

## **Etude CiRCE : Retour sur un projet débuté il y a 15 ans avec le soutien du Cancéropôle Est**

CiRCE, étude des facteurs de risque métaboliques et environnementaux de carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose coordonnée par le Pr Patrick Hillon, CHU Dijon, Université de Bourgogne, UMR 866 INSERM et Labex Lipstic, Dijon

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est, dans le monde le 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent pour les hommes et le 7<sup>ème</sup> pour les femmes. En Europe, la France a un taux élevé de 7,8/100 000 habitants en 2018 (10624 nouveaux cas estimés). Malgré les progrès, le pronostic du CHC est encore très sombre : il est la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer au niveau mondial, avec une médiane de survie de 10 à 11 mois. Le CHC se développe dans 80% des cas sur une cirrhose due à une intoxication alcoolique chronique, une infection virale B ou C, ou une stéatopathie métabolique. Les patients atteints de cirrhose ont un risque très élevé de développer un cancer mais également des complications infectieuses favorisées par la baisse de l'immunité et les troubles de la perméabilité intestinale induite par l'hypertension portale. Il était donc indispensable d'identifier les facteurs intervenant dans le risque de complications et de CHC dans cette population pour mettre en place des actions préventives adaptées.

CiRCE est une étude cas-témoins incluant des malades atteints de cirrhose compliquée ou non de CHC. Incluant des démarches étiologiques, physiopathologiques et prédictives, ce projet avait pour objectifs d'étudier cliniquement et biologiquement le rôle, dans la carcinogenèse hépatique, de facteurs environnementaux, nutritionnels et métaboliques. Les facteurs d'environnement étudiés étaient les infections virales, les consommations d'alcool et de tabac, et la prise d'antidiabétiques et d'hypolipémiants. Les facteurs nutritionnels ont été évalués par un auto-questionnaire alimentaire et des marqueurs biologiques (acides gras et tocophérols membranaires érythrocytaires, antioxydants et folates sériques, polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme des folates). Les facteurs métaboliques pris en compte quant à eux étaient la surcharge graisseuse centrale (données cliniques et radiologiques), l'insulinorésistance, les concentrations sériques d'adipocytokines en particulier de la leptine et de l'adiponectine. Cette étude repose sur un réseau de plus de 50 cliniciens hépatogastroentérologues, épidémiologistes, biologistes et biostatisticiens de l'interrégion Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est. Elle implique six équipes hospitalières, quatre équipes INSERM, un centre d'investigation clinique, une unité CNRS, une plateforme protéomique et une biothèque.

Les six centres hospitaliers (Besançon, Dijon, Metz, Nancy, Reims et Strasbourg) ont donc inclus entre 2008 et 2012 des malades atteints de cirrhose compliquées de CHC (428 cas) ou non compliquées de CHC (760 témoins). En plus du recueil standardisé de données cliniques, et d'une collection biologique, un questionnaire alimentaire a permis l'estimation de la consommation de 208 aliments, boissons et plats. La comparaison des cas et des témoins a mis en évidence le risque de CHC chez des patients atteints de cirrhose.

L'intérêt du projet était de mettre en place, sur une large échelle, des études épidémiologiques, biochimiques et moléculaires dans des domaines jusqu'alors peu explorés de la carcinogenèse hépatique et prenant en compte l'essentiel des facteurs reconnus.

L'étude cas-témoins a fourni des informations sur le rôle de la nutrition, de l'activité physique, du syndrome métabolique et des lipides dans le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Ces études sont actuellement complétées par le suivi de la cohorte des malades indemnes de cancer du foie inclus initialement dans l'étude cas-témoins. Les premiers résultats ont révélé l'impact pronostique majeur d'une endotoxémie élevée chez les malades atteints de cirrhose sans insuffisance hépatocellulaire grave. Ce résultat confirme le rôle important de la translocation bactérienne dans l'aggravation de la cirrhose et probablement dans l'accélération de la cancérisation.

Depuis le début, le **Cancéropôle Est** a soutenu ces travaux qui ont donné lieu à de nombreuses publications, des thèses, et tout dernièrement un livre grand public écrit par Pr Patrick Hillon, intitulé « Le microbiote, un ami qui vous protège ? Vers la prévention et un traitement précoce des maladies chroniques » aux Editions EYROLLES.

Plus d'informations : <https://www.canceropole-est.org/search/node/Circ%C3%A9>

Contact : [patrick.hillon@u-bourgogne.fr](mailto:patrick.hillon@u-bourgogne.fr)

