

Paris le 13 décembre 2021

## COMMUNIQUE DE PRESSE

# Consommation excessive d'alcool : des variations génétiques protectrices vis-à-vis du cancer du foie

Dans une étude publiée le 10 décembre 2021 dans [\*The Lancet Oncology\*](#), des enseignants-chercheurs d'Université de Paris et Sorbonne Université et chercheurs de l'Inserm, au Centre de Recherche des Cordeliers dirigé par la professeure J. Zucman-Rossi, et leurs collaborateurs du réseau GENTHEP, ont identifié deux nouveaux gènes, *WNT3A-WNT9A*, dont certaines variations génétiques sont associées au risque de développer un carcinome hépatocellulaire chez les patients avec une consommation excessive et chronique d'alcool. Ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes d'interaction entre l'exposition à l'alcool au cours de la vie et la diversité génétique des individus conduisant au développement d'un cancer du foie.

Cancer du foie le plus fréquent, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la troisième cause de décès par cancer dans le monde. En France et dans de nombreux pays occidentaux, la consommation excessive d'alcool, plus de 4 verres par jour, est à l'origine de cette maladie. Bien que le risque de développer un cancer du foie augmente parallèlement à la sévérité des lésions hépatiques induite par l'alcool, un cancer du foie ne se développera que chez une partie des grands buveurs chroniques. Ce constat suggère que des facteurs génétiques sont impliqués dans l'évolution des lésions hépatiques vers un CHC. Comprendre pourquoi certains malades développent un CHC et d'autres non est la question à laquelle l'équipe de la Professeure Jessica Zucman-Rossi au Centre de Recherche des Cordeliers, ainsi que ses collaborateurs du réseau Génétique des tumeurs hépatiques (GENTHEP) en France et en Belgique, se sont intéressés.

Leur étude est la première étude d'association pangénomique (GWAS). Elle a ainsi permis de comparer le génome de milliers d'individus ayant en commun un phénotype ou une maladie, ici des patients avec une consommation excessive et chronique d'alcool. Les chercheurs ont alors pu étudier et analyser les données de ces patients ayant développé un CHC et les comparer à celles des patients n'ayant pas développé la pathologie.

Menée chez plus de 4000 patients recrutés dans plusieurs centres hospitaliers universitaires en France et en Belgique, tous spécialisés dans le dépistage et le traitement du cancer du foie, cette étude a permis aux chercheurs d'identifier deux nouveaux gènes *WNT3A-WNT9A* associés au risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients avec une consommation excessive d'alcool.

Les gènes *WNT3A-WNT9A* sont présents chez tout le monde mais peuvent présenter des variations génétiques mineures entre les individus. Ces dernières sont associées à un risque différent de développer un CHC.

Ainsi, sur une population de patients consommateurs chroniques et excessifs d'alcool, l'étude en question montre que les 32% d'individus qui présentaient une variation protectrice des gènes WNT3A-WNT9A ont un risque moindre de développer un CHC lié à une consommation chronique d'alcool. À l'opposé, les 68% de patients qui ne sont pas porteurs de la variation protectrice ont un risque majoré.

Les chercheurs ont également confirmé que des variations génétiques au niveau d'autres gènes (PNPLA3, TM6SF2 et HSD17B13) modulaient le risque de CHC lié à l'alcool. Ainsi, la présence simultanée de variations génétiques délétères au niveau des gènes WNT3A-WNT9A, PNPLA3, TM6SF2 et HSD17B13 augmente le risque de CHC lié à l'alcool.

Enfin, les résultats de cette étude montrent que les patients consommateurs excessifs d'alcool qui développent un CHC ne présentent pas les mêmes caractéristiques moléculaires au niveau des tumeurs selon qu'ils portent les variations protectrices ou délétères des gènes WNT3A-WNT9A. En effet, ces variations génétiques finalement assez communes, modifient les mécanismes de carcinogénèse, bien connue dans le cas des tumeurs du foie. Cette étude montre que cette influence s'exerce très précocement et qu'elle module non seulement le risque de transformation des lésions hépatiques en cancer mais aussi la réaction du système immunitaire, dans le sens d'un effet protecteur contre le développement d'un CHC.

Avec cette étude, les chercheurs améliorent leur compréhension des mécanismes liés au développement d'un CHC induit par l'alcool et ouvrent la possibilité d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter contre le cancer du foie. Ces résultats serviront de base pour la mise au point d'autres études évaluant extensivement le risque de développer un CHC lié à l'alcool. Dans tous les cas, il est important de rappeler que limiter sa consommation d'alcool a un impact très important et permet la prévention efficace du développement de cancer du foie.

*Cette étude a été soutenue financièrement par la Ligue Nationale contre le Cancer (Équipe Labellisée), Bpifrance, l'Inserm (plan cancer), l'Association Française pour l'Étude du Foie, le Coup d'Élan de la Fondation Bettencourt-Schueller, la FRM prix Rosen, la Ligue Contre le Cancer Comité de Paris (prix René et André Duquesne), la Fondation Mérieux et l'Université Libre de Bruxelles en Belgique.*

#### **Référence:**

***Common genetic variation in alcohol-related hepatocellular carcinoma: a case-control genome-wide association study.***

- **Contact presse :** [presse@u-paris.fr](mailto:presse@u-paris.fr)
- **Contact chercheur :**  
Pr Jessica ZUCMAN-ROSSI, PU-PH Université de Paris – Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP)  
– Directrice du Centre de Recherche des Cordeliers – UMRS1138  
[jessica.zucman-rossi@inserm.fr](mailto:jessica.zucman-rossi@inserm.fr)

**Université de Paris :** Université de recherche intensive pluridisciplinaire, labellisée « Initiative d'Excellence », Université de Paris se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l'innovation, et à sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université de Paris est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d'un établissement-composante, l'Institut de physique du globe de Paris et un organisme de recherche partenaire, l'Institut Pasteur. Université de Paris compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche. [www.u-paris.fr](http://www.u-paris.fr)

**Sorbonne Université :** Sorbonne Université est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Structurée en trois facultés, elle couvre les champs des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris et présente en région, Sorbonne Université est impliquée dans la réussite de sa communauté étudiante. Elle s'engage à répondre

*aux grands enjeux sociétaux et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche. Grâce à ses 52 000 étudiantes et étudiants, 6 400 personnels d'enseignement et de recherche et 3 900 personnels administratifs et techniques, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Muséum national d'Histoire naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne-Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université favorisant une approche globale de l'enseignement et de la recherche, promouvant l'accès au savoir, et développant des programmes et projets de formation. Sorbonne Université est également membre de l'Alliance 4EU+, un modèle novateur d'université européenne.*

<https://www.sorbonne-universite.fr>

@ServicePresseSU