

Etiologie des hépatocarcinomes à Madagascar : Résultats d'une étude menée à Antananarivo d'Octobre 1995 à Octobre 1996

Zeller HG¹, Rakotonirina J², Morel B³, Pécarrère JL¹, Lapprand M²

RESUME : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur du foie la plus fréquente dont l'incidence et l'étiologie varient selon les zones géographiques. Il se développe habituellement sur cirrhose alcoolique dans les pays occidentaux mais dans les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est, il survient volontiers sur une cirrhose post-hépatitique B ou C. Le passage de l'hépatite chronique B ou C directement vers le cancer en sautant le stade de cirrhose est rare mais possible. La fréquence élevée de portage d'Ag HBs (20,5%) et d'Ag HBe (6,9%) en population générale à Madagascar et l'absence de données sur les CHC nous a incités à étudier cette pathologie. Pendant une année (Octobre 1995 - Octobre 1996), nous avons pu étudier au Centre Hospitalier de Soavinandriana 22 cas de tumeurs hépatiques. Dans 19 cas, le diagnostic de CHC a été posé grâce à l'échographie abdominale, et à la détermination des taux sériques de l' α -fœtoprotéine. Dans 13 cas, des marqueurs d'atteinte par le virus de l'hépatite B ont été détectés. Le portage d'Ag HBs a été détecté dans 8 cas (42%), associé à l'Ag HBe dans 3 cas (16%), et le portage d'anticorps hépatite C dans 2 cas (11%). 6 cas de CHC post cirrhose alcoolique (31%) sont rapportés et, dans 3 cas, l'étiologie n'a pas pu être précisée. Le carcinome hépatocellulaire apparaît être le cancer du foie le plus fréquent à Madagascar se développant principalement sur cirrhose post-hépatitique B. Nous recommandons l'intégration de la vaccination hépatite B au sein du Programme Elargi de Vaccination dans le but de diminuer le pourcentage des porteurs chroniques du virus HB et l'apparition ultérieure de carcinome hépatocellulaire.

Mots-clés : Carcinome hépatocellulaire - Etiologie - Virus hépatite B - Virus hépatite C - MADAGASCAR.

ABSTRACT : "Hepatocellular carcinoma etiology in Antananarivo, Madagascar": Hepatocellular carcinoma (HCC) etiology and incidence in Madagascar are not well established. The work presented here is the first documented study on HCC in Madagascar. The study was undertaken at the Centre Hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo, from October 1995 to October 1996. Hepatocellular carcinoma was reported in 19 out of 22 patients with liver tumor included in the study. In 6 cases, patients developed post alcoholic cirrhosis HCC. Hepatitis B virus markers were detected in 48% of cases (13/19). The HBs Ag was detected in 42% of cases (8/19) in association with HBe Ag in 16% of cases (3/19), and hepatitis C virus antibodies in 11% of cases (2/18). In 3 cases, the etiology remained unknown.

Hepatocellular carcinoma appeared the most frequent liver cancer, mainly due to post-hepatitis B cirrhosis. The introduction of hepatitis B vaccine in EPI (Expanded Programm of Immunization) is recommended in order to reduce the percentage of hepatitis B virus carriers in the malagasy population and furthermore the incidence of HCC.

Key-words : Hepatocellular carcinoma - Etiology - Hepatitis B virus - Hepatitis C virus - MADAGASCAR.

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer primitif du foie développé à partir des hépatocytes. Il représente 80 à 90% des tumeurs malignes du foie [1, 2]. Macroscopiquement, une classification basée sur les critères suivants : présence d'une capsule, existence d'une cirrhose et envahissement de la veine porte, a permis de définir 4 formes de CHC : une forme infiltrante caractérisée par l'absence de limite nette entre le tissu néoplasique et le tissu environnant, une forme

expansive dans laquelle les zones néoplasiques, nettement définies par rapport au tissu environnant, ont un aspect nodulaire, une forme mixte et une forme diffuse [3]. A l'examen microscopique, le degré d'anomalies morphologiques des cellules malignes est varié. Parfois, les cellules malignes ressemblent à des hépatocytes normaux. Plus souvent, il existe des anomalies cellulaires majeures qui rendent difficile la reconnaissance de la nature hépatocytaire [4].

Le CHC est la tumeur du foie la plus fréquente, il représente la septième cause de cancer chez l'homme et la neuvième chez la femme, avec une

¹ Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar

² Service de Gastro-Entérologie, Centre Hospitalier de Soavinandriana - 101 Antananarivo - Madagascar

³ Service d'Imagerie médicale, Centre Hospitalier de Soavinandriana - 101 Antananarivo - Madagascar

estimation de 250 000 décès par an au niveau mondial [5, 6]. Une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est reconnue depuis de nombreuses années comme facteur étiologique majeur de la carcinogenèse hépatique. L'identification en 1988 du virus de l'hépatite C (VHC) et la mise en évidence de son rôle majeur dans les hépatites dites "non A - non B" ont très rapidement indiqué que le VHC devait également être considéré comme un facteur étiologique potentiel du cancer du foie [2]. D'autres facteurs favorisants décrits sont les carcinogènes chimiques, en particulier l'aflatoxine B1, les cirrhoses secondaires à une hémochromatose idiopathique ou le déficit héréditaire en tyrosine et en anti-trypsin [7].

L'incidence et l'étiologie des CHC varient selon les zones géographiques. L'incidence annuelle du CHC est évaluée à 1 million de cas. Curley SA *et al.* ont estimé à 1,25 millions le nombre de nouveaux cas pour l'année 1995 [8]. L'incidence est élevée en Afrique et en Asie du Sud-Est. A Taiwan où 90% des CHC sont associés aux marqueurs du VHB, une étude prospective basée sur une surveillance échographique et le dosage de l' α -fœtoprotéine [AFP] chez 432 patients atteints d'hépatopathie chronique B a montré que l'incidence annuelle de CHC est de 826 cas pour 100 000 habitants et de 2 768 cas pour 100 000 habitants chez les patients âgés de plus de 35 ans (cité par Liaw YF in [5]). En Amérique du Nord et Europe du Nord, l'incidence est faible, 5 cas pour 100 000 habitants [4].

En France, le CHC se développe habituellement sur cirrhose alcoolique dans 90% des cas [5]. Aux USA, une étude portant sur 804 patients présentant un CHC a montré l'absence de cirrhose dans 42,6% des cas [9]. Mais dans les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est, le CHC survient volontiers sur une cirrhose post-hépatitique B ou C. Le passage de l'hépatite chronique B ou C directement vers le cancer en sautant le stade de cirrhose est rare mais possible [1, 2]. Trois modes d'association entre CHC, VHB et VHC sont observés. En Chine et en Afrique Noire, le VHB constitue le facteur de risque majeur vis-à-vis du CHC, le VHC jouant un rôle plus faible. Au Japon, en Espagne et en Italie, le VHC est présent chez la moitié ou plus des patients porteurs de CHC, le VHB ne jouant un rôle que dans 25% des cas. Dans les pays avec une incidence de CHC plus faible, les 2 virus jouent un rôle moins important mais équivalent [1]. Le temps de latence entre l'infection primaire virale et l'apparition du CHC est en moyenne de 25-30 ans [2, 10].

L'hépatocarcinome est le résultat de 2 mécanismes oncogéniques viraux, un mécanisme indirect, la tumeur compliquant une cirrhose post-hépatitique B ou C, et un mécanisme direct avec intégration du génome viral dans les cellules hépatiques. Le risque de développer un cancer sur une cirrhose post-hépatitique B est généralement estimé autour de 20 à 30% avec un recul de 5 à 10 ans [2, 11]. En cas

d'hépatite C, une évolution vers la chronicité est constatée dans 50% des cas et la cirrhose se développe dans 32% des cas après 10 ans d'évolution dont un tiers progresse vers le CHC [12]. Certains génotypes du VHC tel que le 1b sembleraient plus propices à la formation de CHC sans le passage par la cirrhose [13].

A Madagascar, aucun travail à notre connaissance n'a abordé l'étude sur la relation entre CHC et les virus des hépatites B et C. Selon les statistiques du laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Institut Pasteur de Madagascar, le diagnostic de CHC ne représente que 1,7% des 14 210 tumeurs malignes observées de 1954 à 1990, échantillon non représentatif de la population malgache (Pécarrère JL, communication personnelle). Une étude randomisée de la prévalence de l'infection par les virus de l'hépatite B et C en population générale a été réalisée fin 1994 dans les provinces d'Antananarivo et de Toamasina représentant 45% de la population totale. La prévalence en antigène HBs était de 20,5%, celle d'Ag HBe de 6,9% et la prévalence en Ac HBc de 38,2% chez 921 personnes testées. Une différence significative de prévalence en Ag HBs était observée entre zones urbaines (5,3%) et zones rurales (26,0%). Les données observées suggèrent une contamination très précoce, périnatale ou dans la petite enfance [14]. Pour l'hépatite C, la prévalence globale était de 1,2% croissant proportionnellement avec l'âge. Une association significative avec des antécédents de transfusion sanguine était observée [15].

Pour le dépistage du CHC, l'échographie est l'examen essentiel avec une sensibilité de 90% [16]. Elle permet de dépister des tumeurs asymptomatiques et de petite taille inférieure à 2cm de diamètre, de détecter une éventuelle augmentation du volume du foie et de mettre en évidence les tumeurs [17]. Parmi les marqueurs sériques du CHC, une ascension progressive de l'AFP est observée. Si chez l'adulte, le taux normal d'AFP reste inférieur à 10 ng/ml, au cours du CHC, des taux supérieurs à 500 ng/ml sont pathognomoniques et retrouvés dans 75% des cas. Dans 15 à 20% des cas, l'AFP est comprise entre 10 à 500 ng/ml, dans 10% des cas elle est normale. Une augmentation de l'AFP peut être aussi observée au cours de la grossesse, d'une hépatite sévère, de certaines tumeurs digestives. La biopsie hépatique percutanée peut permettre de faire le diagnostic, surtout si elle est réalisée au niveau d'un nodule palpable ou d'une masse localisée par l'échographie.

L'évolution spontanée de la maladie est fatale et généralement rapide. La médiane de survie des malades ayant un CHC parvenu au stade symptomatique est de 2 à 4 mois, et la survie dépasse exceptionnellement 2 ans [17, 18]. La plupart des patients meurent d'une cachexie progressive, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hémorragie digestive.

MALADES ET METHODES

L'étude a été réalisée dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du Centre Hospitalier de Soavinandriana. 22 patients porteurs de tumeur hépatique ont été hospitalisés, entre Octobre 1995 et Octobre 1996, dont 4 en provenance du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. Les motifs d'hospitalisation sont de trois types, apparaissant de façon isolée ou non : douleur de l'hypochondre droit ou épigastrique, tuméfaction de l'hypochondre droit ou épigastrique, altération de l'état général. Tous les patients ont bénéficié de l'échographie abdominale. Un questionnaire détaillé a été rempli pour chaque patient. Une ponction biopsie du foie à l'aiguille fine sous contrôle échographique a été réalisée chez 9 malades. Un prélèvement hépatique a pu être réalisé également chez un patient ainsi qu'un prélèvement d'un ganglion épipléique chez un autre patient au cours d'une laparotomie.

Le dosage de l'AFP, marqueur tumoral sérique, a été effectué par technique Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) sur système Vidas™ (Bio-Mérieux, Marcy l'Etoile, France). Les marqueurs sériques des hépatites B et C suivants ont été recherchés : Ag HBs, Ac HBs par ELFA sur système Vidas™, Ag HBc, Ac HBc, Ac HBe, Ac HBe par technique Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Monolisa™, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes la Coquette, France) et Ac VHC par ELISA (Monolisa HCV™ et Desiscan HCV™, Sanofi Diagnostics Pasteur).

RESULTATS

Sur une année, nous avons observé 22 cas de tumeurs hépatiques dont 19 compatibles avec un CHC, 1 cas de cholangiocarcinome, 1 cas de cancer secondaire et 1 cas de polykystose hépatique. Parmi ces 19 patients, 11 sont originaires de la région d'Antananarivo, les autres en provenance d'Antsiranana : 3, de Manakara : 2, de Fandriana : 2 et de Mahajanga : 1. L'âge moyen était de 44 ans (2,5 à 73 ans), avec une prédominance masculine : 13 hommes pour 6 femmes (sex-ratio 2,2) (Tableau).

Les signes cliniques d'appel furent principalement une douleur de l'hypochondre droit (63% des cas), et/ou une altération de l'état général (47%). Dans 3 cas, le CHC a été révélé lors d'une complication : syndrome d'hypertension portale - syndrome douloureux abdominal aigu, et dans 1 cas, la tumeur fut de découverte fortuite lors d'une consultation médicale. L'examen clinique a détecté une hépatomégalie dans 95% des cas. Les signes

d'hypertension portale : ascite et/ou circulation collatérale et/ou splénomégalie et/ou varices oesophagiennes visualisées par la fibroscopie digestive haute, témoignant de la présence d'une cirrhose sous-jacente, ont été trouvés dans 84% des cas. Parmi les antécédents, 6 patients (5 hommes - 1 femme) sont éthyliques chroniques (32%) et 2 patientes ont une notion d'ictère dans l'enfance. A l'échographie, dans 12 cas (61%), le CHC correspondait à une tumeur unique sous forme d'une masse tissulaire hyperéchogène, dont 1 cas de tumeur apparaissant au sein d'une architecture cirrhotique. Dans 7 cas (37%), le CHC se présentait sous forme de multiples masses tissulaires.

Au niveau biologique, un taux d'AFP supérieur à 500 ng/ml (pathognomonique d'un CHC) était observé dans 13 cas (68%), dont 4 cas dépassant 1 000 000 ng/ml. 2 patients avaient un taux d'AFP compris entre 10 ng/ml et 500 ng/ml (Tableau).

Tableau : Cas de carcinomes hépatiques détectés d'Octobre 1995 à Octobre 1996 au Centre hospitalier de Soavinandriana : marqueurs d'infection hépatites B et C, dosage d' α -foetoprotéine (AFP), et résultats histologiques

Age	Sexe	AFP (ng/ml)	Ag HBs	Ac HBs	Ac HBc	Ag HBe	Ac HBe	Ac HCV	Ethylisme chronique	Histologie
38	M	15.240	+	NP*	+	-	+	-	+	NP*
42	M	971	+	-	+	+	NP*	-	-	HC†
13	F	2.956.300	+	NP*	-	-	-	-	-	NP*
60	M	401.800	-	NP*	NP*	NP*	NP*	+	+	NP*
36	F	60.400	-	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*	-	NP*
61	M	1.017.900	+	-	+	-	-	-	-	NP*
72	M	1	-	-	+	NP*	+	-	-	NP*
73	M	1	-	+	-	NP*	-	-	-	NP*
2,5	F	1.058.100	-	-	-	NP*	NP*	-	-	HC†
25	M	4.099.500	+	-	-	+	NP*	-	-	HC†
37	M	15	+	-	-	-	+	-	-	NP*
29	F	67	-	+	-	-	+	-	-	NP*
38	M	267.000	+	-	-	-	+	-	+	NP*
42	M	1	-	-	-	NP*	NP*	-	+	NC‡
42	F	26.533	-	-	-	NP*	NP*	-	+	NP*
62	F	48.424	-	-	+	NP*	-	-	-	HC†
43	M	3	+	-	+	+	-	-	-	HC†
52	M	>50.000	-	+	+	NP*	+	-	+	NC‡
70	M	14.000	-	+	-	NP*	NP*	+	-	HC†
35	F	2	+	-	-	-	+	-	+	a
60	F	4	-	-	-	NP*	NP*	-	-	b
48	F	111	-	-	-	NP*	NP*	-	-	c

* : non pratiqué
a : polykystose

† : hépatocarcinome
b : adénocarcinome

‡ : non confirmé
c : cholangiocarcinome

Parmi les marqueurs d'infection par VHB, l'Ag HBs a été recherché chez tous les patients. Il a été détecté chez 8 patients (42%), en association avec l'Ag HBe dans 3 cas et avec l'Ac HBe dans 3 cas. Au moins un marqueur d'infection par le VHB a été détecté dans 13 cas sur 17 (76%) pour lesquels plusieurs marqueurs ont été recherchés. Les Ac VHC ont été détectés dans 2 cas sur 18 (11%).

Au total, 8 patients ont présenté un CHC avec portage d'Ag HBs, dont 3 sont en même temps éthyliques chroniques. 2 cas de CHC lié au VHC sont rapportés dont 1 cas associé à un éthylisme

chronique. 2 cas de CHC se sont développés sur une cirrhose alcoolique.

Un marqueur d'atteinte antérieure par le VHB a été retrouvé chez 5 autres patients dont 1 avec présence d'Ac HBe. Enfin, 2 cas de CHC ont une origine indéterminée.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Le faible nombre de cas et l'absence de cas témoins ne nous a pas permis de faire une étude statistique valable, et les quelques pourcentages sont donnés à titre indicatif. La prédominance d'apparition de CHC chez l'homme habituellement décrite avec un sex-ratio de 4,0 est plus faible dans notre étude avec un sex-ratio de 2,2 [17]. L'hépatomégalie douloureuse, signe révélateur le plus fréquent des CHC cité dans la littérature, est retrouvée dans 17 cas (89%). Le syndrome d'hypertension portale et le souffle systolique à l'auscultation de la tumeur, rares mais très évocateurs, sont rapportés ici dans 2 cas. Les critères échographiques sont retrouvés chez tous les patients. Toutefois, les faux positifs peuvent exister [17]. Le rôle contributif de l'AFP a été retrouvé dans 9 cas avec des taux supérieurs à 50 000 ng/ml.

Comme ce qui a été observé dans de nombreux pays d'Afrique, plus particulièrement au Sénégal et au Cameroun, les marqueurs du VHB sont présents dans la majorité des cas de CHC [19, 20, 21]. Parmi nos 19 patients, 13 sont porteurs d'au moins un marqueur de VHB, et des Ac VHC ont été détectés dans 2 cas. Les fréquences de portage de marqueur d'infection VHB et VHC sont en relation avec la prévalence des 2 virus en population générale à Madagascar [14, 15]. Cependant, notre étude est limitée sur le plan technique puisque nous n'avons pas recherché le RNA du VHC tant au niveau sérique qu'au niveau hépatique, ni l'ADN du VHB. Dans près de 80% des tumeurs associées à une cirrhose mais sans marqueurs sériques du VHB, la présence d'ADN du VHB intégré dans le noyau des cellules tumorales a été observée [22]. De même, la séroconversion Ag HBs/Ac HBs au stade de cirrhose est connue.

La période de latence entre l'infection primaire par le VHB et l'apparition de la tumeur est habituellement comprise entre 20 et 50 ans [23]. Ceci confirme que l'infection virale de nos patients, dont l'âge moyen est de 44 ans, a très probablement eu lieu pour la majorité d'entre eux au cours de la petite enfance. Des périodes de latence plus brèves ont été décrites comme dans le cas d'un jeune japonais de 4 ans [1]. Nous rapportons le cas d'une fillette de 13 ans présentant un CHC avec Ag HBs positif.

L'étude histologique d'une cytoponction n'a été contributive que 5 fois, malgré la réalisation sous contrôle échographique. L'importance de la tumeur et l'aspect souvent hémorragique peuvent expliquer les faux négatifs. Enfin, les risques importants de dissémination ne nous permettent pas de faire de biopsie par kit HépaFix® (Braun Médical, France) ou à l'aiguille de Menghini, compte tenu du risque potentiel de dissémination carcinologique. Dans le cas de l'enfant de 2,5 ans, le diagnostic de CHC est confirmé histologiquement, mais on ne peut exclure formellement un hépatoblastome, tumeur maligne hépatique la plus fréquente à cet âge.

La durée de survie très courte des malades ayant un CHC : 2 à 4 mois [17, 18], a été retrouvée à Madagascar. La plupart des patients n'arrivent en consultation qu'après plusieurs mois d'évolution de la maladie avec une tumeur très avancée, généralement inopérable et aucune thérapeutique médicale n'est à notre disposition actuellement. Le suivi des patients à haut risque tous les 3 mois par échographie et dosage d'AFP a été préconisé, ce qui permettrait de détecter et de traiter près de 60% des petits cancers [8]. L'étude avait montré que le risque de développer un CHC chez les patients à hépatite chronique active sévère et/ou cirrhose était de 25% [8].

Le CHC est une affection grave tant par sa fréquence que par son pronostic effroyable. Il constitue un grand problème de santé publique en Afrique et en Asie du Sud-Est. De nombreux arguments témoignent actuellement du rôle essentiel des virus des hépatites B et C dans la genèse de ce cancer. Au vu de cette première étude à Madagascar sur la relation CHC et virus des hépatites B et C, il semble que le CHC soit la tumeur maligne du foie la plus fréquente, survenant principalement sur cirrhose post-hépatitique B, signant une infection virale acquise très précocement dans la petite enfance. L'incidence du VHC dans l'étiologie des CHC à Madagascar reste à préciser par une étude plus large avec cas-témoins. L'alcoolisme est une étiologie entrant dans près d'un tiers de CHC, dont 3 cas sur 6 associés au VHB. La situation de Madagascar avec une forte prévalence d'Ag HBs nous incite à recommander l'introduction de la vaccination hépatite B dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV) dans le but de diminuer de façon considérable le pourcentage des sujets porteurs du VHB et ultérieurement l'incidence d'apparition des hépatocarcinomes.

REFERENCES

- 1- Bourlière M. Carcinome hépatocellulaire et virus des hépatites B et C. *Gastro-Entérol Pratique*, 1994; **57** : 6-8.
- 2- Bréchet C. Virus des hépatites B et C et cancer primitif du foie. *Rev Prat* 1995; **45** : 190-196.
- 3- Falappa PG, Macis G, Cotroneo AR. Angiographie diagnostique et interventionnelle dans le carcinome hépatocellulaire. *J Radiol* 1992; **73** : 123-132.
- 4- Benhamou JP, Erlinger S. Tumeurs malignes du foie. In : Maladies du foie et des voies biliaires. Paris : Flammarion, 1986 : 76-82.
- 5- Bourlière M, Gauthier AP. Hépatocarcinome et virus B. *Méd Trop* 1994; **54** : 14S-17S.
- 6- Kuroishi T, Hayakawa N, Kurihara M, Aoki K. Cancer mortality in 33 countries of the world (1953-1987). In: Tominaga S, Aoki K, Fujimoto I, Kurahara M, eds. Cancer mortality and morbidity statistics (Japan and the world, 1994). Tokyo: Japanese Scientific Society Press, 1994: 167-230.
- 7- Le Bail B, Bioulac-Sage P, Tran Van Nhieu J, Zafrani ES. Approche actuelle de la carcinogénèse hépatique. *Ann Pathol* 1995; **15** : 332-347.
- 8- Curley SA, Izzo F, Gallipoli A, de Bellis M, Cremona F, Parisi V. Identification and screening of 419 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surg* 1995; **222** : 375-383.
- 9- Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic livers. A clinicohistopathology study of 804 north american patients. *Am J Clin Pathol* 1996; **105** : 3-5.
- 10- Castells L, Vargas V, Gonzalez A, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocarcinoma. *Liver* 1995; **15** : 159-163.
- 11- Marcellin P. Cirrhoses post-hépatiques virales B, B-D, et C. *Rev Prat* 1991; **41** : 1149-1155.
- 12- Xu ZY *et al*. Long-term efficacy of active post exposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's republic of China Study Group on hepatitis B. *J Infect Dis* 1995; **171** : 54-60.
- 13- De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, Grigioni W, Alberti A, Beaugrand M, Pisi E, Bréchet C, Paterlini P. HCV associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995; **345** : 413-415.
- 14- Boisier P, Rabarijaona L, Piollet M, Roux JF, Zeller HG. Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar: evidence for different epidemiological patterns in urban and in rural areas. *Epidemiol Infect* 1996; **116** : 133-137.
- 15- Zeller HG, Rakoto-Andrianarivelo M, Rabarijaona L, Boisier P. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C en population générale à Madagascar. *Bull Soc Path Ex* (sous presse)
- 16- Herve PH, Ka MM, Diouf B, Ndiaye MF, Moreina-Diop TH, Bao O, Pourcelot L. Diagnostic étiologique des thromboses portales en milieu tropical; étude prospective en échographie. *JEMU* 1993; **14** : 139-143.
- 17- Duvoux C, Rahmouni A, Mathieu D, Dhumeaux D. Symptomatology and radiological aspects of liver cancer primitifs du foie. *Rev Prat* 1992; **42** : 1628-1634.
- 18- Kurt J, Isselbacher, Wands JR. Tumeurs malignes du foie. Principes de Médecine Interne. Paris : Ed. Flammarion 1992 : 1350-1352.
- 19- Klotz F, Mbaye PS, Renaudineau Y, Diallo A, Raphenon G. Maladies hépatiques chroniques et virus des hépatites B, C et D à l'Hôpital Principal de Dakar (à propos d'une étude cas-témoin). *Gastroenterol Clin Biol* 1996; **20** : A 84.
- 20- Njoya O, Chichom Mefire A, Ndjitoyap Ndam EC, Tzeuton C. Séroprévalence des hépatites B et C dans le carcinome hépatocellulaire au Cameroun (à propos d'une étude cas-témoin). *Gastroenterol Clin Biol* 1996; **20** : A100.
- 21- Cenac A, Pedrosso ML, Djibo A, Develoux M, Pichoud C, Lamothe F, Trepo C, Warter A. Hepatitis B, C and D virus infections in patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: a comparative study in Niger. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **52** : 293-296.
- 22- Degott C, Walker F, Reynes M. Mise en évidence des virus dans le foie. *Ann Pathol* 1995; **15** : 319-323.
- 23- Buendia MA. Hépatite B et cancer primitif du foie : données récentes sur le rôle du virus B dans l'oncogénèse. *Path Biol* 1991; **39** : 157-160.