

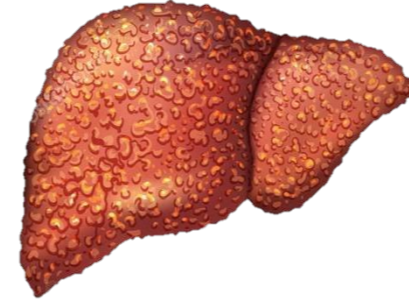
INTRODUCTION



Dans le monde, **3,2 millions de décès par an** sont imputables à un mésusage de l'alcool. En France, l'alcool est à l'origine de 41 000 décès par an, ce qui constitue la **2nde cause de mortalité prématurée**.

La consommation abusive d'alcool peut entraîner le développement de plus de 200 pathologies.

Cette drogue, via ses effets néfastes et délétères sur les hépatocytes, peut entraîner l'apparition d'un **Carcinome Hépatocellulaire (CHC)** ou cancer primitif du foie. Dans le monde, ce cancer est au **7^{ème} rang** en terme d'incidence mais au **4^{ème} rang** en terme de mortalité.



Parmi les **étiologies** de ce cancer particulièrement agressif, **la consommation abusive d'alcool tend à devenir la cause principale** de développement de cette pathologie.

Actuellement, il est connu que l'alcool est responsable du développement du CHC.

En revanche, **aucune donnée ni aucun modèle cellulaire**

n'a pu définir quel était l'impact d'une exposition

chronique à l'alcool ainsi que la mécanistique associée. De la même

façon, il semble légitime de

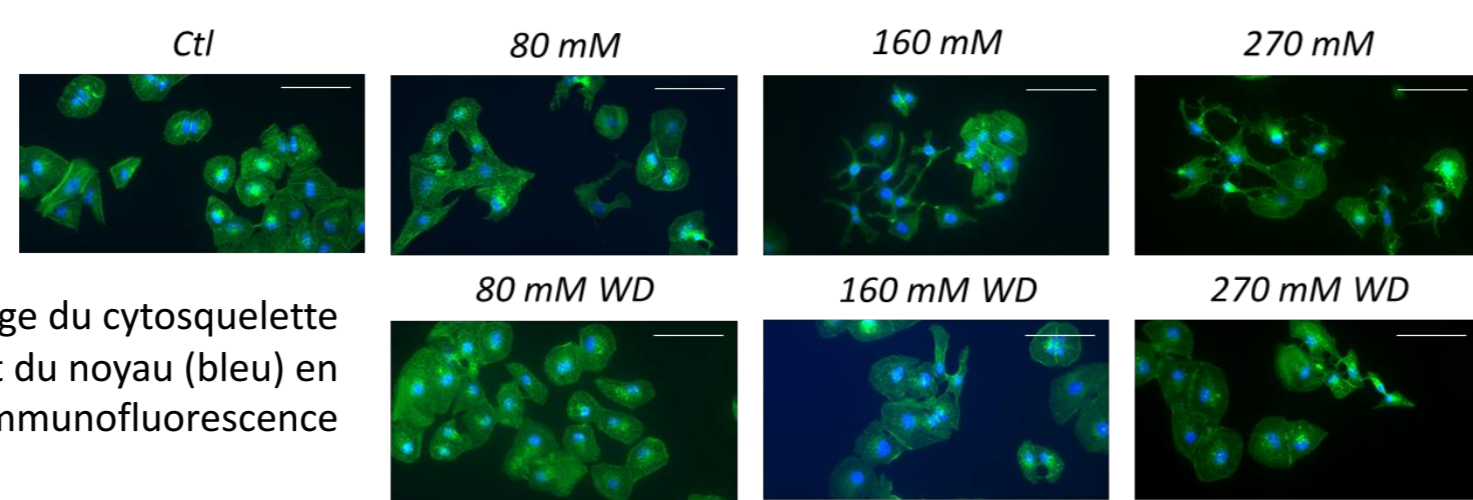
déterminer si le sevrage

a un impact sur le

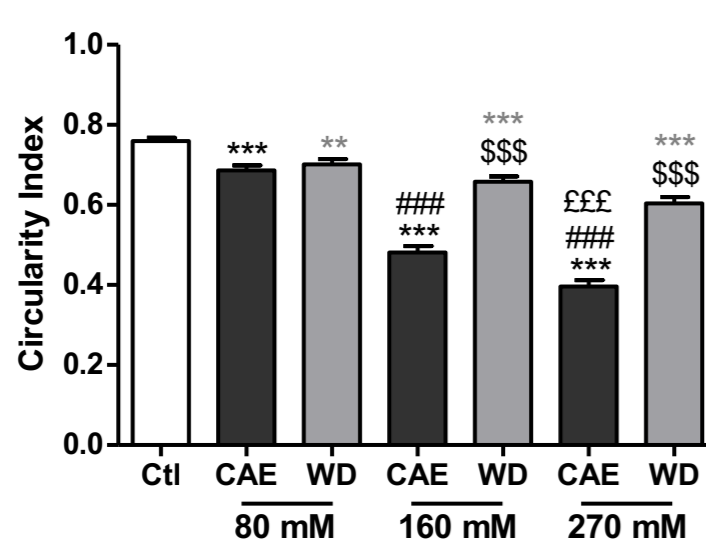
développement

du CHC.

Le CAE induit l'acquisition d'un phénotype agressif. Le sevrage rétablit cette modification.



Marquage du cytosquelette (vert) et du noyau (bleu) en immunofluorescence

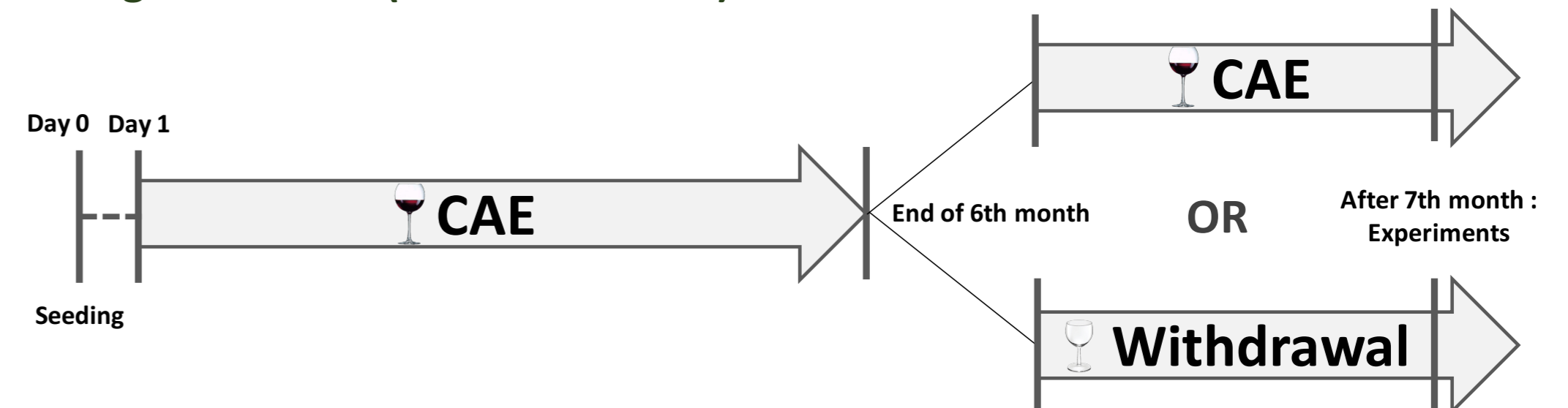


Le CAE entraîne une diminution de l'index de circularité des cellules. Le sevrage réverse cet effet.

ANOVA deux voies
* : vs Ctl
: vs 80 mM
E : vs 160 mM
S : CAE vs WD

METHODOLOGIE

Notre équipe a mis au point un protocole d'**Exposition Chronique à l'Alcool (CAE)** permettant de modéliser la consommation des patients atteints de CHC d'origine alcoolique. Pour cela, des cellules des **lignées cancéreuses hépatiques Huh-7 et SNU449** ont été exposées à l'alcool quotidiennement pendant six mois. Suite à cette période, ces cellules ont subi ou non un sevrage d'un mois (**Withdrawal WD**).



Nous avons déterminé l'effet du CAE et du sevrage sur la **morphologie cellulaire** via un marquage du cytosquelette en immunofluorescence.

Les **capacités migratoires et invasives** ont également été étudiés via l'utilisation d'insert de Boyden

et d'inserts de Boyden modifiés.

Des **marqueurs de Cellules Souches Cancéreuses (CSC)** :

CD133 et CD24 ont

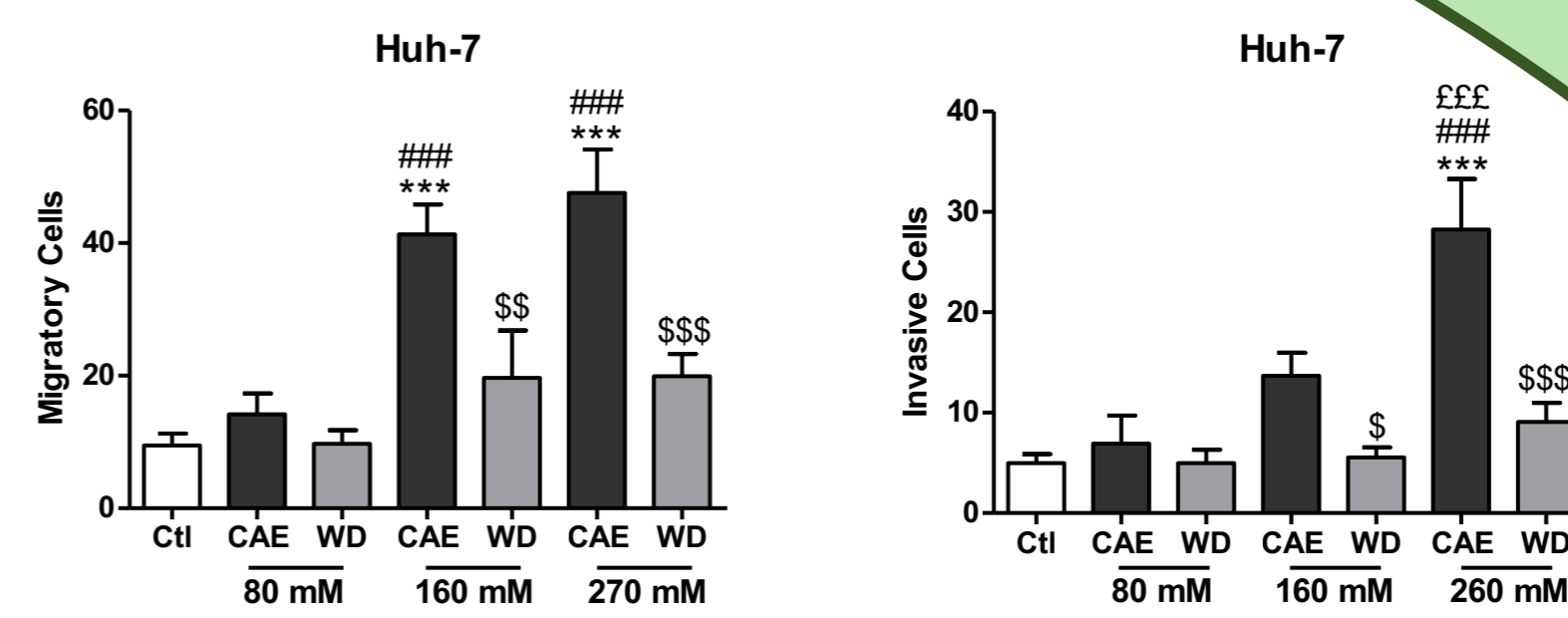
également été

quantifiés par

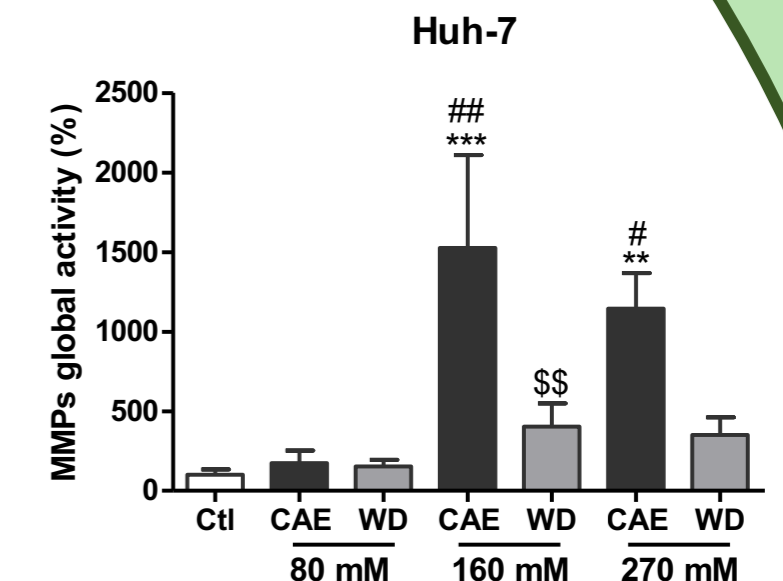
cytométrie

en flux.

Le CAE augmente les capacités migratoires et invasives. Le sevrage rétablit ces modifications.



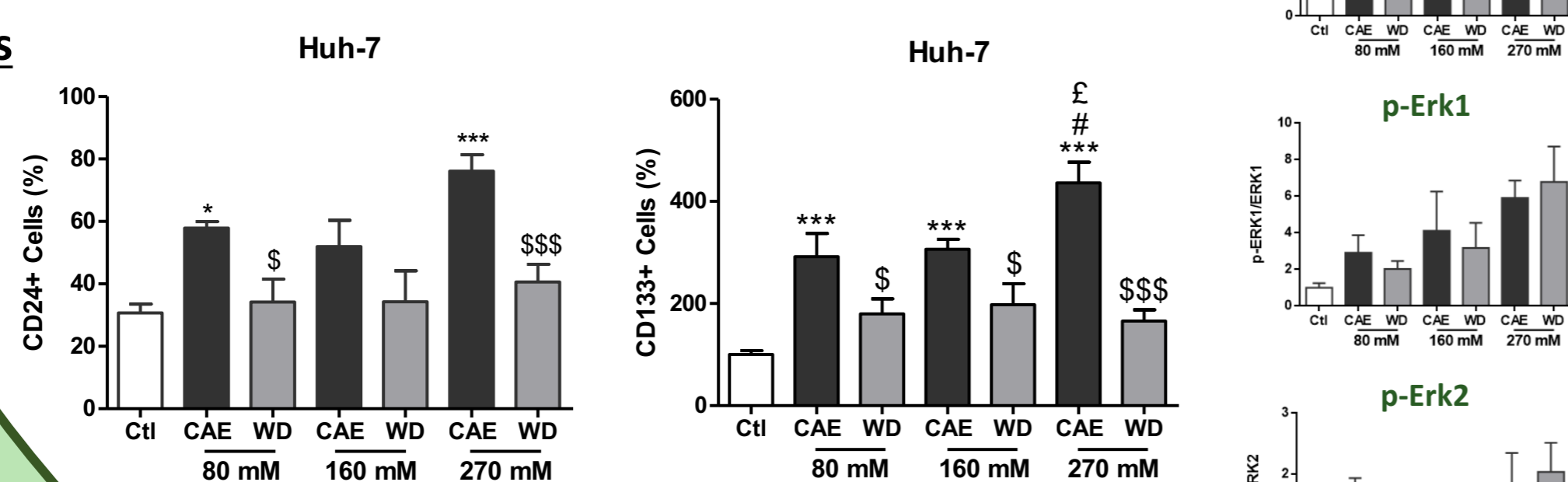
Le nombre de cellules ayant traversé les inserts de Boyden (modifié ou non) est augmenté par le CAE. L'activité globale des métalloprotéinases de la matrice (MMP) est également augmenté par le CAE. Le sevrage rétablit ces effets.



RÉSULTATS

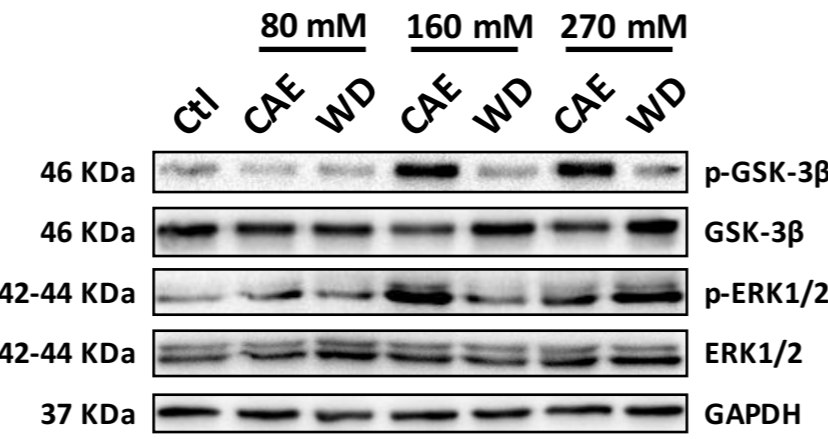
L'expression des marqueurs de Cellules Souches Cancéreuses (CSC) CD133 et CD24 est augmentée par le CAE. Le sevrage a un effet bénéfique.

Cellules



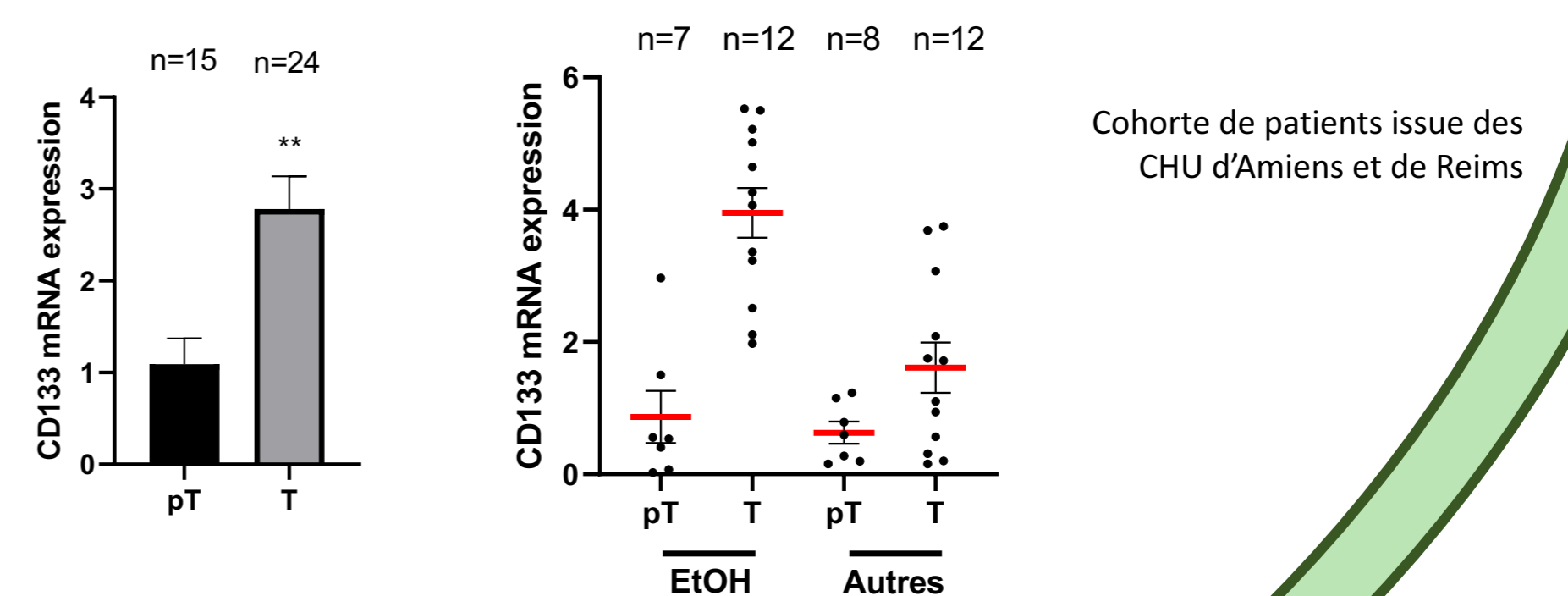
Le CAE induit une augmentation des marqueurs de CSC CD133 et CD24. Le sevrage réverse ces modifications.

Le sevrage réverse ces modifications.



La plus grande agressivité des CHC d'origine alcoolique est expliquée par une augmentation de l'expression des marqueurs de CSC

Patients



Cohorte de patients issue des CHU d'Amiens et de Reims

Le marqueur CD133 est plus exprimé dans la partie tumorale (T) que dans la partie péri-tumorale (pT).

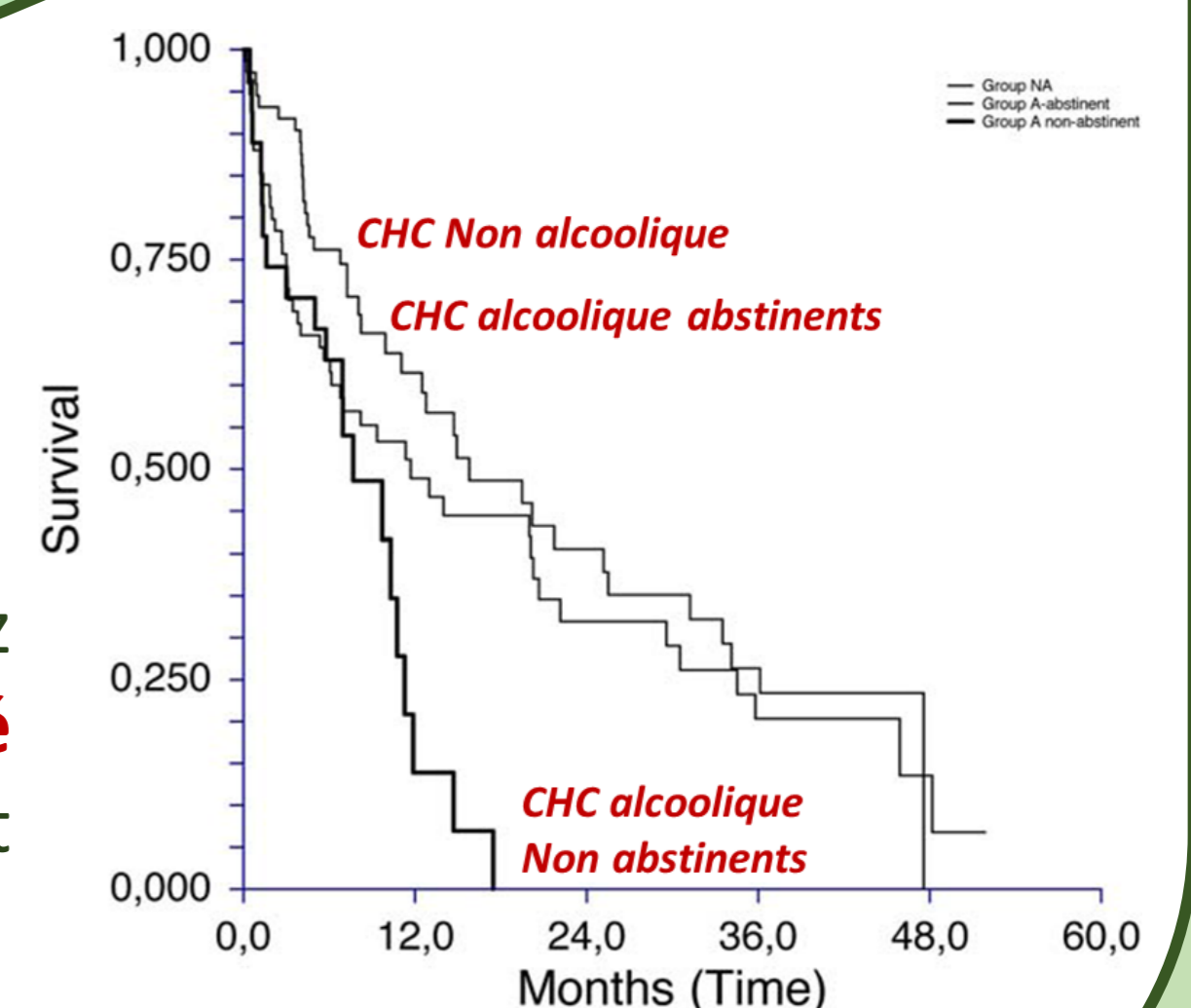
Cette augmentation est plus importante chez les patients ayant un CHC d'origine alcoolique.

Étude de C-E Costentin *et al*, Cancer, 2018

CONCLUSION

Notre étude a montré que le CAE **favorise l'acquisition d'un phénotype agressif** via une augmentation de l'expression de plusieurs **marqueurs d'agressivité** ainsi qu'une **augmentation du potentiel métastatique**. Notre modèle met également en lumière **l'importance et les bénéfices du sevrage alcoolique sur l'agressivité du CHC**.

A l'heure actuelle, **peu de données cliniques** sont publiées dans la littérature et ces dernières sont assez controversées. Notre modèle et nos résultats donnent de **bons arguments en faveur d'une agressivité du CHC accrue par l'exposition à l'alcool** et démontrent un **réel bénéfice du sevrage**. Ils coïncident notamment avec les **récentes observations cliniques** de C-E Costentin.



Quel est l'effet du CAE et du sevrage sur la réponse au traitement ?