

CANCÉROLOGIE/ONCOLOGY

Survie et facteurs pronostiques du cancer primitif du foie à Cotonou (République du Bénin) de 2014 à 2020

Survival and prognostic factors of primary liver cancer in Cotonou (Benin Republic) from 2014 to 2020

Freddy Houéhanou Rodrigue GNANGNON, Aboudou Raïmi KPOSSOU, Koffi N'TCHA, Salmane Ariyah AMIDOU, Vincent ZOSSOU, Cosme TOUME, Rodrigue S. ALLODJI, Dismand Stephan HOUINATO, Dansou Gaspard GBESSI, Jean SEHONOU

RÉSUMÉ **Introduction.** Le cancer primitif du foie (CPF) occupait la 6^e et la 3^e place dans le monde respectivement en termes d'incidence et de mortalité en 2020. L'objectif de ce travail était d'étudier la survie et les facteurs pronostiques du cancer primitif du foie à Cotonou en République du Bénin.

Matériels et méthodes. Il s'est agi d'une étude de cohorte rétrospective qui a inclus les enregistrements de 150 patients atteints d'un CPF, répertoriés par le Registre des cancers de Cotonou, sur une période de sept ans allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2020. Le logiciel R 3.6.1 a été utilisé pour l'analyse des données. La méthode de Kaplan-Meier a permis d'estimer la survie des patients. La comparaison des courbes de survie a été faite par le test du Log-Rank. Le modèle de Cox à risque proportionnel a été établi pour identifier les facteurs prédictifs de la mortalité. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5 %.

Résultats. L'âge moyen des sujets était de $51,7 \pm 14,9$ ans et le sex-ratio de 2,7. La moitié des décès était survenue dans les deux premiers mois ayant suivi le diagnostic. Les facteurs pronostiques, après l'analyse multivariée, étaient : l'âge ≥ 60 ans (HRa = 1,7; IC 95 % [1,10-2,51]), la notion de consommation d'alcool (Hazard Ratio ajusté, HRa = 3,7; [1,33-9,42]), l'itinéraire thérapeutique (HRa = 1,9; [1,24-3,02]), l'infection par le virus de l'hépatite B (HRa = 7,7; [3,26-12,29]), l'infection par le virus de l'hépatite C (HRa = 3,6; [1,38-9,43]) et le délai de consultation ≥ 4 semaines (HRa = 2,0; [1,01-4,05]).

Conclusion. La mortalité des patients atteints de CPF à Cotonou est élevée avec une médiane de survie de deux mois. Des facteurs, pour l'essentiel modifiables, sont associés à cette mortalité.

Mots-clés : Survie, Cancer primitif du foie, Facteurs pronostiques, Mortalité, Virus hépatite B, Virus hépatite C, Cotonou, Bénin, Afrique subsaharienne

ABSTRACT **Introduction.** Primary liver cancer (PLC) occupied the 6th and 3rd place in the world respectively in terms of incidence and mortality in 2020. The objective of this work was to study the survival and prognostic factors of primary liver cancer from 2014 to 2020 in Cotonou.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 150 patients registered with primary liver cancer, in the database of the Cotonou Cancer Registry, over a seven-years period from 01/01/2014 to 12/31/2020. R 3.6.1 software was used for data analysis. The Kaplan-Meier method was used to estimate patient survival. The comparison of the survival curves was made by the Log-Rank test. The Cox proportional hazard model was established to identify predictors of mortality. The statistical significance threshold was set at 5%.

Results. The mean age of the subjects was 51.7 ± 14.9 years and the sex-ratio 2.7. Half of the deaths occurred within the first 2 months after diagnosis. The prognostic factors, after multivariate analysis, were: age ≥ 60 (Hazard Ratio adjusted, HRa = 1.7; IC 95% [1.10-2.51]), alcohol consumption (HRa = 3.7; [1.33-9.42]), therapeutic itinerary (HRa = 1.9; [1.24-3.02]), hepatitis B virus infection (HRa = 7.7; [3.26-12.29]), hepatitis C virus infection (HRa = 3.6; [1.38-9.43]) and time to consultation ≥ 4 weeks (HRa = 2.0; [1.01-4.05]).

Conclusion. The mortality of patients with CPF in Cotonou is high with a median survival of 2 months. Factors, mostly modifiable, are associated with this mortality.

Keywords: Survival, Primary liver cancer, Prognostic factors, Mortality, hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Cotonou, Benin, Sub-Saharan Africa

Introduction

Selon les statistiques du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), au Bénin en 2020, le cancer primitif du foie (CPF) occupait la 5^e place en termes d'incidence avec une proportion de 7,4 %. Le CPF était en outre le 2^e cancer chez l'homme et le 5^e chez la femme, avec un *sex-ratio* de 2,1 [11]. Dans la même période, l'Afrique subsaharienne, avec plus de 38 000 nouveaux cas de CPF était la quatrième région la plus affectée au monde après l'Asie du Sud-Est, l'Asie centrale du Sud et l'Amérique du Nord [11]. En 2020, le CPF était également le premier cancer digestif en milieu hospitalier à Cotonou (38,3 %) [19].

Le poids de cette affection augmente avec une prédilection pour certains sous-groupes de la population [32]. Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Afrique [12,13,21,25,27,29,30,37]. La variation globale de l'incidence du CPF entre régions peut notamment s'expliquer par la distribution de l'infection par les virus des hépatites B et C. Ces deux virus sont responsables à eux seuls de 78 % de la mortalité liée au cancer du foie dans le monde [4,13,15,27,37].

Du fait de son traitement extrêmement coûteux, le CPF entraîne des pertes de ressources économiques et d'opportunités pour les patients, les familles, les employeurs et la société en général. Ces pertes comprennent des pertes financières, une qualité de vie réduite et des décès prématurés [35]. Malgré la mise en œuvre de traitements potentiellement curatifs tels que la résection hépatique, l'ablation par radiofréquence et la transplantation hépatique, le pronostic est encore généralement mauvais même dans les pays occidentaux [6,8,26,36]. Le taux de survie à cinq ans des personnes atteintes du CPF reste inférieur à 80 % quel que soit le type de traitement reçu [33] et dépend du stade atteint au moment du diagnostic [24]. Dans les pays en voie de développement comme le Bénin, le diagnostic du CPF est fait à des stades tardifs avec une survie nettement plus faible [20]. Au Bénin, nous disposons de peu de données sur les indicateurs (incidence, mortalité et survie) relatifs aux personnes atteintes du CPF, en dépit de la connaissance de la variation internationale substantielle de ces indicateurs [2,3,25,31]. Ces données sont pourtant indispensables pour évaluer et améliorer les pratiques, évaluer les politiques, mobiliser les ressources en vue d'infléchir la tendance de la mortalité prématurée due au CPF. L'objectif de ce travail est d'étudier la survie et les facteurs pronostiques du CPF à Cotonou de 2014 à 2020.

Introduction

According to statistics from the International Agency for Research on Cancer (IARC), primary liver cancer (PLC) ranked 5th in terms of incidence in Benin in 2020, with a proportion of 7.4%. It was also the 2nd most common cancer in men and 5th in women, with a sex ratio of 2.1 [11]. During the same period, sub-Saharan Africa was the fourth most affected region in the world with more than 38,000 new cases of PLC, after Southeast Asia, South-Central Asia, and North America [11]. In 2020, PLC was also the leading digestive cancer in Cotonou hospitals (38.3%) [19]. The burden of this disease is increasing, with a predilection for certain subpopulations [32]. The highest mortality rates are observed in Africa [12,13,21,25,27,29,30,37]. The overall variation in the incidence of PLC between regions can be explained in particular by the distribution of infection with hepatitis B and C viruses. These two viruses alone are responsible for 78% of liver cancer mortality worldwide [4,13,15,27,37].

Due to its extremely costly treatment, PLC results in a loss of economic resources and opportunities for patients, families, employers and society in general. This includes financial losses, reduced quality of life and premature death [35].

Despite the introduction of potentially curative treatments such as liver resection, radiofrequency ablation and liver transplantation, the prognosis remains generally poor, even in Western countries [6,8,26,36]. The five-year survival rate for people with PLC remains below 80% regardless of the type of treatment received [33] and depends on the stage at diagnosis [24]. In developing countries such as Benin, PLC is diagnosed at a late stage and survival is much lower [20].

In Benin, we have very little data on indicators (incidence, mortality, and survival) related to patients with PLC, despite the substantial international variation in these indicators that is well documented [2,3,25,31]. However, these data are essential for the assessment and improvement of practices, the evaluation of policies, and the mobilization of resources with the objective of reversing the trend of premature mortality due to PLC. The objective of this study is to examine survival and prognostic factors for PLC in Cotonou between 2014 and 2020.

Matériel et méthodes

Le Registre des cancers de Cotonou est un registre populationnel des cancers qui couvre la ville de Cotonou, capitale économique du Bénin, dont la superficie est de 79 km² pour une population estimée entre 680 000 et 692 000 habitants, entre 2014 et 2020. Le registre utilise le logiciel CanNReg⁵¹ développé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) pour la saisie des données et pour les contrôles et vérifications. Il s'est agi d'une étude observationnelle analytique de type cohorte rétrospective. Cette étude a porté sur les enregistrements de patients diagnostiqués d'un CPF, et répertoriés par le Registre des cancers de Cotonou, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2020. La population d'étude était composée de tous les patients résidant à Cotonou dont le CPF a été diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2020. Étaient exclus tous les patients qui présentaient un autre cancer simultanément. Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2020, 150 cas de CPF ont été diagnostiqués et documentés dans la base de données du Registre des cancers de Cotonou. Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif. Les enregistrements ont été retracés depuis le registre jusqu'à la source de l'enregistrement. Les informations ont été vérifiées ou mises à jour. Deux techniques de collecte de données ont été utilisées. Il s'agissait d'un dépouillement à l'aide d'une fiche d'enquête et d'entrevues structurées à l'aide d'un questionnaire standardisé. Du 1^{er} juin au 31 juillet 2021, les dossiers des patients étaient recherchés dans les sources (hôpitaux et cliniques). Pour les patients perdus de vue dans ces centres, leurs proches ont été contactés au téléphone lorsque le contact téléphonique était renseigné. Une visite à domicile était organisée si nécessaire. Toutes les données ont été vérifiées par un médecin spécialiste en cancérologie qui supervisait également les appels téléphoniques et les visites à domicile.

La variable d'intérêt était la « survie des patients atteints de CPF ». Les différentes variables indépendantes ont été regroupées par catégorie de facteurs comme suit : facteurs sociodémographiques (âge, sexe, milieu de résidence, niveau d'instruction, profession, religion, situation matrimoniale); facteurs étiologiques (consommation d'alcool, consommation de tabac, infections par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC); facteurs liés au traitement (accès aux soins, recours à la médecine alternative et complémentaire, délai de consultation).

1. https://www.iacr.com/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=9:canreg5&catid=68&Itemid=445

Materials and methods

The Cotonou Cancer Registry is a population-based cancer registry covering the city of Cotonou, the economic capital of Benin, with an area of 79 km² and an estimated population of between 680,000 and 692,000 between 2014 and 2020. The registry uses the CanReg⁵¹ software developed by the International Agency for Research on Cancer (IARC) for data entry, checks, and verifications. This was a retrospective, cohort, observational, analytical study. The study focused on records of patients diagnosed with PLC and identified by the Cotonou Cancer Registry between January 1st, 2014 and December 31, 2020. The study population consisted of all patients residing in Cotonou and diagnosed with PLC between January 1st, 2014 and December 31, 2020. All patients with another cancer at the same time were excluded. Between January 1st, 2014 and December 31, 2020, 150 cases of PLC were diagnosed and documented in the Cotonou Cancer Registry database. We performed an exhaustive sampling. Records were traced from the registry to the source of the record. Information was verified or updated. Two data collection techniques were used. These were tabulation using a survey form and structured interviews using a standardized questionnaire. From June 1 to July 31, 2021, patient records were searched in the sources (hospitals and clinics). For patients lost to follow-up in these centers, their relatives were contacted by telephone if telephone contact was available. If necessary, a home visit was organized. All data were reviewed by a cancer specialist who also supervised the telephone calls and home visits.

The variable of interest was "survival of PLC patients". The various independent variables were grouped by category of factor as follows: socio-demographic factors (age, sex, place of residence, level of education, occupation, religion, marital status); etiological factors (alcohol consumption, tobacco consumption, infection with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV)); treatment-related factors (access to care, use of alternative and complementary medicine, consultation timeframe).

Data were processed and analyzed using R software[®] version 3.6.1. For quantitative variables, means with standard deviations were expressed when the distribution was normal. For qualitative variables, numbers and percentages were presented. Survival was evaluated using the Kaplan-Meier method.

1. https://www.iacr.com/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=9:canreg5&catid=68&Itemid=445

Les données ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel R® version 3.6.1. Pour les variables quantitatives, des moyennes avec leur écart-type, lorsque la distribution était normale, ont été exprimées. Pour les variables qualitatives, les effectifs et leur pourcentage ont été présentés. La survie a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier. Le test non paramétrique du log-rank a été utilisé pour comparer statistiquement les courbes de survie. Pour l'analyse multivariée, le modèle semi-paramétrique de Cox à risque proportionnel a été utilisé pour identifier les facteurs associés à la survie. Le *Hazard Ratio* ajusté (HRa) assorti des intervalles de confiance à 95 % a été utilisé comme mesure d'association pour quantifier la force des associations. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5 %. Cette étude a utilisé des données anonymisées provenant de la base de données du Registre des cancers de Cotonou. Des autorisations ont été obtenues auprès du Programme national de lutte contre les maladies non transmissibles (PNLMNT) et du Registre des cancers de Cotonou. L'accès à la base de données produite a été limité aux seules personnes autorisées. Cette base de données était conservée dans un ordinateur, et protégée par un nom d'utilisateur et un mot de passe. Les fichiers ont été rendus anonymes et codés avant tout transfert par support électronique. Les noms des patients ont été remplacés par des codes. De même, les modalités des variables ont été codifiées.

The nonparametric log-rank test was used to statistically compare survival curves. For multivariate analysis, the semi-parametric Cox proportional hazards model was used to identify factors associated with survival. The adjusted hazard ratio (HRa) with 95% confidence intervals was used as the measure of association to quantify the strength of the associations. The threshold for statistical significance was set at 5%.

This study used anonymized data from the Cotonou Cancer Registry database. Permission was obtained from the Programme national de lutte contre les maladies non transmissibles (PNLMNT) and the Cotonou Cancer Registry. Access to the created database was restricted to authorized persons only. The database was stored on a computer and protected by a username and password. Files were anonymized and encrypted before electronic transmission. Patient names were replaced with codes. Similarly, the terms of the variables were coded.

Résultats

Au total, du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2020, 150 patients répondant aux critères d'inclusion ont été enregistrés dans la base de données du Registre des Cancers de Cotonou.

Facteurs sociodémographiques

L'âge moyen des sujets était de $51,7 \pm 14,9$ ans avec des extrêmes de 24 et 89 ans. La fréquence maximale était observée entre 34 et 44 ans (24,7 %; $n=37$), (Fig. 1). Cent dix patients étaient de sexe masculin (73,3 %), soit un sex-ratio de 2,7. Le niveau d'instruction a pu être précisé chez 139 patients. Au total, 30,9 % des sujets n'avaient aucune instruction scolaire ($n=43$; 30,9 %). La profession avait été précisée chez 139 patients. Quarante-vingt-huit sujets (soit 70,5 %) travaillaient en indépendant ou dans le secteur informel. Le Tableau I présente les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints du CPF à Cotonou de 2014 à 2020 selon la profession ($n=139$).

Results

In total, from January 1, 2014 to December 31, 2020, 150 patients meeting the inclusion criteria were registered in the Cotonou Cancer Registry database.

Socio-demographic factors

The mean age of the subjects was 51.7 ± 14.9 years, with extremes of 24 and 89 years. The highest frequency was observed between the ages of 34 and 44 years (24.7%; $n=37$) (Fig. 1). One hundred and ten patients were male (73.3%), resulting in a sex ratio of 2.7. Education level was available for 139 patients. A total of 30.9% had no formal education ($n=43$; 30.9%). Occupation was available for 139 patients. Ninety-eight patients (70.5%) were self-employed or worked in the informal sector. Table I shows the sociodemographic characteristics of PLC patients in Cotonou from 2014 to 2020 according to occupation ($n=139$).

Facteurs étiologiques

La consommation d'alcool et de tabac, l'infection par le VHB et l'infection par le VHC avaient été précisées chez 139 patients. Quatre sujets sur cinq, soit 81,3 % (n = 113) consommaient de l'alcool. Deux sujets sur 10 soit 20,9 % (n = 29) avaient consommé du tabac. Une infection par le virus de l'hépatite C était retrouvée chez 30,9 % (n = 43). Plus de la moitié des sujets avait une infection par le virus de l'hépatite B (67,6 %; n = 94). (Tableau II). De plus, huit patients (5,3 %) avaient une co-infection VHB-VHC. La co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine et l'exposition à l'aflatoxine B1 n'ont pas pu être précisées.

Facteurs liés au traitement

L'information sur le recours à la médecine alternative et complémentaire avait été obtenue chez 139 patients. Ainsi, 49,6 % (n = 69) des patients ont eu recours à cette forme de médecine avant l'admission à l'hôpital. Chez 139 patients, les informations sur le délai séparant l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation avaient été obtenues. En moyenne, ce délai était de $4,5 \pm 2,0$ semaines avec les extrêmes d'une et sept semaines. Des 139 patients chez qui l'information était disponible, deux sujets, soit 1,4 % ont eu accès à des soins à visée curative *versus* 98,6 % (n = 137) qui avaient reçu des soins à visée palliative. Les deux patients traités à visée curative avaient bénéficié d'une résection hépatique.

Survie des patients

La médiane de survie après le diagnostic était de huit semaines avec un intervalle interquartile (IIQ) de [5-13] semaines (Fig. 2).

Analyse univariée

Facteurs sociodémographiques associés à la survie

Sexe

La médiane de survie était de 8 semaines chez les hommes et de 9 semaines chez les femmes. La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,68$), (Fig. 3).

Age

La médiane de survie était de 10 semaines chez les patients ayant moins de 60 ans. Elle était de 7 semaines chez ceux qui avaient plus de 60 ans. La différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$), (Fig. 4).

Etiological factors

Alcohol and tobacco use, HBV infection, and HCV infection were reported for 139 patients. Four out of five subjects (81.3%) (n=113) consumed alcohol. Two out of 10 subjects or 20.9% (n=29) had used tobacco. Hepatitis C infection was found in 30.9% (n=43). More than half of the subjects were infected with hepatitis B virus (67.6%; n=94). (Table II). In addition, eight patients (5.3%) were co-infected with HBV-HCV. Co-infection with human immunodeficiency virus and exposure to aflatoxin B1 could not be specified.

Treatment-related factors

Information on the use of alternative and complementary medicine was obtained from 139 patients. Thus, 49.6% (n=69) of the patients had used this form of medicine prior to hospitalization. Information on the time between the onset of the first symptoms and the date of the first consultation was obtained for 139 patients. The mean time was 4.5 ± 2.0 weeks, with extremes of one and seven weeks. Of the 139 patients for whom information was available, two subjects (1.4%) had access to curative care, whereas 98.6% (n=137) had access to palliative care. The two patients who received curative treatment had undergone liver resection.

Patient survival

Median survival after diagnosis was eight weeks, with an interquartile range (IQR) of [5-13] weeks (Fig. 2).

Univariate analysis

Socio-demographic factors associated with survival

Gender

Median survival was eight weeks in men and nine weeks in women. The difference was not statistically significant ($p = 0.68$), (Fig. 3).

Age

Median survival was 10 weeks for patients under 60. It was 7 weeks in patients aged over 60. The difference was statistically significant ($p < 0.0001$), (Fig. 4).

Education level

In patients with no formal education, median survival was 7 weeks; in patients with formal education, median survival was 9 weeks. The probability of survival was significantly different according to the level of school education ($p = 0.049$), (Fig. 5).

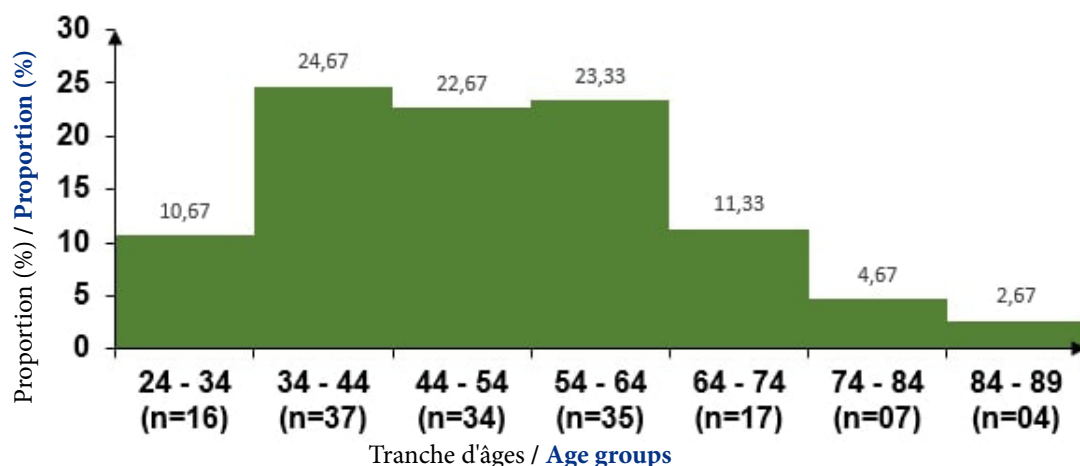


Figure 1 : Répartition des 150 patients atteints de CPF selon les tranches d'âges (Cotonou, 2014-2020)

Figure 1: Distribution of the 150 patients with primary liver cancer according to age groups (Cotonou, 2014-2020)

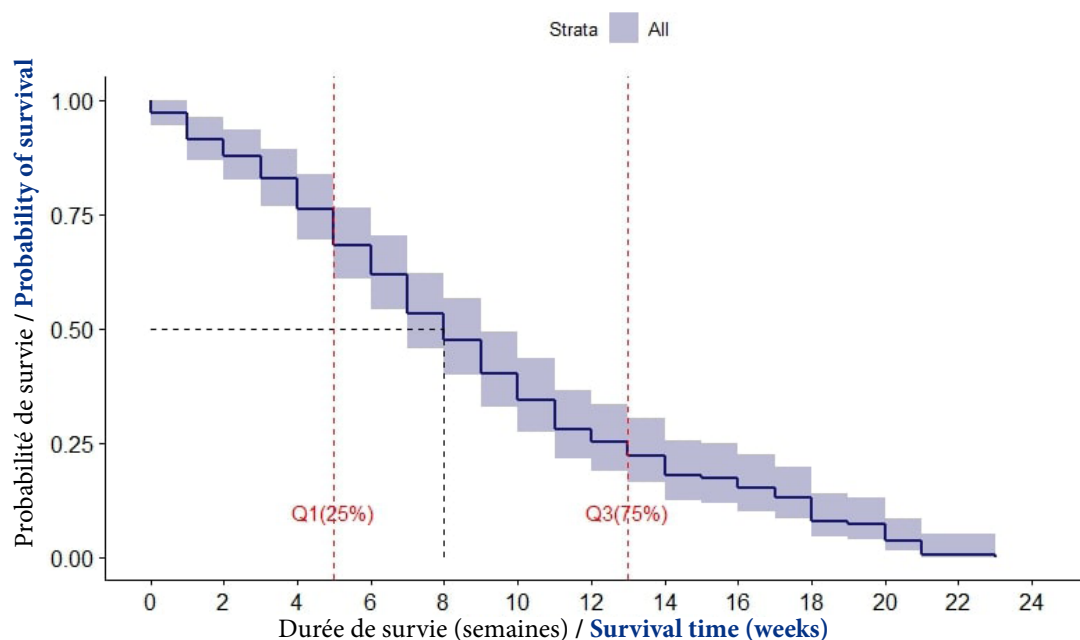


Figure 2 : Courbe de survie globale des patients atteints de CPF (Cotonou, 2014-2020)

Figure 2: Overall survival curve of patients with primary liver cancer (Cotonou, 2014-2020)

Tableau I : Répartition des patients atteints de CPF selon le sexe, le niveau d'instruction, la situation matrimoniale (Cotonou, 2014-2020)

Table I: Distribution of primary liver cancer patients by gender, education level, marital status (Cotonou, 2014-2020)

	Fréquence / Frequency	
	absolue / absolute	relative (%) / relative
Sexe / Sex	n = 150	
homme / male	110	73,3
femme / female	40	26,7
Niveau d'instruction / Level of education	n = 139	
aucun / none	43	30,9
primaire / primary	44	31,7
secondaire / secondary	21	15,1
supérieur / higher	31	22,3
Situation matrimoniale / Marital status	n = 139	
célibataire / single	01	0,7
marié / married	137	98,6
séparé / separated	01	0,7
Profession / Profession	n = 139	
étudiant/élève / student/pupil	02	1,44
fonctionnaire / civil servant	11	7,91
cadre du secteur privé / private-sector executive	22	15,8
indépendant/secteur informel / self-employed/informal sector	98	70,5
retraité / retired	06	4,3

Tableau II : Répartition des patients atteints de CPF selon les facteurs étiologiques (Cotonou, 2014-2020)

Table II: Distribution of primary liver cancer patients according to etiological factors (Cotonou, 2014-2020)

	Fréquence / Frequency	
	absolue / absolute	relative (%) / relative
Notion de consommation d'alcool / Notion of alcohol consumption		
oui / yes	113	81,3
non / no	26	18,7
Infection par le VHB / HBV infection		
oui / yes	94	67,6
non / no	45	32,4
Infection par le VHC / HBC infection		
oui / yes	43	30,9
non / no	96	69,1
Notion de consommation de tabac / Notion of tobacco consumption		
oui / yes	29	20,9
non / no	110	79,1

Niveau d'instruction

Chez les patients qui n'avaient aucune éducation scolaire, la médiane de survie était de 7 semaines; elle était de 9 semaines chez les patients ayant une éducation scolaire. La probabilité de survie était significativement différente selon le niveau d'éducation scolaire ($p = 0,049$), (Fig. 5).

Facteurs étiologiques associés à la survie**Notion de consommation d'alcool**

Chez les patients qui avaient une notion de consommation d'alcool, la médiane de survie était de 7 semaines contre 18 semaines chez les autres. La prise d'alcool influençait significativement la survie des patients ($p < 0,0001$), (Fig. 6).

Notion de consommation de tabac

La médiane de survie était de 5 semaines après le diagnostic chez les patients tabagiques; elle était de 9 semaines chez les patients ne consommant pas de tabac. Cette différence était statistiquement significative ($p = 0,0014$), (Fig. 7).

VHC

En présence de l'infection par le VHC, 50 % des patients étaient décédés au bout de 6 semaines après le diagnostic. Cette proportion était observée, en l'absence de l'infection par le VHC, au bout de 9 semaines, ($p = 0,0004$) (Fig. 8).

VHB

Dans le groupe des patients infectés par le VHB, la médiane de survie était de 7 semaines; elle était de 14 semaines chez les sujets non infectés par le VHB. La différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$), (Fig. 9).

Facteurs thérapeutiques associés à la survie**Accès aux soins**

La moitié (50 %) des patients était décédée au bout de 8 semaines après le diagnostic parmi ceux qui avaient reçu des soins à visée palliative, vs 22 semaines pour ceux qui avaient eu des soins à visée curative. La différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$).

Recours à la médecine alternative et complémentaire

En cas de recours initial à la médecine alternative, la médiane de survie était de 6 semaines. Elle était de 12 semaines chez ceux qui n'avaient pas eu recours à cette forme de médecine. La différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$), (Fig. 10).

Délai de consultation

La moitié (50 %) des décès était survenue au bout

Etiological factors associated with survival**Notion of alcohol consumption**

In patients with any history of alcohol consumption, median survival was 7 weeks compared with 18 weeks in the others. Alcohol consumption significantly influenced patient survival ($p < 0.0001$), (Fig. 6).

Notion of tobacco consumption

The median survival was 5 weeks after diagnosis in patients who smoked, compared with 9 weeks in patients who did not smoke. This difference was statistically significant ($p = 0.0014$), (Fig. 7).

HCV

Infection with HCV was linked to a 50% mortality rate within 6 weeks of diagnosis. This proportion was observed after 9 weeks in the absence of HCV infection ($p = 0.0004$), (Fig. 8).

HBV

In the HBV-infected group, median survival was 7 weeks, compared with 14 weeks in the HBV-uninfected group. The difference was statistically significant ($p < 0.0001$), (Fig. 9).

Therapeutic factors associated with survival**Access to care**

Half of patients who received palliative care died within 8 weeks of diagnosis, compared with 22 weeks for those who received curative care. The difference was statistically significant ($p < 0.0001$).

Use of alternative and complementary medicine.

When alternative medicine was first use, the median survival was 6 weeks. It was 12 weeks for those who had not used this form of medicine. The difference was statistically significant ($p < 0.0001$), (Fig. 10).

Consultation timeframe

Half (50%) of the deaths occurred after seven weeks in patients who first presented 4 weeks after the onset of symptoms. In the remaining cases (less than 4 weeks), this proportion was observed at 18 weeks. The difference was statistically significant ($p < 0.0001$), (Fig. 11).

Multivariate analysis

After successive elimination of variables with a significance level greater than or equal to 5%, age, alcohol consumption, use of alternative and complementary medicine, HBV infection, HCV infection and consultation timeframe remained as factors significantly associated with survival in patients with PLC in the final model (Table III).

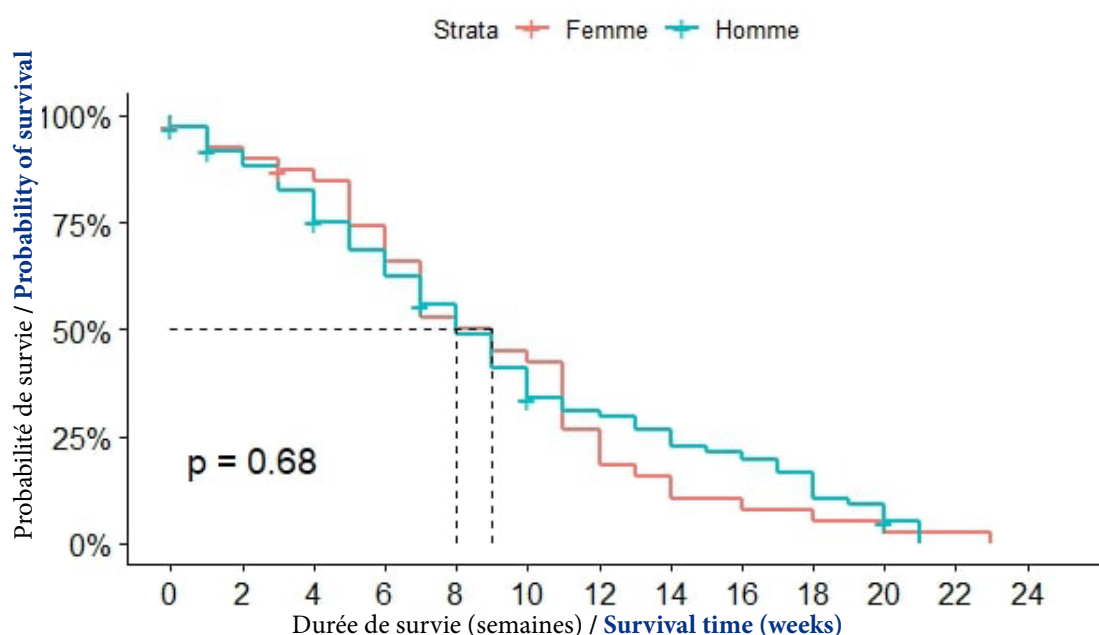


Figure 3 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon le sexe à Cotonou de 2014 à 2020 (n=150)

Figure 3: Survival curves of PLC patients by sex in Cotonou from 2014 to 2020 (n=150)

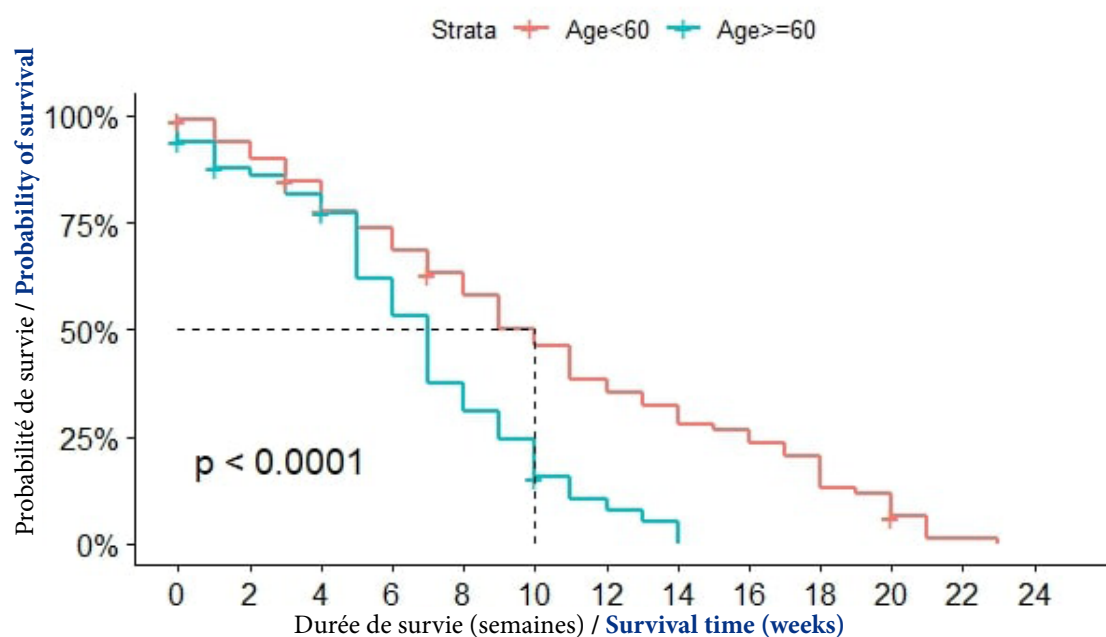


Figure 4 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon la tranche d'âge à Cotonou de 2014 à 2020 (n=150)

Figure 4: Survival curves of PLC patients according to age groups in Cotonou from 2014 to 2020 (n=150)

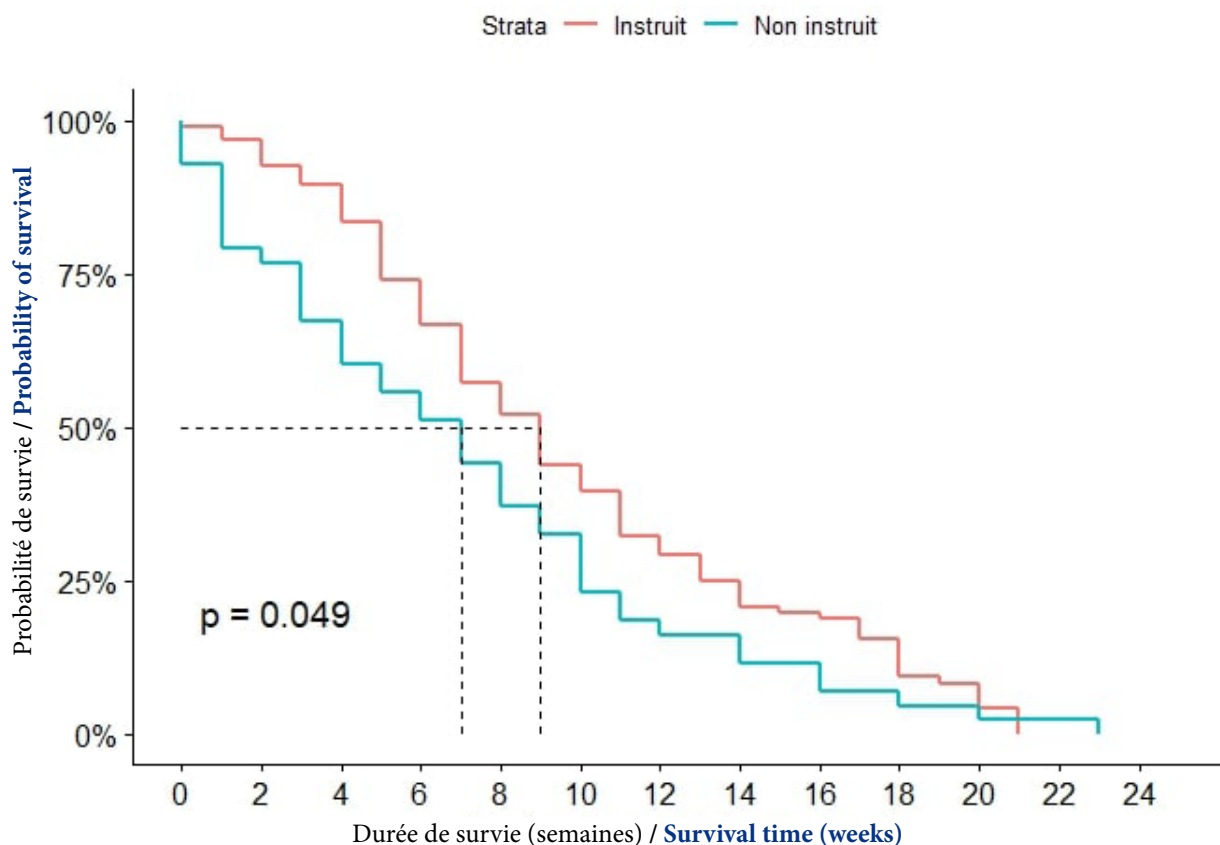


Figure 5 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon le niveau d'éducation scolaire à Cotonou de 2014 à 2020 (n = 139)

Figure 5: Survival curves of PLC patients according to level of school education in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

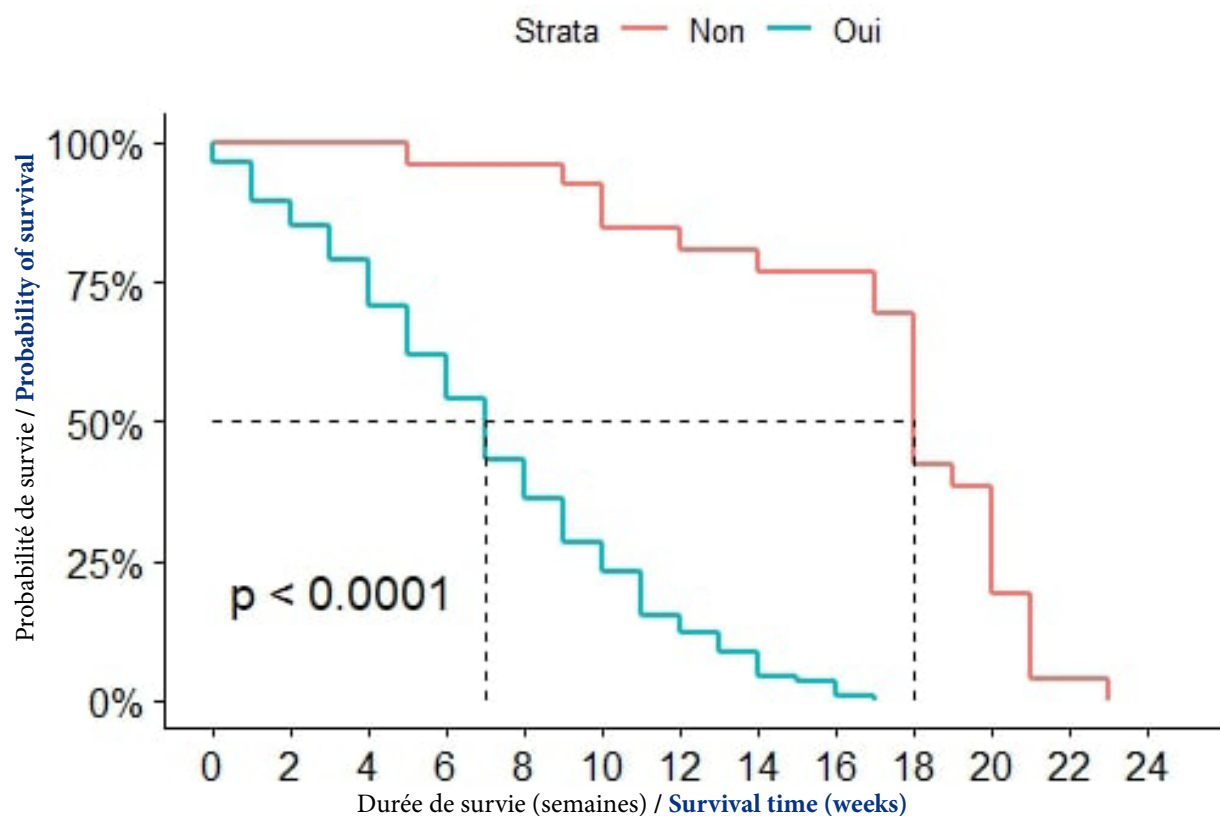


Figure 6 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon la notion de consommation d'alcool à Cotonou de 2014 à 2020 (n = 139)

Figure 6: Survival curves of PLC patients according to alcohol consumption in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

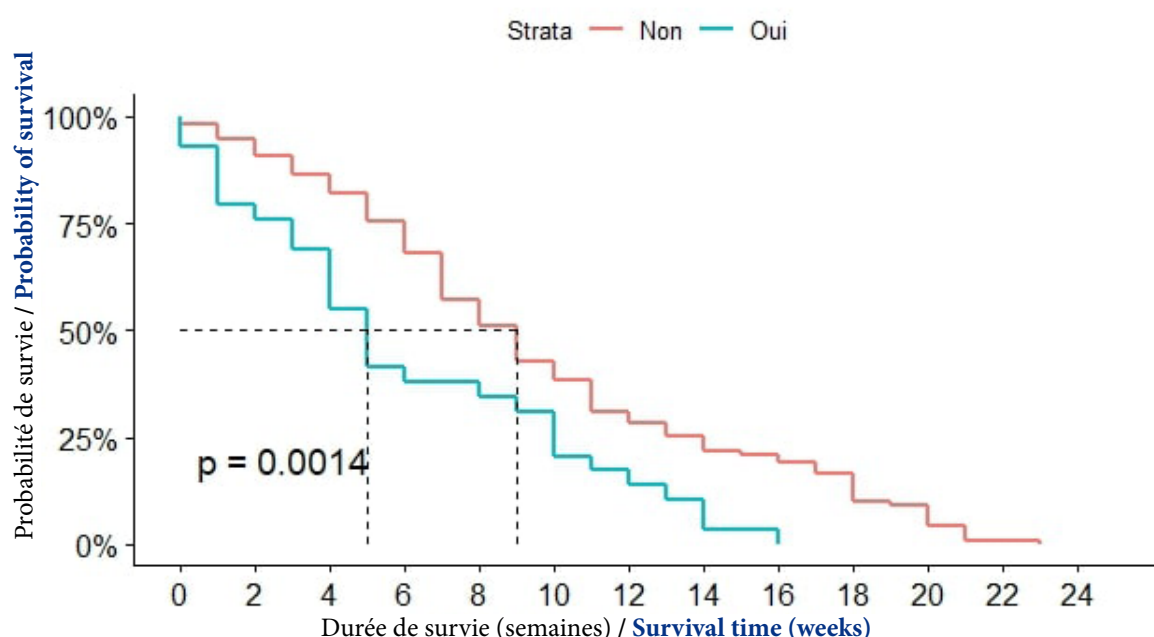


Figure 7 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon la notion de consommation de tabac à Cotonou de 2014 à 2020 (n=139)

Figure 7: Survival curves of PLC patients according to tobacco consumption in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

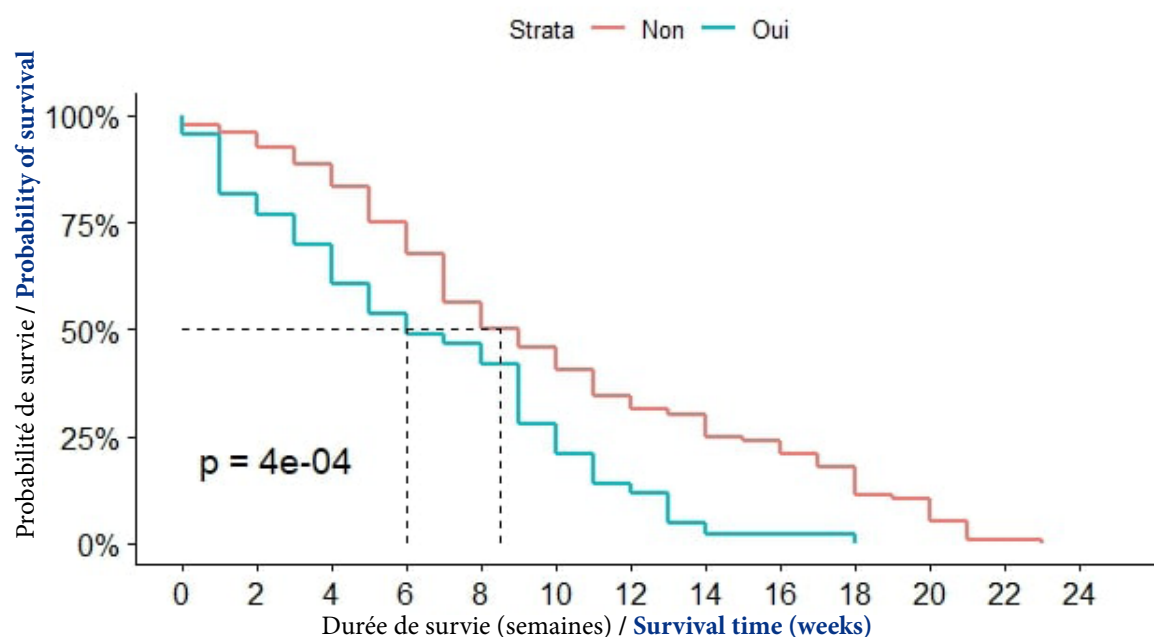


Figure 8 : Courbes de survie des patients atteints de CPF en fonction de l'infection par le VHC à Cotonou de 2014 à 2020 (n = 139)

Figure 8: Survival curves of PLC patients according to HCV infection in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

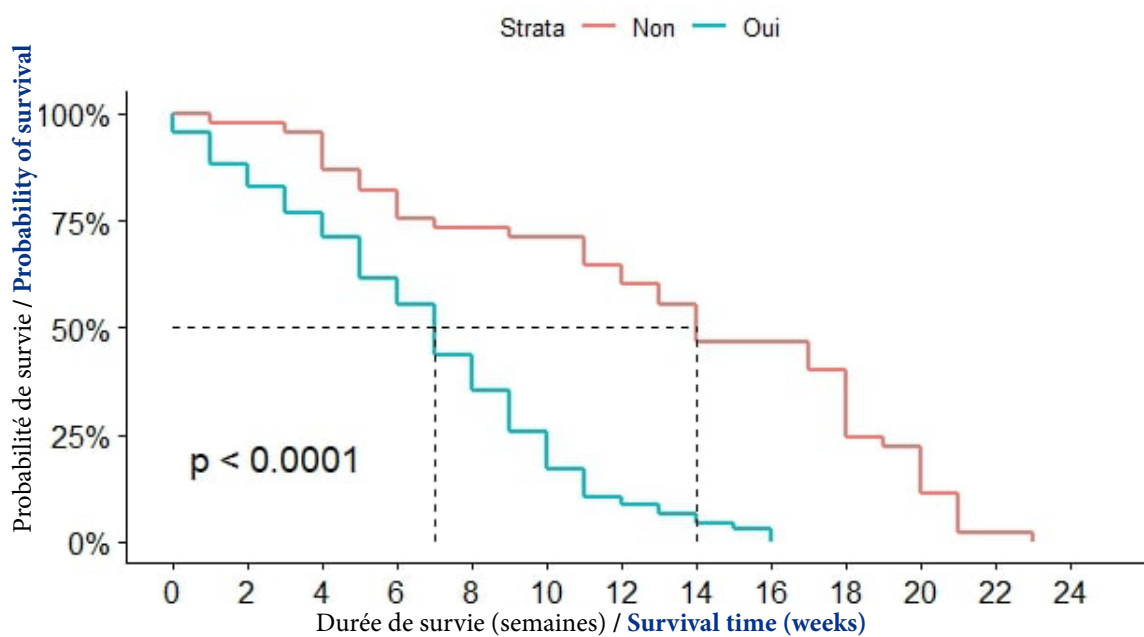


Figure 9 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon l'infection par le VHB à Cotonou de 2014 à 2020 (n = 139)

Figure 9: Survival curves of PLC patients according to HBV infection in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

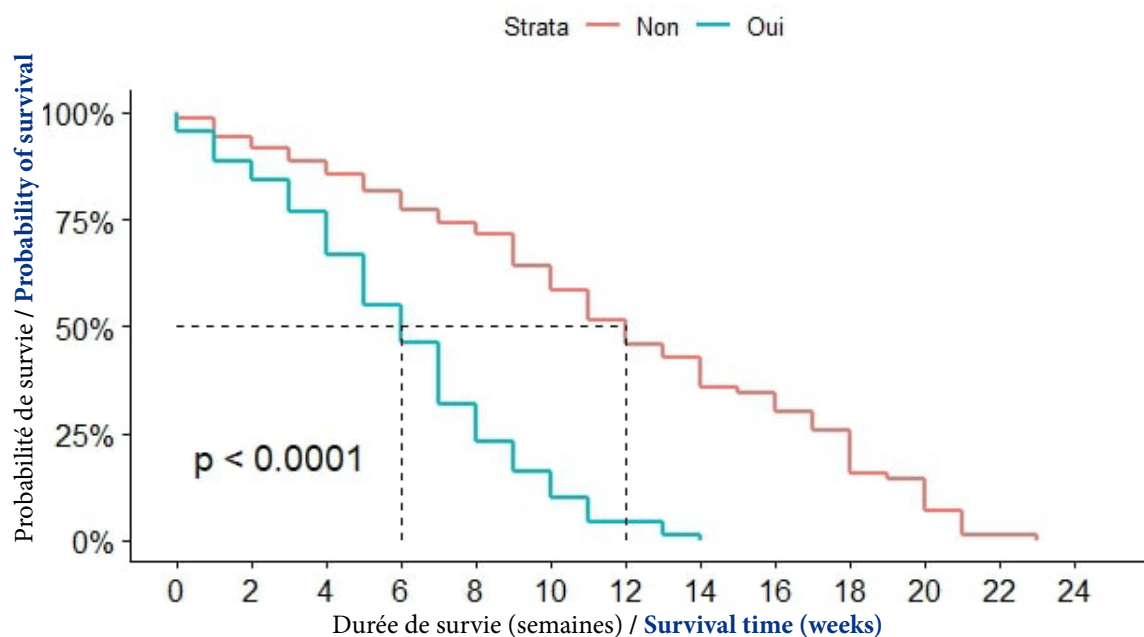


Figure 10 : Courbes de survie des patients atteints de CPF selon le recours à la médecine alternative et complémentaire à Cotonou de 2014 à 2020 (n = 139)

Figure 10: Survival curves of PLC patients according to the use of alternative and complementary medicine in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

de sept semaines chez les patients ayant fait leur première consultation après quatre semaines suivant l'apparition des premiers symptômes. Dans les autres cas (moins de quatre semaines), cette proportion était observée au bout de 18 semaines. La différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$), (Fig. 11).

Analyse multivariée

Après élimination progressive des variables dont le degré de signification était supérieur ou égal à 5 %, l'âge, la consommation d'alcool, le recours à la médecine alternative et complémentaire, l'infection par le VHB, l'infection par le VHC et le délai de consultation ont été retenus comme facteurs associés significativement à la survie chez les patients atteints de CPF dans le modèle final (Tableau III). Les patients atteints de CPF et âgés de plus de 60 ans couraient 1,7 fois plus de risque de décéder que ceux de moins de 60 ans. Les patients qui consommaient de l'alcool couraient 3,7 fois plus de risque de décéder que ceux qui n'en consommaient pas. Le risque de décéder dans le groupe des patients ayant eu recours à la médecine alternative ou complémentaire était 1,9 fois supérieur à celui des patients qui n'y avaient pas eu recours. Le risque de décéder était 7,7 fois plus élevé chez les patients infectés par le VHB que chez ceux qui ne l'étaient pas. De même, chez les patients infectés par le VHC, le risque de décéder était 3,6 fois plus élevé que parmi les patients non infectés par le VHC. Parmi les patients ayant eu leur première consultation hospitalière plus de quatre semaines après le début des symptômes, le risque de décéder était deux fois plus élevé que celui des autres patients.

PLC patients over 60 years of age were 1.7 times more likely to die than those under 60 years of age. Patients who consumed alcohol were 3.7 times more likely to die than those who did not. The risk of death was 1.9 times higher in the group of patients who had used alternative or complementary medicine than in those who had not. The risk of death was 7.7 times higher in patients infected with HBV than in those who were not. Similarly, HCV-infected patients were 3.6 times more likely to die than HCV-uninfected patients. Patients who had their first hospital visit more than four weeks after the onset of symptoms were twice as likely to die as other patients.

Discussion

Survie des patients atteints du CPF

Au terme de l'étude, la médiane de survie des patients atteints d'un CPF à Cotonou a été déterminée. Ainsi, de 2014 à 2020, 50 % des patients de l'échantillon étaient décédés dans les huit premières semaines suivant la date du diagnostic. Cependant, le caractère rétrospectif de cette étude pourrait être à l'origine de biais. Cette étude, réalisée en milieu hospitalier dans la capitale du pays, pourrait ne pas être le reflet de la situation dans les autres régions du pays notamment les zones rurales où les patients ont un accès plus limité aux services de santé.

Discussion

Survival of PLC patients

At the end of the study, the median survival of PLC patients in Cotonou was determined. From 2014 to 2020, 50% of patients in the sample died within the first eight weeks of diagnosis.

However, the retrospective nature of this study may be a source of bias. This study, conducted in a hospital in the capital city, may not reflect the situation in other regions of the country, particularly rural areas, where patients have more limited access to health services.

In 2019, Adamu *et al.* reported a median overall survival time of 31 days in north-east Nigeria [1]. In Egypt, median survival for PLC patients is 10.9 months [36].

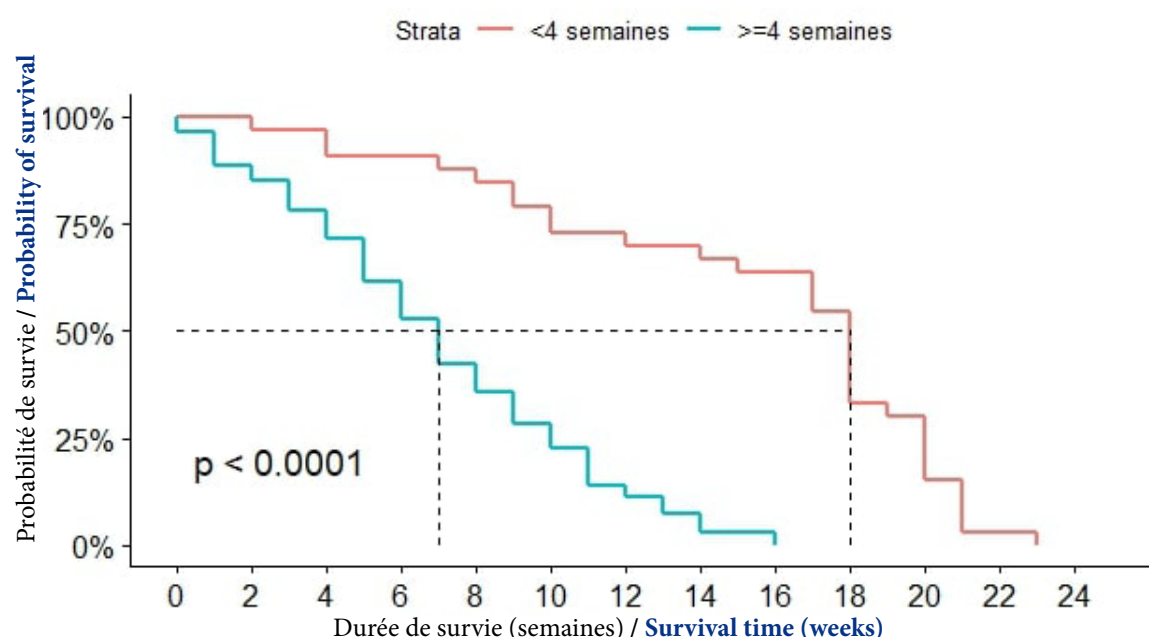


Figure 11 : Courbes de survie des patients atteints du CPF selon le délai de consultation à Cotonou de 2014 à 2020 (n=139)

Figure 11: Survival curves of PLC patients according to consultation time in Cotonou from 2014 to 2020 (n = 139)

Tableau III : Facteurs associés à la survie des patients atteints de CPF selon le modèle semi-paramétrique de Cox (Cotonou, 2014- 2020)

Table III: Factors associated with survival of FPC patients according to the semi-parametric Cox model (Cotonou, 2014-2020)

	Survie / Survival		
	HRa	IC95 %	p-value
Sexe (homme/femme*) / Gender (male/female*)	1,0	0,68-1,58	0,8569
Age (≥60/<60*) / Age (≥60/<60*)	1,7	1,10-2,51	0,0166**
Niveau d'instruction (non scolarisés/scolarisés*) / Education level (not in school/in school)	1,0	0,67-1,57	0,9202
Notion de consommation d'alcool / Notion of alcohol consumption (yes/no*)	3,7	1,33-9,42	0,0126**
Notion de consommation de tabac (oui/non*) / Notion of tobacco consumption (yes/no*)	1,7	0,39-2,28	0,1664
Accès aux soins (soins à visée curative /soins à visée palliative*) / Access to care (curative care/palliative care*)	0,2	0,02-1,20	0,0743
Recours à la médecine alternative et complémentaire (oui/non*) / Use of alternative and complementary medicine (yes/no*)	1,9	1,24-3,02	0,0034**
Infection par le VHB (oui/non*) / HBV infection (yes/no*)	7,7	3,26-12,29	0,0000**
Infection par le VHC (oui/non*) / HCV infection (yes/no*)	3,6	1,38-9,43	0,0089**
Délai de consultation en semaines (≥4/<4*) / Consultation time in weeks (≥4/<4*)	2,0	1,01-4,05	0,0458**

HR=Hazard Ratio

*Groupe de référence / Reference group

**Significatif à l'analyse multivariée (p<5 %) / Significant in multivariate analysis (p<5%)

Une durée de survie médiane globale de 31 jours a été rapportée dans le nord-est du Nigéria en 2019 par Adamu *et al.* [1]. La survie médiane des patients atteints de CPF est de 10,9 mois en Égypte [36]. En Afrique du Sud, elle est de 6 semaines à compter du diagnostic et de 11,2 semaines à compter de l'apparition des symptômes [16]. En Gambie, la survie médiane des patients atteints de CPF est estimée à 91 jours [22]. Ces médianes de survie relativement faibles en Afrique au sud du Sahara sont similaires à celle qui a été déterminée dans cette étude (2 mois).

Cette survie est nettement meilleure en Chine, estimée à 25,2 mois dans une étude réalisée entre 2002 et 2012 par Xu *et al.* et publiée en 2015 [34]. Il faut noter que dans leur étude, sur un échantillon de 451 patients, 172 avaient subi une résection hépatique, 191 une chimio-embolisation artérielle hépatique et 88 une ablation par radiofréquence. En somme, 58 % (260/451) des patients inclus dans cette étude avaient bénéficié d'un traitement à visée curative. Dans la nôtre, deux patients avaient bénéficié de ce type de traitement. Cette meilleure survie retrouvée en Chine pourrait, au moins en partie, être attribuable à un meilleur accès au traitement à visée curative. Une survie médiane d'un an était rapportée dans une étude publiée en 2010 par Mathur *et al.* aux USA [28]. Au stade I de la maladie, la médiane de survie selon l'origine ethnique était de 18 mois chez les Asiatiques, 14 mois chez les Blancs, 12 mois chez les Hispaniques et 9 mois chez les Noirs. Au stade II de la maladie, cette médiane de survie était de 8 mois chez les Asiatiques, 6 mois chez les Blancs, 6 mois chez les Hispaniques et 5 mois chez les Noirs. La survie chez le sujet noir atteint de CPF semble relativement faible, même dans les pays occidentaux où existent des modalités thérapeutiques à visée curative.

Les médianes de survie des patients atteints d'un CPF en Afrique au sud du Sahara sont faibles parce que la maladie est généralement diagnostiquée au stade avancé et que les ressources thérapeutiques sont limitées. Dans un tel contexte, il est important que les politiques soient centrées sur la prévention, notamment par la vaccination contre le virus de l'hépatite B. La capacité de prise en charge des formations sanitaires doit être renforcée notamment pour : (i) l'identification des facteurs de risques d'hépatopathies; (ii) l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique; (iii) le dépistage semestriel échographique du cancer primitif du foie chez les patients à risque; (iv) le développement de la chirurgie hépatique.

In South Africa, it is 6 weeks from diagnosis and 11.2 weeks from symptom onset [16]. In the Gambia, median survival for PLC patients is estimated at 91 days [22]. These low survival rates in sub-Saharan Africa are similar to those found in this study (2 months).

This survival is significantly better in China, estimated at 25.2 months in a study conducted between 2002 and 2012 by Xu *et al.* and published in 2015 [34]. It should be noted that in their study, out of a sample of 451 patients, 172 had undergone liver resection, 191 hepatic arterial chemo-embolization and 88 radiofrequency ablation. Overall, 58% (260/451) of the patients included in this study had received curative treatment. In our study, two patients had received this type of treatment. This better survival in China may be due, at least in part, to better access to curative treatment. A study published in 2010 by Mathur *et al.* in the USA reported a median survival of one year [28]. For stage I disease, median survival by ethnicity was 18 months for Asians, 14 months for whites, 12 months for Hispanics, and 9 months for blacks. For stage II disease, median survival was 8 months for Asians, 6 months for whites, 6 months for Hispanics, and 5 months for blacks. Survival in black PLC patients appears to be relatively poor, even in Western countries where curative treatment modalities are available. Median survival rates for PLC patients in sub-Saharan Africa are low because the disease is generally diagnosed at an advanced stage and therapeutic resources are limited. In this context, it is important that policies focus on prevention, particularly through vaccination against the hepatitis B virus. The management capacity of health facilities needs to be strengthened, particularly with regard to (i) identification of risk factors for liver disease; (ii) non-invasive assessment of liver fibrosis; (iii) biannual ultrasound screening for primary liver cancer in patients at risk; and (iv) development of liver surgery.

Factors associated with survival

This study also determined the factors associated with survival in PLC patients in Cotonou. After adjustment, the main prognostic factors were: age (≥ 60 years), alcohol consumption, use of alternative and complementary medicine, HBV infection, HCV infection, and consultation time-frame (≥ 4 weeks).

However, one of the major limitations of this study was its retrospective nature, which meant that it was not possible to accurately assess all the

Facteurs associés à la survie

Cette étude a également permis de déterminer les facteurs associés à la survie des patients atteints d'un CPF à Cotonou. Ainsi, les principaux facteurs pronostiques, après ajustement, étaient : l'âge (≥ 60 ans), la consommation d'alcool, le recours à la médecine alternative et complémentaire, l'infection par le VHB, l'infection par le VHC, le délai de consultation (≥ 4 semaines).

Cependant, une des limites importantes de cette étude était liée à son caractère rétrospectif qui n'a pas permis d'évaluer avec précision tous les potentiels facteurs associés (par exemple la quantification précise de la consommation d'alcool et de tabac, le bilan biologique hépatique, le statut sérologique VIH, etc.). Ainsi, il convient de rappeler que plusieurs caractéristiques étiologiques (biologiques et cliniques) importantes pour la compréhension de la survie des patients n'étaient disponibles ni dans le registre des cancers, ni dans les observations médicales et de ce fait n'ont pu être recueillies dans le cadre de cette étude.

L'un des facteurs pronostiques le plus souvent retrouvé dans les études africaines est le stade atteint au moment du diagnostic. Selon Adamu *et al.*, la plupart des patients ne se font pas dépister à temps, car ils consultent pour la plupart des pharmaciens de bord de route, de village, des religieux et des herboristes [1]. Cette tendance a été confirmée dans notre étude où l'usage des thérapies alternatives et complémentaires était significativement associé à une augmentation de la mortalité. Ding *et al.* avaient trouvé, en 2019 en Chine, que le risque de décès par cancer du foie était multiplié par 1,4 lorsque l'âge augmentait de 5 ans [9]. Aux USA, il était multiplié par 1,8 lorsque l'âge dépassait 70 ans d'après Khalaf *et al.* en 2017 [17].

L'augmentation de l'âge est significativement associée à la baisse de la survie dans plusieurs études [1,7,9,23]. Dans notre étude, la notion de consommation d'alcool était significativement associée au décès des patients. Lorsqu'il était consommé, les patients risquaient 3,7 fois plus le décès que les autres. Notre constat est confirmé par ceux d'autres auteurs. Ainsi, Ding *et al.* ont observé en Chine, en 2019, que la prise d'alcool augmentait le risque de décès de 17 % [9]. Brar *et al.* ont trouvé en 2020 aux USA que l'alcool augmentait de 33 % le risque de décès des patients atteints du CPF [5]. Dans plusieurs études, l'alcool est rapporté comme un facteur de risque d'une survenue rapide de décès chez les patients atteints du CPF [18,23]. Significativement associé au décès

potential associated factors (e.g. precise quantification of alcohol and tobacco consumption, liver biology work-up, HIV serological status, etc.). It should therefore be remembered that a number of etiological (biological and clinical) characteristics that are important for understanding patient survival were not available either in the cancer registry or in the medical observations, and so could not be collected as part of this study.

One of the prognostic factors most often found in African studies is the stage reached at diagnosis. According to Adamu *et al.*, most patients do not undergo screening in time, as they mostly consult roadside or village pharmacists, clerics and herbalists [1]. This trend was confirmed in our study, where the use of alternative and complementary therapies was significantly associated with an increase in mortality. In China in 2019, Ding *et al.* found that the risk of death from liver cancer increased by a factor of 1.4 when age increased by 5 years [9]. In the USA, it increased by a factor of 1.8 when age exceeded 70, according to Khalaf *et al.* in 2017 [17].

Increasing age has been significantly associated with reduced survival in several studies [1,7,9,23]. In our study, alcohol consumption was significantly associated with patient death. When alcohol was consumed, patients were 3.7 times more likely to die than others. Our findings are confirmed by those of other authors. Ding *et al.* observed in China in 2019 that alcohol consumption increased the risk of death by 17% [9]. Brar *et al.* found in 2020 in the USA that alcohol increased the risk of death in PLC patients by 33% [5]. In several studies, alcohol has been reported as a risk factor for the rapid onset of death in PLC patients [18,23]. The use of alternative and complementary medicine is significantly associated with an increased risk of patient death. In our study, the risk of death in PLC patients was significantly increased by 87% in the presence of HBV [18,9]. This is one of the main factors in the development of PLC. Similarly, the risk of death in PLC patients is significantly increased by 72% in the presence of HCV infection. HCV is also one of the main risk factors for the development of PLC in most survival studies, alongside HBV and alcohol [17,23,34]. In Benin, the hepatitis B vaccine was introduced in 2002, administered in conjunction with DTP (diphtheria, tetanus, and pertussis) at birth. The patients in this study, with an average age of 51, are likely to have been born before the introduction of the vaccine. The risk of death in PLC patients was significantly higher in those who had a hospital consultation more than

des patients, le recours à la médecine alternative et complémentaire multiplie par 1,9 le risque de la survenue de cet événement. Dans notre étude, le risque de décès des patients atteints de CPF est significativement augmenté de 87 % en présence du VHB. C'est l'un des principaux facteurs de survenue du CPF [18,9]. Tout comme l'infection par le VHB, le risque de décès des patients atteints de CPF est significativement augmenté de 72 % en présence de l'infection par le VHC. C'est également l'un des principaux facteurs de risque de survenue du CPF évoqué dans la plupart des études de survie aux côtés du VHB et de l'alcool [17,23,34]. Au Bénin, le vaccin contre l'hépatite B a été introduit, combiné en 2002 avec les valences DTC (Diphtérie, tétanos, coqueluche) et l'administration d'une dose à la naissance en 2020. Les patients de cette étude, âgés en moyenne de 51 ans, font probablement partie des générations qui n'ont pas été systématiquement vaccinées. Le risque de décès des patients atteints de CPF était, significativement, deux fois plus élevé chez les patients ayant eu une consultation hospitalière à plus de quatre semaines après l'apparition des premiers symptômes. Le sexe, le niveau d'instruction, la consommation de tabac et l'accès aux soins n'étaient pas associés aux décès des patients après l'analyse multivariée. Nous attribuons ce constat à la taille de notre échantillon qui est très inférieure à celles d'autres auteurs [5,7,9,10,14,34,38].

Ainsi, plusieurs facteurs influencent le pronostic des CPF dans notre contexte mais également dans plusieurs études à travers le monde. L'amélioration de la survie des patients ne peut se concevoir sans la mise en œuvre de politiques prenant en compte spécifiquement ces facteurs.

Conclusion

Ce travail avait pour objectif d'étudier la survie et les facteurs pronostiques des patients atteints de CPF. Il en est ressorti que la probabilité de survivre après deux mois était de 50 %. Les constats faits dans cette étude montrent qu'il est indispensable de repenser les politiques sanitaires pour lutter plus efficacement contre ce problème de santé publique en Afrique au sud du Sahara. Il est urgent de renforcer notamment les actions tant au niveau de la prévention primaire (sensibilisation et éducation sur les facteurs de risques), que de la prévention secondaire (dépistage des hépatites pour un traitement précoce) pour réduire les impacts humains et socioéconomiques attribuables aux

four weeks after the onset of the first symptoms. After multivariate analysis, sex, level of education, smoking habits, and access to care were not found to be associated with patient death. This finding may be attributed to the relatively small size of our sample compared to those of other authors [5,7,9,10,14,34,38].

Several factors influence the prognosis of PLC in our context, but also in several studies around the world. Improving patient survival is inconceivable without implementing policies that specifically take these factors into account.

Conclusion

The aim of this study was to investigate survival and prognostic factors in PLC patients. It showed that the probability of survival after two months was 50%. The findings of this study show that it is essential to rethink health policies in order to combat this public health problem more effectively in sub-Saharan Africa. There is an urgent need to step up action on both primary prevention (raising awareness and educating people about risk factors) and secondary prevention (screening for hepatitis so that it can be treated early) to reduce the human and socio-economic impact of deaths. In addition, it is vital to strengthen prevention policies (in particular, the continuation

décès. Il est de plus indispensable de renforcer les politiques de prévention (poursuite du vaccin anti-VHB à la naissance et extension aux groupes à risque non immunisés notamment), d'améliorer le dépistage des hépatopathies et l'accès aux traitements pour réduire le risque de CPF et sa mortalité élevée. Par ailleurs, ces résultats appellent à de nouvelles études spécifiques sur l'accès aux soins des patients et sur l'évaluation de l'impact des modèles thérapeutiques sur la survie, afin de disposer de davantage d'éléments complémentaires d'actions pour infléchir la tendance de la mortalité précoce des patients atteints de CPF.

Contribution des auteurs

Dismand Stephan Houinato, Freddy Houéhanou Rodrigue Gnangnon, Koffi N'Tcha, Aboudou Raïmi Kpossou ont conçu l'idée de l'étude. Freddy Houéhanou Rodrigue Gnangnon, Koffi N'Tcha Aboudou Raïmi Kpossou ont collecté les données. Koffi N'Tcha, Vincent Zossou, Cosme Toume, Salmane Amidou ont analysé les données. Dansou Gaspard Gbessi, Salmane Amidou, Jean Sehonou, Rodrigue S. Allodji ont contribué à l'interprétation et Freddy Houéhanou Rodrigue Gnangnon, Koffi N'Tcha et Aboudou Raïmi Kpossou ont rédigé l'article.

Tous les auteurs ont revu le manuscrit.

Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en rapport avec la présente étude.

Auteurs / Authors

Freddy Houéhanou Rodrigue GNANGNON* (1,2,3,4), Aboudou Raïmi KPOSSOU (5, kpossou.raimi@yahoo.fr), Koffi N'TCHA (2,3, ntcha.koffi@yahoo.fr), Salmane Ariyah AMIDOU (2,3, aramidou@gouv.bj), Vincent ZOSSOU (6,7, vincent.zossou@gustaveroussy.fr), Cosme TOUME (2, toumecosme@yahoo.fr), Rodrigue S. ALLODJI (8,9, rodrigue.allodji@gustaveroussy.fr), Dismand Stephan HOUINATO (3,4, dishouinato@gmail.com), Dansou Gaspard GBESSI (1, gaspard.gbessi@gmail.com), Jean SEHONOU (5, jsehonou@yahoo.fr)

1. Clinique universitaire de chirurgie viscérale, Centre national hospitalier universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), Cotonou, Bénin
2. Registre des cancers de Cotonou, ministère de la Santé, Bénin
3. Laboratoire d'épidémiologie des maladies chroniques et neurologiques, Faculté des sciences de la santé, Cotonou, Bénin
4. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) U1094, Institut de recherche et développement (IRD) U270, Univ. Limoges, Centre hospitalier universitaire de Limoges, EpiMaCT - Épidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut d'épidémiologie et de neurologie tropicale, OmegaHealth, Limoges, France
5. Clinique universitaire d'hépto-gastroentérologie, Centre national hospitalier universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), Cotonou, Bénin
6. Institut de formation et de recherche en informatique, (IFRI-UAC), Cotonou, Bénin

of HBV vaccination at birth and its extension to non-immunized at-risk groups), and to improve screening for liver disease and access to treatment in order to reduce the risk of PLC and its high mortality rate. In addition, these results call for further specific studies on access to care for patients and assessment of the impact of therapeutic models on survival, in order to provide additional evidence for action to reverse the trend towards early mortality in PLC patients.

Authors' contributions

Dismand Stephan Houinato, Freddy Houéhanou Rodrigue Gnangnon, Koffi N'Tcha, Aboudou Raïmi Kpossou conceived the idea for the study. Freddy Houéhanou Rodrigue Gnangnon, Koffi N'Tcha Aboudou Raïmi Kpossou collected the data. Koffi N'Tcha, Vincent Zossou, Cosme Toume, Salmane Amidou analyzed the data. Dansou Gaspard Gbessi, Salmane Amidou, Jean Sehonou, Rodrigue S. Allodji contributed to the interpretation and Freddy Houéhanou Rodrigue Gnangnon, Koffi N'Tcha and Aboudou Raïmi Kpossou wrote the article.

All authors reviewed the manuscript.

Conflicts of interest

The authors have reported no conflicts of interest related to this study.

7. École polytechnique d'Abomey-Calavi, (EPAC-UAC), 01 P.O. Box 2009, Cotonou, Bénin

8. Université Paris-Saclay, UVSQ, Univ. Paris-Sud, Inserm, Équipe radiation epidemiology, CESP, 94805, Villejuif, France

9. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), U1018, 94805, Villejuif, France

Auteur correspondant: freddy.gnangnon@unilim.fr, freddy.gnangnon@fss.uac.bj

Références / References

1. Adamu PI, Adamu MO, Okagbue HI, Opoola L, Bishop SA. Survival Analysis of Cancer Patients in North Eastern Nigeria from 2004 - 2017 - A Kaplan - Meier Method. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Feb 22;7(4):643-650. doi: 10.3889/oamjms.2019.109.
2. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Al-vis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MS, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaieian A, Khader Y, Khang YH, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M,

- Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Mądry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017; 3(12):1683–1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannan F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015 Mar 14;385(9972):977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
4. Aniaku JK, Amedonu EK, Fusheini A. Assessment of Knowledge, Attitude and Vaccination Status of Hepatitis B among Nursing Training Students in Ho, Ghana. *Ann Glob Health.* 2019 Feb 28;85(1):18. doi: 10.5334/aogh.750.
5. Brar G, Greten TF, Graubard BI, McNeel TS, Petrick JL, McGlynn KA, Altekruse SF. Hepatocellular Carcinoma Survival by Etiology: A SEER-Medicare Database Analysis. *Hepa-tol Commun.* 2020 Aug 9;4(10):1541–1551. doi: 10.1002/hep4.1564.
6. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):1020–2. doi: 10.1002/hep.24199.
7. Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW. Liver cancer incidence and mortality in China, 2009. *Chin J Cancer.* 2013 Apr;32(4):162–9. doi: 10.5732/cjc.013.10027.
8. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, Tapias M, Idrovo V, Davalos MB, Cairo F, Barreyro FJ, Paredes S, Hernandez N, Avendaño K, Diaz Ferrer J, Yang JD, Carrera E, Garcia JA, Mattos AZ, Hirsch BS, Gonçalves PT, Carrilho FJ, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018 Jan;38(1):136–143. doi: 10.1111/liv.13502.
9. Ding C, Fu X, Zhou Y, Liu X, Wu J, Huang C, Deng M, Li Y, Li L, Yang S. Disease burden of liver cancer in China from 1997 to 2016: an observational study based on the Global Burden of Diseases. *BMJ Open.* 2019 Apr 23;9(4):e025613. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025613.
10. Fang-Rong F, Ru-Ying H, Wei-Wei G, Jin P, Meng W. Analysis of Mortality and Survival Rate of Liver Cancer in Zhejiang Province in China: A General Population-Based Study. *Canadian Journal of Fei FR, Hu RY, Gong WW, Pan J, Wang M. Analysis of Mortality and Survival Rate of Liver Cancer in Zhejiang Province in China: A General Population-Based Study. Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul 10;2019:1074286. doi: 10.1155/2019/1074286.
11. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory (GCO). Cancer Today. Lyon, France. IARC 2018. <https://gco.iarc.fr/>
12. Hassanipour S, Mohammadzadeh M, Mansour-Ghanaei F, Fathali-pour M, Joukar F, Sale-hiniya H, Abdzadeh E, Samadani AA, Nikbakht HA, Arab-Zozani M. The Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Iran from 1996 to 2016: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2019 Jun;50(2):193–200. doi: 10.1007/s12029-019-00207-y.
13. Jakupi X, Lunar MM, Mlakar J, Matković Leko I, Tavakoli NP, Ivanovska BZ, Vince A, Poljac M. HCV infection among injecting drug users in Prishtina, Kosovo. *Hepat Mon.* 2018;18 (10): e80189. doi:10.5812/hepatmon.80189.
14. Joshi S, Song YM, Kim TH, Cho SI. Socio-economic status and the risk of liver cancer mortality: a prospective study in Korean men. *Public Health.* 2008 Nov;122(11):1144–51. doi: 10.1016/j.puhe.2008.04.003.
15. Joukar F, Mansour-Ghanaei F, Naghipour M R, Hassanipour S. Knowledge, Distribution and Risk Factors of Hepatitis B and C Infection in High-risk Groups in Guilan Province, Iran. *Hepat Mon.* 2018; 18(8):e65870. doi: 10.5812/hepatmon.65870.
16. Kew MC. Clinical, pathologic, and etiologic heterogeneity in hepatocellular carcinoma: evidence from southern Africa. *Hepatology.* 1981 Jul-Aug;1(4):366–9. doi: 10.1002/hep.1840010415.
17. Khalaf N, Ying J, Mittal S, Temple S, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Natural History of Untreated Hepatocellular Carcinoma in a US Cohort and the Role of Cancer Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;15(2):273–281.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.033.
18. Kihn-Alarcón AJ, Toledo-Ponce MF, Velarde A, Xu X. Liver Cancer in Guatemala: An Analysis of Mortality and Incidence Trends From 2012 to 2016. *J Glob Oncol.* 2019 Feb;5:1–8. doi: 10.1200/JGO.18.00179.
19. Kpoussou AR, Gbessi DG, Gnangnon FHR, Kanhonou KDCE, Sokpon CNM, Vignon RK, Séidou F, Séhonou J. Épidémiologie des cancers digestifs primitifs de l'adulte dans trois centres sanitaires spécialisés de Cotonou (République du Bénin). *Bull Soc Pathol Exot.* 2020;113(5):254–257. doi: 10.3166/bspe-2020-0152.
20. Kpoussou AR, Vignon RK, Sokpon CNM, Hounsou EF, Gnangnon FHR, Diallo K, Séidou F, Kodjoh N, Séhonou J. Prise en charge thérapeutique des carcinomes hépatocellulaires au Centre national hospitalier universitaire-Hubert Koutoukou Maga de Cotonou. *Méd Afr Noire* 2021 ; 68(5):269–278.
21. La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, Levi F. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur J Cancer.* 2000 May;36(7):909–15. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00052-6.
22. Lemoine M, Thursz MR. Battlefield against hepatitis B infection and HCC in Africa. *J Hepatol.* 2017 Mar;66(3):645–654. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.013.
23. Lin YJ, Lin CN, Sedghi T, Hsu SH, Gross CP, Wang JD, Wang SY. Treatment patterns and survival in hepatocellular carcinoma in the United States and Taiwan. *PLoS One.* 2020 Oct 14;15(10):e0240542. doi: 10.1371/journal.pone.0240542.
24. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Apr 14;2:16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.
25. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis.* 2011 May;15(2):223–43, vii-x. doi: 10.1016/j.cld.2011.03.006.
26. Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepa-tocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2012 Nov-Dec;62(6):394–9. doi: 10.3322/caac.21161.
27. Mansour-Ghanaei F, Fallah M-S, Jafarshad R, Joukar F, Salari A, Tavafzadeh R. Prevalence of hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody and their risk factors among Guilan's volunteer blood donors (1998–2003). *Hepat Mon* 2007;7:239–41.
28. Mathur AK, Osborne NH, Lynch RJ, Ghaferi AA, Dimick JB, Sonnenday CJ. Racial/ethnic disparities in access to care and survival for patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2010 Dec;145(12):1158–63. doi: 10.1001/archsurg.2010.272.
29. Mirzaei M, Ghoncheh M, Pournamdar Z, Soheilipour F, Salehiniya H. Incidence and trend of liver cancer in Iran. *J Coll Physicians Surg Pak.* 26(4):306–309, 01 Apr 2016.
30. Mohammadian M, Soroush A, Mohammadian-Hafshejani A, Towhidi F, Hadadian F, Salehiniya H. Incidence and mortality of liver cancer and their relationship with development in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):2041–7. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.2041.
31. Parkin DM. International variation. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6329–40. doi: 10.1038/sj.onc.1207726.
32. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, Henley SJ, Holtzman D, Lake A, Noone AM, Anderson RN, Ma J, Ly KN, Cronin KA, Penberthy L, Kohler BA. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer.* 2016 May 1;122(9):1312–37. doi: 10.1002/cncr.29936.
33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
34. Xu XS, Chen W, Miao RC, Zhou YY, Wang ZX, Zhang LQ, Qu K, Pang Q, Wang RT, Liu C. Survival Analysis of Hepatocellular Carcinoma: A Comparison Between Young Patients and Aged Patients. *Chin Med J (Engl).* 2015 Jul 5;128(13):1793–800. doi: 10.4103/0366-6999.159356.
35. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Oct;20(10):2006–14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0650.

36. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AO, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, Ab-delmaksoud AH, Elbaz TM, Afihene MY, Duduyemi BM, Ayawin JP, Gyedu A, Lohouès-Kouacou MJ, Ndam AW, Moustafa EF, Hassany SM, Moussa AM, Ugiagbe RA, Omuemu CE, Anthony R, Palmer D, Nyanga AF, Malu AO, Obekpa S, Abdo AE, Siddig AI, Mudawi HM, Okonkwo U, Kooffreh-Ada M, Awuku YA, Nartey YA, Abbew ET, Awuku NA, Otegbayo JA, Akande KO, Desalegn HM, Omonisi AE, Ajayi AO, Okeke EN, Duguru MJ, Davwar PM, Okorie MC, Mustapha S, Debes JD, Ocama P, Lesi OA, Odeghe E, Bello R, Onyekwere C, Ekere F, Igetei R, Mah'moud MA, Addissie B, Ali HM, Gores GJ, Topazian MD, Roberts LR; Africa Network for Gastrointestinal and Liver Diseases. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicoun-try observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;2(2):103-111. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30161-3.

37. Zamor PJ, deLemos AS, Russo MW. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Apr;8(2):229-242. doi: 10.21037/jgo.2017.03.14.

38. Zhang W, Sun B. Impact of age on the survival of patients with liver cancer: an analysis of 27,255 patients in the SEER database. *Oncotarget*. 2015 Jan 20;6(2):633-41. doi: 10.18632/oncotarget.2719.