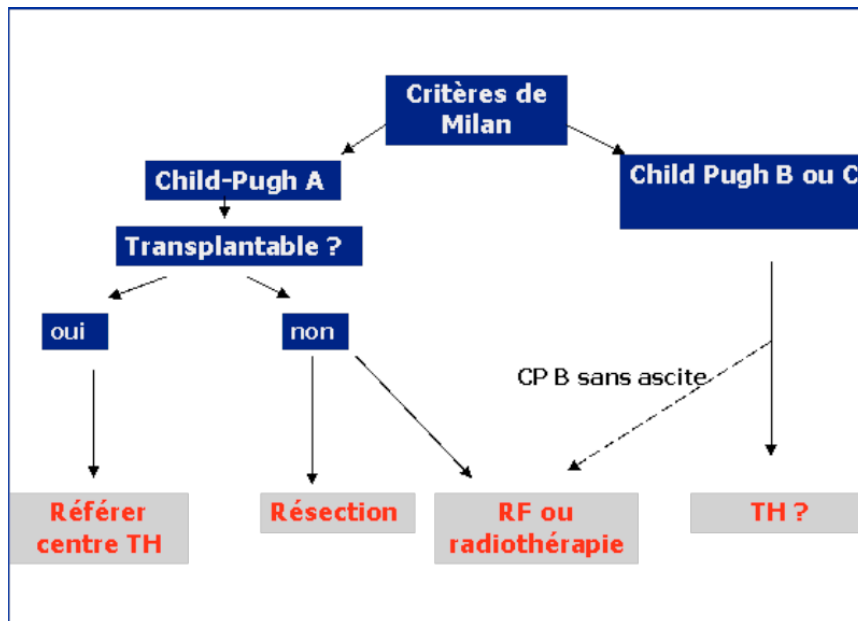
### c) Traitement (1,7,8)

Il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC, contrairement aux autres tumeurs solides pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM. Les propositions thérapeutiques doivent donc être discutées et décidées en RCP au cas par cas. Les éléments à prendre en compte sont l'extension tumorale (examen clinique, extension locale et à distance, existence d'une thrombose portale, taux d'AFP et imagerie), l'état du foie non tumoral (niveau de fibrose, altération de la fonction hépatique, score de Child-Pugh) et l'état général du patient (score OMS, comorbidités). La classification de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) est souvent utilisée comme référence pour les décisions thérapeutiques (Annexe 1).

Le traitement diffère selon la démarche thérapeutique, curative ou palliative dans laquelle le patient entre après la RCP.

Les traitements à visée curative actuellement proposés sont la transplantation hépatique, la résection chirurgicale de la tumeur (hépatectomie) et la destruction

percutanée par radio-fréquence ou alcoolisation de la ou des lésion(s) tumorale(s). Les indications du traitement curatif sont présentées dans la figure 5.



TH : transplantation hépatique, RF : radiofréquence, CP B : Child-Pugh B

Figure 4 : Diagramme des indications des traitements curatifs du carcinome hépatocellulaire (7)

Les critères de Milan correspondent à une tumeur inférieure ou égale à 5 cm de diamètre ou jusqu'à trois tumeurs inférieures ou égales à 3 cm de diamètre chacune, sans envahissement vasculaire macroscopique.

Les traitements à visée palliative actuellement proposés sont la chimio-embolisation artérielle et les traitements médicamenteux (chimiothérapie par Sorafenib). Les indications des traitements palliatifs sont présentées dans la figure 6.

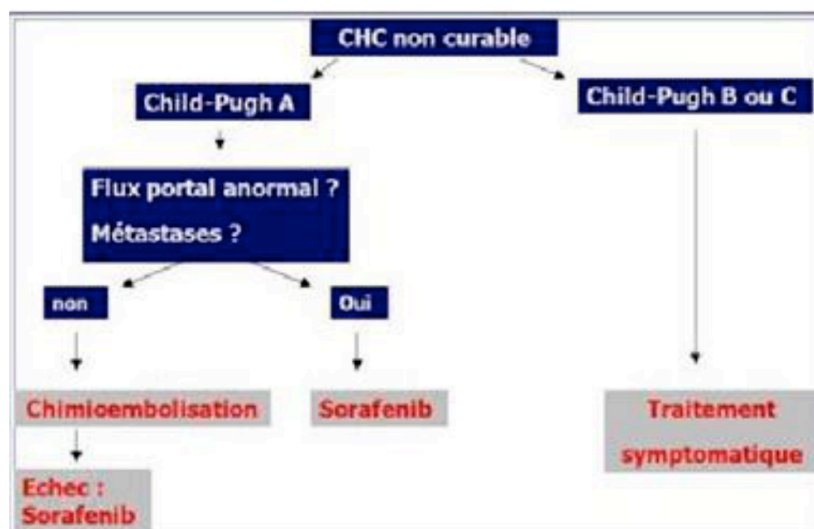


Figure 5 : Diagramme des indications des traitements palliatifs du carcinome hépatocellulaire (7)

La prise en charge en parallèle de l'hépatopathie chronique sous-jacente pourrait réduire le risque de récurrence tumorale en cas de prise en charge curative et améliorer la survie en cas de prise en charge palliative. Elle concerne le traitement de l'hépatite B ou C, le sevrage alcoolique, le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire, la contre-indication des hépatotoxiques et traitement de la cirrhose.

#### **d) Prévention de l'apparition du CHC (9,10)**

La connaissance des facteurs de risque de survenue de CHC a permis de mettre en place des mesures préventives afin de diminuer l'incidence et les complications du CHC dans le monde. En voici les principales mesures :

- Lutte contre l'hépatite virale B : prévention de la transmission avec la couverture vaccinale universelle contre l'hépatite B (nourrissons et personnes à risque) ; dépistage des mères séropositives avant l'accouchement pour immunisation passive et active du nouveau-né dès la naissance, promotion des rapports sexuels protégés par port de préservatifs ; aiguilles à usage unique pour usagers de drogues injectables ; dépistage des donneurs de sang et des autres produits sanguins labiles avant toute transfusion ; dépistage ciblé de l'hépatite B ; amélioration du suivi des patients atteints d'hépatite B chronique pour dépistage et traitement précoce du CHC
- Lutte contre l'intoxication à l'aflatoxine : amélioration de la gestion des récoltes et des stockages alimentaires dans les pays concernés (Afrique et Asie)
- Lutte contre l'hépatite C : utilisation d'aiguilles à usage unique pour usagers de drogues injectables ; promotion des rapports sexuels protégés par port de préservatifs ; dépistage des donneurs de sang et des autres produits sanguins labiles avant toute transfusion ; amélioration du dépistage de l'hépatite C ; dépistage et traitement du CHC les patients porteurs d'hépatite C chronique
- Lutte contre le diabète sucré, l'obésité et la stéatohépatite non alcoolique
- Lutte contre l'abus d'alcool

Le dépistage systématique des patients à risque de CHC permet un diagnostic précoce de CHC et par conséquent un traitement précoce potentiellement curatif. Il s'agit principalement des patients atteints de cirrhose quelle qu'en soit la cause. Il y aurait également un bénéfice à surveiller les patients atteints d'hépatite B chronique, d'hémochromatose héréditaire, hépatite auto-immune et cirrhose biliaire primitive. Seuls les patients accessibles à un traitement curatif devraient bénéficier de ce dépistage

systématique par échographie standard tous les 6 mois à 1 an. Dans le cas contraire, la surveillance n'apporte pas de bénéfice.

Les populations à risque de CHC nécessitant un dépistage selon les recommandations européennes de 2012 sont les patients :

- cirrhotiques au stade Child-Pugh A et B,
- cirrhotiques Child-Pugh C en attente de transplantation hépatique
- non cirrhotiques porteurs du VHB chronique avec une hépatite active ou avec antécédent de CHC
- non cirrhotiques avec hépatite C chronique et une fibrose hépatique avancée (F3)

## 2. CONTEXTE DE MAYOTTE (11)

### a) Situation géographique et climat

Mayotte est un petit archipel de 374km<sup>2</sup> situé dans la partie nord du Canal du Mozambique dans l'archipel des Comores (figure 7).

Le climat y est de type « tropical humide » avec une température moyenne de 25,6°C à l'année. Il y a deux saisons, une saison sèche et tempérée de mai à octobre et une saison chaude et humide de novembre à avril.

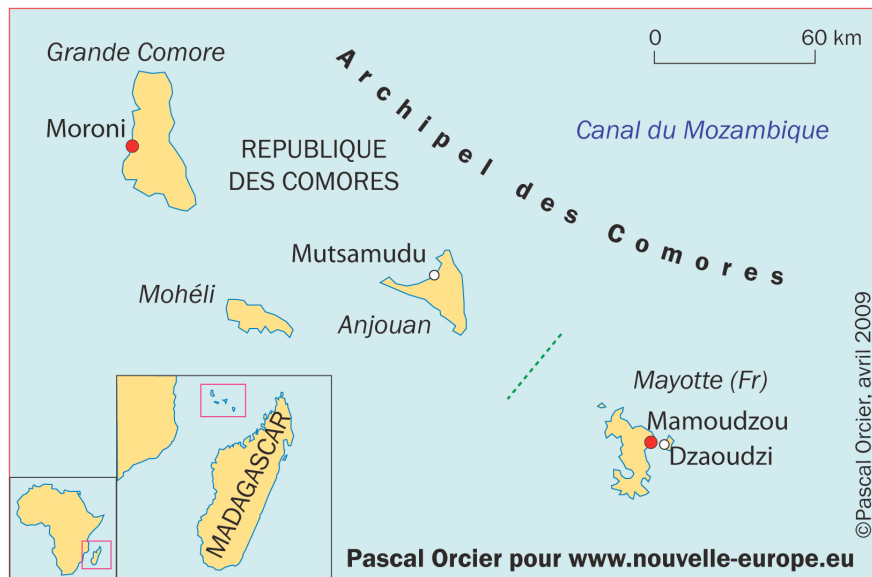


Figure 6 : Situation géographique de Mayotte

### b) Population mahoraise

La population mahoraise, comme celle des Comores, est issue d'un métissage entre une population d'origine bantoue venue d'Afrique et une population issue des différentes

vagues d'immigration à travers l'histoire, principalement malgache. Enfin, les « mouzoungou » ou « blancs européens » sont arrivés sur l'île à partir du XIX<sup>e</sup> siècle.

Les langues les plus parlées sont le shimaore (proche du swahili), le kibushi (dialecte malgache) et le français, langue officielle.

La religion dominante est l'islam à 95%, mais les rites animistes restent très présents.

### **c) Contexte historique**

Peuplées depuis le VI<sup>e</sup> siècle, les différentes îles des Comores ont connu une histoire très voisine. Par la suite au XIX<sup>e</sup> siècle, la France, puissance coloniale, unit administrativement les îles. L'histoire des îles se sépare dès 1974 après le référendum sur l'indépendance des Comores. D'une part est créée la République fédérale islamique des Comores composée de Grande Comores, Mohéli et Anjouan, et d'autre part, Mayotte dont les habitants ont refusé l'indépendance. Mayotte prend tour à tour le statut de Collectivité Territoriale de la République puis de Collectivité Départementale en 2001 avant de passer Département d'Outre Mer (DOM) en 2011. Elle bénéficie ainsi des aides de la France et de l'Union Européenne qui permettent son développement socio-économique et environnemental (écoles, hôpitaux, etc.).

### **d) Démographie et contexte socio-économique (11)**

En très forte croissance démographique depuis plusieurs décennies, la population mahoraise a triplé depuis 1985. Elle est estimée à 226 915 habitants au 1er janvier 2015. Avec 570 habitants au km<sup>2</sup>, Mayotte est le département français le plus densément peuplé après ceux d'Île-de-France.

La fécondité y est élevée. Les femmes avaient en moyenne 4,1 enfants contre 2,0 en métropole en 2012. En 2014, 7 181 naissances ont été enregistrées par l'état-civil mahorais.

Mayotte est également le département le plus jeune de France (**figure 9**). En 2012, la moitié de la population a moins de 17 ans et demi, contre 23 ans en Guyane et 39 ans en France métropolitaine. Six Mahorais sur dix ont moins de 25 ans, trois sur dix ont moins de 10 ans. Les 60 ans ou plus ne représentent que 4 % de la population, soit six fois moins qu'en France métropolitaine (24 %).

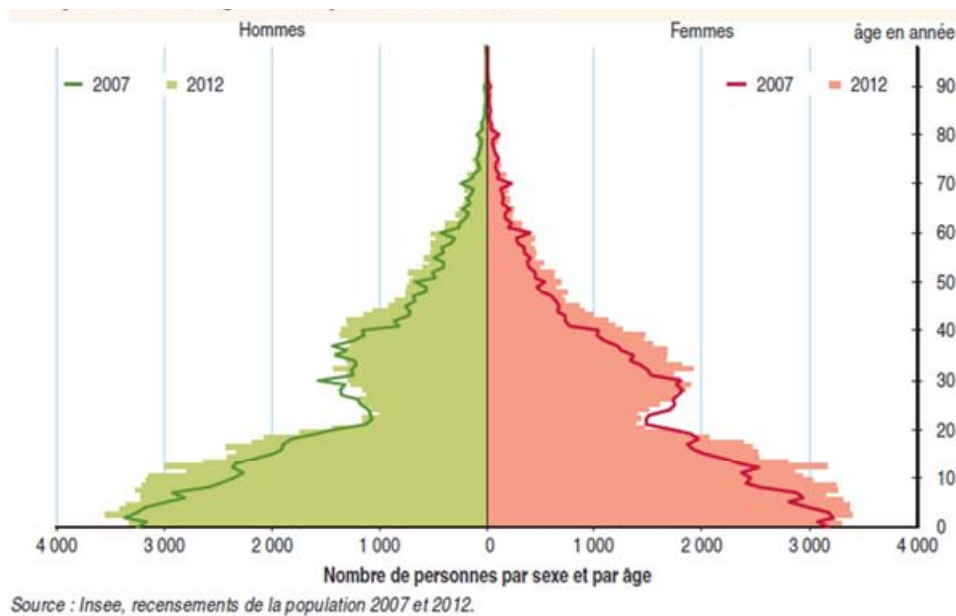


Figure 7 : Pyramide des âges à Mayotte en 2007 et en 2012 (source INSEE).

### e) Immigration (11,12)

Mayotte est intimement liée aux autres îles des Comores de par son histoire, sa culture commune (origine ethnique, ensemble linguistique « shikomor ») et sa religion. Sur le plan géographique, 75km la séparent d'Anjouan. Les mouvements migratoires entre les îles, quelles qu'en soient les raisons, ont toujours existé. La circulation des hommes et des biens se faisait sans restriction jusqu'à l'instauration du "visa Balladur" en 1995. Dès lors, la libre circulation des personnes était abolie et les comoriens étaient soumis au régime des visas.

Depuis leur séparation en 1976, des écarts de niveau de vie se sont progressivement creusés entre les Comores et Mayotte. Mayotte progressivement devenu un *Eldorado* de proximité pour les habitants des îles voisines. Les principaux motifs de migration sont d'ordres économique et familial (75%), et en 3<sup>e</sup> position pour des raisons sanitaires (8,8%).

L'existence d'un visa de circulation difficile à obtenir pousse l'essentiel des migrants à entreprendre la traversée vers Mayotte clandestinement. Celle-ci se fait dans la clandestinité sur embarcations précaires appelées *kwassa kwassa*. Les places sont chères (prix estimés entre 400 à 1 500 euros la traversée). Les accidents de *kwassa kwassa* sont courants : il y aurait eu entre 7 000 et 10 000 morts depuis 1995.

Les données du recensement de 2012 évaluent à 40 % la part d'étrangers résidant à Mayotte soit environ 85 000 personnes, 95 % d'entre eux étant d'origine comorienne. Soixante quinze pourcent des étrangers seraient en situation irrégulière, soit plus de 60 000 personnes. Mayotte est le département français où la part d'étrangers dans la population est la plus importante, devant la Guyane (35,5%).



Mayotte présente donc une forte immigration non légale dont une part non négligeable pour des raisons de santé.

#### f) État de santé des habitants de Mayotte

Selon l'INSEE, en 2014 à Mayotte, l'espérance de vie à la naissance est de 74,7 ans pour les hommes et 77,9 ans pour les femmes *versus* 79,3 ans et 85,4 ans en France métropolitaine. Aux Comores, l'espérance de vie est de 60,7 ans en 2012 selon l'UNICEF (13).

Mayotte est un territoire atypique avec à la fois une forte prévalence des maladies infectieuses et l'apparition de maladies plus « occidentales » (diabète, HTA, cancer). Les principales causes de décès à Mayotte sont les pathologies cardiaques et les cancers (tableau I). Elles représentent à elles seules entre 1/3 et 1/4 des décès.

Tableau I : Nombre moyen annuel de décès en fonction de la cause à Mayotte de 2008 à 2014

Cause de décès	Moyenne	Ecart-type	Rang	%
Pathologie cardiaque	70,3	12,0	1	15,5
Cancer	60,9	16,7	2	13,4
Septicémie	22,6	4,1	3	5,0
AVC	21,7	9,3	4	4,8
Pathologie respiratoire	21,0	3,8	5	4,6
Noyade	18,3	7,6	6	4,0
Traumatisme, accident	14,4	1,8	7	3,2
Insuffisance rénale	8,6	2,7	8	1,9
Diabète	6,9	2,1	9	1,5
Asthme	4,6	1,8	10	1,0
Mort subite du nourrisson	3,4	2,1	11	0,7
Brûlure	3,3	1,6	12	0,7
Infectieux non respiratoire	1,1	1,4	13	0,2
Gastro-entérite	0,9	1,1	14	0,2

N.B. : 43,1% des renseignements ne sont pas catégorisables

Champ : décès survenus à Mayotte

Source et exploitation : ARS OI CVAGS

Les cancers passent en première position des causes de décès prématurés (<65ans) avec 11,4% des décès. Les cancers du foie représentent à Mayotte la 2<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer (13,1%), après les cancers de la prostate.

#### g) Offre de soin à Mayotte (11)

Les soins à Mayotte sont essentiellement assurés par les structures publiques. Ils s'organisent autour du Centre hospitalier de Mayotte (CHM). Celui-ci est composé d'une part d'un hôpital, situé à Mamoudzou qui dispose d'un plateau technique (biologie, imagerie, caisson hyperbare), et d'autre part de dispensaires répartis sur le territoire et assurant la prise en charge ambulatoire (figure 10).

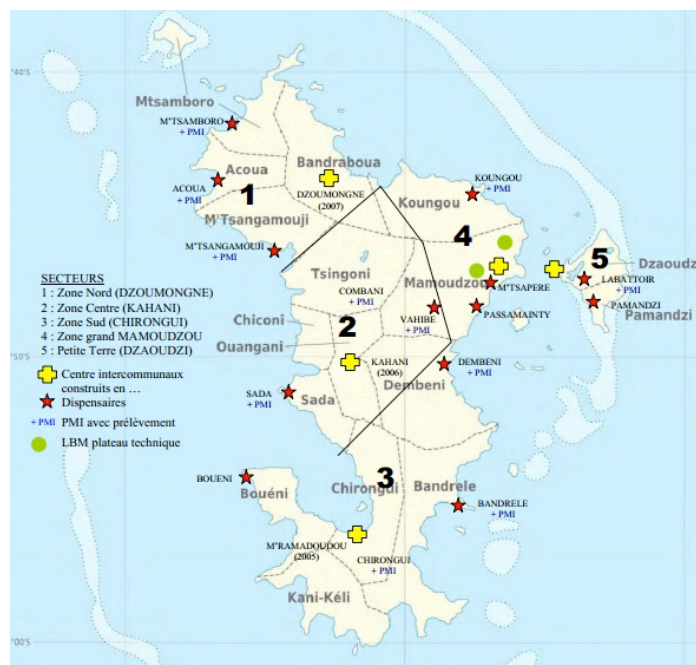


Figure 8 : Carte de l'offre de soins publique à Mayotte

L'offre de soins publique comprend également l'activité du service de protection maternelle infantile (PMI) du département qui suit environ 70% des grossesses et la majorité des enfants de 0 à 6 ans (vaccination, suivi, etc.). Le secteur privé demeure quant à lui très limité. Cette situation s'explique en grande partie par l'organisation de la protection sociale : les soins sont en effet gratuits au CHM, alors que les affiliés sociaux doivent acquitter le ticket modérateur (absence d'application du tiers-payant, couverture maladie universelle complémentaire non appliquée à Mayotte), et les non-affiliés sociaux l'intégralité des soins (absence d'aide médicale d'Etat), ce qui rend l'accès aux soins de ville difficile. Le système de protection sociale est en pleine évolution pour se rapprocher du modèle métropolitain.

Globalement, les densités des professionnels de santé à Mayotte (tableau III) sont nettement inférieures à celles de la France métropolitaine à l'exception des sages-femmes avec une densité deux fois supérieures à Mayotte.

Tableau II : Densité totale et densité des libéraux des différentes professions de santé à Mayotte et en France métropolitaine au 1<sup>er</sup> janvier 2016 pour 100 000 habitants (11)

Professions de santé	Densité totale Mayotte	Densité des libéraux Mayotte	Densité totale métropole	Densité des libéraux métropole
Médecins généralistes	61	9	143	92
Médecins spécialistes	45	4	176	nd
Chirurgiens-dentistes	7	7,5	63	53
Sages-femmes	328	30	143	24
Pharmaciens	30	9	113	47
Infirmiers	378	79	967	139
Masseur-kinésithérapeutes	36	32	123	nd
Psychologues	18	2	88	nd

Source : DREES, ADELI, INSEE  
Exploitation : ARS OI, nd : non disponible

### III. MATÉRIEL ET MÉTHODES

#### 1. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique sur une période de 10 ans du 1<sup>e</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2016 chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire, pris en charge au centre hospitalier de Mayotte.

#### 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients admis au CHM en hospitalisation ou en consultation sur la période de l'étude pour un tableau de tumeur hépatique primitive avec un diagnostic de CHC confirmé ou probable de CHC étaient inclus.

Les patients ne remplissant ces critères étaient exclus de l'étude.

##### a) Diagnostic établi de CHC

Selon les recommandations de l'EASL-EORTC de 2012 (8) le diagnostic de CHC est posé :

- soit grâce à une analyse anatomopathologique de la tumeur (biopsie hépatique, pièce d'exérèse ou d'une métastase) ;
- soit grâce à une imagerie injectée avec aspect typique de CHC (hyper vascularisation artérielle et lavage portal ou tardif).

##### b) Diagnostic probable de CHC

Dans les cas où ces deux derniers critères n'étaient pas remplis, un diagnostic probable de CHC était établi. Il s'agissait de patients ayant un tableau clinique et radiologique de tumeur hépatique primitive évocateur de CHC associé un dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP) à un taux supérieur à 400ng/ml. Le dosage de l'AFP permet de renforcer la présomption diagnostique de CHC avec une plus grande spécificité (14-17).

#### 3. Interprétations des sérologies du VHB

Pour les sérologies du VHB, les interprétations ont été faites comme décrit dans le tableau III.

Tableau III : Significations des sérologies hépatite B dans la population étudiée

Sérologie	Interprétation
Ag HBs+, anti HBs-, anti HBe+	Hépatite B chronique
Ag HBs-, anti HBs+, anti HBe+	Contact avec le VHB (hépatite B guérie)
Ag HBs-, anti HBs-, anti HBe-	Négative
Ag HBs-, anti HBs+, anti HBe-	Protection vaccinale

Le profil Ag HBs+, anti-HBs<sub>-</sub> et anti-HBc+ correspond peut correspondre à une hépatite B « aigue », cependant dans le contexte de l'étude, il correspondait à une hépatite B « chronique ». Les marqueurs de répllication virale (positivité de l'antigène HBe, négativité de l'anticorps anti-HBe et détection d'ADN viral) et d'activité (transaminases, biopsie, tests non invasifs de mesure de l'activité de l'hépatite) n'ont pas été recherchés ne permettant pas de différencier une hépatite B chronique « active » d'un « portage asymptomatique ».

#### **4. Déroulement de l'étude**

##### **a) Sélection des patients**

Les patients ont été sélectionnés à partir de la liste de dossiers patients ayant un codage de classification internationale des maladies CIM 10 intitulé « carcinome hépatocellulaire » récupérée auprès du Département d'information médicale (DIM) du CHM. Les données ont été recueillies dans les dossiers informatiques des patients dans le logiciel DxCare® ainsi que les logiciels Edgenet pour la biologie et Visualisateur universel Zero Footprint pour l'imagerie. Les observations et les comptes-rendus des services des urgences, de médecine, de réanimation et de la radiologie ainsi que les résultats d'exams biologiques ont été utilisés. L'informatisation du dossier médical au CHM et leur intégration dans DxCare® a été progressive : dans un premier temps les urgences et le laboratoire pour les exams biologiques en 2007, puis la radiologie, la médecine et la réanimation en fin 2013.

##### **b) Recueil des données**

Les données recueillies étaient les suivantes :

- données sociodémographiques : date de naissance, sexe, origine géographique du patient (lieu de naissance/nationalité), arrivée récente à Mayotte mentionnée (arrivée en *kwassa kwassa*)
- stade de découverte du CHC et curabilité selon les critères de Milan (cf I. CONTEXTE)
- dates en mois et années du diagnostic et du devenir du patient s'il était connu et défini comme suit : survenue du décès ou dernier passage au CHM (hospitalisation ou consultation aux urgences ou en oncologie) avant un décès prochain prévisible notifié dans l'observation médicale ou patient toujours en vie
- recherche de signes de cirrhose : diagnostic posé dans l'observation médicale et sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (taux de prothrombine abaissé, thrombopénie, hypoalbuminémie, marqueurs de fibrose), endoscopiques (existence de

varices œsophagiennes, gastropathie d'hypertension portale) et d'imagerie (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale)) après relecture des dossiers

- recherche des facteurs de risque de CHC: sérologies VHB, VHC et VHD, et mention de consommation d'alcool.

Elles ont été rentrées directement dans un tableau Microsoft Excel®.

### **c) Analyses statistiques**

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft Excel® pour Mac version 14.4.0.

Les caractéristiques de la population étaient décrites. Les résultats étaient exprimés avec la moyenne, la médiane et les extrêmes pour les variables numériques et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

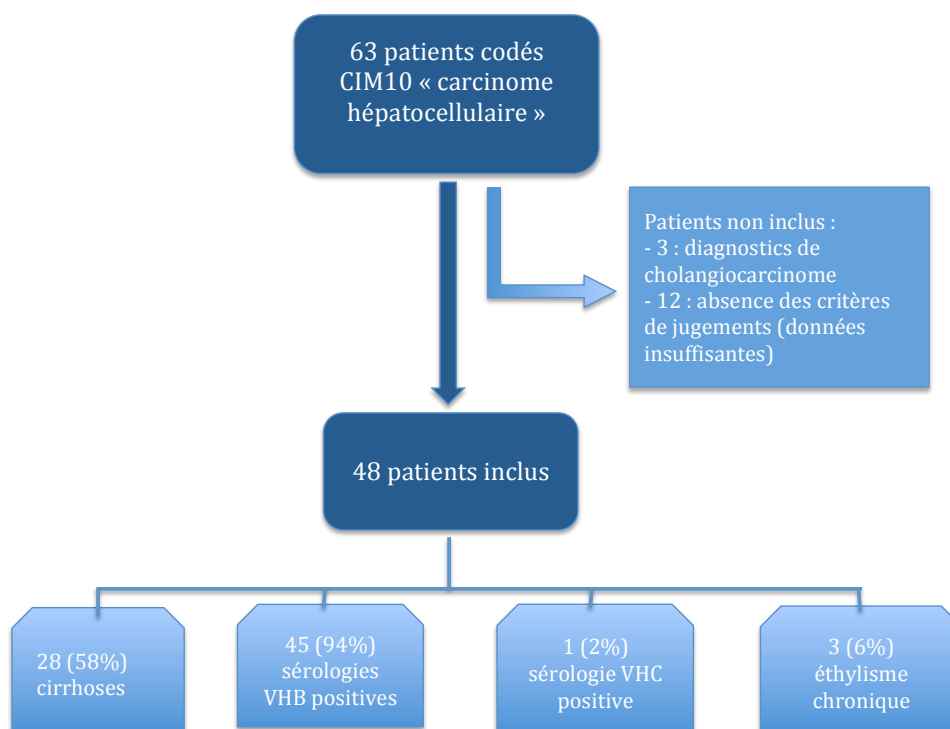
## **5. Aspects règlementaires**

Une clause de confidentialité a été signée auprès du DIM du CHM (**Annexe 2**) et respectées.

## IV. RÉSULTATS

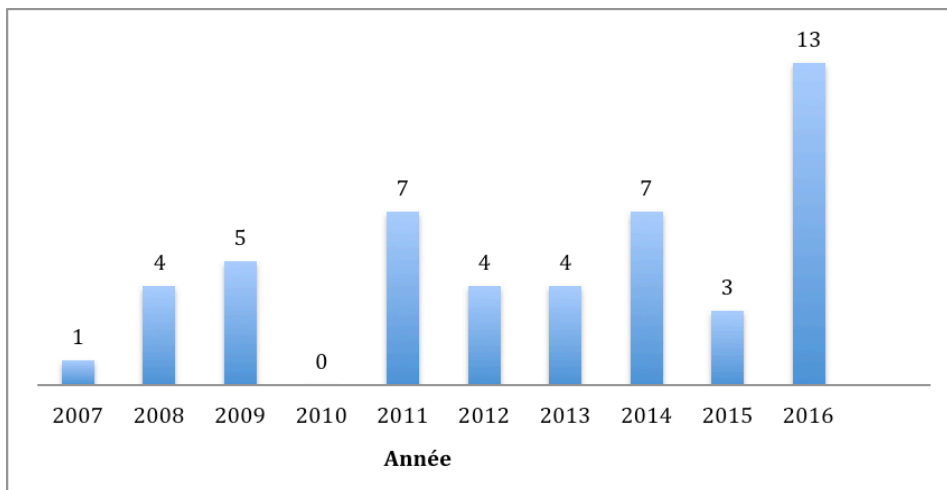
### 1. Diagramme de flux et inclusion de patients

Entre 2007 et 2016 au CHM, 63 patients étaient codés « carcinome hépatocellulaire » dans la CIM 10. Quarante-huit d'entre eux ont été inclus dans l'étude : 13 diagnostics établis de CHC sur des critères anatomopathologiques (n=6) ou radiologiques (n=7) uniquement, et 35 diagnostics probables basés sur des critères radiologiques et biologiques (AFP>400ng/ml). Quinze patients étaient exclus : 3 pour diagnostic de cholangiocarcinome et 12 pour une absence de critères de jugements solides. Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la **figure 11**.



**Figure 9 : Diagramme de flux de l'étude des carcinomes hépatocellulaires au centre hospitalier de Mayotte de 2007 à 2017**

Quarante-huit patients ont été inclus dans l'étude sur cette période de 10 années avec en moyenne 4,8 cas par an. La **figure 12** expose le nombre de patients inclus par année du diagnostic de CHC entre 2007 et 2016 au CHM.



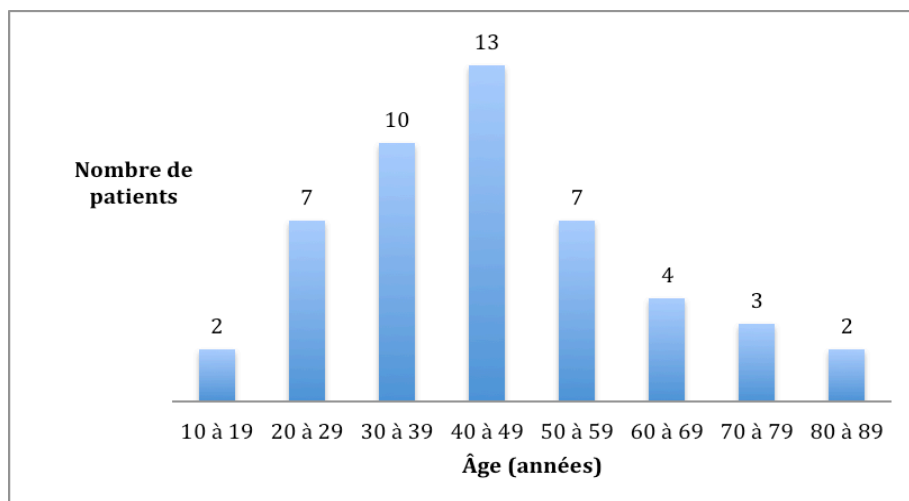
**Figure 10 : Nombre de patients inclus avec un diagnostic de carcinome hépatocellulaire par année (n=48) sur la période de l'étude de 2007 à 2016 au centre hospitalier de Mayotte**

## 2. Données socio-démographiques

Quarante (83%) patients étaient des hommes soit un sexe ratio 5/1.

L'âge moyen des patients était de 46 ans pour une médiane à 43 ans (extrêmes 14-82).

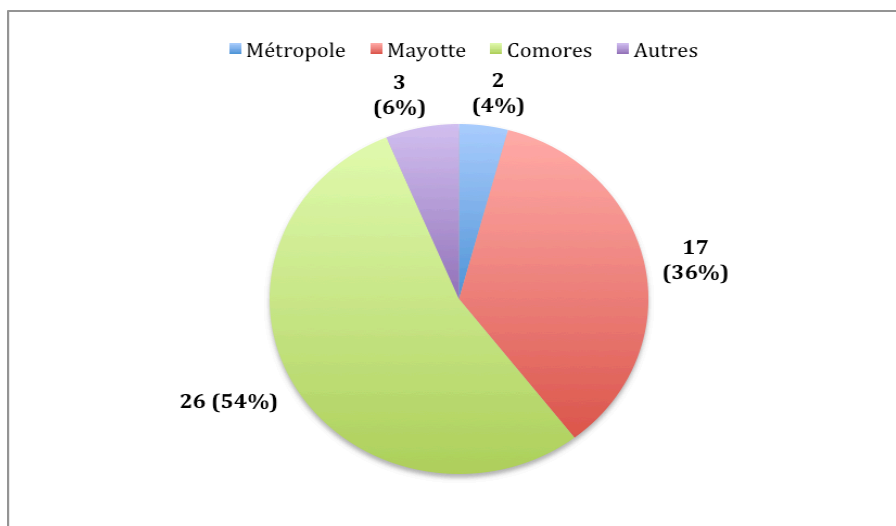
La figure 13 montre le nombre de cas en fonction de l'âge.



**Figure 11 : Nombre de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire par tranches d'âge (n=48)**

Trente deux patients (67%) avaient moins de 50 ans.

L'origine géographique des patients est présentée dans le diagramme de la figure 14.



**Figure 12 : Origine géographique des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (n=48)**

La majorité des patients (54%) était originaire des Comores dont 81% étaient arrivés récemment à Mayotte par *kwassa kwassa*. Tous présentaient comme seul facteur de risque de CHC une hépatite B dont 19 (73%) avaient une cirrhose : 18 (69%) avaient une hépatite B chronique et 8 (31%) une hépatite B guérie. L'âge moyen de ces patients était de 39,3 ans pour une médiane à 38,5 ans (extrêmes 15-82 ans).

Concernant les 17 patients d'origine mahoraise (36%), l'âge moyen était de 55,3 ans (extrêmes 33-78 ans). Seize d'entre eux avaient une sérologie hépatite B positive : 12 (70%) hépatites B chroniques et 4 (24%) hépatites B guéries. Trois d'entre eux étaient connus pour avoir une hépatite B chronique, deux étaient suivis, le troisième ne l'était pas. La seule patiente à présenter une sérologie évocatrice d'une protection vaccination était mahoraise. Il s'agit par ailleurs de la seule patiente pour laquelle aucune étiologie évidente au CHC n'était retrouvée : pas de signe de cirrhose, sérologies VHC négative, protection vaccinale contre le VHB, pas de consommation éthylique. La découverte du CHC était assez précoce chez 4 (24%) d'entre eux pour permettre l'instauration d'un traitement à visée curative.

Les 2 patients d'origine métropolitaine étaient tous les deux éthyliques chroniques, l'un d'eux était également porteur d'une hépatite C chronique.

Enfin, on comptait un patient d'origine malgache, un d'origine kirghize et un dernier d'origine guinéenne, tous trois étaient porteurs d'une hépatite B.



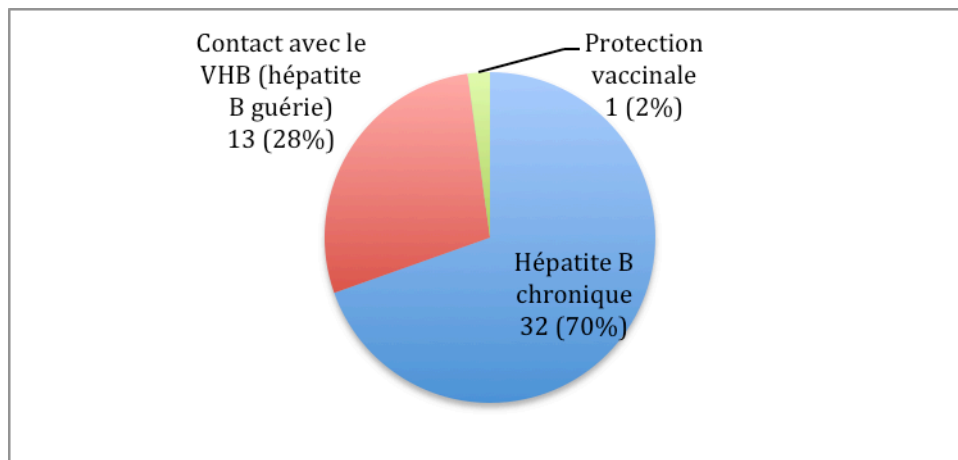
### 3. Facteurs de risque de CHC

#### a) Cirrhose

Vingt-huit patients (58%) présentaient des signes francs cliniques, biologiques et/ou radiologiques de cirrhose comme définis précédemment. Parmi ces patients cirrhotiques, 19 (68%) avaient une hépatite B chronique, 7 (25%) avaient un profil d'hépatite B guérie dont 1 alcoolique, 1 (4%) souffrait d'alcoolisme avec une hépatite C et le dernier (4%) avait une cirrhose alcoolique isolée.

#### b) Hépatite B

Le statut sérologique pour l'hépatite B était présent dans tous les dossiers. Une contamination par le VHB avec des anticorps anti-HBc positifs était retrouvée chez 45 patients (94%). L'âge moyen de cette population était de 47 ans (extrêmes 15-82 ans). Une seule patiente avait un profil sérologique évoquant une protection vaccinale contre l'hépatite B avec des antigènes HBs et des anticorps anti-HBc négatifs et des anticorps anti-HBs positifs. Elle était âgée de 48 ans au diagnostic et n'avait pas de signe de cirrhose. La **figure 15** expose les proportions des différents profils sérologiques positifs pour l'hépatite B dans notre population d'étude.



**Figure 13 : Profils sérologiques des patients ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite B (n=46)**

Trente-deux patients –soit 70% des patients ayant une sérologie positive au VHB– avaient une hépatite B chronique (porteurs de l'antigène HBs). Dix-neuf (59%) d'entre eux avaient des signes francs de cirrhose et aucun n'était alcoolique ou porteur du VHC. Parmi les 32 patients, 18 étaient d'origine comorienne et 12 d'origine mahoraise. Les 2 autres étaient d'origine malgache et guinéenne respectivement. L'âge moyen était de 41 ans. Quatre étaient connus pour hépatite B chronique, dont un n'était pas suivi.

Parmi les treize patients (28%) ayant un profil d'hépatite B guérie, 7 (54%) étaient porteurs d'une cirrhose dont un alcoolique chronique. L'âge moyen du groupe au diagnostic était de 52 ans.

La survenue du CHC était donc plus précoce (41 ans *versus* 52 ans en moyenne) en cas d'hépatite B chronique qu'en cas d'hépatite B guérie pour un taux équivalent de cirrhose.

Les 2 patients d'origine métropolitaine étaient les seuls à avoir une sérologie VHB totalement négative.

La sérologie hépatite Delta n'a été retrouvée que dans deux dossiers. Elles étaient négatives.

### **c) Hépatite C**

Un seul patient était infecté par le VHC. Celui-ci était également alcoolique, présentait des signes de cirrhose et était d'origine métropolitaine. La sérologie VHC n'a pas été retrouvée chez 3 patients.

### **d) Ethylisme chronique**

Une consommation alcoolique était déclarée chez 3 patients (6%), tous cirrhotiques : les deux patients d'origine métropolitaine, dont un avait une hépatite C chronique, et un patient mahorais qui avait une sérologie d'hépatite B guérie.

## **4. Prise en charge des patients**

Neuf patients avaient bénéficié d'une évacuation sanitaire sur la Réunion à un moment de leur prise en charge dont 5 patients d'origine mahoraise. Une anatomopathologie était disponible pour 6 patients.

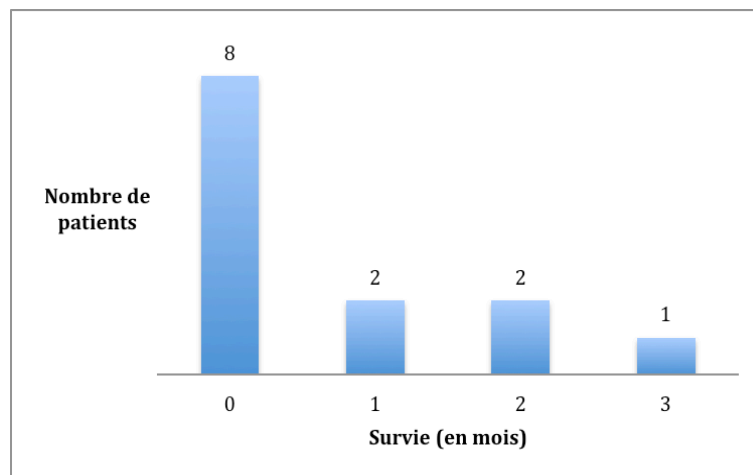
Seuls 5 patients (10%) avaient été diagnostiqués à un stade assez précoce de la maladie pour bénéficier d'un traitement curatif suite à une évacuation sanitaire. Quatre étaient mahorais, et le dernier d'origine comorienne mais vivait à Mayotte. Ils avaient tous bénéficié d'une intervention chirurgicale : quatre résections chirurgicales et une transplantation hépatique. Parmi eux, 2 patients étaient toujours en vie à la fin de l'étude dont le patient transplanté.

Chez les 43 autres patients (90%), la maladie avait été découverte à un stade localement avancé et/ou métastatique et/ou avec une thrombose portale ne permettant pas d'entreprendre un traitement curatif. Le Sorafenib était prescrit chez 7 patients.

## 5. Devenir des patients

Le devenir des patients a pu être défini pour 31 patients.

La survenue du décès était déclarée chez 15 patients (31%), en moyenne 6,4 mois après le diagnostic pour une médiane à 0 mois (extrêmes 0 et 71,8 mois). Le décès est survenu dans le mois suivant le diagnostic pour 8 d'entre eux (53%), le plus souvent durant l'hospitalisation, et dans les 3 mois pour 13 patients (87%) (figure 16). Les 2 patients qui avaient eu la survie la plus longue correspondaient à des rechutes en contexte de rupture de suivi dans les suites d'un traitement curatif, hépatectomie partielle première pour l'un et chimio-embolisation suivie d'une hépatectomie partielle pour l'autre.



**Figure 14 : Nombre de patients décédés d'un carcinome hépatocellulaire au cours des 3 premiers mois après le diagnostic (n=13)**

Pour 14 patients, le dernier passage au CHM avant un décès proche prévisible (patient considéré en fin de vie) était relevé 4,2 mois en moyenne et 1 mois en médiane après le diagnostic (extrêmes 0 et 22). Le patient avec une survie à 22 mois avait été diagnostiqué à un stade localement avancé et avait bénéficié de soins de support.

Deux patients étaient toujours en vie lors de l'étude et bénéficiaient toujours d'un suivi régulier au CHM avec une survie respective de 10 et 7 ans. Il s'agit de patients ayant bénéficié d'un traitement curatif sur terrain de cirrhose et d'hépatite B chronique par hépatectomie partielle pour l'un et par transplantation hépatique pour le second.

Concernant les 17 patients restants, ils étaient perdus de vue suite à leur prise en charge initiale : aucun nouvel événement médical n'a pu être retrouvé dans DxCare®.

## V. DISCUSSION

Notre étude met en évidence que le profil épidémiologique des CHC à Mayotte est celui d'un pays en voie de développement. En effet, la quasi-totalité des cas (n=45 soit 94%) étaient en rapport avec une hépatite B. Ils survenaient préférentiellement chez des hommes (sexe ratio 5/1) et jeunes (43 ans en médiane). La majorité de patients étaient originaires des Comores (n=26 soit 54%) et de Mayotte (n=17 soit 36%). Le diagnostic de CHC était le plus souvent tardif, au stade de complications, ne permettant qu'un traitement palliatif.

### 1. Caractéristiques socio-démographiques

L'atteinte masculine prédominante dans les CHC est connue (ratio homme-femme de 2/1 à 4/1) mais mal comprise. Les hommes seraient plus fréquemment exposés aux facteurs de risque de CHC que les femmes (infection aux hépatites virales, consommation alcoolique, tabagisme, stockages de fer accru). L'imprégnation en hormones androïdes jouerait également un rôle dans l'oncogenèse du CHC chez les hommes (8,18).

Les facteurs influençant l'âge du pic d'incidence du CHC sont également mal compris mais l'âge moyen de survenue du CHC est généralement plus précoce dans les pays en voie de développement notamment en Afrique sub-saharienne et en Asie (sauf Japon) que dans les pays industrialisés. La prédominance, dans ces pays, de CHC liés à l'hépatite B de transmission materno-fœtale explique en partie cette survenue précoce (8,18).

La majorité des patients (n=26 soit 54%) était originaire des Comores dont 81% (n=21) étaient arrivés récemment à Mayotte pour se faire soigner. Les cancers seraient la 3<sup>e</sup> cause de migration pour raison de santé selon la thèse de M. Gaussein sur la migration sanitaire vers Mayotte (12).

### 2. Un diagnostic tardif de mauvais pronostic

Le CHC est une pathologie grave avec un pronostic péjoratif dans 90% des cas (7,8). La découverte du CHC dans notre étude s'est fait à un stade tardif dans 90% des cas (n=43), ne permettant pas de prise en charge curative de la maladie, comme cela est souvent le cas dans les pays en voie de développement (19). Ce long délai diagnostique s'explique en partie par le fait que le CHC est longtemps asymptomatique et que le seul moyen d'un diagnostic précoce est de dépister les personnes à risque de CHC (cirrhotique, porteurs d'hépatite virale chronique) (6,8). Il semblerait que la quasi-totalité des patients soit décédés (2 patients en vie étaient toujours suivis au CHM en fin d'étude). Le décès était

survenu rapidement - dans les quelques mois suivant le diagnostic - pour la plupart d'entre eux, qu'un traitement palliatif ait été entrepris ou pas.

La gravité et le diagnostic tardif de la maladie imposent d'améliorer les mesures préventives du CHC.

### **3. Des cas de CHC liés au VHB**

La quasi-totalité (n= 46 soit 96% en comptant la patiente ayant un profil de « protection vaccinale ») des cas de CHC recensés dans notre étude sur une période de 10 ans étaient en rapport avec une infection au VHB. Le VHB a un pouvoir pro-oncogène à la fois direct, action du virus sur les hépatocytes, et indirect *via* l'inflammation chronique liée à l'hépatite chronique et la cirrhose (20).

Soixante-sept pourcent (n=32) des cas recensés concernaient une hépatite B chronique, avec ou sans cirrhose patente. Le risque de développer une tumeur chez un patient porteur du VHB est 100 fois plus élevé que chez le non-porteur. L'incidence du CHC chez ces patients augmente avec la charge virale et la durée de l'infection, ce qui suggère un risque cumulé de dommages pro-oncogéniques à long terme (21).

Les patients ayant un profil sérologique d'hépatite B dite « guérie » retrouvé dans 27% (n=13) des cas sont certainement des hépatites B « occultes ». L'hépatite B occulte correspond à la présence d'ADN du VHB dans le sérum et/ou dans le foie d'un patient alors que l'antigène HBs est indétectable par les tests sérologiques habituels. Les mécanismes physiopathologiques de ces infections sont incomplètement compris (persistance de l'ADN viral dans les hépatocytes) mais le rôle pro-oncogène du VHB dans ces situations est reconnu et indiscutable, étant associées à un risque élevé de CHC (15,16).

La patiente ayant un profil sérologique de protection vaccinale sans autre cause identifiée pouvait également correspondre à une hépatite B occulte, 10 à 60% des CHC de cause inconnue étant des cas d'hépatites B occultes (22).

### **4. Persistance de circulation du VHB à Mayotte et aux Comores**

La place majeure de l'hépatite B dans les cas de CHC à Mayotte est liée à l'importance de sa prévalence dans le département et dans la région. Il existe peu de données concernant la prévalence du portage de l'Ag HBs en population générale à Mayotte. Une première évaluation réalisée en 1989, après l'introduction du test de dépistage de l'AgHBs observait une prévalence de l'Ag HBs dans les dons de sang comprise entre 9,5 et 12,2 %, ce qui plaçait Mayotte en zone d'endémie élevée pour le VHB (2). À titre comparatif, ce taux était de 3,72 % en métropole en 1993 (23). Actuellement, Mayotte

semble se trouver en zone d'endémie virale B « intermédiaire » avec une prévalence de portage de l'Ag HBs de 2 à 7% (2).

Le **tableau IV** montre les données des études de prévalence réalisées sur le territoire mahorais.

**Tableau IV : Prévalence de l'antigénémie Ag HBs à Mayotte**

Population d'étude	Effectif total	Prévalence de l'Ag HBs (%)	Années	Sources
Femmes enceintes	671	3,4	2009	(24)
Centre de dépistage anonyme et gratuit	3 333	4,4	2011-2012	(25)
	4 676	2,3	2013-2015	(4)
Population générale		3,4	2013	(26)
Adultes hospitalisés en service de médecine au CHM	697	4,3	2014-2015	(27)

Ag HBs Antigène HBs, CHM Centre hospitalier de Mayotte

L'enquête LaboHep réalisée en 2013 en population générale sur les données de l'Ag HBs dans les laboratoires d'analyses biomédicales à l'échelle nationale, avec un recrutement de 100% des laboratoires à Mayotte, retrouvait un taux de positivité à 3,4% versus 0,8% pour la Métropole. Il s'agissait du taux le plus élevé de tous les départements avec 242 tests positifs pour 100 000 habitants, loin devant l'île de France (133 / 100 000) et la Guyane (101 / 100 000) (26). Dans l'étude sur le dépistage des IST dans une population d'adultes hospitalisés en service de médecine au CHM en 2014-2015, le taux de positivité de l'Ag HBs était de 4,3% (n=30) avec la moitié des porteurs nés à l'étranger (n=16) (27).

Aux Comores, les chiffres exacts de la prévalence de l'hépatite B sont peu connus, mais quelques travaux effectués par les états voisins de l'Océan indien (Madagascar, Ile de la Réunion, Ile Maurice) et en France suggèrent que les Comores seraient comme Madagascar, un pays à haut niveau de prévalence de l'infection à VHB (2,3).

La persistance de circulation du VHB à Mayotte malgré la vaccination généralisée est donc probablement liée à la forte immigration en provenance des Comores où la prévalence reste élevée.

## 5. Activité de dépistage de l'hépatite B à Mayotte

Sur la période 2013-2015, l'activité de dépistage de l'Ag HBs à Mayotte par l'assurance Maladie était la plus basse de tous les départements français avec 17 tests réalisés pour

1 000 habitants versus 43 / 1 000 en Métropole en 2015. Par contre, selon l'enquête LaboHep, le nombre de sérologies de dépistage des Ag HBs par habitant 72 / 1 000 se situait au dessus du niveau de la France métropolitaine (57 / 1000).

L'activité en centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) a été estimée à 5,4 / 1 000 habitants à Mayotte en 2014 pour une activité nationale estimée à 3,6 / 1 000 habitants (4).

Il n'y pas de données sur le dépistage des femmes enceintes à Mayotte. Elles sont pourtant particulièrement nombreuses étant donné la démographie et la forte natalité dans le département (11), et surtout leur rôle est majeur dans la transmission de la maladie qui est essentiellement materno-foetale.

Il est donc difficile d'évaluer avec précision l'activité de dépistage de l'AgHBs à Mayotte, mais on peut supposer qu'elle est largement insuffisante étant donné le contexte épidémiologique.

## **6. Suivi des patients atteints d'hépatite B chronique et de cirrhose à Mayotte**

Le suivi et le traitement des patients atteints de cirrhose et d'hépatite B chronique (suppression virale prolongée) permet de réduire le risque de survenue d'un CHC (8,20,21). La mention « hépatite B chronique connue » était relevée dans seulement 4 dossiers, dont 3 patients suivis pour cela. La non mention de suivi dans le dossier ne correspond pas forcément à l'absence effective de suivi chez tous nos patients. L'hypothèse d'un manque de suivi des patients ayant une hépatite B chronique n'est cependant pas à exclure.

Il n'existe pas de données concernant la prise en charge de l'hépatite B à Mayotte. Jusqu'en 2013 cependant, les prises en charge spécialisées d'hépatogastro-entérologie n'étaient assurées que de façons intermittentes *via* des « missions » régulières par des médecins de La Réunion. En 2017, 2 hépatogastro-entérologues travaillent à temps plein au CHM. Une présence médicale à long terme de ces spécialistes devrait permettre d'améliorer la prise en charge des cirrhotiques et des porteurs d'hépatite B chronique et ainsi celle des CHC pour les patients vivant à Mayotte.

## **7. La couverture vaccinale de l'hépatite B**

La vaccination universelle contre l'hépatite B représente la stratégie la plus efficace pour lutter contre l'hépatite B et ses graves complications, dont la cirrhose et le CHC. L'instauration de la vaccination universelle des nouveau-nés à Taiwan en 1984 a en effet

fait chuter le taux de portage de l'Ag HBs de 10,6% à moins de 1% en 10 ans chez les enfants de 6 ans ainsi que l'incidence du CHC (20).

L'Organisation mondiale de la santé préconise une couverture vaccinale (CV) de 3 doses à 90% en vue de l'élimination de l'hépatite B (19).

À Mayotte, la vaccination systématique contre le VHB chez le nouveau-né a été introduite en 1993 et a permis de réduire la prévalence de l'hépatite B pour les moins de 23 ans autochtones (4). Devant la prévalence importante du portage de l'AgHBs chez les femmes enceintes, le schéma de vaccination avec une première injection à la naissance a été mis en place en 1999 (4). Une enquête effectuée par la Cire Océan Indien en 2010 (28) a montré une très bonne couverture vaccinale pour l'hépatite B entre 2 et 4 ans. Celle-ci diminue ensuite avec l'âge, les objectifs n'étant pas atteints à l'adolescence comme le montre le **tableau V**.

**Tableau V : Taux de couverture vaccinale pour le virus de l'hépatite B à Mayotte en 2010 (28)**

Âge	24-59 mois	7-10 ans	14-15 ans
Taux de vaccination pour le virus de l'hépatite B	95%	91%	75%

En 2010, la couverture vaccinale des femmes enceinte était insuffisante à 42,6% (28).

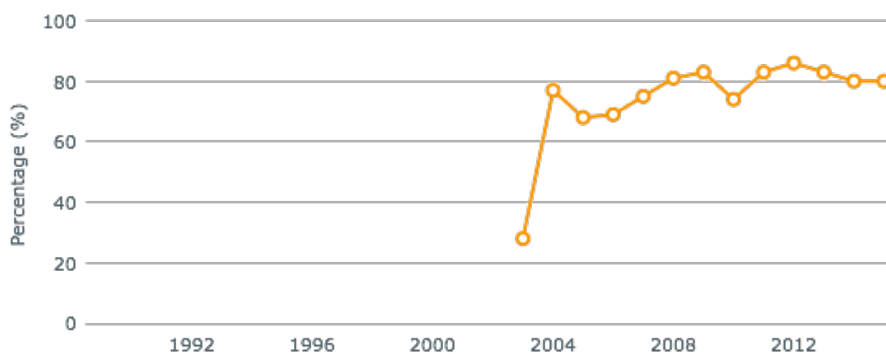
Concernant la prise en charge des enfants nés de mères Ag HBs positif à Mayotte, une étude menée de 1994 à 2007 a montré que 83% des nourrissons en question avaient reçu une sérovaccination complète. Cette séro-vaccination semble donc être bien réalisées à Mayotte et permet de prévenir de la transmission mère-enfant (29).

La couverture vaccinale à Mayotte pour le VHB est donc plutôt bonne dans la petite enfance mais il est nécessaire de renforcer la vaccination des adolescents et des femmes enceintes.

Aux Comores, jusqu'en 1990, le taux de couverture vaccinale des maladies cibles du Programme élargi de vaccination (PEV) était parmi les plus élevés d'Afrique. Depuis 1991, avec le départ de certains partenaires, les chiffres ont chuté avec un plancher de 40% de couverture nationale pour le DTC3 en 1994 par exemple.

Il existe peu de données sur la couverture vaccinale de l'hépatite B aux Comores. D'après l'OMS, le taux moyen de couverture vaccinale de l'hépatite B est de 80% pour la 3<sup>e</sup> dose de vaccin depuis 2004 (30), comme l'illustrent la **figure 17** et le **tableau VI**.





**Figure 15 : Évolution de la couverture vaccinale pour la 3<sup>e</sup> dose de vaccin pour l'hépatite B selon l'OMS (30)**

**Tableau VI : Couverture vaccinale pour le VHB aux Comores de 2003 à 2006 (31)**

Couverture vaccinale /Année	2003	2004	2005	2006
<b>1<sup>ère</sup> dose vaccin VHB</b>	82%	86 %	76%	78 %
<b>3<sup>e</sup> dose vaccin VHB</b>	80%	81%	68%	69%

Le taux de couverture vaccinale de l'hépatite B semble donc correct aux Comores mais insuffisant, d'autant que la circulation du virus semble toujours importante (2,3).

L'application du PEV aux Comores est limitée tant sur le plan institutionnel que sur le terrain avec un vrai manque de ressources humaines et matérielles. Le principal défi à l'amélioration de l'application du PEV et de fait de l'amélioration de la santé de la population comorienne est le financement des services. Celui-ci est fortement dépendant de l'aide extérieure (31).

## **8. Limites et forces de l'étude**

Il s'agit de la première étude concernant l'épidémiologie des CHC réalisée à Mayotte. L'objectif principal était d'en déterminer les causes afin d'en améliorer la prévention. Ces résultats mettent en évidence les lacunes en termes de prévention de l'hépatite B dans le département et dans les îles voisines.

Les principales limites de ce travail sont liées aux nombreuses données manquantes en rapport avec l'informatisation progressive des différents services et surtout l'intégration progressive des dossiers patients dans le logiciel DxCare® qui a été notre principale source de données. Cela concernait surtout les dossiers de 2007 à 2013. On observait d'ailleurs en 2016 un pic de 13 patients nouvellement diagnostiqués, cela correspondant certainement à un meilleur codage du CHC dans l'établissement.

Le recueil aurait pu être plus exhaustif en cherchant à inclure d'autres codages CIM 10, par exemple « tumeur du foie ». Une étude plus approfondie sur les CHC auraient pu être réalisées à partir des cas de CHC survenus à partir de 2014 où les dossiers médicaux de tous les services concernés ont été intégrés dans DxCare®.

Le CHC semble être une pathologie particulièrement fréquente à Mayotte avec 4,8 cas par an en moyenne. L'extrapolation de notre effectif à la prévalence du CHC à Mayotte n'est cependant pas envisageable et ne faisait pas partie de notre objectif. Notre effectif de population a d'ailleurs certainement été sous-estimée pour plusieurs raisons : possibilité de patients porteurs de CHC non codés en tant que tel et critères diagnostics insuffisants pour intégrer les patients dans l'étude en rapport avec les données manquantes notamment. L'ajout du critère diagnostic « taux d'AFP>400ng/ml » en plus d'un tableau radio-clinique évocateur de CHC a permis de conforter de nombreux diagnostics (n=35) avec une bonne spécificité (14-17). Il est ainsi possible que les cancers avancés aient été sélectionnés, le taux d'AFP se majorant avec le stade tumoral, ce qui était le cas de la plupart de nos patients.

Un biais d'interprétation existe, certaines données recueillies se basant uniquement sur les observations médicales et par la lecture des dossiers souvent incomplets. C'était le cas pour poser le diagnostic de cirrhose qui se base sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques sans histologie disponible.

Certains facteurs de risque de CHC et de cirrhose n'ont pas pu être intégrés dans notre recueil en raison du manque de données. Il s'agit notamment des facteurs liés à la stéatohépatite non alcoolique (surpoids, diabète de type 2 et dyslipidémie) ou de l'exposition à l'aflatoxine.

## **9. Perspectives**

Nos résultats objectivent des diagnostics tardifs, au stade de complications hépatiques telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La prévention du CHC à Mayotte correspond à la lutte contre l'hépatite B. Etant donnée la prévalence importante de l'hépatite B à Mayotte, il est nécessaire de réduire sa transmission dans la population.

Le dépistage systématique de l'hépatite B doit être généralisé à Mayotte afin de mettre en place les mesures de prévention. Le dépistage systématique des patients hospitalisés en service de médecine a été mis en place depuis 2014 dans le cadre d'une étude (27). Il

est nécessaire de continuer à cibler les femmes enceintes et les nouveau-nés qui sont au cœur de la transmission du VHB à Mayotte (32).

Un dépistage systématique des personnes consultant en dispensaire sur une période donnée pourrait être proposé, suivi d'un ciblage des nouveaux arrivants sur le territoire. Le CDAG pourrait également s'étendre aux dispensaires de façon fixe avec création de locaux et de personnels dédiés, ou bien multiplier les actions mobiles. Cela permettrait de connaître le statut sérologique des patients afin de les vacciner le cas échéant ou de prendre en charge précoce la maladie et ses complications afin d'en réduire la morbi-mortalité.

La politique de vaccination contre le VHB, à savoir la vaccination systématique des nourrissons dès la naissance, doit être poursuivie, et pourrait même être elle aussi élargie à l'ensemble des personnes séronégatives pour le VHB (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc négatifs) en insistant sur les femmes en âge de procréer, étant donné le contexte épidémiologique.

Des politiques de prévention doivent être entreprises sur l'île pour sensibiliser la population. Il faut également sensibiliser l'ensemble des médecins exerçant à Mayotte, notamment les nouveaux arrivants, *via* une courte « formation » en insistant sur toutes les pathologies endémiques à Mayotte. L'application de la future loi sur l'obligation vaccinale chez tous les enfants de moins de 2 ans en 2018 en France (33) devrait avoir un impact favorable sur la couverture vaccinale.

Les démarches de prévention et de sensibilisation doivent être appliquées et améliorées à Mayotte mais également aux Comores qui est une zone de forte endémicité de l'hépatite B. Cela pourrait passer par la mise en place d'organisation non gouvernementale (ONG), d'associations pour le dépistage de la maladie ou d'un partenariat avec le CHM par exemples.

## CONCLUSION

Le CHC est une pathologie fréquente à Mayotte et surtout grave avec une mortalité quasi-constante. Pourtant, étant quasi-exclusivement liée à l'infection au VHB, elle est évitable par la vaccination. La prévention du CHC et celle de l'hépatite B sont donc confondues à Mayotte.

La persistance de la circulation du VHB à Mayotte est liée à une couverture vaccinale insuffisante chez les adolescents et les femmes enceinte sur le territoire qui doit être renforcée. Par ailleurs, elle est certainement favorisée par l'existence d'une immigration importante depuis les Comores où le PEV est difficile à appliquer principalement par manque de moyens. La lutte contre l'hépatite B à Mayotte est donc indissociable de l'amélioration de la situation sanitaire aux Comores notamment à Anjouan.

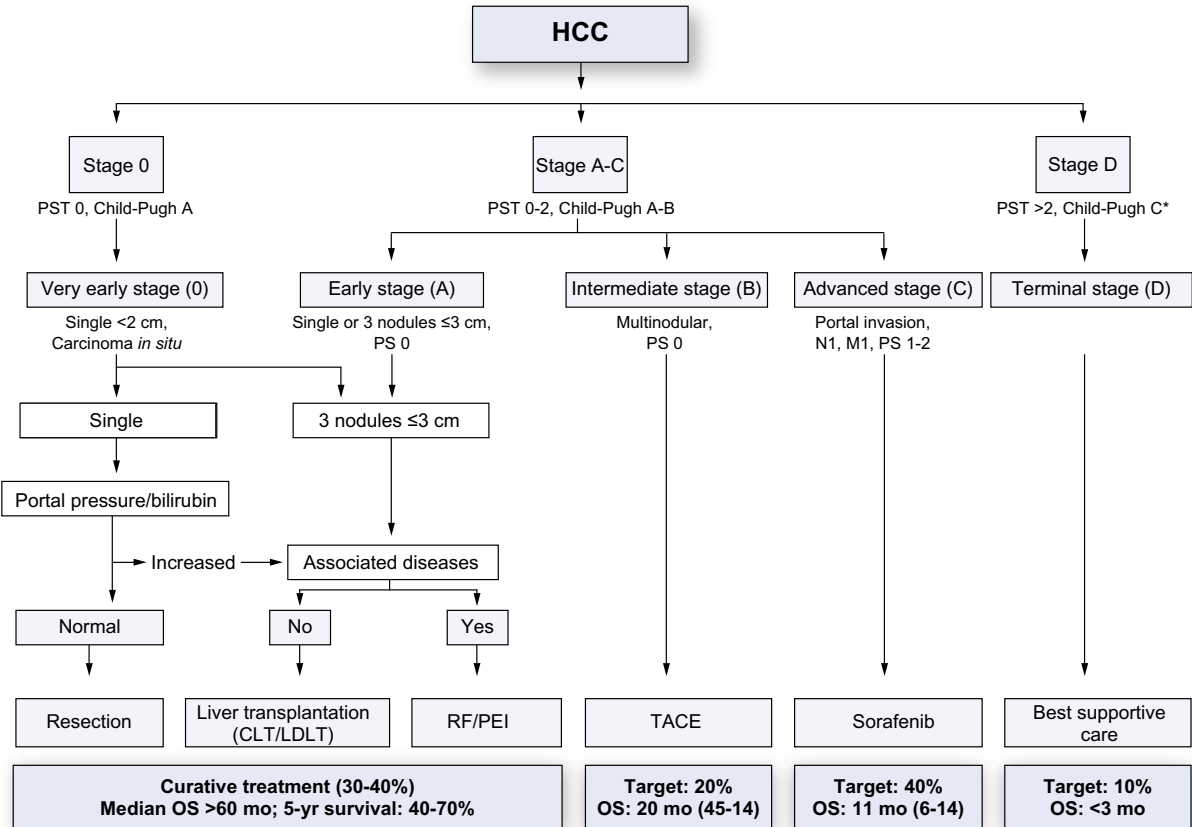
## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Trinchet J-C. Hepatocellular carcinoma in 2014: Current situation and future prospects. *Diagn Interv Imaging*. 1 juill 2014;95(7):705-8.
2. Roblin X, Gaüzère BA, Paganin F. Prévalence de l'antigène HBs dans les îles de l'Océan Indien. *Bull Soc Pathol Exot*. 1998;91:44.
3. Infection par le virus de l'hépatite B : un problème de santé publique à Madagascar (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/242754416\\_Infection\\_par\\_le\\_virus\\_de\\_l'hepatite\\_B\\_un\\_probleme\\_de\\_sante\\_publique\\_a\\_Madagascar](https://www.researchgate.net/publication/242754416_Infection_par_le_virus_de_l'hepatite_B_un_probleme_de_sante_publique_a_Madagascar)
4. Cire Ocean Indien, Santé Publique France. Bulletin de veille sanitaire - Surveillance des hépatites B et C Réunion et Mayotte. 2017.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 6 déc 2003;362(9399):1907-17.
6. Trinchet J-C. Conseil de pratique - Diagnostic du carcinome hépatocellulaire [Internet]. Société Française de gastroentérologie, AFEF société française d'hépatologie; 2016. Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/2016\\_chc\\_avec\\_figure\\_integree.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/2016_chc_avec_figure_integree.pdf)
7. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. Carcinome hépatocellulaire. juin 2015; Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/30-7-2015\\_tncd\\_chc.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/30-7-2015_tncd_chc.pdf)
8. Liver EA for the S of the, Cancer EO for R and T of. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1 avr 2012;56(4):908-43.
9. Schütte K, Balbisi F, Malfertheiner P. Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors*. sept 2016;3(1):37-43.
10. EASL - Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cité 2 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-hepatocellular-carcinoma-easl-eortc-clinical-practice-guidelines/report/3>
11. ARS Océan Indien, Plateforme d'Information des Etudes en Santé P, Observatoire régional de la santé océan Indien. Situation sanitaire Réunion et Mayotte. 2017.
12. Goussein M. Étude descriptive aux Urgences du Centre Hospitalier de Mayotte d'une population migrant pour raison de santé. 2014.
13. Statistiques Comores [Internet]. UNICEF. [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: [https://www.unicef.org/french/infobycountry/comoros\\_statistics.html](https://www.unicef.org/french/infobycountry/comoros_statistics.html)
14. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate. [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/309120416\\_Alpha-foetoprotein\\_AFP\\_A\\_multi-purpose\\_marker\\_in\\_hepatocellular\\_carcinoma](https://www.researchgate.net/publication/309120416_Alpha-foetoprotein_AFP_A_multi-purpose_marker_in_hepatocellular_carcinoma)
15. Song P-P, Xia J-F, Inagaki Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N, et al. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 7 janv 2016;22(1):262-74.
16. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, Siu DYW, Chan MHM, Lau WY, et al. Performance of serum  $\alpha$ -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB*. avr 2014;16(4):366-72.

17. Amit S, Jorge A. M. Screening for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. mars 2008;4(3):201-8.
18. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 févr 2005;19(1):3-23.
19. OMS | Hépatite B [Internet]. WHO. [cité 20 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>
20. Niu B, Hann H-W. Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Carcinogenesis, Prevention, and Treatment. In: Abdeldayem HM, éditeur. *Updates in Liver Cancer* [Internet]. InTech; 2017 [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/updates-in-liver-cancer/hepatitis-b-virus-related-hepatocellular-carcinoma-carcinogenesis-prevention-and-treatment>
21. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 31 mars 2012;379(9822):1245-55.
22. Vallet-Pichard A, Pol S. L'hépatite B occulte. *Virologie*. 1 juin 2008;12(2):87-94.
23. Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farthouat L, Petinelli M, Hebert J-C, Santiago J. Vaccination de l'enfant contre l'hépatite B à Mayotte, île française des Comores. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2007;14(9):1132-6.
24. Saindou M, Bénet T, Troalen D, Abaine A, Voirin N, Giard M, et al. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B virus, and syphilis among pregnant women in Mayotte, Indian Ocean, 2008-2009. *Int J Gynecol Obstet*. oct 2012;119(1):61-5.
25. Institut de veille sanitaire (France), Département des maladies infectieuses. Indicateurs régionaux de dépistage et de prévalence des hépatites B et C: France 2010-2012. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2014.
26. Pioche C, Léon L, Larsen C, Lot F, Pillonel J, Brouard C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2013, enquête LaboHep - InVS. 2015 [cité 6 juill 2017]; Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/26-27/pdf/2015\\_26-27\\_1.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/26-27/pdf/2015_26-27_1.pdf)
27. Michaud C, Vernier M, Ahmad D, Diallo A, Millot P, Olivier S, et al. HEP-03 - Évaluation du dépistage systématique du VIH, des hépatites B, C et de la syphilis dans un service de médecine ultramarin de juillet 2014 à juin 2015. *Médecine Mal Infect*. juin 2016;46(4, Supplement 1):51.
28. Enquête de couverture vaccinale à Mayotte (France) en 2010.
29. Chakvetadze C, Roussin C, Roux J, Mallet V, Petinelli ME, Pol S. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine*. 5 avr 2011;29(16):2846-9.
30. WHO | Hepatitis B 3rd dose (HepB3) immunization coverage [Internet]. WHO. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/gho/immunization/hepatitis/en/>
31. Direction nationale de la santé. Coordination nationale du programme élargie de vaccination - Plan pluriannuel complet (2007-2011) [Internet]. 2008. Disponible sur: [http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/country\\_docs/Comoros/comoros\\_cmypp\\_2007-2011.pdf](http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/country_docs/Comoros/comoros_cmypp_2007-2011.pdf)
32. HCSP. Vaccination contre l'hépatite B des femmes enceintes à Mayotte - Recommandations [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juin [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=365>
33. Calendrier des vaccinations [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F724>

## VII. ANNEXES

### Annexe 1 : Classification pronostic de la *Barcelona clinic liver cancer* pour le traitement du CHC (8)



## CHARTRE DE CONFIDENTIALITE

Dans le cadre de leur activité dans la constitution de registres de santé nationaux, les personnels médicaux peuvent être amenés à recueillir des informations à caractère confidentiel concernant les patients, les proches, mais également les pratiques professionnelles. Ils seront également amenés à être informés de faits, informations et documents relatif à la vie et à l'organisation de l'Etablissement.

L'ENSEMBLE DE CES INFORMATIONS EST SOUMIS A UN STRICT DEVOIR DE CONFIDENTIALITE, LES DONNEES RELATIVES AU PATIENT, A SES PROCHES, SONT STRICTEMENT SOUMISES AU SECRET MEDICAL.

Ils s'engagent à prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations et notamment d'empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des personnes non autorisées. Aucune information recueillie dans le cadre de cette intervention ne pourra être utilisée sans avoir fait l'objet d'un accord formel du CHM.

### **Rappel du dispositif législatif et réglementaire**

Il est rappelé que toute personne doit respecter l'ensemble de la législation applicable, notamment dans le domaine de la confidentialité des données recueillies dans un établissement public :

- Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé
- Loi n°83-634 du 13 juillet 1983, article 26 sur le secret professionnel
- Loi n° 83.634 du 13 juillet 1983, article 26 sur la discrétion professionnelle
- la loi 78-17 du 6 juillet 1978 dite « Informatique et Liberté » ;
- la législation relative à la fraude informatique (article 323-1 à 323-7 du Code pénal);
- la législation relative à la propriété intellectuelle ;
- les législations sur l'audiovisuel et les télécommunications en ce qui concerne les grands principes applicables aux communications publiques et privées.
- Article 226-13 sur le secret professionnel
- Article 9 du code civil sur le droit à l'image
- loi du 11 mars 1957 et la loi du 3 juillet 1985, codifiées dans le code de la propriété intellectuelle
- Code de déontologie médicale

### **Modalité de clause de confidentialité liée à une étude**

Dans le cadre de son étude, le personnel médical s'engage à respecter le **cadre méthodologique de l'étude qu'il fournira au CHM** :

- Une demande préalable pour accord doit être adressée au Directeur du *Centre Hospitalier de Mayotte* avant le début de l'étude. Cette demande devra, notamment, relater les objectifs et le cadre de cette étude signée du promoteur de l'étude.
- L'enquête ne pourra pas débuter sans l'avis favorable de la Direction du CHM.
- Le déroulement de l'étude est soumis à l'acceptation et la signature de la présente charte par les parties concernées à savoir :
  - La Direction du *Centre Hospitalier de Mayotte*
  - Le promoteur de l'étude
  - L'investigateur ou intervenant médical
- Le déroulement de l'enquête se fera sous contrôle du médecin DIM du CHM ou d'une personne responsable qu'il désignera.



- L'intervenant médical s'engage à anonymiser toutes les données auxquelles il a accès et en particulier à ne pas constituer une base de données nominatives.
- Les dossiers seront consultés au DIM du CHM avec un planning défini à l'avance. Ces dossiers ne peuvent en aucun cas sortir de l'enceinte du service DIM.
- L'intervenant médical s'engage à ne prendre aucune photographie du dossier et son contenu.

**L'intervenant médical ne respectant pas les règles et obligations définies dans cette charte se verra interdire immédiatement l'accès à toutes autres données du CHM.**

Je soussigné(e),

Nom : .....

Prénoms : .....

Qualité / Fonction : .....

- déclare avoir pris connaissance de la présente charte de confidentialité et m'engage à la respecter.
- déclare sur l'honneur ne pas avoir de conflit d'intérêt avec aucune société en lien avec l'étude

**Recopier la mention « Lu et approuvé »**

**L'intervenant médical**

A ....., le .....

Signature :

Je soussigné(e),

Nom : .....

Prénoms : .....

Qualité / Fonction : .....

- déclare avoir pris connaissance de la présente charte de confidentialité et m'engage à la respecter.
- déclare sur l'honneur ne pas avoir de conflit d'intérêt avec aucune société en lien avec l'étude

**Recopier la mention « Lu et approuvé »**

**Le promoteur de l'étude**

A ....., le .....

Signature :

-----  
**Visa du Directeur du Centre Hospitalier de Mayotte ou son représentant**