

NUMÉRO SPÉCIAL

Alcoolologie et Addictologie

Numéro
Spécial

LA REVUE

Juin 2026

Directeur de la publication
Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction
Pr François Paille

Rédacteur en chef
Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés
Dr Philippe Batel
Dr Ivan Berlin
Dr Laurent Karila
Pr Michel Lejoyeux
Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines
Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques
Pr Isabelle Varescon-Pousson

Comité de rédaction
Pr Georges Brousse
Pr Olivier Cottencin
Dr Michel Craplet
Pr Jean-Bernard Daeppen
Dr Jean-Michel Delile
Pr Maurice Dematteis
Dr Claudine Gillet
Pr Michel Reynaud †
Dr Alain Rigaud
Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher
Société Française d'Alcoolologie c/o GRAP,
Université Picardie
Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1
revue@sfalcoologie.fr
Tél : +33 6 60 58 06 05

Rédaction
Société Française d'Alcoolologie
235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème
étage, 59120 Loos revue@sfalcoologie.fr
Tél : +33 6 60 58 06 05

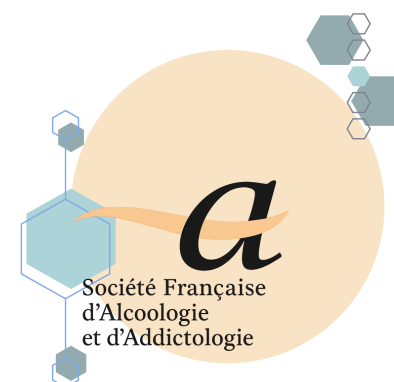
Dépôt Légal mars 2020 ISSN 2554-4853

La revue Alcoolologie et Addictologie est indexée dans les bases de données PASCAL/CNRS, PsycINFO et SantéPsy. Les sommaires sont publiés dans "Actualité et dossier en santé publique" (HCSP).

DOSSIER THÉMATIQUE VOLUME 1



FOIE ET ALCOOL OÙ EN EST-ON EN 2026 ?



alcoologie et addictologie

Numéro
Spécial

LA REVUE

Juin 2026

Directeur de la publication
Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction
Pr François Paille

Rédacteur en chef
Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés
Dr Philippe Batel
Dr Ivan Berlin
Dr Laurent Karila
Pr Michel Lejoyeux
Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines
Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques
Pr Isabelle Varescon-Pousson
Comité de rédaction
Pr Georges Brousse
Pr Olivier Cottencin
Dr Michel Craplet
Pr Jean-Bernard Daeppen
Dr Jean-Michel Delile
Pr Maurice Dematteis
Dr Claudine Gillet
Pr Michel Reynaud †
Dr Alain Rigaud
Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher
Société Française d'Alcoologie c/o GRAP,
Université Picardie
Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1
revue@sفالcoologie.fr
Tél : +33 6 60 58 06 05

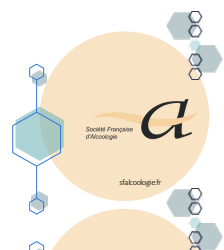
Rédaction
Société Française d'Alcoologie
235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème
étage, 59120 Loos revue@sفالcoologie.fr
Tél : +33 6 60 58 06 05

Dépôt Légal mars 2020ISSN 2554-4853

La revue *Alcoologie et Addictologie* est
indexée dans les bases de données
PASCAL/CNRS, PsycINFO et SantéPsy. Les
sommaries sont publiés dans "Actualité et
dossier en santé publique" (HCSP).

Numéro spécial foie

- **Foie et alcool : repenser nos certitudes**
Camille Barrault
- **Stéatohépatites et place émergente des agonistes du GLP-1**
Lucia Parlati, Daniel Karinthe, Philippe Sogni, Marion Corouge
- **Cirrhose et médicaments psychotropes : risques et bénéfices**
Lucy Meunier, Camille Barrault
- **Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le CHC d'origine alcoolique**
Anoïsia Courtois, Grégory Fouquet, Ingrid Marca
- **Carcinome hépatocellulaire lié à l'alcool : particularités et enjeux cliniques**
Victoria Mignot, Camille Barrault, Aurore Baron, Thomas Decaens, Charlotte Costentin
- **Alcohol Use Disorder in Alcohol-Associated Liver Disease: A Practical Continuum-of-Care Framework from Screening to Transplantation**
Tommaso Dionisi, Emilio Palmieri, Marco Tricoli, Giovanni Addolorato
- **Mise en place d'un atelier d'éducation thérapeutique de prévention de la reconsommation d'alcool après transplantation hépatique**
Hélène Barraud, Sandra De Jesus, Ephrem Salama, Paul Brunault





SOMMAIRE

Alcoologie et Addictologie Juin 2026 ; Numéro spécial foie

Editorial

- 1 Foie et alcool : repenser nos certitudes

MISE AU POINT

- 6 Stéatohépatites et place émergente des agonistes du GLP-1
- 15 Cirrhose et médicaments psychotropes: risques et bénéfiques
- 22 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le CHC d'origine alcoolique
- 33 Carcinome hépatocellulaire lié à l'alcool: particularités et enjeux cliniques
- 41 Les troubles liés à l'usage d'alcool dans le cadre de la maladie du foie liée à l'alcool: un cadre pratique de prise en charge continue, du dépistage à la transplantation

PRATIQUE CLINIQUE

- 55 Mise en place d'un atelier d'éducation thérapeutique de prévention de la reconsommation d'alcool après transplantation hépatique

Directeur de la publication

Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction

Pr François Paille

Rédacteur en chef

Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés

Dr Philippe Batel

Dr Ivan Berlin

Dr Laurent Karila

Pr Michel Lejoyeux

Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines

Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques

Pr Isabelle Varescon-Pousson

Comité de rédaction

Pr Georges Brousse

Pr Olivier Cottencin

Dr Michel Craplet

Pr Jean-Bernard Daeppen

Dr Jean-Michel Delile

Pr Maurice Dematteis

Dr Claudine Gillet

Pr Michel Reynaud †

Dr Alain Rigaud

Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher

Société Française d'Alcoologie c/o GRAP,

Université Picardie

Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1

revue@sfalcoologie.fr

Tél : +33 6 60 58 06 05

Rédaction

Société Française d'Alcoologie

235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème

étage, 59120 Loos revue@sfalcoologie.fr

Tél : +33 6 60 58 06 05

CONTENTS

Alcoologie et Addictologie Juin 2026 ; Special issue liver

Editorial

- 1 Alcohol and the liver: rethinking established paradigms

REVIEW

- 6 Steatohepatitis and the emerging role of GLP-1 receptor agonists
- 15 Alcohol-related hepatocellular carcinoma: clinical characteristics and challenges
- 22 Cirrhosis and psychotropic medications: risks and benefits
- 33 Alcohol-related hepatocellular carcinoma: clinical characteristics and challenges
- 41 Alcohol Use Disorder in Alcohol-Associated Liver Disease: A Practical Continuum-of-Care Framework from Screening to Transplantation

CLINICAL PRACTICE

- 55 Implementation of a therapeutic education workshop for preventing alcohol relapse after liver transplantation

Directeur de la publication

Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction

Pr François Paille

Rédacteur en chef

Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés

Dr Philippe Batel

Dr Ivan Berlin

Dr Laurent Karila

Pr Michel Lejoyeux

Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines

Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques

Pr Isabelle Varescon-Pousson

Comité de rédaction

Pr Georges Brousse

Pr Olivier Cottencin

Dr Michel Craplet

Pr Jean-Bernard Daepfen

Dr Jean-Michel Delile

Pr Maurice Dematteis

Dr Claudine Gillet

Pr Michel Reynaud †

Dr Alain Rigaud

Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher

Société Française d'Alcoologie c/o GRAP,

Université Picardie

Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1

revue@sfalcoologie.fr

Tél : +33 6 60 58 06 05

Rédaction

Société Française d'Alcoologie

235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème

étage, 59120 Loos revue@sfalcoologie.fr

Tél : +33 6 60 58 06 05

EDITORIAL

Foie et alcool: repenser nos certitudes

Dr. Camille Barrault



Hépatologue, administratrice Société Française Alcoologie et Addictologie

Correspondance : Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie, service d'hépatogastroentérologie, CH Intercommunal de Créteil, France. Email : Camille.Barrault@chicreteil.fr

Les liens entre alcool et foie constituent depuis longtemps un champ majeur de l'hépatologie et de l'addictologie. Pourtant, rarement les connaissances n'auront autant évolué en quelques années : redéfinition des maladies stéatosiques, émergence des agonistes des récepteurs GLP-1, développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, progrès de l'immunothérapie ou encore réflexion renouvelée autour de la transplantation hépatique. Ces avancées ont motivé la réalisation d'un dossier thématique en deux volets dont ce numéro constitue la première partie.

En France, la consommation excessive d'alcool demeure la première cause de mortalité par cirrhose et par cancer du foie (1, 2) : chaque heure, un patient meurt de cirrhose liée à l'alcool. C'est également la première cause de transplantation hépatique (3). Du point de vue addictologique, la cirrhose est la 3ème cause de mortalité du trouble lié à l'usage d'alcool (TUA) (4). Des recommandations pour la prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool (MFLA) ont été émises en 2021 sous l'égide de l'AFEF et de la SFA (5). Depuis, d'importantes avancées scientifiques fondamentales et thérapeutiques nous ont poussés à préparer ce numéro spécial "foie et alcool".

Tout d'abord, une entité un peu particulière a été caractérisée malgré des débats entre hépatologues. Ainsi, « le repas gastronomique des Français » inscrit en 2010 au patrimoine culturel immatériel de l'humanité de l'Unesco (6), participe à une forme de maladie du foie nommée « MetALD » (*Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), celle que les hépatologues ont parfois appelée « NASH arrosée » (*Nonalcoholic steatohepatitis*) c'est-à-dire une hépatite stéatosique (associant graisse et inflammation) non liée à l'alcool... mais associée à l'alcool ! En effet, le TUA est souvent associé à au syndrome dysmétabolique associant un ou plusieurs des éléments suivants : diabète, surpoids, dyslipidémie, hypertension artérielle (7). Or, récemment, un nouveau traitement du diabète associé au surpoids, les agonistes du récepteur GLP-1, a fait son apparition. Les endocrinologues et les hépatologues qui ont utilisé cette classe médicamenteuse ont constaté un effet non négligeable sur la consommation d'alcool de leurs patients (8). Depuis, de nombreuses études ont fleuri, laissant espérer l'ajout d'un nouveau traitement dans l'arsenal, relativement faible, des médicaments contre le TUA que les Anglophones ont renommés MAUD (*Medication Against Alcohol Use Disorder*). Cette nouvelle appellation a d'ailleurs pour intérêt de ne pas réduire les médicaments à leur seul objectif addictologique (anti-craving versus antabuse).

La cirrhose, quelle qu'en soit sa cause, est une situation particulière pour la prescription de ces fameux MAUD mais également des autres psychotropes habituellement utiles en cas de TUA. Ils sont sous-utilisés en cas de cirrhose liée à l'alcool (9) surtout en cas d'insuffisance hépatique, par crainte de surdosage par accumulation et d'un excès de sédation. Très peu d'études sur le sujet sont disponibles mais la connaissance de la pharmacocinétique des médicaments peut aider à la prescription en toute sécurité.

Parmi les complications de la cirrhose, outre l'insuffisance hépatique, l'apparition d'un cancer primitif du foie ou hépatocarcinome était jusqu'à présent la plus redouté en raison d'un diagnostic souvent tardif et de l'absence de traitement curateur dans les formes avancées (10). Le développement de l'immunothérapie a considérablement changé le pronostic de ces patients. Toutefois, la prévention de cette complication et le dépistage à un stade précoce et donc potentiellement curable est indispensable et relève de tous les acteurs autour des patients avec une MFLA, c'est à dire hépatologues, généralistes et addictologues.

La transplantation hépatique est le « dernier recours » pour les patients avec une cirrhose grave ou un cancer du foie. Bien que cet évènement soit un profond changement pour les patients, une sorte de « renouveau », il ne guérit pas le TUA ni les blessures intimes qui ont participé à son apparition. Après greffe, une abstinence complète est indispensable car les risques pour la santé du patient débutent dès une consommation d'alcool supérieure à 2 verres par jour (11). Ce sont essentiellement des risques de cirrhose du greffon, mais également mais de cancer du fait de l'immunosuppression associée. Aujourd'hui, même si certains facteurs de risques sont identifiés, aucun algorithme ne permet de prédire le risque de consommation d'alcool sévère après greffe. Le suivi addictologique prolongé après greffe reste donc le meilleur moyen de prévenir une détérioration de la qualité de vie des patients dans un contexte de pénurie de greffons. Toutefois, en raison de la pénurie d'addictologues cette-fois, les équipes de transplantation doivent se former pour mieux identifier et accompagner les patients les plus fragiles et imaginer des expériences innovantes.

Finalement la prise en charge addictologique des patients ayant une MFLA -et donc par définition un TUA- doit donc être débutée dès le diagnostic. Elle doit être poursuivie tout au long du parcours, en lien étroit avec les hépatologues d'une part en utilisant toutes les ressources disponibles et d'autre part en tenant compte des comorbidités pour s'adapter à chaque situation. A l'heure où j'écris ces lignes, se tient le congrès annuel de l'EASL : association européenne pour l'étude du foie. Je propose donc que nous partageons avec nos collègues européens le meilleur de notre culture gastronomique en conservant le fameux « entrée, plat, fromage, dessert et café » qui a fait notre réputation mais en oubliant l'alcool et en privilégiant la carte plutôt que le menu... Santé !

REFERENCES

1. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L et al; EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018 Sep;69(3):718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011. Epub 2018 May 17. PMID: 29777749.
2. Kudjawa YC, Le Bihan-Benjamin C, Brouard C, Leclerc S, Cohen-Akenine A, Fontaine H, et al. Fréquence des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France en 2017 : étude à partir de l'appariement des informations du Système national de données de santé. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020(31-32):639-48. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_5.html
3. <https://rams.agence-biomedecine.fr/2024/organes-tissus/greffe-hepatique>
4. Bonaldi C, Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(5-6):97-108. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_2.html
5. Louvet A, Trabut JB, Moreno C, Moirand R, Aubin HJ, Ntandja Wandji LC et al ; for the Groupe collaboratif AFEF-SFA Maladie du foie liée à l'alcool. Management of alcohol-related liver disease: the French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int.* 2022 Jun;42(6):1330-1343. <https://ich.unesco.org/fr/RL/le-repas-gastronomique-des-francais-00437>
6. <https://ich.unesco.org/fr/RL/le-repas-gastronomique-des-francais-00437>
7. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V. et al : A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 78, 1966-1986, 2023.
8. Wang W., Volkow N.D., Berger N.A., Davis P.B., Kaelber D.C., Xu R.: Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population. *Nat. Commun.*, 15, 4548, 2024.
9. Rabiee A, Mahmud N, Falker C, Garcia-Tsao G, Taddei T, Kaplan DE. Medications for alcohol use disorder improve survival in patients with hazardous drinking and alcohol-associated cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2023 Mar 24;7(4)
10. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagege H, et al; CHANGH Study Group. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer.* 2018 May 1;124(9):1964-1972.

MISE AU POINT

Stéatohépatites et place émergente des agonistes du GLP-1

Lucia Parlati^{1,2}, Daniel Karinthe¹, Philippe Sogni^{1,2}, Marion Corouge¹

¹ AP-HP, Centre, Groupe Hospitalier Cochin Port Royal, DMU Cancérologie et Spécialités Médico-Chirurgicales, Service Des Maladies du Foie, Paris, France

² Université Paris Cité, Paris, France

Résumé :

Les stéatohépatites constituent un enjeu majeur de santé publique, exposant à un risque accru de fibrose, de cirrhose et de complications. Les agonistes du récepteur du GLP-1, initialement développés pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, suscitent un intérêt croissant dans ce contexte. Leur efficacité repose principalement sur la perte pondérale, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la réduction de la lipotoxicité hépatique, avec des données récentes montrant une amélioration histologique, en particulier avec le sémaglutide. Par ailleurs, des données émergentes suggèrent un effet potentiel sur la consommation d'alcool et les comportements addictifs. Néanmoins, la place exacte des agonistes du GLP-1 reste à préciser et doit s'inscrire dans une prise en charge globale et personnalisée.

Mots clés : stéatohépatite, MASLD / MASH, agonistes du récepteur du GLP-1, trouble de l'usage de l'alcool

Abstract:

Steatohepatitis represents a major public health challenge, exposing patients to an increased risk of fibrosis, cirrhosis, and related complications. GLP-1 receptor agonists, initially developed for the treatment of type 2 diabetes and obesity, are increasingly being investigated in this context. Their efficacy relies primarily on weight loss, improved insulin sensitivity, and reduced hepatic lipotoxicity, with recent data showing histological improvements, particularly with semaglutide. Additionally, emerging evidence suggests a potential effect on alcohol consumption and addictive behaviors. Nevertheless, the precise role of GLP-1 receptor agonists remains to be defined and should be considered as part of a comprehensive, personalized management strategy.

Key words: steatohepatitis, MASLD / MASH, GLP-1 receptor agonists, alcohol use disorder

1. LES STEATOHEPATITES

1.1. Définitions

Les stéatohépatites regroupent l'ensemble des maladies hépatiques caractérisées par une accumulation de graisse dans les hépatocytes. Si la stéatose isolée est le plus souvent asymptomatique, le risque évolutif devient significatif lorsqu'apparaissent des lésions nécrotico-inflammatoires définissant la stéatohépatite, qui peut être associée à une progression vers la fibrose, la cirrhose et ses complications (1). Les deux principales causes de stéatohépatite sont 1) la consommation excessive d'alcool et 2) le syndrome métabolique et plus particulièrement le surpoids ou l'obésité et le diabète.

Afin de mieux refléter cette réalité physiopathologique et la fréquence des formes mixtes, une nouvelle nomenclature a été adoptée en juin 2023. La MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) désigne désormais l'ensemble des stéatohépatites d'origine métabolique, tandis que le terme MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) est réservé aux formes associant stéatose et lésions inflammatoires histologiquement documentées (2). Cette classification remplace celle de NASH (*non alcoholic steatohepatitis*), jugée inadaptée car elle reposait sur une définition par exclusion de l'alcool et ne tenait pas compte des nombreuses situations de co-exposition à l'alcool et métabolique (2). Dans le cadre de cette nouvelle nomenclature, le concept de MET-ALD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with increased alcohol intake*) a également été introduit afin de mieux caractériser les formes mixtes associant dysfonction métabolique et consommation d'alcool significative (2). La MET-ALD correspond aux patients présentant une MASLD associée à une consommation d'alcool supérieure aux seuils définis pour la MASLD « pure », mais inférieure à ceux classiquement retenus pour la maladie du foie liée à l'alcool (ALD).

Ces seuils sont définis comme une consommation comprise entre 210 et 420 grammes d'alcool pur par semaine chez l'homme et entre 140 et 350 grammes par semaine chez la femme. Au-delà de ces niveaux de consommation (>420 grammes/semaine chez l'homme et >350 grammes/semaine chez la femme), l'atteinte hépatique est considérée comme principalement liée à l'alcool (2) (Figure 1). Notons que les seuils de consommation d'alcool utilisés pour la définition de la stéatopathie mixte ou liée à l'alcool sont bien au-dessus des repères français de consommation à moindre risque. Pour mémoire, les recommandations élaborées par Santé publique France et de l'Institut national du cancer, avec la contribution de sociétés savantes telles que la Société Française d'Alcoologie, préconisent de ne pas dépasser dix verres standard par semaine au total, avec un maximum de deux verres standard par jour, et d'instaurer des jours sans consommation d'alcool chaque semaine. En France, un verre standard correspond à environ 10 g d'éthanol pur (10).

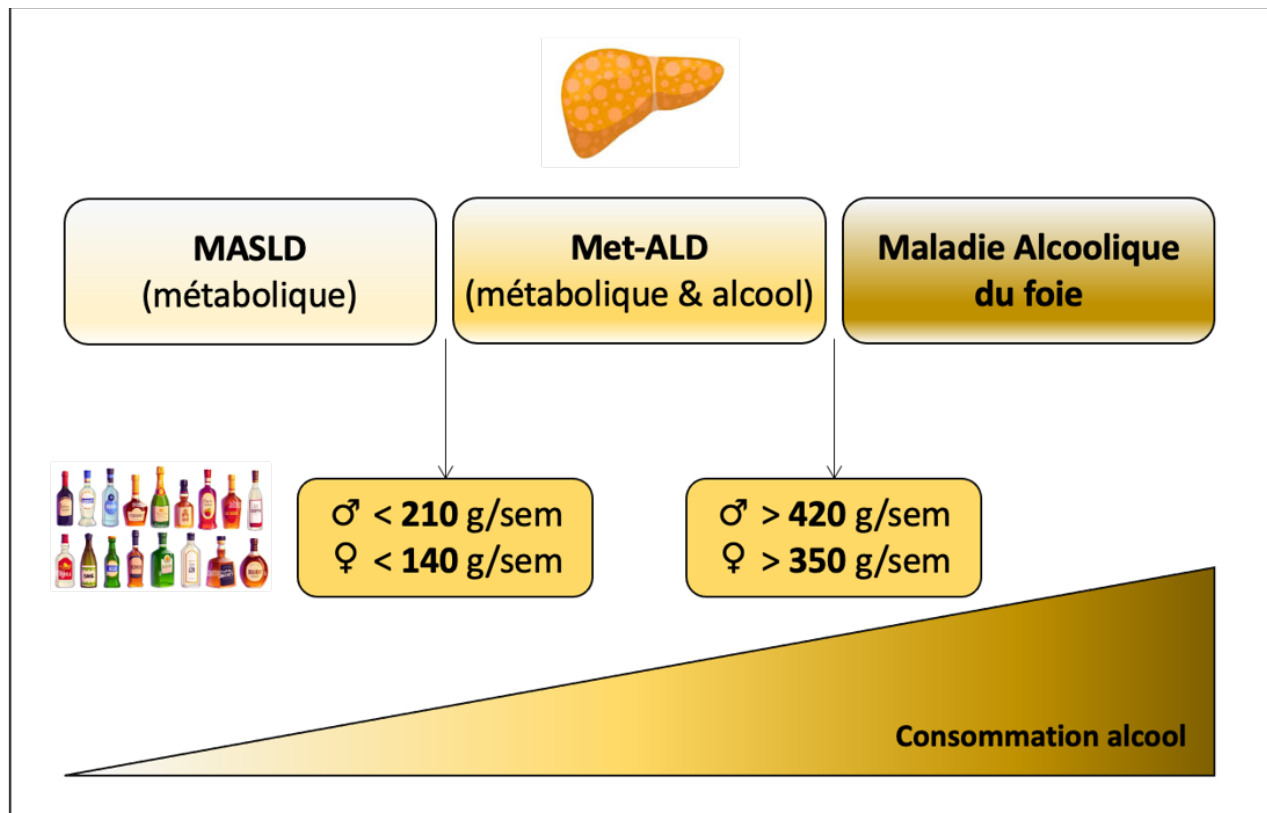


Figure 1. Schéma des deux principales causes des stéatohépatites (adapté de Rinella et al. J Hepatol 2023 2)

1.2. Epidémiologie

Les stéatohépatites représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Leur prévalence est estimée entre 20 et 40 % dans les pays occidentaux, avec un risque d'évolution vers la cirrhose dans 5 à 20 % des cas (3,4). Elles constituent également un marqueur de risque accru de pathologies extrahépatiques, notamment cardiovasculaires et néoplasiques, contribuant largement à la morbi-mortalité globale (5).

1.3. Physiopathologie

La physiopathologie de la stéatose hépatique dans la MASLD repose sur une accumulation excessive de lipides dans les hépatocytes, principalement due à une augmentation de l'apport d'acides gras libres issus du tissu adipeux (favorisée par l'insulino-résistance), à une lipogenèse hépatique accrue (sous l'effet d'une alimentation riche en sucres et en graisses), à une diminution de l'oxydation des acides gras et à une exportation réduite des triglycérides sous forme de VLDL (very low density lipoprotein). Cette surcharge lipidique entraîne une lipotoxicité, un stress oxydatif mitochondrial et une activation des voies de l'inflammation, favorisant la progression vers la stéato-hépatite (MASH), caractérisée par une inflammation hépatique, une nécrose cellulaire et une fibrogenèse (6).

Les facteurs génétiques (notamment les variants PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13) et des altérations du microbiote intestinal modulent la susceptibilité individuelle et la sévérité de la maladie (7). Dans la maladie du foie liée à l'alcool, la stéatose résulte principalement de l'inhibition de la β -oxydation des acides gras par l'éthanol et de l'activation du CYP2E1, qui génère des espèces réactives de l'oxygène et des métabolites toxiques comme l'acétaldéhyde. L'alcool perturbe également la barrière intestinale, favorisant le passage de lipopolysaccharides bactériens qui activent les récepteurs Toll-like (TLR4) sur les cellules hépatiques, déclenchant une cascade inflammatoire impliquant les macrophages, les neutrophiles et les cellules stellaires hépatiques. Cette inflammation chronique, associée à un stress oxydatif et à une altération de la régénération hépatique, peut conduire à la stéato-hépatite alcoolique, à la fibrose et à la cirrhose. Les interactions entre alcool et facteurs métaboliques peuvent accélérer la progression de la maladie et augmenter le risque de complications (8).

1.4. Anatomopathologie

Au microscope, les lésions observées sont similaires que la cause soit liée à l'alcool ou métabolique. Elles associent : 1) une stéatose -ce sont le plus souvent des inclusions macrovacuolaires de graisse dans les hépatocytes- ; 2) des lésions nécrotico-inflammatoires caractérisées par la ballonnisation hépatocytaire, un infiltrat lobulaire à polynucléaires neutrophiles et parfois des corps de Mallory, ainsi que 3) une fibrose initialement périsinusoïdale et centrolobulaire, pouvant évoluer vers des ponts fibreux puis une cirrhose (9).

2. AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLP-1 ET STEATOHEPATITE METABOLIQUE

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), tels que le sémaglutide et la liraglutide, ont suscité un intérêt croissant comme approche thérapeutique ciblant les mécanismes centraux des stéatohépatites métaboliques. Initialement développés et validés pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, ces traitements exercent des effets métaboliques systémiques qui s'inscrivent directement dans la physiopathologie de la MASLD et de la MASH. En stimulant la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante, en réduisant la sécrétion de glucagon et en modulant la prise alimentaire par des effets centraux, ils contribuent à une amélioration globale de l'homéostasie métabolique (11).

2.1. AGLP1 et perte pondérale

La perte pondérale significative induite par les agonistes du GLP-1 constitue l'un des déterminants majeurs de leur efficacité hépatique. La réduction de la masse grasse, en particulier viscérale, s'accompagne d'une diminution de l'afflux d'acides gras libres vers le foie, limitant ainsi la lipotoxicité hépatocytaire. Par ailleurs, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline réduit la néoglucogenèse hépatique et la lipogenèse de novo, deux processus clés impliqués dans l'accumulation lipidique intra-hépatique (12,13). Ces mécanismes combinés expliquent la réduction significative de la stéatose observée dans plusieurs études cliniques (14).

« La perte pondérale significative induite par les agonistes du GLP-1 constitue l'un des déterminants majeurs de leur efficacité hépatique. »

2.2. AGLP1 et inflammation

Au-delà de la stéatose, des données croissantes suggèrent un effet bénéfique sur l'inflammation hépatique. Les agonistes GLP-1 réduisent l'activation des voies pro-inflammatoires, de manière indirecte via la perte de poids et l'amélioration du profil métabolique, mais également par des effets potentiellement directs sur les cellules hépatiques et le microenvironnement hépatique (15). Plusieurs essais cliniques ont ainsi rapporté une amélioration des paramètres biologiques hépatiques et, dans certains cas, une régression des lésions histologiques de stéatohépatite, suggérant un possible effet modificateur de la maladie (15).

2.3. AGLP1 et fibrose

Le sémaglutide exerce des effets antifibrotiques démontrés dans la MASH. Dans l'essai de phase 3 ESSENCE, l'administration hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide pendant 72 semaines chez des adultes atteints de MASH avec fibrose modérée ou avancée (F2-F3) a permis d'obtenir une amélioration histologique de la fibrose hépatique d'au moins un stade sans aggravation de la stéatohépatite chez 36,8 % des patients, contre 22,4 % sous placebo ($p < 0,001$). De plus, la résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose a été observée chez 62,9 % des patients traités, comparé à 34,3 % sous placebo (16).

Le mécanisme antifibrotique du sémaglutide implique une réduction du poids. Cependant des effets indépendants de la perte de poids ont été aussi démontrés : amélioration de la résistance à l'insuline et modulation des voies inflammatoires et fibrogéniques hépatiques. La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le sémaglutide pour le traitement de la MASH avec fibrose F2-F3 aux États-Unis, sur la base de ces résultats (17). Selon la recommandation de l'American Diabetes Association, le sémaglutide au dosage de 2,4 mg/semaine est actuellement le seul agoniste GLP-1 ayant démontré un bénéfice histologique dans un essai contrôlé randomisé de phase 3 pour la MASH (18).

3. AGONISTES DU RECEPTEUR DU GLP-1 ET MALADIE HEPATIQUE LIEE AUX TROUBLES DE L'USAGE DE L'ALCOOL

Au-delà des stéatohépatites métaboliques, un intérêt émergent concerne leur rôle potentiel dans la maladie hépatique liée au trouble de l'usage de l'alcool. Les récepteurs du GLP-1 sont largement exprimés dans l'organisme, notamment dans plusieurs régions cérébrales clés impliquées dans la régulation de la prise alimentaire et des comportements addictifs, telles que l'aire tegmentale ventrale (VTA), le noyau accumbens (NAc), l'hypothalamus, l'hippocampe et le noyau du tractus solitaire (NTS) (19). Des études expérimentales ont montré que certains agonistes du GLP-1 peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique après administration systémique (20,21).

3.1. Données précliniques

3.1.1. Modulation du système dopaminergique

Les données précliniques suggèrent que les effets des agonistes GLP-1 sur la consommation d'alcool reposent principalement sur la modulation du système dopaminergique mésolimbique, un circuit clé impliqué dans les mécanismes de récompense et de renforcement. Les récepteurs du GLP-1 sont exprimés dans plusieurs structures de ce réseau, notamment l'aire tegmentale ventrale (VTA) et le noyau accumbens (NAc), où ils exercent une influence directe sur la libération de dopamine induite par l'alcool. Cette modulation conduit à une atténuation des signaux dopaminergiques associés aux effets gratifiants de l'alcool, réduisant ainsi son potentiel renforçateur. En particulier, la fixation du sémaglutide au niveau du NAc diminue l'augmentation de dopamine induite par l'alcool et s'accompagne d'une réduction significative de la consommation d'alcool chez le rat (22,23). De manière concordante, l'administration des agonistes GLP-1, qu'elle soit systémique ou ciblée localement dans le NAc, entraîne, chez le rat, une diminution de l'auto administration d'alcool ainsi qu'une réduction de l'hyperactivité locomotrice associée, suggérant un effet direct sur les comportements motivationnels liés à l'alcool (23). Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les agonistes GLP-1 pourraient agir comme des modulateurs neurobiologiques des comportements addictifs, en réduisant la valeur incitative de l'alcool sans induire d'aversion marquée. Toutefois, bien que ces mécanismes soient solidement étayés dans les modèles animaux, leur transposition à l'homme reste à confirmer, notamment en raison de la complexité des déterminants psychologiques et sociaux de la consommation d'alcool (22,24).

Par ailleurs, l'activation des récepteurs du GLP-1 dans le NTS modifie l'expression de gènes associés à la dopamine dans la VTA, soulignant le rôle clé de cette structure dans les effets centraux des agonistes du GLP-1 (25). Des études ont également mis en évidence une modulation de la neurotransmission GABAergique, le sémaglutide réduisant la consommation excessive d'alcool et la libération de GABA dans certaines régions cérébrales chez des animaux non dépendants (26).

Le liraglutide a également montré des effets comparables, avec une réduction significative de la consommation d'alcool et des comportements d'auto administration dans différents modèles animaux présentant une préférence pour l'alcool. Ces effets s'accompagnent de modifications des principaux systèmes de neurotransmission impliqués dans les mécanismes de récompense et de motivation, notamment les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique, suggérant une action neuromodulatrice large et intégrée des agonistes GLP-1 sur les circuits de l'addiction (27,28). Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle le liraglutide ne se limite pas à une modulation métabolique périphérique, mais exerce également des effets centraux directs susceptibles d'influencer les comportements liés à la consommation d'alcool.

De plus, les études de neuroanatomie fonctionnelle ont permis d'identifier des régions cérébrales clés impliquées dans ces effets, en particulier la portion shell du noyau accumbens (NAc), ainsi que le noyau du tractus solitaire (NTS).

Ces structures -qui jouent un rôle central dans l'intégration des signaux métaboliques et des informations liées à la récompense- présentent une régulation régionale spécifique de l'expression des récepteurs du GLP-1. Cette organisation fonctionnelle particulière pourrait expliquer la variabilité des réponses comportementales observées après administration d'agonistes GLP-1, notamment en ce qui concerne la réduction de la consommation d'alcool et des comportements de recherche de récompense, tout en soulignant l'importance des circuits neurobiologiques spécifiques dans la médiation de ces effets (29-32).

3.1.2. Effets périphériques digestifs

Outre leurs actions directes sur le système nerveux central, les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent également exercer leurs effets en ralentissant la vidange gastrique, ce qui entraîne une sensation de satiété plus rapide et une réduction de la consommation d'alcool, probablement liée au fait que l'alcool peut être perçu comme une source d'énergie (33). Plus précisément, le retard de la vidange gastrique induit par les agonistes GLP-1 peut augmenter le métabolisme de l'éthanol en acétaldéhyde, un processus qui se produit au niveau de l'estomac (34), modifiant ainsi la concentration d'alcool dans le sang. Cette altération du profil pharmacocinétique et la diminution de l'absorption de l'alcool pourraient réduire les effets renforçateurs de l'alcool et prévenir les comportements d'abus (34). En effet, chez l'homme, les effets tranquilisants et excitateurs auto-déclarés de l'alcool étaient significativement diminués chez les participants obèses traités par des agonistes du GLP-1 (35).

Enfin, une revue systématique sur les données précliniques issues de 19 études expérimentales indiquent que les agonistes du récepteur du GLP-1 exercent un effet atténuateur sur les comportements liés à la consommation d'alcool. Ces travaux montrent une diminution de la prise d'alcool, du binge drinking et des comportements de recherche de l'alcool, suggérant une modulation des circuits cérébraux de la récompense (36).

3.2. Données cliniques chez des patients avec diabète et/ou surpoids

3.2.1. Etudes randomisées contre placebo

Des données solides concernant l'efficacité des agonistes GLP-1 dans le trouble de l'usage de l'alcool restent limitées, mais sont amenées à évoluer rapidement du fait des études en cours. L'étude de Klausen et al. n'a pas mis en évidence de réduction significative du nombre de jours de consommation excessive d'alcool chez les patients traités par agoniste GLP-1 par rapport au placebo; toutefois, elle a révélé une diminution marquée de la réactivité cérébrale aux signaux liés à l'alcool en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (37). Cette dissociation entre l'absence d'effet comportemental mesurable à court terme et les modifications neuro-fonctionnelles observées suggère que les agonistes GLP-1 pourraient exercer des effets précoces sur les circuits neuronaux de la récompense, avant toute traduction clinique manifeste sur les comportements de consommation. L'IRMf, en s'appuyant sur le signal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent), permet d'évaluer l'activité cérébrale indirectement, à travers les variations du rapport entre hémoglobine oxygénée et désoxygénée induites par l'activité neuronale. La diminution de la réponse BOLD observée dans les régions impliquées dans la motivation et le craving alcoolique renforce l'hypothèse d'une modulation centrale des circuits de la récompense par les agonistes GLP-1, susceptible de réduire la saillance des stimuli liés à l'alcool. Ces résultats suggèrent que les effets des agonistes GLP-1 sur les comportements addictifs pourraient nécessiter une durée de traitement plus prolongée ou une association à des interventions comportementales pour se traduire par une réduction tangible de la consommation d'alcool (38). De plus, dans un sous-groupe de patients obèses (IMC > 30 kg/m²), l'agoniste GLP-1 a significativement réduit le nombre de jours de consommation excessive (37).

À l'inverse, Probst et al., dans une analyse secondaire prédéfinie, ont rapporté une diminution significative de la consommation d'alcool sous dulaglutide par rapport au placebo au cours d'une étude de 12 semaines, un effet qui persistait chez les patients obèses (39). Plus récemment, un essai randomisé de phase 2, en double aveugle, a montré que le sémaglutide à faible dose (jusqu'à 1 mg/semaine) réduisait significativement la consommation d'alcool lors d'une tâche expérimentale d'auto administration, ainsi que le pic d'alcoolémie mesuré par l'air expiré chez des patients présentant un trouble de l'usage de l'alcool (40). Bien que le sémaglutide n'ait pas diminué le nombre de jours de consommation ni la consommation moyenne quotidienne, il a significativement réduit le nombre de verres par jour de consommation et le craving hebdomadaire comparativement au placebo (40).

3.2.2. Etudes observationnelles

Un niveau de preuve plus faible provient de deux études observationnelles (35-41), dans lesquelles des patients ont reçu du sémaglutide ou du tirzépate, un agoniste dual des récepteurs GLP-1 et GIP, dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 2 ou de la perte de poids. Ces deux études ont montré une diminution de la consommation d'alcool auto-déclarée, des épisodes de binge drinking, du nombre de verres par épisode de consommation ainsi qu'une réduction des scores à l'*Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) chez les patients traités par sémaglutide ou tirzépate, comparativement à la période pré-traitement et aux groupes témoins (35-41). Cependant, le caractère observationnel de ces études expose à des biais de confusion importants, les troubles métaboliques tels que l'obésité et le diabète de type 2 pouvant jouer un rôle médiateur dans l'association observée entre les agonistes GLP-1 et la réduction de la consommation d'alcool. Il reste ainsi incertain que ces effets soient maintenus chez des patients ne présentant ni obésité ni diabète. Dans une étude de cohorte rétrospective portant sur les dossiers de santé électroniques de 83 825 patients obèses, le sémaglutide, comparé aux autres traitements anti-obésité, est associé à une réduction de 50 à 56 % du risque d'incidence et de récurrence du trouble de l'usage de l'alcool sur une période de suivi de 12 mois. Des réductions cohérentes ont été observées après stratification selon le sexe, l'âge, l'origine, ainsi que chez les patients avec ou sans diabète de type 2 (42).

3.2.3. Meta-analyses

Trois revues systématiques et méta-analyses récentes suggèrent un effet bénéfique des agonistes du GLP-1 sur la consommation d'alcool et les troubles de l'usage de l'alcool (TUA), avec une hétérogénéité selon le type d'étude. Une première méta-analyse incluant quatorze études (essais randomisés et observationnelles, >5 millions de participants) montre une diminution significative des scores AUDIT, ainsi qu'une réduction des jours et quantités de consommation et du craving dans les essais randomisés, particulièrement avec le sémaglutide, tandis que les études observationnelles rapportent une baisse des rechutes, des diagnostics de TUA, des intoxications et des hospitalisations, notamment chez les patients obèses ou diabétiques de type 2. Ces résultats sont appuyés par une diminution de biomarqueurs alcooliques et des données de neuro-imagerie suggérant une modulation des circuits de la récompense (43).

Une seconde revue (neuf études, >2,7 millions de sujets) confirme ce décalage entre essais randomisés et données observationnelles : les essais randomisés montrent des réductions modestes et souvent non significatives de la consommation et du craving, avec un effet plus marqué pour le sémaglutide, tandis que les études observationnelles mettent en évidence une réduction significative des événements liés à l'alcool, avec des effets plus prononcés pour le sémaglutide et les agonistes combinés GIP/GLP-1 (44).

Enfin, une troisième méta-analyse, limitée aux études de cohorte chez des adultes obèses ou diabétiques de type 2, rapporte une réduction significative de 28 % du risque de diagnostic de TUA chez les utilisateurs d'agonistes du GLP-1, avec une tendance non significative à la diminution des hospitalisations liées à l'alcool, les analyses de sensibilité confirmant la robustesse de l'association pour le diagnostic de TUA (45).

« Les méta-analyses montrent une diminution significative du craving, des scores AUDIT, du nombre de jours avec consommation et des quantités consommées, malgré une certaine hétérogénéité entre études. »

Dans l'ensemble, ces travaux convergent vers un signal favorable des agonistes du GLP-1 sur la consommation d'alcool et les événements liés au TUA, principalement étayé par les études observationnelles, tandis que les essais randomisés disponibles restent de taille limitée et de puissance insuffisante pour conclure définitivement.

3.3. Agonistes des GLP1 et trouble de l'usage d'alcool

Plusieurs essais cliniques sont en cours ou récemment achevés, témoignant de l'intérêt croissant pour l'évaluation des agonistes GLP-1 dans le trouble de l'usage de l'alcool. Une étude actuellement en cours (NCT05892432) explore l'impact de ces traitements sur le craving induit par des stimuli visuels chez des adultes en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m²) présentant un trouble de l'usage de l'alcool. Ce protocole repose sur l'hypothèse selon laquelle les agonistes GLP-1 pourraient réduire la réactivité aux signaux associés à l'alcool, un déterminant central du maintien et des rechutes de la consommation, en cohérence avec les mécanismes neurobiologiques mis en évidence dans les modèles animaux.

Une autre étude randomisée, aujourd'hui interrompue (NCT03645408), a comparé l'exénatide au placebo chez des sujets présentant une consommation excessive d'alcool caractérisée par au moins un épisode hebdomadaire de binge drinking. Bien que cette interruption limite la portée des conclusions cliniques, ce type de population ciblée permettait d'explorer l'effet des agonistes GLP-1 dans un contexte de consommation à risque élevé, distinct des formes sévères de dépendance, et potentiellement plus sensible à une modulation des circuits de la récompense.

Dans un autre essai clinique randomisé récemment publié, en double aveugle et contrôlé par placebo mené sur 26 semaines, 108 participants obèses avec un trouble modéré à sévère lié à l'usage de l'alcool ont reçu soit du sémaglutide (2,4 mg une fois par semaine), soit un placebo, en complément d'une thérapie cognitivo-comportementale. L'objectif principal était de mesurer la réduction du nombre de jours de consommation excessive d'alcool. Les résultats ont montré que le sémaglutide a entraîné une diminution significativement plus importante des épisodes de forte consommation d'alcool par rapport au placebo. Les participants traités par sémaglutide ont réduit leurs jours de consommation excessive de 41,1 points de pourcentage, contre 26,4 points dans le groupe placebo ($p=0,0015$) (46).

Enfin, deux essais randomisés en cours (NCT05891587 et NCT06015893) évaluent l'effet du sémaglutide sur la consommation hebdomadaire d'alcool, tout en intégrant des mesures de neuroimagerie fonctionnelle. L'utilisation de l'IRM fonctionnelle dans ces protocoles vise à caractériser les modifications de l'activité cérébrale au niveau des réseaux impliqués dans la motivation, le contrôle inhibiteur et la récompense, permettant ainsi de mieux relier les effets comportementaux observés aux mécanismes neurobiologiques sous-jacents. L'ensemble de ces essais pourrait contribuer à préciser la place des agonistes GLP-1 dans la prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool, en identifiant les profils de patients susceptibles de tirer un bénéfice clinique et les paramètres neurofonctionnels associés à la réponse au traitement.

4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les agonistes GLP-1 apparaissent comme des agents thérapeutiques prometteurs dans la prise en charge des stéatohépatites liées à un syndrome métabolique et/ou liées à l'alcool. Leurs effets bénéfiques sur la perte pondérale, sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, sur la réduction de l'inflammation hépatique et, potentiellement sur la modulation des comportements addictifs, confèrent à cette classe thérapeutique un intérêt particulier dans des pathologies caractérisées par une intrication étroite entre dysrégulation métabolique et atteinte hépatique. Les données cliniques émergentes suggèrent une amélioration de certains paramètres biologiques et histologiques hépatiques, renforçant l'hypothèse d'un effet hépatoprotecteur indirect, voire direct.

Néanmoins, malgré ces résultats encourageants, la place exacte des agonistes GLP-1 dans l'arsenal thérapeutique reste à définir. Les preuves disponibles demeurent hétérogènes, souvent issues d'études de durée limitée, avec des critères de jugement variables et un recul insuffisant sur les effets à long terme.

Ainsi, les agonistes GLP-1 ne sauraient se substituer à une prise en charge globale et multidimensionnelle, qui demeure le pilier du traitement. Celle-ci repose avant tout sur la modification à long terme du mode de vie permettant l'adoption de mesures hygiéno-diététiques adaptées : réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool, perte pondérale durable, et optimisation du contrôle des comorbidités métaboliques telles que le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Dans ce contexte, les agonistes GLP-1 pourraient s'inscrire comme un traitement adjuvant, intégré à une stratégie personnalisée, plutôt que comme une alternative isolée.

Contribution des auteurs : LP : conception et rédaction de la mise au point. DK, PS et MC : relecture et révision critique du manuscrit.

Sources de financements : pas de financement.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec cette « mise au point ».

5. REFERENCES

1. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet*. 2024 Nov 2;404(10464):1761–78. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542–56.
3. Ho GJK, Tan FXN, Sasikumar NA, Tham EKJ, Ko D, Kim DH, et al. High global prevalence of steatotic liver disease and associated subtypes: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Dec;23(13):2423–32.e1.
4. Tilg H, Petta S, Stefan N, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults: a review. *JAMA*. 2026;335(2):163–74.
5. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *N Engl J Med*. 2025 Aug

- 14;393(7):683–98.
6. Steinberg GR, Valvano CM, De Nardo W, Watt MJ. Integrative metabolism in MASLD and MASH: pathophysiology and emerging mechanisms. *J Hepatol.* 2025 Aug;83(2):584–95.
 7. Stefan N, Yki-Järvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Feb;13(2):134–48. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00318-8.
 8. Acierno C, Barletta F, Caturano A, Nevola R, Sasso FC, Adinolfi LE, et al. Alcohol consumption and liver metabolism in the era of MASLD: integrating nutritional and pathophysiological insights. *Nutrients.* 2025 Jul 5;17(13):2229. doi: 10.3390/nu17132229.
 9. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002 May;6(2):399–420, vii. doi: 10.1016/s1089-3261(02)00002-8.
 10. Société Française d'Alcoologie. Available from: <https://sfalcoologie.fr/>
 11. Yabut JM, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor-based therapeutics for metabolic liver disease. *Endocr Rev.* 2023 Jan 12;44(1):14–32.
 12. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Feb;8(2):179–91.
 13. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):399–408. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.038.
 14. Xie W, Hong Z, Li B, Huang B, Dong S, Cai Y, et al. Influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fat accumulation in patients with diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Diabetes Complications.* 2024 Jun;38(6):108743.
 15. Wang Y, Zhou Y, Wang Z, Ni Y, Prud'homme GJ, Wang Q. Efficacy of GLP-1-based therapies on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Sep 16;110(10):2964–79.
 16. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al.; ESSENCE Study Group. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025 Jun 5;392(21):2089–99.
 17. FDA Orange Book. 2026.
 18. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with diabetes: the need for screening and early intervention. *Diabetes Care.* 2025 Jul 1;48(7):1057–82.
 19. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology.* 2012;153:647–58.
 20. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Ronne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5:e133429.
 21. Salinas CBG, Lu TT, Gabery S, Marstal K, Alanentalo T, Mercer AJ, et al. Integrated brain atlas for unbiased mapping of nervous system effects following liraglutide treatment. *Sci Rep.* 2018;8:10310. doi: 10.1038/s41598-018-28496-6.
 22. Aranas C, Edvardsson CE, Shevchouk OT, Zhang Q, Witley S, Blid Skoldheden S, et al. Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats. *eBioMedicine.* 2023;93:104642.
 23. Aranas C, Blid Skoldheden S, Jerlhag E. Antismoking agents do not contribute synergistically to semaglutide's ability to reduce alcohol intake in rats. *Front Pharmacol.* 2023;14:1180512.
 24. Ozburn AR, Spencer SM. Repurposing anti-inflammatory medications for alcohol and substance use disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49:317–18.
 25. Richard JE, Anderberg RH, Goteson A, Gribble FM, Reimann F, Skibicka KP. Activation of the GLP-1 receptors in the nucleus of the solitary tract reduces food reward behavior and targets the mesolimbic system. *PLoS ONE.* 2015;10:e0119034.
 26. Chuong V, Farokhnia M, Khom S, Pince CL, Elvig SK, Vikolinsky R, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight.* 2023;8:e170671.
 27. Vallof D, Maccioni P, Colombo G, Mandrapa M, Jornulf JW, Egecioglu E, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide attenuates the reinforcing properties of alcohol in rodents. *Addict Biol.* 2016;21:422–37.
 28. Vallof D, Vestlund J, Jerlhag E. Glucagon-like peptide-1 receptors within the nucleus of the solitary tract regulate alcohol-mediated behaviors in rodents. *Neuropharmacology.* 2019;149:124–32.
 29. Xiao Y, Yap JA, Ong ZY. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor signaling in the dorsolateral septum on ethanol operant self-administration and relapse behaviors. *Neuropharmacology.* 2025 Nov 15;279:110640.
 30. Abtahi S, Howell E, Currie PJ. Accumbal ghrelin and glucagon-like peptide 1 signaling in alcohol reward in female rats. *Neuroreport.* 2018;29:1046–53.
 31. ren-Yazicioglu CY, Yigit A, Dogruoz RE, Yapici-Eser H. Can GLP-1 be a target for reward system related disorders? A qualitative synthesis and systematic review analysis of studies on palatable food, drugs of abuse, and alcohol. *Front*

- Behav Neurosci. 2020;14:614884.
32. Dixon TN, McNally GP, Ong ZY. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area reduces alcohol self-administration in male rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44:2118–29.
 33. Volkow ND, Kim SW, Wang GJ, Alexoff D, Logan J, Muench L, et al. Acute alcohol intoxication decreases glucose metabolism but increases acetate uptake in the human brain. *Neuroimage.* 2013;64:277–83.
 34. Yin SJ, Liao CS, Wu CW, Li TT, Chen LL, Lai CL, et al. Human stomach alcohol and aldehyde dehydrogenases: comparison of expression pattern and activities in alimentary tract. *Gastroenterology.* 1997;112:766–75.
 35. Quddos F, Hubshman Z, Tegge A, Sane D, Marti E, Kablinger AS, et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep.* 2023;13:20998.
 36. Zheng YJ, Soegiharto C, Au HCT, Valentino K, Le GH, Wong S, et al. A systematic review on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on alcohol-related behaviors: potential therapeutic strategy for alcohol use disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2025 Feb 19;37:e51.
 37. Klausen MK, Jensen ME, Moller M, Le Dous N, Jensen AO, Zeeman VA, et al. Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight.* [in press].
 38. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22:133–39.
 39. Probst L, Monnerat S, Vogt DR, Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, et al. Effects of dulaglutide on alcohol consumption during smoking cessation. *JCI Insight.* 2023;8:e170419.
 40. Hendershot CS, Bremner MP, Paladino MB, Kostantinis G, Gilmore TA, Sullivan NR, et al. Once-weekly semaglutide in adults with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2025;82:395–405.
 41. Richards JR, Dorand MF, Royal K, Mnajjed L, Paszkowiak M, Simmons WK. Significant decrease in alcohol use disorder symptoms secondary to semaglutide therapy for weight loss: a case series. *J Clin Psychiatry.* 2023;85:50515.
 42. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population. *Nat Commun.* 2024 May 28;15(1):4548.
 43. Eshraghi R, Ghadimi DJ, Montazerinamin S, Bahrani A, Kachela Y, Rezasoltani M, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2025 Nov 14;90:103645.
 44. Sinha B, Ghosal S. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RAs) on alcohol-related outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Addict Sci Clin Pract.* 2025 Dec 5;21(1):8.
 45. Nasro Nasrollahizadeh A, Kheiri G, Javankiani S, Kheiri S, Hamzavi SF, Karimi M, et al. Repurposing GLP-1 receptor agonists for alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2026 Jan 8;18(1):29.
 46. Klausen MK, Justesen SK, Pedersen JN, Rasmussen L, Jensen A, Jensen ME, et al. Once-weekly semaglutide versus placebo in patients with alcohol use disorder and comorbid obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2026 May 2;407(10540):1687-1698.

MISE AU POINT

Cirrhose et médicaments psychotropes : risques et bénéfices

Lucy Meunier^{1,2,*}, Camille Barrault³¹ Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital St Eloi, CHU Montpellier² IRMB, U1183, The Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy (IRMB)³ Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie, Service d'Hépatogastroentérologie, CH Intercommunal de Créteil, France* Correspondance : Lucy MEUNIER, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital St Eloi, CHU Montpellier. Email : lucy-meunier@chu-montpellier.fr

Résumé :

La cirrhose modifie profondément la pharmacocinétique des médicaments en raison de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale, entraînant une diminution du métabolisme hépatique, une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru d'effets indésirables. Ces anomalies augmentent avec la sévérité de la maladie hépatique. Or, en cas de cirrhose liée à l'alcool, l'association fréquente à des comorbidités psychiatriques nécessite l'utilisation de médicaments psychotropes, une classe particulièrement à risque du fait de leur métabolisme hépatique important et de leurs effets sédatifs. Ils sont d'ailleurs probablement sous-utilisés en raison des craintes des prescripteurs. Quelques conseils pratiques peuvent aider les différents soignants de ces patients complexes. La prescription chez le patient cirrhotique doit reposer sur plusieurs principes: adaptation des doses, préférence pour les molécules à demi-vie courte, faible liaison protéique, élimination rénale et évaluation des interactions médicamenteuses. Les antidépresseurs, antipsychotiques et benzodiazépines nécessitent une réduction posologique, une titration progressive et une surveillance clinique étroite, notamment neurologique. Concernant les traitements du trouble de l'usage de l'alcool (MAUD), les données récentes suggèrent qu'ils restent sous-utilisés malgré un bénéfice clinique important. Plusieurs études montrent une diminution des hospitalisations liées à l'alcool et des coûts de santé chez les patients traités, y compris en cas de cirrhose. Ces résultats soutiennent une utilisation raisonnée mais plus large des traitements addictologiques chez les patients atteints de maladie hépatique chronique.

Mots clés : cirrhose, trouble lié à l'usage d'alcool, médicaments psychotropes, médicaments anti-craving

Abstract:

Cirrhosis profoundly alters the pharmacokinetics of drugs due to hepatocellular insufficiency and portal hypertension, leading to reduced hepatic metabolism, increased plasma concentrations and a heightened risk of adverse effects. These abnormalities increase with the severity of liver disease. However, in cases of alcohol-related cirrhosis, the frequent association with psychiatric comorbidities necessitates the use of psychotropic drugs, a class that is particularly at risk due to their extensive hepatic metabolism and sedative effects. Indeed, they are likely underused due to prescribers' concerns. A few practical tips may assist the various healthcare professionals caring for these complex patients. Prescribing for patients with cirrhosis must be based on several principles: dose adjustment, a preference for drugs with a short half-life, low protein binding, renal elimination, and assessment of drug interactions. Antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines require dose reduction, gradual titration and close clinical monitoring, particularly neurological monitoring. With regard to treatments for alcohol use disorder (AUD), recent data suggest that they remain underused despite significant clinical benefits. Several studies show a reduction in alcohol-related hospitalizations and healthcare costs among treated patients, including those with cirrhosis. These findings support a judicious but broader use of addiction treatments in patients with chronic liver disease.

Key words: cirrhosis, use disorder, psychotropic drugs, medication against alcohol use disorder

1. INTRODUCTION

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cirrhose représente un défi majeur en pratique clinique. En effet, le foie joue un rôle central dans le métabolisme de la majorité des médicaments et toute altération de la fonction hépatique peut entraîner des modifications importantes de leur efficacité et de leur tolérance. Chez les patients ayant une cirrhose avancée avec une insuffisance hépatocellulaire, la diminution des capacités métaboliques du foie expose à un risque accru de surdosage, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Les hépatologues et les addictologues rechignent à prescrire des psychotropes (dans le sens large du terme) par crainte des effets indésirables neurologiques, en particulier la sédation excessive, souvent appelée par excès « encéphalopathie hépatique » (AFEF 2019).

Cette problématique est particulièrement importante dans le domaine de l'addictologie car les psychotropes et les médicaments du trouble de l'usage de l'alcool (MAUD : *Medications for Alcohol Use Disorder*) qui pourraient être utilisés chez des patients présentant une maladie du foie avancée liée à l'alcool sont probablement sous-utilisés. Cet article devrait aider les praticiens à adapter leur prescription pour utiliser les médicaments utiles aux patients ayant une cirrhose liée à l'alcool.

2. FOIE: ORGANE CENTRAL DU MÉTABOLISME MÉDICAMENTEUX

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), tels que le sémaglutide et la liraglutide, ont suscité un intérêt croissant comme approche thérapeutique ciblant les mécanismes centraux des stéatohépatites métaboliques. Initialement développés et validés pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, ces traitements exercent des effets métaboliques systémiques qui s'inscrivent directement dans la physiopathologie de la MASLD et de la MASH. En stimulant la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante, en réduisant la sécrétion de glucagon et en modulant la prise alimentaire par des effets centraux, ils contribuent à une amélioration globale de l'homéostasie métabolique (11).

2.1. Métabolisme hépatique des médicaments

Environ 70 à 80 % des médicaments sont métabolisés par le foie. Le métabolisme hépatique repose principalement sur deux grandes phases enzymatiques (figure 1).

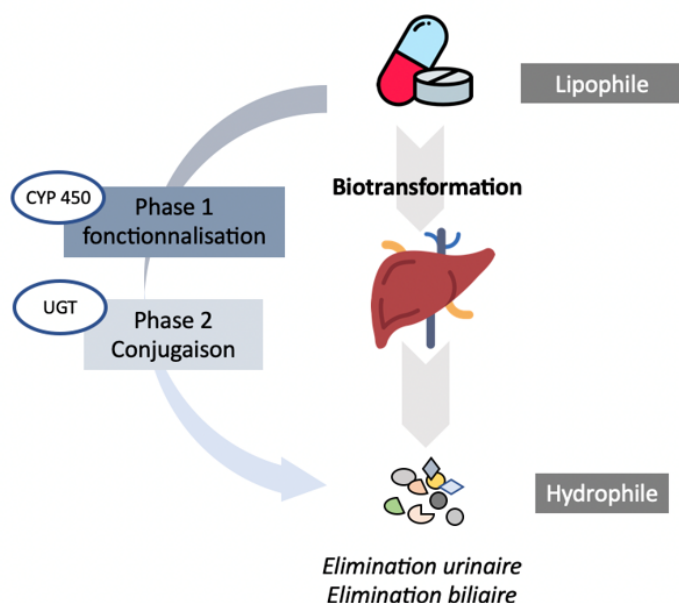


Figure 1. Métabolisme hépatique des médicaments. Adapté de Almazroo et al.

2.1.1. La phase I : fonctionnalisation

La phase I correspond à des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse. Ces transformations, souvent assurées par les enzymes du cytochrome P450 (CYP), permettent d'ajouter ou d'exposer des groupes fonctionnels sur la molécule du médicament. Cette étape peut conduire à une inactivation du médicament ; la formation de métabolites actifs ; parfois, la production de composés toxiques.

2.1.2. La phase II : conjugaison

La phase II consiste à ajouter des groupements hydrophiles, tels que les glucuronides ou les sulfates, afin de rendre les molécules plus facilement éliminables 1) dans les urines par les reins ou 2) dans la bile.

2.2. Impact de la cirrhose sur le métabolisme des médicaments

La cirrhose modifie profondément la pharmacocinétique des traitements médicamenteux du fait de l'insuffisance hépatocellulaire mais aussi de l'hypertension portale (liée, entre autres, aux dépôts de fibres collagènes autour des capillaires hépatiques). Plus la maladie hépatique est sévère, plus les capacités de métabolisation diminuent (Dietrich 2016, Thakkar 2017). La sévérité de ces anomalies semble corrélée au stade de la maladie hépatique, notamment selon la classification de Child-Pugh (tableau 1).

Paramètre clinico-biologique /point(s)	1	2	3
Bilirubine totale en $\mu\text{mol/L}$	< 35	35-50	> 50
Taux de Prothrombine en %	> 50	40-50	< 40
Albumine en g/L	> 35	28-35	< 28
Encéphalopathie	0	I-II	III-IV
Ascite	absente	modérée	réfractaire
Points / score de Child – Pugh			
5 à 6 = Child A	7 à 9 = Child B	10 15 = Child C	

Tableau 1. Score et classification de Child-Pugh

Plusieurs mécanismes expliquent ces altérations. D'une part, le flux sanguin hépatique est diminué en raison de l'hypertension portale. D'autre part, l'insuffisance hépatocellulaire altère l'expression des enzymes métaboliques par modification de la disponibilité des co-substrats enzymatiques. Enfin, il existe une diminution de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques. Il faut noter que chez les patients ayant une cirrhose, la voie de conjugaison (phase II) est généralement mieux préservée que les réactions de fonctionnalisation (phase I). Ces modifications peuvent conduire à une augmentation importante des concentrations plasmatiques de certains médicaments. Des outils prédictifs comme le DDI Predictor <https://www.ddi-predictor.org/predictor/cirrhosis> montrent par exemple que certains traitements peuvent atteindre des concentrations jusqu'à 8 fois supérieures chez des patients Child Pugh C (figure 2).

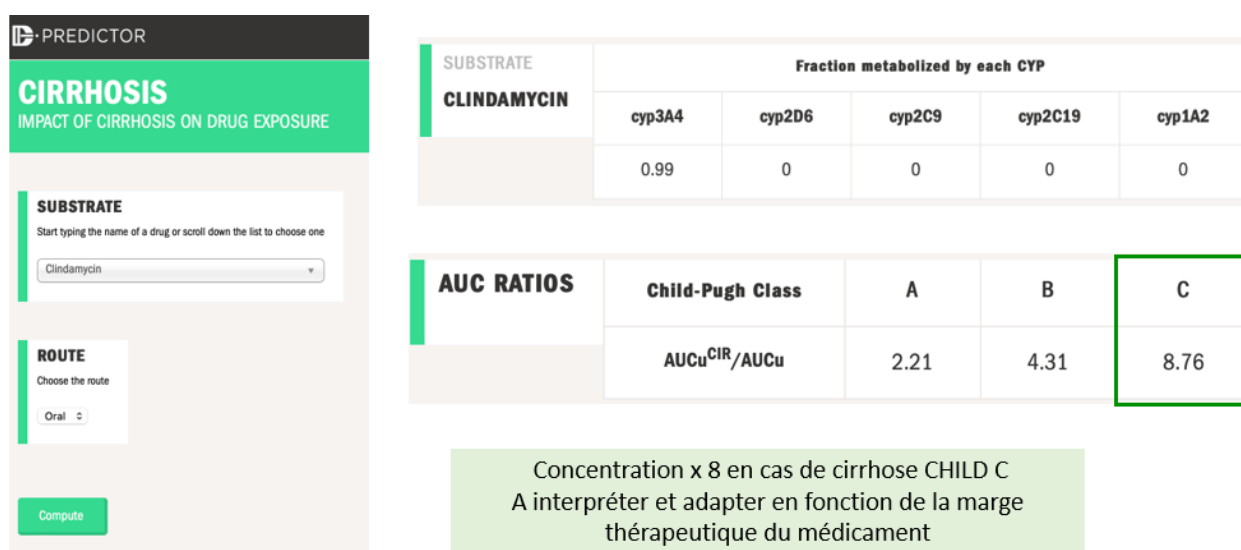


Figure 2. Exemple d'utilisation de DDI predictor pour la clindamycine

3. PSYCHOTROPES ET CIRRHOSE : UNE VIGILANCE INDISPENSABLE

Les psychotropes représentent une classe particulièrement sensible chez les patients cirrhotiques, car 1) beaucoup sont fortement métabolisés par le foie et 2) la sédation est un de leurs principaux effets indésirables.

3.1. Antidépresseurs

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'escitalopram ou la fluoxétine, ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), tels que la duloxétine ou la venlafaxine, nécessitent une adaptation posologique. D'autres molécules comme les antidépresseurs tricycliques, la mirtazapine ou le bupropion peuvent également poser problème. Les principaux risques sont les suivants : 1) accumulation du médicament ; 2) allongement de l'intervalle QT ; 3) la majoration des effets sédatifs ; 4) le risque d'encéphalopathie hépatique.

3.2. Antipsychotiques

Les antipsychotiques de première génération, comme l'halopéridol, et ceux de seconde génération, tels que l'aripiprazole, l'olanzapine, la rispéridone ou la quétiapine, sont également majoritairement métabolisés par le foie. Chez les patients cirrhotiques, il est donc recommandé : 1) d'utiliser les doses minimales efficaces ; 2) de procéder à une titration progressive ; 3) de surveiller l'état neurologique ; 4) de contrôler le risque cardiovasculaire et l'allongement du QT.

3.3. Anxiolytiques et hypnotiques

Les benzodiazépines exposent à un risque élevé d'encéphalopathie hépatique et de sédation, [LM1.1] particulièrement chez les patients Child B et C. Parmi elles, l'oxazépam est généralement privilégié car il est métabolisé principalement par conjugaison (phase II), voie mieux conservée en cas de cirrhose et que sa $\frac{1}{2}$ vie est plus courte. [LM2.1] Les autres anxiolytiques et hypnotiques, comme l'hydroxyzine, la buspirone ou les Z-drugs, doivent être utilisés avec prudence.

4. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE

La prescription médicamenteuse chez un patient atteint de cirrhose doit toujours être réévaluée au regard de la fonction hépatique. Quelques principes pratiques peuvent guider la prise en charge.

4.1. Adapter les posologies

La réduction des doses initiales et l'allongement des intervalles d'administration sont souvent nécessaires, notamment chez les patients Child B et Child C.

4.2. Privilégier certains profils pharmacocinétiques

Il est donc préférable d'utiliser : 1) des médicaments faiblement liés aux protéines plasmatiques ; 2) des molécules métabolisées par la phase II ; 3) des traitements principalement éliminés par voie rénale, en l'absence d'insuffisance rénale (attention à l'insuffisance rénale aiguë secondaire possible aux diurétiques en cas d'ascite) ; 4) des médicaments à demi-vie courte.

4.3. Évaluer les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes chez les patients atteints de cirrhose, souvent polymédiqués. L'alcool lui-même agit comme inducteur enzymatique, notamment via le CYP2E1, ce qui peut modifier le métabolisme de plusieurs substances. L'utilisation de la fonctionnalité « analyse d'ordonnance » du Vidal® est une aide précieuse pour les prescripteurs (figure 3).

4.4. Tenir compte de la marge thérapeutique

Les médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une surveillance renforcée, car une faible augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner une toxicité sévère.

Analyse d'ordonnance

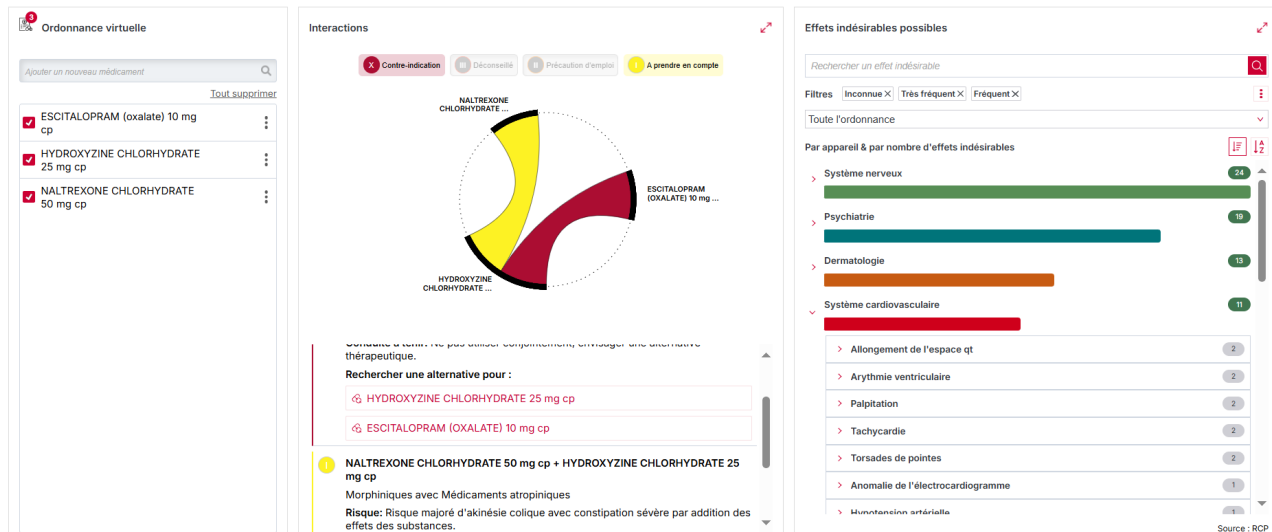


Figure 3: exemple d'analyse d'ordonnance. Analyse d'ordonnance - <https://www.vidal.fr/analyse-ordonnance.html> VIDAL 2026-05-21

5. LES TRAITEMENTS DU TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL : DES BENEFICES PROBABLEMENT SOUS-ESTIMES

5.1. Apport de la littérature

Malgré les craintes d'hépatotoxicité, les traitements pharmacologiques du trouble de l'usage de l'alcool semblent apporter un bénéfice clinique important, y compris chez les patients atteints de maladie hépatique. Une étude (Nguyen 2026) portant sur 218 000 patients diagnostiqués entre 2017 et 2023 a comparé les patients traités par médicaments anti-craving à ceux n'en recevant pas. Les résultats montrent que les patients traités présentaient moins d'hospitalisations liées à l'alcool, une diminution des coûts médicaux avec un bénéfice encore plus marqué chez les patients ayant une maladie hépatique modérée à sévère. Chez ces patients, les économies atteignaient environ 27 000 dollars par patient avec une réduction de 9 % du risque d'hospitalisation. Ces données suggèrent que les MAUD restent largement sous-utilisées alors qu'ils pourraient améliorer significativement le pronostic des patients. D'autres études –essentiellement rétrospectives- (Avanceña 2021, Vannier, 2002, Alexandre, 2023, Rabiee, 2023)) mais aussi prospectives (Addolorato 2007) suggèrent fortement l'efficacité et la bonne tolérance des MAUD en cas de cirrhose. En cas de crainte, le site internet LiverTox® de la NCBI permet de vérifier les cas d'hépatotoxicité rapportés dans la littérature : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

5.2. Étude ADDICT-SAFE : sécurité hépatobiliaire des MAUD

L'étude ADDICT-SAFE, réalisée au CHU de Montpellier s'est intéressée à la sécurité hépatobiliaire des médicaments du trouble de l'usage de l'alcool à partir de la base nationale française de pharmacovigilance (données personnelles non encore publiées).

5.2.1. Objectif de l'étude

L'objectif était d'évaluer les effets indésirables hépatiques associés à cinq médicaments : l'acamprosate; le baclofène; le disulfirame; la naltrexone et le nalméfène.

5.2.2. Population étudiée

L'analyse portait sur les déclarations d'effets hépatobiliaires jusqu'au 10 décembre 2025. Parmi les caractéristiques principales : l'âge médian était de 48 ans ; 52,4 % étaient des hommes ; 8,9 % avaient une maladie chronique du foie.

5.2.3. Résultats principaux

L'étude retrouvait un signal global faible de disproportionnalité pour les MAUD comparativement à l'ensemble des autres médicaments. Cependant, après exclusion du disulfirame, aucun signal significatif n'était observé, y compris chez les patients cirrhotiques. Le baclofène présentait même un profil plutôt protecteur lorsqu'il était utilisé en addictologie par rapport à la neurologie.

5.2.4. Conclusion

Ces résultats sont rassurants et suggèrent que la crainte d'hépatotoxicité ne devrait pas constituer un frein systématique à la prescription des traitements du trouble de l'usage de l'alcool.

5. CONCLUSION

La cirrhose modifie profondément le métabolisme médicamenteux et impose une adaptation rigoureuse des prescriptions. Les psychotropes et les traitements addictologiques nécessitent une vigilance particulière en raison du risque d'accumulation, d'effets neurologiques et de toxicité cardiovasculaire. Néanmoins, une approche raisonnée permet d'utiliser ces traitements de manière sécurisée. Le choix de molécules adaptées, la réduction des posologies, la surveillance clinique et l'évaluation des interactions médicamenteuses sont essentiels. Enfin, les données récentes suggèrent que les traitements du trouble de l'usage de l'alcool sont probablement sous-prescrits chez les patients atteints de maladie hépatique chronique, alors même qu'ils pourraient réduire les hospitalisations et améliorer le pronostic global. La prise en charge médicamenteuse du patient cirrhotique doit donc reposer sur un équilibre entre prudence pharmacologique et maintien d'un accès aux traitements nécessaires.

Contribution des auteurs : Conceptualisation LM ; écriture de l'article, LM et CB ; relecture et correction de l'article, LM et CB.; supervision, LM.; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : aucune

Liens et/ou conflits d'intérêts : Camille Barrault : invitations congrès, conseil scientifique, intervenant symposium par les laboratoires Ethypharm et Zentiva.

6. REFERENCES

Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *The Lancet*, 370, 1915-1922) suggèrent fortement un bénéfice des MAUD en cas de maladie du foie liées à l'alcool.

AFEF Recommandations AFEF sur Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose - AFEF

Alexandre W, Muhammad H, Agbalajobi O, Zhang G, Gmelin T, Adejumo A, Noll A, Jonassaint NL, DiMartini A, Bataller R, Rogal SS. Alcohol treatment discussions and clinical outcomes among patients with alcohol-related cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Feb 2;23(1):29.

Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):1-20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27842765.

Augustin G. L. Vannier, BA; Jessica E. S. Shay, MD, PhD; Vladislav Fomin, MD; Suraj J. Patel, MD, PhD; Esperance Schaefer, MD, MPH; Russell P. Goodman, MD, PhD; Jay Luther, MD. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Network Open*. 2022;5(5)

Avanceña ALV, Miller N, Uttal SE, Hutton DW, Mellinger JL. Cost-effectiveness of alcohol use treatments in patients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1286-1294. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.004. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33326815; PMCID: PMC8177741.

Dietrich CG, Götze O, Geier A. Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):72-88. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.72. PMID: 26755861; PMCID: PMC4698509.

Nguyen CM, Blaney HL, Su J, Jiang S, Li Y, Li Y, Gawrieh S, Tu W, Liangpunsakul S. Real-world impact of AUD pharmacotherapy on healthcare utilization, cost, and cost-effectiveness in the United States. *Hepatology*. 2026 Feb 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000001720.

Rabiee A, Mahmud N, Falker C, Garcia-Tsao G, Taddei T, Kaplan DE. Medications for alcohol use disorder improve survival in patients with hazardous drinking and alcohol-associated cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 Mar 24;7(4):e0093. doi: 10.1097/HC9.000000000000093. PMID: 36972386; PMCID: PMC10043587.

Thakkar N, Slizgi JR, Brouwer KLR. Effect of Liver Disease on Hepatic Transporter Expression and Function. *J Pharm Sci*. 2017 Sep;106(9):2282-2294. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.053. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28465155; PMCID: PMC5614511.

MISE AU POINT

Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le CHC d'origine alcoolique

Anoïsia Courtois¹, Grégory Fouquet¹, Ingrid Marcq^{1*}¹ Laboratoire GRAP INSERM1247, CURS-CHU Amiens Avenue Laënnec, 80051 Amiens Cedex* Correspondance : Laboratoire GRAP INSERM1247, CURS-CHU Amiens Avenue Laënnec, 80051 Amiens Cedex. Email : ingrid.marcq@u-picardie.fr**Résumé :****Contexte :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue un enjeu majeur de santé publique. La consommation excessive d'alcool représente l'une des principales causes, notamment en France, où le CHC est fortement associé à la cirrhose.**Méthodes :** Cette revue synthétise les données récentes sur l'épidémiologie, les mécanismes physiopathologiques du CHC d'origine alcoolique, ainsi que l'impact des co-expositions environnementales et métaboliques. **Résultats :** La consommation chronique d'alcool favorise la carcinogenèse hépatique via des mécanismes multiples : production d'acétaldéhyde, stress oxydatif, altérations génétiques et épigénétiques, inflammation chronique et dérégulation immunitaire. La cirrhose constitue un terrain précancéreux majeur. Par ailleurs, des co-facteurs tels que la stéatohépatite associée au syndrome dysmétabolique (MAFLD), les infections virales, le tabagisme et certains contaminants environnementaux (mycotoxines, métaux lourds, polluants éternels) potentialisent ces effets. **Discussion :** Le CHC apparaît comme une pathologie multifactorielle résultant d'interactions complexes entre facteurs toxiques, métaboliques et environnementaux. L'approche par l'exposome permet une meilleure compréhension de cette hétérogénéité. **Conclusion :** La prévention, notamment via la réduction de la consommation d'alcool, reste essentielle. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués et des interactions entre co-facteurs est nécessaire pour améliorer le dépistage et développer des stratégies thérapeutiques personnalisées.**Mots clés :** stéatohépatite, MASLD / MASH, agonistes du récepteur du GLP-1, trouble de l'usage de l'alcool**Abstract:**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major global health concern. Alcohol misuse is a leading cause, particularly in Western countries, where it is strongly associated with cirrhosis. **Methods:** This review summarizes current evidence on epidemiology, pathophysiological mechanisms of alcohol-related HCC, and the impact of environmental and metabolic co-exposures. **Results:** Chronic alcohol consumption promotes hepatocarcinogenesis through several mechanisms, including acetaldehyde production, oxidative stress, genetic and epigenetic alterations, chronic inflammation, and immune dysregulation. Cirrhosis represents the leading precancerous condition. In addition, co-factors such as Metabolic-Associated Steatohepatitis (MAFLD), viral infections, smoking, and environmental contaminants (mycotoxins, heavy metals, persistent organic pollutants) may enhance these effects. **Discussion:** HCC is a multifactorial disease resulting from complex interactions between toxic, metabolic, and environmental factors. The exposome concept provides a relevant framework to better understand this complexity. **Conclusion:** Prevention, particularly through alcohol reduction, remains essential. Improved understanding of underlying mechanisms and co-exposures is crucial for better screening and the development of personalized therapeutic strategies.

Key words: hepatocellular carcinoma; alcohol; cirrhosis; exposome; carcinogenesis

1. INTRODUCTION

1.1. Epidémiologie du CHC

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente la forme la plus fréquente des cancers primitifs du foie, constituant environ 78 % de ces tumeurs à l'échelle mondiale, tandis que les cholangiocarcinomes représentent près de 15 % et les autres formes rares environ 7 % (1).

Selon les données de GLOBOCAN 2024 portant sur l'année 2022, l'incidence des cancers primitifs du foie est estimée à 12 171 nouveaux cas et 10 478 décès en France, plaçant ce cancer au 11^e rang pour l'incidence et au 5^e rang pour la mortalité (2). À l'échelle mondiale, 866 136 nouveaux cas et 758 725 décès ont été recensés, faisant du cancer du foie le 6^e cancer le plus fréquent et le 3^e le plus meurtrier (2). L'incidence du cancer du foie varie selon l'âge, le sexe et la distribution géographique. Une nette prédominance masculine est observée, avec en 2022 environ deux à trois fois plus de cas chez les hommes que chez les femmes, ainsi qu'une mortalité plus élevée chez les hommes (2).

Près de 75 % des cancers primitifs du foie surviennent en Asie, où les taux d'incidence les plus élevés sont observés, notamment en Mongolie, tandis que la Chine concentre le plus grand nombre de cas en raison de sa population importante (3) et de la prévalence élevée de l'infection par le virus de l'hépatite chronique B.

Le CHC demeure un cancer de très mauvais pronostic, avec une survie globale à 5 ans n'excédant pas 30 % et une médiane de survie estimée à environ 16-24 mois pour les CHC de stade avancé (4). Ce pronostic défavorable s'explique principalement par un diagnostic tardif : moins de 25 % des patients sont identifiés à un stade permettant un traitement curatif (5). Dans la cohorte française CHANGH (Carcinomes Hépatocellulaires de l'Association des Hépto-Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux), seuls 20 % des cas ont été détectés dans le cadre du programme de dépistage par échographie semestrielle, qui est recommandée chez tous les patients ayant une cirrhose, et seulement environ 26 % d'entre eux étaient éligibles à un traitement curatif (6).

En effet, jusqu'à 90 % des patients atteints de CHC présentent une cirrhose sous-jacente, quelle qu'en soit la cause. Le diagnostic précoce de la cirrhose constitue donc un enjeu majeur pour la détection précoce du cancer. Chez les patients cirrhotiques, toutes étiologies confondues, l'incidence annuelle du CHC est estimée à environ 2 % (7). Dans la cirrhose alcoolique, la survenue est plus fréquente, avec une incidence cumulée à 1, 5 et 10 ans de 1 %, 3 % et 9 % respectivement (8)(9).

« Le cancer primitif du foie le plus fréquent est le carcinome hépatocellulaire (CHC). Sa mortalité est élevée, à l'origine de plus de 10000 décès par an en France. »

1.2. Etiologie du CHC

L'alcool est un déterminant majeur de morbi-mortalité (10). Le fardeau mondial de la cirrhose et du cancer liés à la consommation d'alcool chez les adultes jeunes et d'âge moyen est considérable. Le foie est particulièrement vulnérable aux effets de l'alcool, qui peut entraîner des lésions progressives, allant de la stéatose à l'inflammation et à la cirrhose, puis au cancer.

En France, la principale cause du CHC est l'alcool, responsable d'environ 70 % des cas de CHC, suivie par la stéatohépatite associée aux troubles métaboliques (MAFLD), puis par les hépatites virales B et C (11). Une large étude nationale menée par Costentin et al. portant sur plus de 16 000 patients atteints de CHC a montré que 14 060 cas étaient liés à l'alcool, contre seulement 2 581 cas associés à une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (12). Cette étude a également mis en évidence une forte hétérogénéité géographique, avec une prédominance marquée des CHC d'origine alcoolique dans les régions du Nord et de l'Ouest de la France. Dans le Nord-Pas-de-Calais, les CHC liés à l'alcool représentaient jusqu'à 96 % des cas, 94,5 % en Pays de la Loire et 94 % en Bretagne, avec une incidence huit fois plus élevée que celle des CHC liés au VHC dans ces régions (12). Les données de la cohorte française CHANGH ont par ailleurs mis en évidence un pronostic plus défavorable des CHC d'origine alcoolique. La médiane de survie des patients présentant un CHC alcoolique était de 5,7 mois, contre 9,7 mois pour les patients atteints d'un CHC d'étiologie non alcoolique (13).

À l'échelle mondiale, l'alcool constitue la principale cause de cirrhose, étant responsable d'environ 60 % des cas en Europe, en Amérique du Nord et en Amérique latine (10). Globalement, la proportion de CHC attribuable à l'alcool est estimée à environ 11 % en 2023. Une consommation chronique supérieure à 80 g d'alcool par jour pendant au moins 10 ans multiplie par cinq le risque de développer un CHC (10).

Malgré ce poids épidémiologique majeur, les mécanismes physiopathologiques spécifiques du CHC d'origine alcoolique restent encore insuffisamment étudiés.

« En France, la principale cause du CHC est l'alcool. Il se développe sur une cirrhose et il est diagnostiqué tardivement avec une mortalité élevée. »

2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU CHC D'ORIGINE ALCOOLIQUE

2.1 Métabolisme de l'alcool et toxicité hépatique

L'éthanol est métabolisé majoritairement par l'alcool déshydrogénase (ADH) et, en situation de consommation chronique, par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). Ces voies conduisent à la production d'acétaldéhyde, métabolite hautement réactif classé cancérigène de groupe 1 par le CIRC. L'acétaldéhyde forme des adduits stables avec l'ADN (notamment N2-éthylidène-dG) et les protéines, altérant la réplication et les mécanismes de réparation de l'ADN, favorisant ainsi l'instabilité génomique et l'accumulation de mutations oncogéniques (14)(15)(16).

Le métabolisme de l'éthanol par l'ADH entraîne également une augmentation du ratio NADH/NAD⁺, ce qui inhibe la β -oxydation mitochondriale des acides gras et favorise l'accumulation de lipides dans les hépatocytes, contribuant au développement de la stéatose hépatique (17).

Par ailleurs, la consommation excessive d'alcool induit une toxicité hépatique associée à différents types de mort cellulaire. L'activation de formes de morts cellulaires pro-inflammatoires, telles que la nécroptose, la pyroptose ou encore la ferroptose, participe au développement de la stéatohépatite alcoolique et à la progression de la maladie du foie liée à l'alcool vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (17).

2.2. Stress oxydatif et dommages cellulaires

L'induction du CYP2E1 par l'alcool entraîne une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS provoquent une peroxydation lipidique avec formation de métabolites toxiques tels que le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal (4-HNE), capables de former des adduits mutagènes avec l'ADN. Ces altérations sont impliquées dans l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, notamment TP53, et dans l'activation de voies pro-oncogéniques (18)(19). Ces effets sont amplifiés par l'épuisement des défenses antioxydantes tels que le glutathion (GSH), la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) augmentant les dommages mitochondriaux et l'altération des capacités métaboliques des cellules (20).

Cette accumulation de ROS va également aboutir à la production de cytokines pro-inflammatoires et l'activation des cellules de Kupffer et des cellules stellaires (21). L'activation de ces cellules entraîne le développement d'un cercle vicieux avec le recrutement de cellules immunitaires, l'accumulation de stress oxydatif et d'inflammation menant à l'augmentation des dommages hépatiques.

En parallèle, l'important stress oxydatif, la surcharge métabolique caractérisée par la stéatose hépatique et l'augmentation d'acétaldéhyde vont entraîner un important stress réticulaire. Ce stress réticulaire altère le repliement des protéines et aboutit à la production de protéines non repliées ou mal repliées. L'accumulation de ces protéines active les voies de l'UPR (*Unfolded Protein Response*). Ces voies tout d'abord protectrices vont amener à la mort des hépatocytes endommagés. Cependant, suite à un stress chronique, les voies de l'UPR vont permettre une adaptation aux différents stress et favoriser la prolifération et la croissance tumorale (22).

« La consommation excessive d'alcool génère la production d'acétaldéhyde carcinogène, induit un stress oxydatif à l'origine d'une inflammation chronique. »

2.3. Cirrhose alcoolique comme terrain précancéreux

La consommation chronique d'alcool induit une fibrose hépatique progressive susceptible d'évoluer vers la cirrhose, principal facteur de risque du CHC. Les cycles répétés de nécrose et de régénération hépatocytaire dans un contexte inflammatoire persistant favorisent l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques, contribuant à la transformation maligne des hépatocytes (23) (24).

L'alcool perturbe également l'homéostasie du microbiote intestinal et augmente la perméabilité de la barrière intestinale, entraînant une translocation accrue de lipopolysaccharides bactériens (LPS) vers la circulation portale. Ces endotoxines activent les récepteurs Toll-like 4 (TLR4) des cellules de Kupffer, induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et le TGF- β . Cette réponse inflammatoire chronique stimule l'activation des cellules stellaires hépatiques, accélère la fibrogenèse et favorise l'émergence d'un micro-environnement tumoral propice à la carcinogénèse hépatique (25) (26).

La fibrose avancée s'accompagne d'une distorsion de l'architecture hépatique et d'une hypoxie tissulaire, conduisant à l'activation de voies de signalisation pro-tumorales clés, notamment HIF-1 α , Wnt/ β -caténine et Hedgehog, qui participent activement à la progression vers le carcinome hépatocellulaire (27) (28).

« Les cycles répétés de nécrose et de régénération hépatocytaire dans un contexte inflammatoire persistant favorisent l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques et contribuent à la transformation maligne des hépatocytes. »

2.4. Impact de l'alcool sur l'immunité et le CHC en contexte de cirrhose alcoolique

Le système immunitaire joue un rôle clé dans la surveillance antitumorale, détectant et éliminant les cellules cancéreuses. Cette fonction repose sur l'interaction étroite entre l'immunité innée et adaptative, essentielle pour limiter l'initiation et la progression tumorale.

Effets de l'alcool sur l'immunité innée

Chez les patients présentant une consommation chronique d'alcool et une cirrhose alcoolique, l'équilibre du système immunitaire est profondément perturbé. Cette altération compromet la capacité de l'organisme à reconnaître et éliminer les cellules tumorales, contribuant ainsi au développement et à la progression du carcinome hépatocellulaire (CHC). Dans le microenvironnement tumoral, les macrophages associés aux tumeurs (TAMs) présentent une forte plasticité et peuvent adopter un phénotype M1, caractérisé par une activité pro-inflammatoire et antitumorale, ou un phénotype M2, associé à des fonctions immunosuppressives et pro-tumorales. La consommation chronique d'alcool favorise la polarisation des macrophages vers le phénotype M2 au détriment du profil M1. Ce déséquilibre réduit la capacité d'élimination des cellules anormales et favorise la progression tumorale (29)(30). Les cellules Natural Killer (NK) qui jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance et la destruction spontanée des cellules infectées ou transformées, sont également affectées par l'exposition chronique à l'alcool. Plusieurs études cliniques et précliniques ont montré une diminution du nombre de cellules NK dans le sang périphérique, le foie et les tissus tumoraux chez les individus exposés à l'alcool. Cette réduction s'explique notamment par une production médullaire insuffisante, une augmentation de l'apoptose des cellules matures ainsi que par des anomalies de différenciation à partir des précurseurs hématopoïétiques (31)(32). Par ailleurs, les cellules dendritiques, qui jouent un rôle central dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative en présentant les antigènes tumoraux aux lymphocytes T, sont également altérées par la consommation chronique d'alcool. Celle-ci entraîne une diminution de leur nombre, perturbe leur maturation et limite leur migration vers les ganglions lymphatiques, compromettant ainsi l'activation efficace des lymphocytes T spécifiques (33).

«La consommation chronique d'alcool et la cirrhose induisent un déséquilibre du système immunitaire inné mais également adaptatif qui contribue au développement et à la progression du carcinome hépatocellulaire (CHC). »

2.4.1. Effets de l'alcool sur l'immunité adaptative

La réponse immunitaire adaptative est également altérée par la consommation chronique d'alcool, avec des répercussions importantes sur les lymphocytes T et B, qui jouent un rôle central dans la surveillance antitumorale et le contrôle du CHC.

La consommation d'alcool est associée à une diminution du nombre total de lymphocytes T, à un déséquilibre de leurs sous-populations, ainsi qu'à une altération de leur activation et une augmentation de leur apoptose. Les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques, indispensables à l'élimination des cellules tumorales, présentent notamment une prolifération réduite et une activité fonctionnelle diminuée. Cette altération s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de cytokines essentielles telles que l'IL-2 et l'IFN- γ , limitant ainsi leurs capacités effectrices dans la réponse antitumorale (34) (35).

La consommation chronique d'alcool affecte également les lymphocytes B. Elle entraîne une diminution du nombre de cellules B circulantes et perturbe leur migration depuis les organes lymphoïdes, notamment la rate, vers la circulation périphérique. Cette déplétion est particulièrement marquée chez les patients atteints de cirrhose alcoolique et contribue à une altération des réponses humorales, réduisant ainsi la capacité de l'organisme à participer efficacement à la surveillance immunitaire antitumorale (36).

L'ensemble de ces altérations de l'immunité innée et adaptative contribue à l'établissement d'un microenvironnement immunosuppresseur dans le foie cirrhotique alcoolique. Ce contexte favorise le développement et la progression du CHC, notamment en raison d'une diminution de la surveillance immunitaire antitumorale et d'une efficacité réduite des réponses immunitaires naturelles et thérapeutiques.

2.4.2. Altérations génétiques/épigénétiques et dérégulation des voies de signalisation

La consommation chronique d'alcool induit des modifications épigénétiques majeures, incluant des anomalies de méthylation de l'ADN, des modifications post-traductionnelles des histones ainsi qu'une dérégulation de l'expression de microARNs. Ces altérations peuvent entraîner l'activation d'oncogènes et l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs, participant ainsi à la transformation maligne des hépatocytes. Des études chez l'animal et chez l'humain montrent que l'éthanol modifie la méthylation et l'acétylation des histones ainsi que le profil des microARNs, ce qui influence directement l'expression génique dans le foie et contribue à la pathogenèse de la maladie hépatique alcoolique et du carcinome hépatocellulaire associé à l'alcool (37).

Le métabolisme de l'éthanol joue un rôle direct dans ces altérations moléculaires. L'oxydation de l'éthanol par l'alcool déshydrogénase et le cytochrome CYP2E1 conduit à la formation d'acétaldéhyde. Ce métabolite hautement réactif est capable de former des adduits avec l'ADN et les protéines et de générer des espèces réactives de l'oxygène qui favorisent les modifications des histones et l'instabilité génomique (38). Ces adduits et dommages oxydatifs peuvent perturber les mécanismes de réparation de l'ADN et favorisent l'accumulation de mutations oncogéniques.

Par ailleurs, la consommation chronique d'alcool entraîne une diminution des réserves hépatiques en S-adenosylméthionine (SAME), le principal donneur de groupements méthyle dans les réactions de méthylation de l'ADN et des histones. En effet, l'alcool perturbe le métabolisme de la méthionine et réduit les niveaux de SAME, ce qui est associé à une hypométhylation globale de l'ADN et à une dérégulation de l'expression génique impliquée dans la carcinogenèse hépatique (38).

Dans le carcinome hépatocellulaire d'origine alcoolique, plusieurs voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire sont fréquemment altérées, notamment les voies PI3K/AKT/mTOR, MAPK et JAK/STAT (39)(40). La progression du CHC repose sur l'activation de multiples mécanismes moléculaires (Figure 1).

La télomérase est fréquemment surexprimée dans le CHC, principalement en raison de mutations du promoteur du gène TERT, observées dans environ 59 % des cas (41). Par ailleurs, la voie Wnt/ β -caténine est souvent activée via des mutations du gène CTNNB1, conduisant à une accumulation et une activation de la β -caténine dans 11 à 37 % des CHC, en particulier chez les patients non infectés par le virus de l'hépatite B et présentant des tumeurs bien différenciées (42).

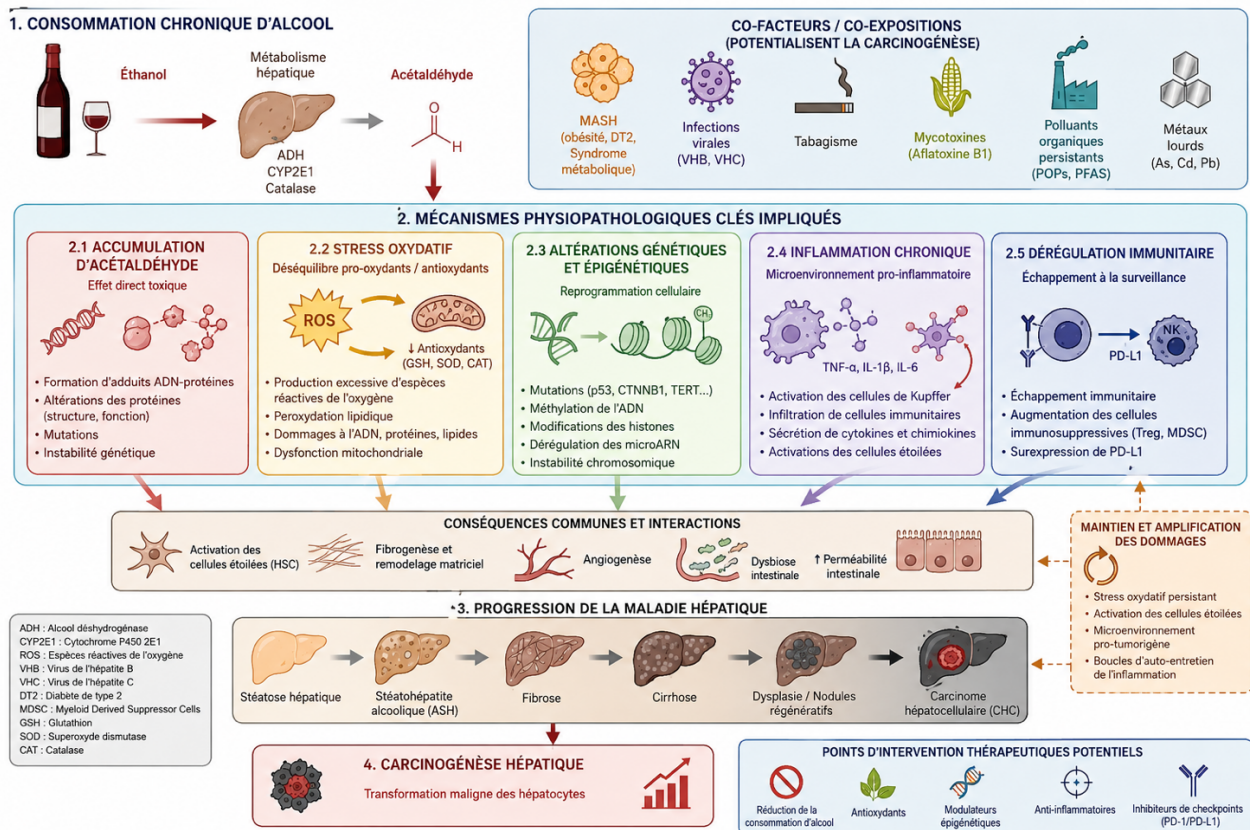


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la carcinogenèse hépatique liée à la consommation chronique d'alcool

Les CHC d'étiologie alcoolique présentent également une fréquence accrue de mutations affectant certains gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine, notamment ARID1A et SMARCA2. Ces gènes appartiennent au complexe SWI/SNF, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génique et le maintien de l'intégrité génomique.

Leur altération peut favoriser l'instabilité génétique et contribuer à la transformation tumorale (43).

D'autres altérations génétiques ont également été décrites dans le CHC lié à l'alcool, notamment des mutations du gène ACVR2A, impliqué dans la signalisation de la voie TGF- β , ainsi que des mutations du gène NFE2L2, régulateur majeur de la réponse au stress oxydatif via la voie NRF2-KEAP1. Ces altérations permettent aux cellules tumorales de mieux résister au stress oxydatif et aux dommages cellulaires induits par l'alcool et l'inflammation chronique.

Par ailleurs, l'inactivation de p53 et les altérations des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire constituent des anomalies majeures dans la carcinogenèse hépatique (44). Certaines mutations de TP53 sont notamment associées à l'exposition à l'aflatoxine B1 (45).

Les voies Ras/Raf/MAPK et PI3K/AKT/mTOR sont également fréquemment activées dans le CHC et contribuent à la prolifération cellulaire, à la survie tumorale et à la progression de la maladie. La voie PI3K/AKT/mTOR joue notamment un rôle central dans la tumorigenèse hépatique et est activée dans environ 30 à 50 % des cas (46).

Enfin, le stress cellulaire induit par l'alcool favorise le relargage d'ADN mitochondriaux et nucléaires altérés dans le cytosol, notamment sous l'effet de l'acétaldéhyde. L'accumulation de cet ADN cytosolique conduit à l'activation chronique de la voie cGAS-STING, connue pour exercer des effets à la fois protecteurs et délétères (47). Cette voie peut stimuler l'apoptose et participer à certains mécanismes de défense face aux effets toxiques de l'alcool. Toutefois, en cas d'activation persistante, elle favorise l'inflammation hépatique chronique et contribue au développement de la maladie alcoolique du foie ainsi qu'à la transformation tumorale. Dans le contexte du CHC, l'activation de la voie cGAS-STING peut également stimuler la réponse immunitaire antitumorale et limiter la progression tumorale (48). Néanmoins, son rôle reste encore débattu et semble dépendre du type cellulaire impliqué ainsi que de l'intensité et de la durée de son activation (49).

« La consommation chronique d'alcool induit des modifications épigénétiques majeures, médiées en particulier par l'acétaldéhyde et les espèces réactives de l'oxygène. De nombreuses altérations génétiques ont été décrites et de multiples voies de signalisation sont impliquées dans l'apparition et la progression du CHC. »

3. IMPACT DE L'ARRÊT DE L'ALCOOL SUR LE RISQUE DE CHC

3.1. Effets de l'abstinence alcoolique sur la santé hépatique et la carcinogenèse

3.1.1. Modèle expérimental d'exposition des hépatocytes à l'alcool

Marié et coll, ont développé un modèle ex vivo d'exposition chronique à l'alcool consistant en une exposition quotidienne de cellules de CHC à différentes concentrations d'éthanol (80, 160 et 270 mM) pendant six mois, afin de reproduire les effets d'une consommation prolongée (52). Dans ce modèle, l'exposition prolongée augmentait l'agressivité tumorale, notamment dans la lignée cellulaire de CHC Huh-7 (stade précoce), avec une majoration des capacités de migration, d'invasion des cellules associée à une majoration de l'expression de marqueurs de cellules souches cancéreuses (CSC). Afin d'explorer la réversibilité des effets de l'exposition chronique à l'alcool, ce modèle a intégré une phase de sevrage d'un mois après six mois d'exposition à l'éthanol. L'arrêt de l'exposition permettait une inversion partielle mais significative de ces mécanismes d'agressivité, avec une diminution des marqueurs de CSC tels que CD133 ainsi qu'une réduction des mécanismes migratoires et invasifs (52). Ces résultats suggèrent que certaines modifications induites par l'alcool restent réversibles et soulignent l'intérêt biologique et clinique potentiel du sevrage, même après une exposition prolongée.

3.1.2. Arrêt de l'exposition à l'alcool en clinique

L'importance de la prise en charge des addictions dans le traitement des cancers liés à l'alcool est aujourd'hui bien établie. La réhabilitation alcoolique, ou l'existence d'un antécédent d'abstinence, a été associée à une diminution du risque de survenue des cancers liés à l'alcool (51).

L'arrêt de la consommation d'alcool est associé à une diminution progressive du risque de carcinome hépatocellulaire, estimée à environ 6 à 7 % par an. Toutefois, le risque lié à l'exposition antérieure à l'alcool persiste sur le long terme. Il a été montré qu'une période de sevrage de 23 ans est nécessaire pour que l'incidence du CHC rejoigne celle observée chez les patients abstinents (13).

Ces données montrent que, même si le sevrage alcoolique ne permet pas une normalisation immédiate du risque, il constitue un déterminant majeur de la réduction du risque à long terme et du pronostic des patients atteints de CHC. Ces données expérimentales et cliniques soulignent le rôle essentiel du sevrage alcoolique et de la prise en charge addictologique dans le suivi des patients atteints de cirrhose liée à l'alcool ou de CHC. Les recommandations insistent sur le renforcement de la prévention (vaccination, dépistage, prise en charge des maladies métaboliques et réduction de la consommation d'alcool), mais aussi sur l'amélioration de la surveillance et de l'accès aux traitements, dans une approche multidisciplinaire. Ces données soulignent l'importance d'une approche globale, associant prévention, santé publique et progrès thérapeutiques, pour freiner la progression du CHC dans le monde.

3.2 CHC et facteurs de risques combinés

On sait que le CHC constitue un enjeu de santé publique majeur. Sans action préventives, son incidence pourrait presque doubler d'ici 2050. Selon la Commission du Lancet, une réduction annuelle de 2 à 5 % de l'incidence permettrait d'éviter plusieurs millions de cas et de décès dans les 25 prochaines années (50). Si les CHC liés au VHB et au VHC devraient progressivement reculer en raison de l'accès à des traitements antiviraux efficaces, ceux attribués à l'alcool et à la MAFLD sont en forte progression, soulignant l'importance de cibler ces facteurs émergents. On estime qu'environ 60 % des cas pourraient être évités par le contrôle des facteurs de risque modifiables (alcool, surpoids, diabète, HTA, dyslipidémie) (50).

Il est aujourd'hui clairement établi que la consommation chronique d'alcool constitue un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire (CHC) et représente l'une de ses principales étiologies à l'échelle mondiale. Néanmoins, le développement du CHC est multifactoriel et implique d'autres facteurs tels que les infections chroniques par les virus des hépatites B et C, les syndromes métaboliques, ainsi que certaines expositions environnementales.

« On estime qu'environ 60 % des cas de CHC pourraient être évités par le contrôle des facteurs de risque modifiables comme la consommation excessive d'alcool, le surpoids, le diabète, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. »

Parmi ces expositions, les contaminants alimentaires occupent une place croissante et s'inscrivent dans le concept d'exposome (53), qui englobe l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels un individu est soumis au cours de sa vie. Les mycotoxines, principaux contaminants alimentaires naturels, sont des métabolites secondaires produits par différentes espèces fongiques contaminant fréquemment les céréales et produits agricoles et constituent un enjeu majeur de santé publique.

L'aflatoxine B1 (AFB1), classée cancérigène de groupe 1 par le CIRC, est fortement impliquée dans la carcinogenèse hépatique. Elle agit notamment via l'induction de mutations caractéristiques du gène TP53, contribuant à l'initiation tumorale. L'exposition à l'AFB1 augmente ainsi de manière significative le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC), avec des estimations allant de 1,9 à 17,4, et serait responsable d'environ 25 % des décès liés au CHC en Chine (54).

D'autres mycotoxines, telles que le déoxynivalénol (DON), bien que non classées comme cancérigènes avérés par le CIRC, pourraient agir comme co-facteurs en potentialisant les dommages à l'ADN induits par divers agents génotoxiques (55). Des données issues de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition) suggèrent d'ailleurs une association entre l'exposition au DON et une augmentation du risque de CHC (RR = 1,9)(56). Cependant, peu d'études ont exploré l'impact combiné de l'alcool et d'autres contaminants dans l'initiation et la progression du CHC. En pratique clinique, les étiologies mixtes sont de plus en plus fréquentes, l'alcool coexistant avec des facteurs métaboliques, infectieux ou environnementaux. Par exemple, des travaux ont montré que le cadmium peut exacerber l'inflammation hépatique induite par l'alcool et favoriser la carcinogenèse (57).

Au-delà des métaux lourds, d'autres polluants environnementaux émergents, tels que les PFAS (per- et polyfluoroalkyl substances), suscitent un intérêt croissant. Ces composés persistants pourraient interagir avec les voies métaboliques et inflammatoires hépatiques, suggérant un rôle potentiel dans la progression des maladies hépatiques et leur transformation tumorale, notamment en interaction avec l'alcool (58)(59).

Par ailleurs, le tabagisme constitue un co-facteur important. Il est associé à une augmentation du risque de CHC et pourrait agir en synergie avec l'alcool via des mécanismes impliquant le stress oxydant, l'inflammation et l'induction d'enzymes métaboliques (61,62).

« L'aflatoxine B1 (AFB1), une mycotoxine cancérigène, est fortement impliquée dans la carcinogenèse hépatique. D'autres facteurs environnementaux comme le cadmium, les PFAS et le tabac sont associées à une augmentation du risque de CHC. »

Enfin, au-delà des expositions environnementales, certaines co-étiologies majeures doivent être considérées. La MAFLD et les infections chroniques par le VHB ou le VHC représentent des déterminants majeurs du risque de CHC. L'association entre alcool et MAFLD, notamment dans le phénotype dit « MetALD », prend une place croissante avec la progression des syndromes métaboliques. Cette combinaison potentialise le risque de fibrose avancée, de cirrhose et de CHC, avec un effet synergique supérieur à celui observé pour chaque facteur pris isolément (61) (62). Elle complique également le diagnostic, l'évaluation de la gravité et la prise en charge thérapeutique.

L'association d'une consommation excessive d'alcool avec une hépatite virale chronique (notamment par le VHC), constitue un autre facteur aggravant. L'alcool potentialise l'inflammation et la fibrogénèse induite par le virus, accélérant la progression vers la cirrhose et augmentant de manière significative le risque de CHC. Par exemple, il a été démontré que les patients atteints d'hépatite C et consommant de l'alcool développent plus rapidement une fibrose avancée et une cirrhose, avec un risque de CHC multiplié par rapport aux non-buveurs (63). Perlemuter et coll. ont montré que la protéine du VHC, associée à une consommation chronique d'alcool, augmente le stress oxydatif hépatique et stimule la production de TNF- α et TGF- β . Ce dernier active les cellules stellaires, favorisant la fibrose en produisant de la matrice extracellulaire et des espèces réactives de l'oxygène (64). Malgré les avancées majeures apportées par les antiviraux à action directe dans la prise en charge du VHC, la persistance d'une consommation d'alcool maintient un risque élevé de CHC, même après une réponse virologique soutenue.

« Les facteurs de comorbidité hépatiques comme le syndrome dysmétabolique et les virus des hépatites chroniques sont des facteurs de risque de CHC et doivent être pris en charge simultanément. »

Dans ce contexte, une meilleure caractérisation des profils mixtes apparaît essentielle afin d'adapter les stratégies de dépistage et les parcours de soins. L'identification de biomarqueurs fiables constitue un enjeu majeur pour orienter le suivi et personnaliser les traitements. Une compréhension approfondie des mécanismes moléculaires liés à ces co-expositions pourrait également favoriser le développement d'outils diagnostiques spécifiques et d'approches de médecine de précision.

4. CONCLUSION

Le carcinome hépatocellulaire constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique en raison de son incidence élevée, de son mauvais pronostic et de la progression de ses facteurs de risque. En France comme à l'échelle mondiale, l'alcool demeure l'une des principales causes, notamment via le développement d'une cirrhose sous-jacente, présente chez la majorité des patients. Les mécanismes impliqués dans la carcinogenèse hépatique liée à l'alcool sont multiples et intriqués. Le métabolisme de l'éthanol, la production d'acétaldéhyde et d'espèces réactives de l'oxygène, les altérations génétiques et épigénétiques, le stress oxydatif, les perturbations immunitaires ainsi que l'installation d'un microenvironnement inflammatoire et fibrogène participent de manière synergique à la transformation maligne des hépatocytes. La cirrhose alcoolique constitue ainsi un terrain précancéreux clé, favorisant l'émergence et la progression tumorale. Au-delà du rôle central de l'alcool, le CHC s'inscrit dans une pathologie multifactorielle. Les interactions avec d'autres déterminants, notamment la MAFLD, les infections virales chroniques, le tabagisme et les expositions environnementales (mycotoxines, métaux lourds, PFAS), illustrent la complexité des mécanismes en jeu et soulignent l'importance d'une approche intégrative fondée sur le concept d'exposome. Ces co-expositions potentialisent les processus de carcinogenèse et contribuent à l'hétérogénéité croissante des profils cliniques. Dans ce contexte, la prévention primaire reste essentielle, en particulier par la réduction de la consommation d'alcool, la prise en charge précoce des addictions et le contrôle des autres facteurs de risque modifiables. Le sevrage alcoolique constitue un levier majeur, associé à une amélioration du pronostic et à une réduction progressive du risque tumoral, malgré la persistance d'un risque résiduel à long terme.

Enfin, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires spécifiques du CHC d'origine alcoolique, ainsi que de leurs interactions avec les co-facteurs environnementaux et métaboliques, représente un enjeu déterminant pour améliorer le dépistage, identifier de nouveaux biomarqueurs et développer des stratégies thérapeutiques personnalisées. L'intégration d'approches multidisciplinaires, associant prévention addictologie, hépatologie et oncologie, apparaît indispensable pour limiter la progression de cette pathologie et améliorer la survie des patients.

Contribution des auteurs : Conceptualisation AC, GF, IM ; écriture de l'article AC, GF, IM; supervision IM. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : aucune

Liens et/ou conflits d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun lien ni conflit d'intérêt.

5. REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Nov;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2021 May;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
3. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 21;7(1):6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3 PubMed PMID: 33479224.
4. Mauro E, De Castro T, Zeitlhofer M, Sung MW, Villanueva A, Mazzaferro V, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, diagnosis and treatment. *JHEP Reports*. 2025 Dec;7(12):101571. doi:10.1016/j.jhepr.2025.101571
5. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Apr 11;380(15):1450–62. doi:10.1056/NEJMra1713263 PubMed PMID: 30970190.
6. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1237–48. doi:10.1002/hep.28961 PubMed PMID: 28176349.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35–50. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.014 PubMed PMID: 15508101.
8. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018 Dec;69(6):1274–83. doi:10.1016/j.jhep.2018.07.022
9. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;20(1):37–49. doi:10.1038/s41575-022-00688-6 PubMed PMID: 36258033; PubMed Central PMCID: PMC9579565.
10. Danpanichkul P, Ng CH, Tan DJH, Wijarnprecha K, Huang DQ, Noureddin M, et al. The Global Burden of Alcohol-associated Cirrhosis and Cancer in Young and Middle-aged Adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 Sep;22(9):1947–1949.e3. doi:10.1016/j.cgh.2024.02.011
11. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*. 2018 Sep;69(3):718–35. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.011
12. Costentin CE, Sogni P, Falissard B, Barbare JC, Bendersky N, Farges O, et al. Geographical Disparities of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma in France: The Heavier Burden of Alcohol Compared to Hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2019 Jul 25. doi:10.1007/s10620-019-05724-1
13. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer*. 2018 May;124(9):1964–72. doi:10.1002/cncr.31215
14. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599–612. doi:10.1038/nrc2191 PubMed PMID: 17646865.
15. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):187–93. doi:10.1016/j.alcohol.2005.03.009
16. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2010;96:3–1383. PubMed PMID: 21735939; PubMed Central PMCID: PMC4781168.

17. Hong X, Huang S, Jiang H, Ma Q, Qiu J, Luo Q, et al. Alcohol-related liver disease (ALD): current perspectives on pathogenesis, therapeutic strategies, and animal models. *Front Pharmacol.* 2024 Nov 28;15:1432480. doi:10.3389/fphar.2024.1432480
18. Cederbaum AI. CYP2E1--biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury. *Mt Sinai J Med.* 2006 Jul;73(4):657–72. PubMed PMID: 16878272.
19. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clinics in Liver Disease.* 2012 Nov;16(4):667–85. doi:10.1016/j.cld.2012.08.002
20. Aggarwal SK. Evaluation of the Oxidative Stress in Chronic Alcoholics. *JCDR.* 2013. doi:10.7860/JCDR/2013/5596.3210
21. Wang Z, Li Z, Ye Y, Xie L, Li W. Oxidative Stress and Liver Cancer: Etiology and Therapeutic Targets. Muriel P, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016 Jan;2016(1):7891574. doi:10.1155/2016/7891574
22. Ajoobabady A, Kaplowitz N, Lebeaupin C, Kroemer G, Kaufman RJ, Malhi H, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases. *Hepatology.* 2023 Feb;77(2):619–39. doi:10.1002/hep.32562
23. Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol.* 2010 Mar 21;16(11):1321–9. doi:10.3748/wjg.v16.i11.1321 PubMed PMID: 20238398; PubMed Central PMCID: PMC2842523.
24. Petrasek J, Mandrekar P, Szabo G. Toll-like receptors in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:710381. doi:10.1155/2010/710381 PubMed PMID: 20827314; PubMed Central PMCID: PMC2933900.
25. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2009 Aug;50(2):638–44. doi:10.1002/hep.23009 PubMed PMID: 19575462; PubMed Central PMCID: PMC6209509.
26. Karin M. NF-kappaB as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 Nov;1(5):a000141. doi:10.1101/cshperspect.a000141 PubMed PMID: 20066113; PubMed Central PMCID: PMC2773649.
27. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008 Jan;88(1):125–72. doi:10.1152/physrev.00013.2007 PubMed PMID: 18195085; PubMed Central PMCID: PMC2888531.
28. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1655–69. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.003
29. Thevenot P, Saravia J, Giaimo J, Happel KI, Dugas TR, Cormier SA. Chronic Alcohol Induces M2 Polarization Enhancing Pulmonary Disease Caused by Exposure to Particulate Air Pollution. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Nov;37(11):1910–9. doi:10.1111/acer.12184
30. Wang M, You Q, Lor K, Chen F, Gao B, Ju C. Chronic alcohol ingestion modulates hepatic macrophage populations and functions in mice. *Journal of Leukocyte Biology.* 2014 Jul 16;96(4):657–65. doi:10.1189/jlb.6A0114-004RR
31. Ruiz-Cortes K, Villageliu DN, Samuelson DR. Innate lymphocytes: Role in alcohol-induced immune dysfunction. *Front Immunol.* 2022 Aug 29;13:934617. doi:10.3389/fimmu.2022.934617
32. Villageliu DN, Cunningham KC, Smith DR, Knoell DL, Mandolfo M, Wyatt TA, et al. Natural killer cell effector function is critical for host defense against alcohol-associated bacterial pneumonia. *npj Biofilms Microbiomes.* 2024 Sep 3;10(1):79. doi:10.1038/s41522-024-00558-w
33. Szabo G, Catalano D, White B, Mandrekar P. Acute Alcohol Consumption Inhibits Accessory Cell Function of Monocytes and Dendritic Cells. *Alcoholism Clin & Exp Res.* 2004 May;28(5):824–8. doi:10.1097/01.ALC.0000127104.80398.9B
34. Gurung P, Young BM, Coleman RA, Wiechert S, Turner LE, Ray NB, et al. Chronic ethanol induces inhibition of antigen-specific CD8+ but not CD4+ immunodominant T cell responses following *Listeria monocytogenes* inoculation. *Journal of Leukocyte Biology.* 2009 Jan 1;85(1):34–43. doi:10.1189/jlb.0208101
35. Li S, Tan HY, Wang N, Feng Y, Wang X, Feng Y. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. *Front Immunol.* 2019 Jun 12;10:1328. doi:10.3389/fimmu.2019.01328
36. Zhang H, Zhu Z, Meadows GG. Chronic Alcohol Consumption Impairs Distribution and Compromises Circulation of B Cells in B16BL6 Melanoma-Bearing Mice. *The Journal of Immunology.* 2012 Aug 1;189(3):1340–8. doi:10.4049/jimmunol.1200442
37. French S. Epigenetic events in liver cancer resulting from alcoholic liver disease. *ARCR.* 2013;35(1):57. doi:10.35946/arcr.v35.1.07
38. Liu Y, Liu T, Zhang F, Gao Y. Unraveling the Complex Interplay between Epigenetics and Immunity in Alcohol-Associated Liver Disease: A Comprehensive Review. *Int J Biol Sci.* 2023;19(15):4811–30. doi:10.7150/ijbs.87975
39. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol Res.* 2013;35(1):6–16. doi:10.35946/arcr.v35.1.02 PubMed PMID: 24313160; PubMed Central PMCID: PMC3860421.
40. Shukla SD, Aroor AR. Epigenetic effects of ethanol on liver and gastrointestinal injury. *World J Gastroenterol.* 2006 Sep 7;12(33):5265–71. doi:10.3748/wjg.v12.i33.5265 PubMed PMID: 16981253; PubMed Central PMCID: PMC4088190.
41. Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun.* 2013 Jul 26;4:2218. doi:10.1038/ncomms3218 PubMed PMID: 23887712; PubMed Central PMCID: PMC3731665.
42. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev*

- Dis Primers. 2016 Apr 14;2:16018. doi:10.1038/nrdp.2016.18 PubMed PMID: 27158749.
43. Nahon P, Nault J. Constitutional and functional genetics of human alcohol-related hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2017 Nov;37(11):1591–601. doi:10.1111/liv.13419
 44. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991 Apr 4;350(6317):427–8. doi:10.1038/350427a0 PubMed PMID: 1849234.
 45. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol*. 2019 Feb;124:81–100. doi:10.1016/j.fct.2018.11.047 PMID: 30468841.
 46. Gedaly R, Angulo P, Hundley J, Daily MF, Chen C, Koch A, et al. PI-103 and Sorafenib Inhibit Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation by Blocking Ras/Raf/MAPK and PI3K/AKT/mTOR Pathways. *Anticancer Research*. 2010 Dec 1;30(12):4951–8. PubMed PMID: 21187475.
 47. Chen R, Du J, Zhu H, Ling Q. The role of cGAS-STING signalling in liver diseases. *JHEP Reports*. 2021 Oct;3(5):100324. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100324
 48. Zhang X, He B, Lu J, Bao Q, Wang J, Yang Y. The crucial roles and research advances of cGAS-STING pathway in liver diseases. *Annals of Medicine*. 2024 Dec 31;56(1):2394588. doi:10.1080/07853890.2024.2394588
 49. Li X jiao yang, Qu J rong, Zhang Y hao, Liu R ping. The dual function of cGAS-STING signaling axis in liver diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2024 Jun;45(6):1115–29. doi:10.1038/s41401-023-01220-5
 50. Chan SL, Sun HC, Xu Y, Zeng H, El-Serag HB, Lee JM, et al. The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment. *The Lancet*. 2025 Aug;406(10504):731–78. doi:10.1016/S0140-6736(25)01042-6
 51. Schwarzingler M, Ferreira-Borges C, Neufeld M, Alla F, Rehm J. Alcohol rehabilitation and cancer risk: a nationwide hospital cohort study in France. *The Lancet Public Health*. 2024 Jul;9(7):e461–9. doi:10.1016/S2468-2667(24)00107-5
 52. Marié C, Fouquet G, Courtois A, Amrathlal RS, Jankovsky N, Ouled-Haddou H, et al. Mechanisms of chronic alcohol exposure-induced aggressiveness in cellular model of HCC and recovery after alcohol withdrawal. *Cell Mol Life Sci*. 2022 Jul;79(7):366. doi:10.1007/s00018-022-04387-y
 53. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012 Feb;41(1):24–32. doi:10.1093/ije/dyr236 PubMed PMID: 22296988.
 54. Fan JH, Wang JB, Jiang Y, Xiang W, Liang H, Wei WQ, et al. Attributable Causes of Liver Cancer Mortality and Incidence in China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013 Dec 31;14(12):7251–6. doi:10.7314/APJCP.2013.14.12.7251
 55. Payros D, Dobrindt U, Martin P, Secher T, Bracarense APFL, Boury M, et al. The Food Contaminant Deoxynivalenol Exacerbates the Genotoxicity of Gut Microbiota. *mBio*. 2017 Mar 14;8(2):e00007-17. doi:10.1128/mBio.00007-17 PubMed PMID: 28292979; PubMed Central PMCID: PMC5350463.
 56. Huybrechts I, Jacobs I, Biessy C, Aglago EK, Jenab M, Claeys L, et al. Associations between dietary mycotoxins exposures and risk of hepatocellular carcinoma in a European cohort. Babarinde SA, editor. *PLoS ONE*. 2024 Dec 16;19(12):e0315561. doi:10.1371/journal.pone.0315561
 57. Gałazyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Jurczuk M, Moniuszko-Jakoniuk J. Oxidative damage to proteins and DNA in rats exposed to cadmium and/or ethanol. *Chemico-Biological Interactions*. 2009 Jun;180(1):31–8. doi:10.1016/j.cbi.2009.01.014
 58. Stem AD, Tieghi RS, Chatzi VL, Kleinstreuer N, Valvi D, Thompson DC, et al. Synergistic toxicity in alcohol-associated liver disease and PFAS exposure. *Toxicological Sciences*. 2025 Nov 1;208(1):9–31. doi:10.1093/toxsci/kfaf110
 59. Aglago EK, Ramos I, Keski-Rahkonen P, Chatziioannou C, Freisling H, Fedirko V, et al. Alcohol and smoking habits in association with hepatocellular carcinoma risk. *Intl Journal of Cancer*. 2025 Aug 15;157(4):644–57. doi:10.1002/ijc.35401
 60. Lin HM, Zhang JR, Li MX, Hou H, Wang H, Huang Y. Cigarette smoking and alcohol-related liver disease. *Liver Research*. 2024 Dec;8(4):237–45. doi:10.1016/j.livres.2024.12.002
 61. Leal-Lassalle H, Estévez-Vázquez O, Cubero FJ, Nevzorova YA. Metabolic and alcohol-associated liver disease (MetALD): a representation of duality. *npj Gut Liver*. 2025 Jan 10;2(1):1. doi:10.1038/s44355-024-00014-8
 62. Hagström H, Hegmar H, Moreno C. Interactions between the metabolic syndrome and alcohol consumption increases the risk of liver disease. *UEG Journal*. 2024 Mar;12(2):168–76. doi:10.1002/ueg2.12524
 63. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *WJG*. 2014;20(43):15943. doi:10.3748/wjg.v20.i43.15943
 64. Perlemuter G, Lettéron P, Carnot F, Zavala F, Pessayre D, Nalpas B, et al. Alcohol and hepatitis C virus core protein additively increase lipid peroxidation and synergistically trigger hepatic cytokine expression in a transgenic mouse model. *Journal of Hepatology*. 2003 Dec;39(6):1020–7. doi:10.1016/S0168-8278(03)00414-8

MISE AU POINT

Carcinome hépatocellulaire lié à l'alcool: particularités et enjeux cliniques

Victoria Mignot^{1,2}, Camille Barrault³, Aurore Baron⁴, Thomas Decaens^{1,3}, Charlotte Costentin^{1,3,*}

¹ Université Grenoble Alpes, France; Institute for Advanced Biosciences, Research Center UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Grenoble, France

² Université Grenoble Alpes, service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, CHU Grenoble Alpes, Grenoble France

³ Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie, service d'hépatogastroentérologie, CH Intercommunal de Créteil, France

⁴ Centre Hépatato-Biliaire, AP-HP Hôpital Paul Brousse

* Correspondance : Charlotte Costentin, Service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche, France. Email: ccostentin@chu-grenoble.fr

Résumé :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente environ 90 % des cancers primitifs du foie et survient majoritairement sur une cirrhose. À l'échelle mondiale, il constitue la troisième cause de mortalité par cancer. En France, l'alcool demeure la première cause de cirrhose et un facteur majeur de CHC. Le risque tumoral augmente avec la quantité et la durée de consommation alcoolique, sans seuil de sécurité identifié. L'obésité, le diabète et les hépatites virales B ou C potentialisent ce risque de manière synergique. Le CHC lié à l'alcool touche principalement les hommes et présente des disparités géographiques et socio-économiques marquées. Le pronostic reste défavorable en raison d'un diagnostic souvent tardif, lié à un dépistage insuffisant des cirrhoses liées à l'alcool et à une faible adhésion aux programmes de surveillance. Pourtant, une échographie hépatique semestrielle chez les patients cirrhotiques permet un diagnostic plus précoce et un meilleur accès aux traitements curatifs (résection, destruction percutanée, transplantation hépatique). L'abstinence alcoolique constitue un élément central de la prise en charge : elle réduit le risque de décompensation hépatique, améliore l'éligibilité aux traitements et diminue la mortalité. La prévention repose sur la réduction de la consommation d'alcool, le dépistage précoce de la fibrose hépatique et une prise en charge multidisciplinaire associant hépatologues et addictologues.

Mots clés : carcinome hépatocellulaire, cirrhose, trouble lié à l'usage d'alcool

Abstract:

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for around 90% of primary liver cancers and occurs predominantly in the context of cirrhosis. Globally, it is the third leading cause of cancer-related death. In France, alcohol remains the leading cause of cirrhosis and a major risk factor for HCC. The risk of developing the tumor increases with the amount and duration of alcohol consumption, with no identified safe threshold. Obesity, diabetes and viral hepatitis B or C synergistically increase this risk. Alcohol-related HCC mainly affects men and is associated with marked geographical and socio-economic disparities. The prognosis remains poor due to often late diagnosis, linked to insufficient screening for alcoholic cirrhosis and low adherence to monitoring programs. However, a semi-annual liver ultrasound in patients with cirrhosis allows for earlier diagnosis and better access to curative treatments (resection, percutaneous ablation, liver transplantation). Alcohol abstinence is a central component of management: it reduces the risk of liver decompensation, improves eligibility for treatment and lowers mortality. Prevention relies on reducing alcohol consumption, early screening for liver fibrosis and multidisciplinary management involving hepatologists and addiction specialists.

Key words: hepatocellular carcinoma, cirrhosis, alcohol-related disorder

1. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus fréquente des cancers primitifs du foie. A l'échelle mondiale, il constitue un enjeu majeur de santé publique. En effet, il s'agit d'une pathologie fréquente, souvent diagnostiquée à un stade avancé et associée à un mauvais pronostic. Les hépatites virales (avec ou sans cirrhose) et les cirrhoses liées à l'alcool et/ou au syndrome dysmétabolique sont les facteurs de risque principaux de développement d'un cancer du foie. L'alcool est responsable d'environ un tiers des cas de CHC dans le monde et de plus de la moitié des cas en France. Le risque de mortalité par cancer du foie augmente avec le niveau de consommation d'alcool, la non consommation étant le seul niveau sans risque. Cet article propose une revue des données récentes sur l'épidémiologie et les enjeux cliniques et thérapeutiques du CHC lié à l'alcool.

2. EPIDEMIOLOGIE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

2.1. Epidémiologie du CHC et rôle de l'alcool

2.1.1. Le cancer primitif du foie

En dehors de cas particuliers en contextes d'infection virale B chronique ou de stéatopathie métabolique, le cancer primitif du foie se développe sur une cirrhose, dont les causes les plus fréquentes sont les virus des hépatites, le mésusage d'alcool et le syndrome dysmétabolique. À l'échelle mondiale, le cancer primitif du foie est le sixième cancer le plus fréquent en termes d'incidence et la troisième cause de mortalité par cancer (1) : en 2022, on estimait à 865 269 le nombre de nouveaux cas et à 757 948 le nombre de décès par cancer primitif du foie. En France, le cancer primitif du foie est le douzième cancer le plus fréquent (2) et la cinquième cause de mortalité par cancer. Au début des années 2020, on estimait à 116 58 le nombre de nouveaux cas annuels et à 87 00 le nombre de décès annuels par cancer primitifs du foie (2).

2.1.2. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) lié à l'alcool

Le CHC représente près de 90 % des cas de cancer primitif du foie. Son incidence a augmenté de manière significative ces dernières décennies, notamment en raison de la progression mondiale : 1) de la consommation d'alcool et 2) des facteurs de risque métaboliques de cirrhose que sont le diabète et l'obésité (3, 4). La maladie du foie liée à l'alcool (MFLA) est responsable d'environ 30 % des cas de CHC dans le monde (5). En Europe, le poids de l'alcool dans l'apparition du CHC varie selon les régions du monde, par exemple, il est plus élevé en Europe de l'Est et en Europe centrale (6). Malgré une baisse constante de la consommation d'alcool par habitant depuis les années 50, la consommation excessive d'alcool reste la première cause de cirrhose et donc de CHC (7). Dans une cohorte prospective française de patients ayant une cirrhose liée à l'alcool, l'incidence annuelle du CHC a été estimée à environ 3 % (8). L'alcool est par ailleurs un facteur de risque indépendant de développement du CHC. Le risque de CHC augmente avec la quantité et la durée de consommation d'alcool, la non consommation étant le seul niveau de consommation sans risque (9). Par exemple, une consommation chronique d'alcool de plus de 80 g/jour pendant plus de 10 ans multiplie par 5 le risque de CHC (10). Toutefois, il a été rapporté un risque accru pour des consommations plus faibles de l'ordre de 25 g/jour (11). Dans le contexte de maladie du foie liée à l'alcool, l'existence de comorbidités telles que l'obésité, le diabète ou une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC) augmente le risque de CHC, ces facteurs agissant de manière synergique (12).

« Le risque de CHC augmente avec la quantité et la durée de consommation d'alcool, la non consommation étant le seul niveau de consommation sans risque »

« En cas de cirrhose liée à l'alcool, l'obésité, le diabète et l'infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C augmente le risque de CHC de manière synergique. »

2.2. Inégalités sociales et CHC liés à l'alcool

2.2.1. Facteurs individuels

Globalement, le CHC affecte plus les hommes que les femmes. Toutefois la sex-ratio est différent en fonction des facteurs de risque et donc selon la région du monde considérée : en France, la sex-ratio est de 5 pour 1, le plus élevé dans le monde (13). Celui-ci est encore plus déséquilibré dans la population de patients avec un CHC lié à l'alcool : dans cette situation, 9 cas sur 10 surviennent chez un homme (14).

2.2.2. Facteurs régionaux

En France, un travail réalisé dans les bases de données hospitalières a révélé une répartition géographique du CHC très hétérogène : les taux d'incidence du CHC liés à l'alcool sont plus élevés en Bretagne, Haute-Normandie, dans les Pays de la Loire et le Nord. Dans ces régions, l'incidence du CHC lié à l'alcool est plus de 8 fois supérieure à l'incidence du CHC lié au virus de l'hépatite C (14).

2.2.3. Facteurs socio-économiques

La fréquence et le niveau de consommation d'alcool sont plus élevés dans les populations avec un niveau d'études plus haut, pourtant, les maladies du foie liées à l'alcool restent plus fréquentes dans les populations plus défavorisées : ayant un niveau d'éducation plus bas, un emploi précaire, une insécurité économique, un statut de migrant ou de réfugié (15). En France, des taux d'incidence et de mortalité du CHC lié à l'alcool plus

élevés ont été observées dans les régions économiquement défavorisées avec un taux de chômage élevé, en particulier dans le nord et l'ouest de la France (16). Ce lien pourrait être expliqué par : 1) des régimes alimentaires moins sains dans les populations les plus défavorisées, 2) une exposition à des contaminants environnementaux, 3) des difficultés d'accès aux soins, que ce soit en termes de prévention, de dépistage ou de traitement (15).

« Le CHC lié à l'alcool est plus fréquent chez les hommes, dans certaines régions de France et dans les populations défavorisées »

3. STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DU CHC LIE A L'ALCOOL

3.1. Avoir pour objectif une stratégie thérapeutique à visée curative

Les stratégies de traitement à visée curative du CHC sont la résection chirurgicale, la destruction percutanée et la transplantation hépatique. Ces stratégies sont associées aux meilleurs taux de survie (17). Plusieurs travaux ont rapporté des taux réduits de traitement curatifs pour le CHC lié à l'alcool (14, 18, 19). D'autres travaux challengent ces constatations. Dans un travail prospectif français ayant suivi plus de 3000 patients ayant une cirrhose compensée, confirmée histologiquement impliqués dans un programme de surveillance régulier, les CHC incidents étaient diagnostiqués à un stade précoce chez la plupart des patients avec cirrhose liée à l'alcool, et l'accès aux traitements curatifs en première stratégie thérapeutique était comparable à celui observés chez les patients avec cirrhose virale, malgré des taux plus élevés de comorbidités et une fonction hépatique plus altérée (20). Les disparités observées dans la littérature concernant le taux d'accès aux traitements curatifs des patients avec un CHC lié à l'alcool peuvent être expliquées par une hétérogénéité des populations étudiée (proportion de patients inclus dans un programme de dépistage, taux d'observance du rythme semestriel des procédures de dépistage, taux de patients abstinents ou avec une fonction hépatique conservée). Il faut retenir que le diagnostic tardif du CHC lié à l'alcool n'est pas une fatalité et qu'un programme de surveillance bien conduit est associé à un taux élevé de diagnostic précoce et d'éligibilité à des stratégies thérapeutiques curatives.

« Les traitements à visée curative du CHC sont la résection chirurgicale, la destruction percutanée et la transplantation hépatique. »

3.2. Transplantation hépatique pour CHC : particularités liées au contexte « alcool »

Les maladies du foie liées à l'alcool sont une indication de greffe hépatique reconnue depuis 1983. Le risque de récurrence de la consommation d'alcool après greffe, alimente le débat dans le contexte de pénurie de greffons avec 1 donneur pour 2,3 personnes receveurs potentiels inscrits sur liste d'attente en France. Cependant la littérature disponible montre que la survie des patients porteurs d'une cirrhose liée à l'alcool à 5 ans de la greffe est équivalente aux cirrhoses liées à d'autres causes, justifiant le recours à la greffe hépatique pour cette indication (21). La stratégie actuelle des équipes de greffe est de rechercher l'abstinence totale après la greffe. De nombreuses études ont exploré les déterminants de la récurrence post greffe tels qu'une comorbidité psychiatrique, l'absence de soutien social, l'échec de sevrage passé, une histoire familiale avec addiction à l'alcool et l'absence de sevrage de moins de 6 mois. Cependant leur interprétation doit être prudente car la définition et les méthodes de recueil de la récurrence varient. Une durée de sevrage de 6 mois avant l'inscription sur liste d'attente est souvent reprise dans la littérature. Néanmoins il s'agit d'une durée arbitraire et controversée. Par conséquent, l'évaluation psychosociale subjective des candidats à la greffe est la norme et le recours à des interventions psychosociales ou thérapies motivationnelles chez des patients sur liste d'attente de greffe sont recommandées (22). L'accès à une unité d'addictologie spécialisée au sein de l'équipe de transplantation pourrait d'ailleurs être associée à un moindre le risque de rechute post greffe (23).

3.3. Impact de la consommation d'alcool sur les traitements du CHC

Tous les traitements spécifiques du CHC, à l'exception de la transplantation hépatique, nécessitent une fonction hépatique préservée pour être réalisés. L'abstinence réduit les risques de décompensation de la cirrhose liée à l'alcool (24) et favorise l'éligibilité à ces traitements. L'abstinence est par ailleurs associée à une réduction du risque de mortalité de 50% chez les patients traités pour CHC (SHR : 0,47, IC à 95 % : 0,28-0,80, p = 0,005) (25). L'efficacité et la tolérance des traitements sont aussi influencées par la consommation d'alcool. Une consommation active d'alcool est associée à de moins bons résultats en termes d'efficacité et de sécurité de la résection hépatique (26) et de certains traitements locorégionaux comme la chimio-embolisation intra-artérielle (27). Il n'y a pas de travaux publiés sur le rôle de la prise en charge addictologique et de l'abstinence pour les CHC avancés traités par traitement systémique (immunothérapie et inhibiteurs de tyrosine kinase). Une étude

translationnelle suggère cependant que la consommation active d'alcool serait un facteur promoteur de résistance au traitement systémique par inhibiteurs de tyrosine kinase (sorafenib) (28). L'abstinence est par conséquent fortement recommandée lors du diagnostic de CHC afin d'en améliorer la prise en charge et le pronostic (29).

« *Quel que soit le stade de la maladie hépatique, le sevrage d'alcool augmente les chances d'accéder à un traitement à visée curative ainsi que l'efficacité des traitements, même palliatifs.* »

4. LE DIAGNOSTIC TARDIF EST LA PRINCIPALE CAUSE DU MAUVAIS PRONOSTIC DU CHC LIÉ À L'ALCOOL

De nombreux travaux rapportent que les CHC liés à l'alcool sont souvent découverts à un stade avancé (30-32). La cohorte prospective française « CHANGH » menée par l'Association Nationale des Gastroentérologues des hôpitaux Généraux a inclus des patients avec un CHC nouvellement diagnostiqués entre 2007 et 2009. Dans ce travail, les CHC liés à l'alcool étaient détectés à un stade tumoral plus avancé, chez des patients avec un état général et une fonction hépatique plus altérés (14). Après ajustement, la survie globale médiane des CHC liés à l'alcool était significativement réduite par rapport aux CHC d'autre cause (5,7 mois versus 9,7 mois, respectivement ($P < 0.01$)), mais le rôle pronostique de l'alcool disparaissait lorsque la survie était évaluée selon le stade tumoral au diagnostic, ce qui suggère que les patients avec cirrhose liée à l'alcool moins bien dépistés que les autres. La détection précoce du CHC chez les patients atteints de cirrhose est un enjeu majeur du pronostic qui est clairement souligné dans les recommandations nationales et internationales. En effet, un diagnostic à un stade précoce est associé à la possibilité de proposer un traitement à visée curative, lui-même associé à une survie prolongée. La très grande majorité des CHC liés à l'alcool se développe sur une cirrhose qui précède la survenue du cancer de plusieurs années, laissant l'opportunité de mettre en place un programme de surveillance par échographie (33). Cependant, la cirrhose sous-jacente peut être longtemps asymptomatique et elle est fréquemment découverte en même temps que le CHC. Dans la cohorte CHANGH, les patients avec un CHC détecté lors d'un programme de surveillance de cirrhose avaient une meilleure survie que les patients avec un CHC diagnostiqué de manière « incidente » (11,7 contre 5,4 mois ; $P < .0001$) (14). Dans un autre travail français, réalisé dans les bases de données hospitalières nationales, les patients avec un cancer lié à l'alcool avaient un pronostic plus sombre que ceux ayant un cancer lié au VHC. Ils étaient également moins souvent découverts dans le cadre d'un programme de surveillance de la cirrhose. Cela confirme le rôle déterminant de l'identification précoce de la maladie du foie liée à l'alcool et des programmes de suivi de cirrhose (16).

5. COMMENT AMÉLIORER LE PRONOSTIC DU CHC LIÉ À L'ALCOOL ?

5.1. Diminuer globalement la consommation d'alcool

Le risque de développer un cancer digestif (carcinome hépatocellulaire et autres cancers gastro-intestinaux) diminue avec l'abstinence dans la population générale (34). Chez les patients atteints de cirrhose, les données de la littérature sont contradictoires mais ces résultats discordants sont probablement liés aux caractéristiques des populations étudiées, en particulier concernant le niveau de gravité de la cirrhose sous-jacente (35). En cas de MFLA, l'arrêt de l'alcool reste l'objectif pour préserver la fonction hépatique et réduire le risque de CHC. L'arrêt de l'alcool est associé à une diminution du risque de CHC de 6 à 7 % par an, mais les effets délétères de l'alcool peuvent persister durablement. La prévention du CHC lié à l'alcool repose donc principalement sur la réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool. Il est toutefois important de noter qu'en cas de cirrhose, après une réduction ou un arrêt de la consommation d'alcool, le risque de CHC persiste, ce qui nécessite une surveillance très prolongée. Il a été rapporté qu'une période prolongée de plus de 20 ans d'abstinence est nécessaire pour atteindre la même incidence de CHC que celle observée chez les patients non exposés à l'alcool (36). Le dépistage et le traitement des hépatites virales, ainsi que la prise en charge des comorbidités métaboliques, sont également des éléments essentiels de la gestion des maladies du foie liées à l'alcool et de la prévention du CHC.

5.2. Améliorer l'identification précoce de la maladie du foie liée à l'alcool pour identifier les patients relevant d'un dépistage du CHC

Chez un patient présentant une consommation excessive d'alcool, il est impératif d'évaluer la santé hépatique,

afin notamment d'identifier les patients avec une fibrose avancée au stade de cirrhose, éligibles à un dépistage semestriel du CHC. L'EASL recommande l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients présentant des facteurs de risque de stéatopathie et notamment une consommation excessive d'alcool (37). La stratégie de dépistage s'appuie sur les tests non invasifs de fibrose, avec en premier lieu le test sanguin FIB-4, facilement calculé en ligne à partir de l'âge, du taux de transaminases (ASAT et ALAT) et du taux de plaquettes. En cas de FIB-4 > 1,3, une mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®, est recommandé. Si le patient présente une élasticité hépatique ≥ 8 kPa, il doit être considéré à risque de fibrose hépatique avancée et adressé à un spécialiste, qui évaluera notamment la pertinence de mettre en route un dépistage semestriel du CHC. En cas de FIB-4 < 1,3, ou de Fibroscan® < 8kPa, le risque de fibrose hépatique significative est faible, et une consultation spécialisée n'est pas requise. Dans cette situation, il est néanmoins recommandé de reconstrôler le FIB-4 tous les 1 à 3 ans en fonction du nombre de facteurs de risque présentés par le patient (contrôle d'autant plus précoce que le patient présente d'autres facteurs de risque de progression de la fibrose comme un diabète ou un syndrome métabolique).

« Le repérage de la cirrhose chez les patients ayant un trouble de l'usage d'alcool est essentiel afin de débiter un programme de dépistage du CHC. »

5.3. Favoriser le dépistage du CHC en cas de cirrhose

Les recommandations nationales et internationales préconisent une surveillance semestrielle par échographie hépatique chez les patients avec cirrhose car cette stratégie a démontré qu'elle permettait la mise en place de traitements curatifs susceptibles d'augmenter la survie (17). Un seuil d'incidence du CHC de 1,5 % par an est considéré comme nécessaire à la rentabilité (balance cout/efficacité) du dépistage semestriel du CHC (38). Des données contradictoires sur l'incidence du CHC chez les patients atteints de cirrhose liée à l'alcool ont suscité des controverses dans la littérature quant à l'intérêt du dépistage périodique du CHC chez ces patients (17). Les données issues de la cohorte prospective française et belge CIRRAL, comprenant 652 patients avec une cirrhose alcoolique compensée prouvée histologiquement, et évalués périodiquement par échographie hépatique pour la surveillance du CHC, rapporte une incidence annuelle élevée de CHC (2,9 %) et un pourcentage important de cancers de petite taille soulignant la pertinence des programmes de dépistage du CHC dans cette population (8). Cependant, en pratique clinique, cette surveillance est souvent insuffisante, avec des taux rapportés de diagnostic du CHC dans le cadre de programmes de surveillance faibles dans de nombreux pays (39, 40). En France, il est rapporté que moins de 30 % des CHC sont détectés dans le cadre d'un suivi régulier, se traduisant par un taux élevé (>70%) de diagnostic à un stade tardif, non éligible aux stratégies de traitement à visée curative, avec une large proportion de CHC diagnostiqué à un stade terminal (14). Les raisons de l'application insuffisante des recommandations sont multiples, mais ont peu été étudiées en France. D'après une étude réalisée aux Etats unis, la non-réalisation de l'examen de dépistage était liée dans la moitié des cas à l'absence de prescription par le médecin référent, et dans la moitié des cas à la non-réalisation par le patient de l'examen prescrit (41).

La prescription de l'échographie de surveillance selon les recommandations était plus souvent réalisée si le suivi du patient était assuré par un médecin spécialisé en hépatologie, soulignant l'importance d'un suivi spécialisé des hépatopathies éligibles au dépistage du CHC. De plus, les patients avec une maladie du foie liée à l'alcool étaient plus exposés à un défaut de prescription de l'examen de dépistage. Parmi les freins au bon déroulement du dépistage liés au patient, il a été rapporté une moins bonne adhésion aux programmes de dépistage chez les patients atteints de cirrhose liée à l'alcool, en particulier en cas de consommation d'alcool persistante (31, 41, 42). Cependant, dans une cohorte de patients avec cirrhose suivis prospectivement dans le cadre d'un programme de surveillance protocolisé et strict, le pronostic était indépendant de l'étiologie de la cirrhose sous-jacente, mais dicté par la fonction hépatique, les caractéristiques tumorales et le traitement reçu (curatif vs non curatif) (20). Ces résultats suggèrent que la maladie du foie liée à l'alcool en elle-même n'est pas un facteur néfaste en termes de résultat, mais que les ratés dans le parcours des patients sont fréquents en cas de maladie du foie liée à l'alcool, en particulier en cas de persistance de la consommation d'alcool.

Dans la cohorte française CIRRAL 85% des patients avec CHC lié à l'alcool étaient abstinents (68%) ou avait une faible consommation résiduelle (<10 grammes par jour, 17%) à l'initiation du programme de dépistage, ce qui peut expliquer la bonne observance aux examens de dépistage comparés à des patients avec consommation active et excessive d'alcool, et souligne l'importance de l'accompagnement vers l'abstinence (20).

Parmi les causes de non réalisation du dépistage liées aux patients, la connaissance par le patient du fait que la cirrhose est un facteur de risque de CHC est aussi rapportée comme associée à la réalisation de l'examen de dépistage prescrit, soulignant l'importance des interventions visant à promouvoir l'information des patients concernant leur maladie et la finalité des examens prescrits (43). Dans un travail réalisé dans une cohorte de 105 patients avec cirrhose majoritairement liée à l'alcool (65%), le niveau de littératie en santé était faible, soulignant l'urgence de proposer des interventions pour améliorer l'information des patients et favoriser leur engagement dans le soin, en particulier dans le programme de dépistage du CHC (44).

« En cas de cirrhose, même après arrêt de la consommation d'alcool, le risque de CHC persiste et nécessite une surveillance échographique semestrielle prolongée »

6. CONCLUSION

Le CHC est principalement lié au mode de vie en France et pourrait être évité dans >70% des cas (45). La prévention du CHC lié à l'alcool repose avant tout sur la réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool. Le dépistage de la maladie du foie liée à l'alcool et l'évaluation du degré de fibrose hépatique sont indispensables chez les patients avec une consommation excessive d'alcool afin notamment d'identifier les patients avec cirrhose éligible au suivi échographique semestriel permettant un diagnostic précoce du CHC. En cas de maladie du foie liée à l'alcool, et a fortiori en cas de cirrhose, l'abstinence est recommandée afin de minimiser le risque de développer un CHC, et, en cas de CHC, de préserver les chances de traitement à visée curative. La prise en charge des patients avec une maladie du foie liée à l'alcool non abstinent doit être pluridisciplinaire et associer au moins un spécialiste du foie et un addictologue. Les disparités sociales concernant le CHC lié à l'alcool doivent être prises en compte afin de mettre en place des actions de santé publique en faveur d'une plus grande équité et d'assurer que les interventions menées soient universelles.

Contribution des auteurs : Conceptualisation, CC.; écriture de l'article, VM, AB et CC.; relecture et correction de l'article, VM, CB, AB, TD, et CC.; supervision CB et CC.; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : Aucun

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cette publication

7. REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
2. <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024>
3. Tan EY, Danpanichkul P, Yong JN, Yu Z, Tan DJH, Lim WH, Koh B, Lim RYZ, Tham EKJ, Mitra K, Morishita A, Hsu YC, Yang JD, Takahashi H, Zheng MH, Nakajima A, Ng CH, Wijarnpreecha K, Muthiah MD, Singal AG, Huang DQ. Liver cancer in 2021: Global Burden of Disease study. *J Hepatol*. 2025 May;82(5):851-860.
4. Singh SP, Madke T, Chand P. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2025 Mar-Apr;15(2):102446.
5. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N; EASL HEPAAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):718-735.
6. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; 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 Dec 1;3(12):1683-1691.
7. Kudjawan YC, Le Bihan-Benjamin C, Brouard C, Leclerc S, Cohen-Akenine A, Fontaine H, et al. Fréquence des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France en 2017 : étude à partir de l'appariement des informations du Système national de données de santé. *Bull Epidémiol Hebd*. 2020(31-32):639-48. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_5.html
8. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, Roulot D, Moreno C, Louvet A, Dao T, Moirand R, Gorla O, Nguyen-Khac E, Carbonell N, Antonini T, Pol S, de Ledinghen V, Ozenne V, Henrion J, Péron JM, Tran A, Perlemuter G, Amiot X, Zarski JP, Beaugrand M, Chevret S; for CIRRAL Group. Estimate of hepatocellular

- carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Dec;69(6):1274-1283.
9. Griswold M, Fullman N, Hawley C et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2018; 392, 1015-1035
 10. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 15;155(4):323-31.
 11. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health.* 2001;25(4):263-70.
 12. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5):1206-13.
 13. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Lavrsanne M, Alvarez CS, Ferlay J, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer.* 2020 Jul 15;147(2):317-330.
 14. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, Dobrin AS, Becker C, Marks B, Bader R, Condat B, Heluwaert F, Seitz JF, Lesgourgues B, Denis J, Deuffic-Burban S, Rosa I, Decaens T; CHANGH Study Group. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer.* 2018 May 1;124(9):1964-1972.
 15. Kondili LA, Lazarus JV, Jepsen P, Murray F, Schattenberg JM, Korenjak M, Craxì L, Buti M. Inequities in primary liver cancer in Europe: The state of play. *J Hepatol.* 2024 Apr;80(4):645-660.
 16. Costentin CE, Sogni P, Falissard B, Barbare JC, Bendersky N, Farges O, Goutte N. Geographical Disparities of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma in France: The Heavier Burden of Alcohol Compared to Hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2020 Jan;65(1):301-311.
 17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025 Feb;82(2):315-374.
 18. Kraglund F, West J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in Danish outpatients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73:1030–1036.
 19. Safcák D, Drazilová S, Gazda J, et al. Alcoholic liver disease-related hepatocellular carcinoma: characteristics and comparison to general Slovak hepatocellular cancer population. *Curr Oncol* 2023;30:3557–3570.
 20. Ganne-Carrié N, Nahon P, Chaffaut C, N'Kontchou G, Layese R, Audureau E, Chevret S; CIRRAL group; ANRS CO12 CirVir group. Impact of cirrhosis aetiology on incidence and prognosis of hepatocellular carcinoma diagnosed during surveillance. *JHEP Rep.* 2021 Mar 26;3(3):100285.
 21. Neuberger J, Tang H. Relapse after transplantation: European studies. *Liver Transpl Surg.* 1997 May;3(3):275-9.
 22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024 Dec;81(6):1040-1086.
 23. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, D'Angelo C, Vassallo G, Cossari A, Gasbarrini G, Landolfi R, Agnes S, Gasbarrini A; Gemelli OLT Group. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Sep;37(9):1601-8.
 24. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Bauer DJM, Balcar L, Paternostro R, Schwabl P, Semmler G, Scheiner B, Staettermayer AF, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Alcohol Abstinence Improves Prognosis Across All Stages of Portal Hypertension in Alcohol-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug;21(9):2308-2317
 25. Donati A, Henrion J, Regnier M, Deltenre P, Marot A. Abstinence is associated with better outcomes in patients with alcohol-related hepatocellular carcinoma: Results of an observational study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023 Dec;47(10):102225.
 26. Shirai D, Shinkawa H, Takemura S, Tanaka S, Amano R, Kimura K, Kinoshita M, Kawada N, Kubo S. Impact of alcohol abstinence on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with alcohol-related liver disease. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Jul 29;68:102644
 27. Sun B, Zhang L, Xiang D, Li Q, Ren Y, Cao Y, Sun T, Zhang W, Wu L, Zhu L, Chen L, Zhao H, Zheng C. The Effect of Alcohol Consumption in Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Transarterial Chemoembolization. *J Oncol.* 2022 Dec 30;2022:7062105.
 28. Courtois A, Marié C, Fouquet G, Diouf M, Esparteiro D, Ducournau G, Marticho L, Naassila M, Nguyen-Khac E, Marcq I. Alcohol induces sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: A translational study. *J Mol Med (Berl).* 2026 Jan 25;104(1):34.
 29. Allaire M, Bruix J, Korenjak M, Manes S, Maravic Z, Reeves H, Salem R, Sangro B, Sherman M. What to do about hepatocellular carcinoma: Recommendations for health authorities from the International Liver Cancer Association. *JHEP Rep.* 2022 Sep 8;4(12):100578. Erratum in: *JHEP Rep.* 2024 May 18;6(6):101096.
 30. Schütte K, Bornschein J, Kahl S, Seidensticker R, Arend J, Ricke J, Malfertheiner P. Delayed Diagnosis of HCC with Chronic Alcoholic Liver Disease. *Liver Cancer.* 2012 Nov;1(3-4):257-66

31. Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Sacco R, Maida M, Felder M, Morisco F, Gasbarrini A, Gemini S, Foschi FG, Missale G, Masotto A, Affronti A, Bernardi M, Trevisani F; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group; Italian Liver Cancer ITA LI CA Group. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(3):385-99.
32. Ioannou GN, Green P, Lowy E, Mun EJ, Berry K. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One*. 2018 Sep 27;13(9):e0204412.
33. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995 Oct 14;346(8981):987-90.
34. Schwarzingler M, Ferreira-Borges C, Neufeld M, Alla F, Rehm J. Alcohol rehabilitation and cancer risk: a nationwide hospital cohort study in France. *Lancet Public Health*. 2024 Jul;9(7):e461-e469.
35. Lim WH, Tay P, Ng CH, Tan DJH, Ong C, Koh JH, Teng M, Chee D, Wong ZY, Kawaguchi T, Takahashi H, Muthiah M, Tan EXX, Wijarnpreecha K, Lee GH, Noureddin M, Lee BP, Mathurin P, Loomba R, Huang DQ. Meta-analysis: Prevalence and impact of alcohol abstinence in alcohol-associated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024 Mar;59(6):730-741.
36. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer*. 2011 Oct 13;11:446.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659-689.
38. Ganne-Carrié N, Nahon P. Differences between hepatocellular carcinoma caused by alcohol and other aetiologies. *J Hepatol*. 2025 May;82(5):909-917
39. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2010 Jul;52(1):132-41
40. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stål P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver Int*. 2015 Jul;35(7):1862-71.
41. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, Skinner CS, Halm EA, Okolo E, Nehra M, Lee WM, Marrero JA, Tiro JA. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Sep;5(9):1124-30.
42. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A et al. en representación del Grupo de Estudio de Cáncer Hepático (GECH). Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jul 21;149(2):61-71.
43. Farvardin S, Patel J, Khambaty M, Yerokun OA, Mok H, Tiro JA, Yopp AC, Parikh ND, Marrero JA, Singal AG. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):875-884.
44. Freundlich Grydgaard M, Bager P. Health literacy levels in outpatients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Dec;53(12):1584-1589
45. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine Centre international de Recherche sur le Cancer Lyon, 2018 https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf

REVIEW

Alcohol Use Disorder in Alcohol-Associated Liver Disease: A Practical Continuum-of-Care Framework from Screening to Transplantation

Tommaso Dionisi¹, Emilio Palmieri², Marco Tricoli², Giovanni Addolorato^{1,3,4,*}

¹ Department of Medical and Surgical Sciences, Internal Medicine Unit, Columbus-Gemelli Hospital, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy

² Department of Medical and Surgical Sciences, Internal Medicine Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy.

³ Department of Medical and Surgical Sciences, CEMAD - Digestive System Disease Center, Internal Medicine and Gastroenterology Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy.

⁴ Department of Translational Medicine and Surgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

* Correspondance : Giovanni Addolorato, Internal Medicine and Alcohol-Related Diseases Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, Columbus Gemelli Hospital, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS; Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Agostino Gemelli 8, 00168 Rome, Italy.

Email: giovanni.addolorato@unicatt.it

Résumé :

Objectif : Le trouble lié à l'usage d'alcool (TUA) est le principal facteur modifiable de la progression de la maladie du foie liée à l'alcool (MFLA), mais il reste sous-diagnostiqué et sous-traité en hépatologie. Cette revue propose un cadre pratique de continuum de soins visant à intégrer la médecine des addictions dans la prise en charge des MFLA. **Méthodes :** Nous avons réalisé une revue à orientation clinique des lignes directrices internationales, des revues systématiques, des essais contrôlés randomisés, des études de cohorte observationnelles et des revues cliniquement pertinentes publiées en anglais jusqu'en mai 2026. Nous avons effectué des recherches dans PubMed/MEDLINE, la Cochrane Library et les principales bases de données de recommandations des sociétés médicales à l'aide de termes liés à l'ALD, à l'AUD, au sevrage, à la pharmacothérapie de prévention des rechutes, aux biomarqueurs et à la transplantation hépatique. La priorité a été donnée aux recommandations, aux revues systématiques, aux essais randomisés et aux études de cohorte à grande échelle traitant directement de la prise en charge de l'AUD chez les patients atteints d'une maladie hépatique. **Résultats :** L'abstinence durable reste l'objectif pronostique central dans la maladie du foie liée à l'alcool (MFLA). Le dépistage, l'intervention brève et l'orientation active vers des services spécialisés devraient être intégrés dans les protocoles de prise en charge hépatologique. La prise en charge du sevrage nécessite une stratification précoce des risques, une supplémentation en thiamine et le recours préférentiel à des benzodiazépines à métabolisme non oxydatif en cas d'insuffisance hépatique. Pour la prévention des rechutes, les pharmacothérapies peuvent être orientées vers l'abstinence, la réduction de la consommation ou être mixtes/dépendantes du contexte ; dans les cas d'ALD cliniquement significative, le traitement axé sur la réduction de la consommation doit généralement être considéré comme une stratégie transitoire de réduction des risques plutôt que comme un objectif à long terme équivalent. L'acamprosate et le baclofène sont généralement privilégiés chez les patients atteints d'une maladie hépatique, tandis que la naltrexone, le disulfirame et les agents utilisés hors AMM nécessitent une évaluation individualisée des risques et des bénéfices. **Conclusion :** Le traitement de l'AUD doit être considéré comme un élément central de la prise en charge de l'ALD plutôt que comme un complément facultatif. Des modèles intégrés associant l'hépatologie – dont les services de transplantation, l'addictologie, le soutien psychosocial et l'utilisation des biomarqueurs peuvent améliorer l'adhésion au traitement, l'abstinence et les résultats hépatologiques.

Mots clés : trouble lié à la consommation d'alcool ; maladie hépatique d'origine alcoolique ; syndrome de sevrage alcoolique ; baclofène ; acamprosate ; phosphatidyléthanol ; transplantation hépatique ; prise en charge intégrée.

Abstract:

Aim: Alcohol use disorder (AUD) is the principal modifiable driver of alcohol-associated liver disease (ALD) progression, but it remains underdiagnosed and undertreated in hepatology settings. This review proposes a practical continuum-of-care framework for integrating addiction medicine into ALD management. **Methods:** We performed a narrative, clinically oriented review of international guidelines, systematic reviews, randomized controlled trials, observational cohort studies, and clinically relevant reviews published in English through May 2026. PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library, and major society guideline repositories were searched using terms related to ALD, AUD, withdrawal, relapse-prevention pharmacotherapy, biomarkers, and liver transplantation. Priority was given to guidelines, systematic reviews, randomized trials, and large cohort studies directly addressing AUD management in patients with liver disease. **Results:** Sustained abstinence remains the central prognostic goal in ALD.

Screening, brief intervention, and active referral should be embedded in hepatology pathways. Withdrawal management requires early risk stratification, thiamine supplementation, and preferential use of benzodiazepines with non-oxidative metabolism when hepatic impairment is present. For relapse prevention, pharmacotherapies may be framed as abstinence-oriented, reduction-oriented, or mixed/context-dependent; in clinically significant ALD, reduction-oriented treatment should generally be considered a transitional harm-reduction strategy rather than an equivalent long-term endpoint. Acamprosate and baclofen are commonly favored in patients with liver disease, whereas naltrexone, disulfiram, and off-label agents require individualized risk-benefit assessment.

Conclusions: AUD treatment should be regarded as a core component of ALD care rather than an optional adjunct. Integrated models linking hepatology, addiction medicine, psychosocial support, biomarker-informed monitoring, and transplant services may improve engagement, abstinence, and liver-related outcomes.

Key words: alcohol use disorder; alcohol-associated liver disease; alcohol withdrawal syndrome; baclofen; acamprosate; phosphatidylethanol; liver transplantation; integrated care.

1. ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE: WHAT ARE THE ISSUES?

1.1. Background

Excessive alcohol consumption remains a major and insufficiently treated contributor to preventable mortality and disability. The 2024 World Health Organization (WHO) report, based on 2019 estimates, attributed approximately 2.6 million deaths worldwide to alcohol and confirmed a large global population living with alcohol use disorder [1]. Older WHO reports and Global Burden of Disease analyses used different reference periods and methods, but they reached the same practical conclusion for clinicians: alcohol-related morbidity consumes substantial healthcare resources and is not confined to liver services [2-4]. In individual patients, grams of alcohol consumed per week are only one part of risk assessment; deprivation, psychiatric comorbidity, binge patterns, and reduced access to care help explain why alcohol-associated harm is unevenly distributed [5].

Alcohol use disorder (AUD) is a chronic, relapsing-remitting condition characterized by a continuum of severity and frequent medical and psychiatric comorbidity [6]. In clinical practice, stigma and patients' tendency to minimize intake can delay recognition. Systematic, repeated, and non-judgmental assessment of alcohol consumption is therefore essential in all patients with suspected or established liver disease. Current classifications have moved beyond the dichotomy of abuse versus dependence and frame hazardous use, harmful use, and dependence as part of a continuous clinical spectrum. In hepatology, this framework supports identification before irreversible complications develop.

Alcohol-associated liver disease (ALD) is the hepatic expression of chronic harmful alcohol exposure and spans steatosis, alcohol-associated steatohepatitis, progressive fibrosis, cirrhosis, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma [7-8]. Although cumulative exposure remains central, progression is rarely explained by alcohol alone. Biological sex, nutritional status, metabolic syndrome, viral co-infections, tobacco use, and genetic susceptibility modify the clinical trajectory. The frequent coexistence of metabolic steatosis and alcohol intake is especially relevant: rather than representing two independent labels, these drivers may converge on inflammation, fibrogenesis, and earlier decompensation. The 2023 multisociety Delphi consensus did more than update terminology. By replacing non-alcoholic fatty liver disease with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), the nomenclature anchors steatosis in positive metabolic criteria and avoids defining patients by what they do not consume [9]. The MetALD category, defined by MASLD with alcohol intake above moderate thresholds (140-350 g/week for women and 210-420 g/week for men), is particularly relevant to hepatology clinics. It prompts clinicians to quantify alcohol systematically in all patients with steatotic liver disease rather than treating metabolic and alcohol-associated injury as mutually exclusive [9]. In patients with ALD, total abstinence is the most powerful modifiable prognostic determinant. A systematic review confirmed improved survival among cirrhotic patients who achieve abstinence [10]. Consequently, treatment of AUD should be embedded in the hepatology care pathway, including liver transplantation settings [11-14].

This review proposes an implementation-oriented continuum-of-care framework for AUD management in patients with ALD, integrating screening, withdrawal management, liver-safe pharmacotherapy, psychosocial treatment, biomarker-supported monitoring, and transplant pathways.

1.2. Methods

This article is a narrative, clinically oriented review. We searched PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library, and major society guideline repositories for English-language publications available through May 2026. Search terms included combinations of: alcohol-associated liver disease, alcohol-related liver disease, alcohol use disorder, cirrhosis, alcohol withdrawal syndrome, relapse prevention, baclofen, acamprostate, naltrexone, disulfiram, nalmefene, sodium oxybate, topiramate, gabapentin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, phosphatidylethanol, liver transplantation, integrated care, and psychosocial interventions. Priority was given to international clinical practice guidelines and practice guidance, systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials, and large observational cohorts relevant to AUD management in patients with ALD or cirrhosis. Evidence from general AUD populations was included when ALD-specific evidence was unavailable, but interpretation was framed around hepatic safety, renal function, encephalopathy risk, frailty, and transplant relevance. The review was not designed as a formal meta-analysis and does not use PRISMA flow reporting; rather, it synthesizes the evidence into a practical care framework for hepatology and addiction medicine services.

2. EARLY IDENTIFICATION AND MEDICAL MANAGEMENT OF AUD

Despite its high prevalence, AUD remains under-identified and undertreated. This gap is documented in primary care and is amplified in hepatology settings by stigma, time constraints, and fragmentation between hospital-based liver care and community addiction services [15]. Evidence supports structured screening and brief intervention strategies to reduce hazardous consumption across multiple populations [16-19].

SBIRT (Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment) should be understood as a clinical workflow, not merely as the administration of a questionnaire. Screening can begin with standardized quantity-frequency questions and assessment of binge episodes, supported by validated tools such as the Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption (AUDIT-C) or the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [16-18]. In liver wards and emergency departments, the value is practical: an admission for ascites, jaundice, trauma, pancreatitis, or infection can become the first structured contact with AUD care rather than another missed opportunity. The brief intervention in ALD should be brief in duration, but precise in content. It should provide individualized risk feedback, explicitly connect alcohol exposure with liver prognosis, agree on an abstinence-oriented plan, define early follow-up, and anticipate barriers to engagement. A staged approach may be necessary when a patient is not yet able to stop drinking, but the long-term message should remain clear: once clinically relevant liver disease is present, reduction alone should not be presented as equivalent to abstinence. Communication should avoid moralizing language, because shame and stigma reduce disclosure; the same encounter should assess psychiatric comorbidity, cognitive impairment, social support, and other substance use disorders.

Referral should also be operational rather than advisory. For many patients with ALD, telling them to contact an addiction service is insufficient. A more reliable approach includes a scheduled appointment before discharge, clinician-to-clinician communication, case manager involvement when available, and documented linkage with addiction medicine, psychiatry, psychology, or community services. The COMBINE study and subsequent treatment models support the principle that medical management, psychosocial intervention, and relapse-prevention pharmacotherapy are most effective when delivered within structured care rather than as isolated recommendations [20].

3. TREATMENT AND MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

Alcohol withdrawal syndrome (AWS) requires timely recognition and risk stratification to prevent seizures, delirium tremens, aspiration, arrhythmias, and prolonged hospitalization [21]. Management should not be limited to sedative medication: it also includes hydration, correction of electrolyte and glucose abnormalities, evaluation for infection or gastrointestinal bleeding, and vitamin supplementation. Thiamine should be administered early, ideally before glucose-containing fluids when Wernicke's encephalopathy is a concern.

Benzodiazepines remain the standard treatment for moderate-to-severe AWS because they reduce seizures and delirium tremens [22]. In patients with hepatic impairment, the key prescribing issue is not only dose but also metabolic pathway. Long-acting agents and drugs dependent on hepatic oxidative metabolism can accumulate

and deepen sedation. Lorazepam and oxazepam, which undergo direct glucuronidation, are therefore generally preferred when significant liver disease is present [12,23]. Symptom-triggered regimens are appropriate when trained staff can reassess the patient repeatedly; fixed-dose or front-loading schedules may be safer when continuous assessment is not feasible. The care setting should be chosen before complications develop, taking into account previous delirium tremens or seizures, current withdrawal severity, medical instability, psychiatric risk, frailty, and social support. The Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar) can guide symptom-triggered therapy, but it is less reliable when delirium, cognitive impairment, overt hepatic encephalopathy, or poor communication prevents valid symptom reporting [21,23]. In advanced ALD, the practical danger is misclassification: confusion, tremor, agitation, or somnolence may reflect hepatic encephalopathy, sepsis, hypoglycemia, hyponatremia, gastrointestinal bleeding, AWS, or several processes at the same time.

Gabapentin, sodium oxybate, and baclofen have been evaluated as alternative or adjunctive options acting on gamma-aminobutyric acid (GABA)-related pathways in selected settings [24-28]. Their role is narrow in severe AWS and should be defined by local expertise, monitoring capacity, and the patient's competing risks. In decompensated cirrhosis, renal dysfunction, respiratory disease, frailty, or encephalopathy risk, any sedating drug should be introduced cautiously, reassessed frequently, and discontinued promptly if mental status worsens. Examples of AWS regimens and approximate benzodiazepine equivalences are summarized in Table 1.

Item	Practical guidance
Fixed-dose regimen (example)	Diazepam 10 mg four times/day on day 1; 5 mg four times/day on day 2; followed by progressive reduction in subsequent days. In significant liver impairment, avoid long-acting oxidatively metabolized agents when possible.
Approximate equivalent doses (oral benzodiazepines)	Diazepam 10 mg approximately corresponds to chlordiazepoxide 25 mg, lorazepam 1-2 mg, and oxazepam 20-30 mg. Equivalences vary between protocols and patients; conversion must be individualized.
Preferred benzodiazepines in hepatic impairment	Lorazepam or oxazepam, because they undergo direct glucuronidation and have lower accumulation risk.
Selected alternatives or adjuncts	Gabapentin or carbamazepine may be considered for mild/moderate withdrawal or as adjuncts when appropriate; phenobarbital only by experienced clinicians with close monitoring. In ALD, avoid valproate and use sedating or misuse-prone agents cautiously; baclofen or sodium oxybate only in specialist/local-protocol settings.
Essential supportive care	Thiamine before glucose; hydration/electrolyte correction; assess infection or bleeding; repeat risk stratification.

Table 1. Examples of dosing regimens for the management of alcohol withdrawal syndrome (to be adapted to the individual patient and monitoring setting).

4. PHARMACOTHERAPY FOR RELAPSE PREVENTION: GENERAL PRINCIPLES

The prescribing question in ALD is not whether medication for AUD is permissible, but which agent can be matched to hepatic reserve, renal function, encephalopathy risk, concomitant medications, adherence, psychiatric profile, and treatment goal. In many patients, the prognostic danger of recurrent harmful drinking is greater than the risk of a carefully selected and monitored medication. Evidence from general AUD populations supports acamprosate and naltrexone, whereas ALD-specific evidence is strongest for baclofen in cirrhosis [29-33].

The evidence base has a clinically important imbalance. Many AUD medications have been tested mainly in general addiction populations, whereas trials in advanced ALD remain limited; conversely, hepatology cohorts often describe liver outcomes without detailed AUD treatment exposure. Observational studies suggest that integrated AUD treatment in cirrhosis is associated with improved outcomes, but these data are non-randomized and should not be overinterpreted [34-37]. The practical conclusion is to make treatment decisions explicitly, balancing medication toxicity against the well-established harm of continued drinking.

At the bedside, a useful sequence is to define the intended endpoint, review liver and renal function, exclude drug-specific contraindications, discuss adherence and supervision, and schedule laboratory and clinical monitoring before the prescription is written. Table 2 summarizes the main options according to treatment orientation and safety profile, while Table 3 proposes a stage-based approach.

Medication	Treatment orientation / clinical endpoint	Safety notes in liver disease
Acamprosate	Predominantly abstinence-oriented; maintenance of abstinence after detoxification.	Renal elimination; often preferred in liver disease. Reduce dose when eGFR/CrCl is 30-50 mL/min and avoid when eGFR/CrCl is <=30 mL/min.
Naltrexone	Predominantly reduction-oriented; reduction of craving, heavy drinking, and binge episodes.	Monitor liver tests; avoid in acute hepatitis, severe hepatic failure, decompensated cirrhosis, unexplained marked cytolysis, and current opioid use or opioid dependence; use caution in significant renal impairment.
Disulfiram	Abstinence-enforcing deterrent; requires motivation and supervision.	Avoid along the spectrum of ALD because of hepatotoxicity risk; if ever used outside ALD, requires supervision and liver-test monitoring.
Baclofen	Predominantly abstinence- and craving-oriented; strongest ALD-specific evidence in cirrhosis.	Start low and titrate slowly; dose-adjust/avoid escalation in renal impairment; monitor sedation, encephalopathy, dyspnea, falls, and adherence.
Nalmefene	Reduction-oriented; as-needed reduction of drinking.	Limited ALD data; not appropriate when abstinence is mandatory or in established advanced liver disease.
Sodium oxybate	Abstinence-/craving-oriented in selected supervised settings.	Risk of sedation, respiratory depression, and misuse; specialist use only, with caution in liver disease.
Topiramate (off-label)	Reduction-oriented; reduction of heavy drinking and binge episodes.	Risk of sedation, respiratory depression, and misuse; specialist use only, with caution and dose adjustment in hepatic impairment according to local product information.
Gabapentin (off-label)	Mixed/context-dependent; withdrawal symptoms, craving, or reduction in selected patients.	Titrate slowly; dose-adjust in renal impairment; monitor cognition, paresthesias, weight loss, metabolic acidosis, and rare liver injury; limited advanced ALD data.

Medication	Treatment orientation / clinical endpoint	Safety notes in liver disease
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (research)	Experimental reduction-/craving-oriented strategy.	Promising but not approved for AUD; insufficient data in advanced ALD, cirrhosis, frailty, or sarcopenia.

Table 2. Medications for relapse prevention in alcohol use disorder: treatment orientation and practical notes in the presence of liver disease

The distinction between abstinence-oriented and reduction-oriented pharmacotherapy should be used as a clinical aid rather than a rigid classification. Abstinence-oriented strategies support complete cessation of alcohol use and are most relevant after detoxification, in patients with established organ damage, and throughout trans-plant pathways. In ALD, acamprosate and baclofen are the most clinically relevant examples, whereas disulfiram and sodium oxybate require highly selected and supervised use because hepatic safety, sedation, and misuse risks narrow their indication. Reduction-oriented strategies primarily target heavy drinking days, binge episodes, craving, or total alcohol intake; naltrexone, nalmefene, topiramate, gabapentin, and experimental agents such as GLP-1 receptor agonists are usually discussed in this category.

For patients without established organ damage, reducing heavy drinking can be a meaningful therapeutic endpoint. In ALD, the hierarchy changes. Abstinence remains the preferred prognostic target, particularly in advanced fibrosis, cirrhosis, alcohol-associated hepatitis, transplant candidates, and transplant recipients [10-14]. Reduction-oriented pharmacotherapy can still have value, especially as a transitional harm-reduction step in early disease or in patients who are not yet ready for abstinence, but it should not be communicated as an equivalent long-term goal once clinically significant liver disease has developed.

Medication	Treatment orientation / clinical endpoint	Safety notes in liver disease
Acamprosate	Predominantly abstinence-oriented; maintenance of abstinence after detoxification.	Renal elimination; often preferred in liver disease. Reduce dose when eGFR/CrCl is 30-50 mL/min and avoid when eGFR/CrCl is \leq 30 mL/min.
Naltrexone	Predominantly reduction-oriented; reduction of craving, heavy drinking, and binge episodes.	Monitor liver tests; avoid in acute hepatitis, severe hepatic failure, decompensated cirrhosis, unexplained marked cytolysis, and current opioid use or opioid dependence; use caution in significant renal impairment.
Disulfiram	Abstinence-enforcing deterrent; requires motivation and supervision.	Avoid along the spectrum of ALD because of hepatotoxicity risk; if ever used outside ALD, requires supervision and liver-test monitoring.
Baclofen	Predominantly abstinence- and craving-oriented; strongest ALD-specific evidence in cirrhosis.	Start low and titrate slowly; dose-adjust/avoid escalation in renal impairment; monitor sedation, encephalopathy, dyspnea, falls, and adherence.

Medication	Treatment orientation / clinical endpoint	Safety notes in liver disease
Nalmefene	Reduction-oriented; as-needed reduction of drinking.	Limited ALD data; not appropriate when abstinence is mandatory or in established advanced liver disease.
Sodium oxybate	Abstinence-/craving-oriented in selected supervised settings.	Risk of sedation, respiratory depression, and misuse; specialist use only, with caution in liver disease.
Topiramate (off-label)	Reduction-oriented; reduction of heavy drinking and binge episodes.	Risk of sedation, respiratory depression, and misuse; specialist use only, with caution and dose adjustment in hepatic impairment according to local product information.
Gabapentin (off-label)	Mixed/context-dependent; withdrawal symptoms, craving, or reduction in selected patients.	Titrate slowly; dose-adjust in renal impairment; monitor cognition, paresthesias, weight loss, metabolic acidosis, and rare liver injury; limited advanced ALD data.
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (research)	Experimental reduction-/craving-oriented strategy.	Promising but not approved for AUD; insufficient data in advanced ALD, cirrhosis, frailty, or sarcopenia.

Table 2. Suggested relapse-prevention pharmacotherapy according to liver disease stage and comorbidities

4.1. Disulfiram

Disulfiram inhibits aldehyde dehydrogenase and produces an aversive acetaldehyde reaction after alcohol ingestion [38]. Evidence of efficacy is heterogeneous, and tolerability is limited, particularly when administration is not supervised [39]. Because disulfiram can cause clinically relevant hepatotoxicity, it should generally be avoided in advanced liver disease and should not be initiated in the presence of significant cytolysis or signs of hepatic failure [11]. In clinical practice, disulfiram may have a limited role in highly motivated patients with preserved liver function when supervised administration is feasible. Liver tests should be monitored, especially during the first weeks of treatment. The aversive mechanism also requires careful informed consent and clear discussion of potential reactions with alcohol-containing products.

4.2. Opioid Antagonists: Naltrexone and Nalmefene

4.2.1. Naltrexone

Naltrexone reduces the rewarding effects of alcohol and craving and is best conceptualized as a predominantly reduction-oriented medication, particularly useful for decreasing heavy drinking days and binge episodes; a Cochrane review and subsequent meta-analyses support its benefit on consumption outcomes [29,33,40]. The standard oral dose is 50 mg/day; long-acting injectable formulations are available in some countries. In ALD, naltrexone should not be considered universally contraindicated, but it should be assessed on a case-by-case basis. It should be avoided in acute hepatitis, severe liver failure, or unexplained marked cytolysis, and liver tests should be monitored. It is contraindicated in patients receiving opioid therapy [41].

4.2.2. Nalmefene

Nalmefene is an opioid receptor modulator approved in Europe for reducing alcohol consumption in patients with AUD who do not have an immediate indication or motivation for abstinence [42-43]. Because the primary

goal in ALD is abstinence, nalmefene is best considered only in selected patients with early-stage disease who are temporarily unable to achieve abstinence, while ensuring that reduction is not miscommunicated as an adequate long-term target in established ALD [11].

4.3. Acamprosate

Acamprosate modulates glutamatergic and GABAergic neurotransmission and is best placed among abstinence-oriented treatments, particularly after detoxification, when the clinical objective is to maintain alcohol cessation [30,44-45]. Its pharmacokinetic profile is a major advantage in ALD: the drug is predominantly renally eliminated and has no clinically relevant hepatic metabolism. Acamprosate is therefore often a practical first option when renal function is adequate; a short-randomized study in Child-Pugh class A or B alcoholic cirrhosis did not show acute worsening of subclinical hepatic encephalopathy after acamprosate administration [46]. The usual dose is 666 mg three times daily in individuals weighing more than 60 kg and 333 mg three times daily in individuals weighing 60 kg or less, with dose adjustment or avoidance in renal impairment. Diarrhea is the most common adverse event. Acamprosate should be embedded within psychosocial support and follow-up rather than prescribed as a stand-alone intervention.

4.4. Sodium Oxybate

Sodium oxybate (gamma-hydroxybutyrate, GHB) is approved for AUD treatment in selected European settings, including Italy and Austria. Its GABAergic effects may reduce craving and support abstinence, and it has also been studied in AWS [24-26]. In routine ALD practice, however, its indication is narrowed by the same properties that make it pharmacologically active: sedation, respiratory depression, and misuse potential become particularly relevant in patients with psychiatric comorbidity, polysubstance use, advanced liver disease, sleep-disordered breathing, or encephalopathy risk. In ALD, sodium oxybate should be considered only within specialized settings with careful patient selection, supervised dosing when appropriate, and close monitoring. The risk-benefit ratio is particularly delicate in decompensated cirrhosis or in patients with sleep-disordered breathing, frailty, or polypharmacy.

4.5. Baclofen

Baclofen is a selective gamma-aminobutyric acid type B (GABA-B) receptor agonist with limited hepatic metabolism and predominantly renal elimination. It remains the medication with the most specific randomized evidence in patients with cirrhosis. In a randomized double-blind trial, baclofen 10 mg three times daily increased abstinence rates and reduced craving compared with placebo in alcohol-dependent patients with cirrhosis [32]. The BacALD study confirmed efficacy across patients with and without liver disease, while highlighting dose-related adverse effects such as sedation and dyspnea [47]. In clinical practice, baclofen should be started at low doses, commonly 5-10 mg three times daily, and titrated slowly according to efficacy and tolerability. Sedation, dizziness, asthenia, and confusion are clinically relevant in cirrhosis, particularly in patients with minimal or overt hepatic encephalopathy. Dose adjustment is required in renal impairment, and high-dose strategies should be avoided unless managed by experienced clinicians [48].

4.6. Off-Label Drugs and Emerging Pharmacological Strategies

4.6.1. Topiramate

Topiramate is an off-label option whose main AUD endpoint is reduction in drinking rather than maintenance of abstinence. Randomized trials and meta-analyses suggest reductions in alcohol consumption, heavy drinking days, and binge episodes [49-51]. In ALD, the limiting issue is as much tolerability as efficacy: cognitive slowing, paresthesia, appetite or weight changes, frailty, possible worsening of hepatic encephalopathy, and rare hepatotoxicity reports all require caution [52].

4.6.2. Gabapentin

Gabapentin is better viewed as mixed or situation-dependent, with evidence for withdrawal symptoms and selected AUD subgroups [53-54]. It requires renal dose adjustment and close monitoring for sedation, dizziness, falls, cognitive effects, and misuse potential.

4.6.3. GLP-1 receptor agonists

GLP-1 receptor agonist, particularly semaglutide, represent an experimental research area focused on reduction and craving. A large real-world cohort study found that semaglutide was associated with lower incidence and recurrence of AUD diagnoses in patients with obesity or type 2 diabetes [55]. A small randomized clinical trial in adults with AUD who were not actively seeking treatment suggested that low-dose once-weekly semaglutide reduced alcohol intake in a laboratory setting and improved some craving and heavy-drinking outcomes compared with placebo [56]. These findings are promising but hypothesis-generating rather than practice-changing. At present, GLP-1 receptor agonists should not be regarded as established AUD therapy in patients with ALD or cirrhosis. Their use should generally be limited to clinical trials or highly specialized contexts. Their possible role should be interpreted as an investigational reduction-oriented strategy, not as a substitute for abstinence in clinically significant liver disease. In advanced ALD, their use is complicated by nausea, vomiting, reduced caloric intake, sarcopenia, frailty, gallbladder events, and uncertain safety in decompensated cirrhosis. Future trials should include liver-related outcomes, nutritional assessment, frailty endpoints, and transplant-relevant safety monitoring.

5. PSYCHOSOCIAL INTERVENTIONS

Psychosocial treatment is not an optional add-on to pharmacotherapy; in many patients with ALD, it is the intervention that determines whether medical recommendations are translated into sustained behavior change. The choice of approach should be individualized according to liver disease stage, cognitive function, frailty, social support, travel burden, and hospitalization frequency. This is especially important because reduced hepatic reserve, renal dysfunction, or increased encephalopathy risk may limit pharmacological options. Brief interventions and motivational approaches should be implemented early, including during hospital admissions. Motivational Interviewing and Motivational Enhancement Therapy aim to resolve ambivalence and strengthen intrinsic motivation for change [57]. In ALD, motivational work should explicitly connect abstinence with liver prognosis while avoiding shame-based or moralizing communication. The objective is to improve engagement and continuity rather than merely provide information. Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) remains a structured reference intervention for relapse prevention. It addresses triggers, craving, coping strategies, mood symptoms, and high-risk situations; meta-analyses support its efficacy in substance use disorders [58]. Contingency Management can reinforce verifiable target behaviors, including attendance, medication adherence, or biomarker-supported abstinence, although feasibility depends on local resources [59].

Family and caregiver participation is often decisive in ALD. Caregivers can reduce alcohol-related cues at home, supervise medication intake, help patients attend appointments, and facilitate early recognition of hepatic decompensation or relapse. Mutual help groups and Twelve-Step Facilitation provide access to long-term support and have evidence for improving abstinence outcomes in AUD [60]. These community resources should be considered adjunctive to, not substitutes for, structured medical and psychological care.

Third-wave interventions, including mindfulness-based relapse prevention, Acceptance and Commitment Therapy, and Dialectical Behavior Therapy, may help selected patients who can engage with reflective and skills-based work [61-67]. They should not be presented as universally applicable in advanced ALD. Minimal or overt hepatic encephalopathy, fatigue, sleep disturbance, and impaired attention can limit the mental processes on which these interventions depend. A systematic review focused on ALD supports a pragmatic message: psychosocial care is most effective when connected to hepatology management rather than delivered as a parallel, detached service [68].

6. INTEGRATED FOLLOW-UP AND MANAGEMENT IN THE CONTEXT OF TRANSPLANTATION

Long-term follow-up is the point at which the continuum-of-care model either succeeds or fails. Although there is no universal consensus regarding the professional role assigned to case management, experience from integrated centers suggests that embedding addiction specialists, psychiatrists, psychologists, or dedicated alcohol treatment teams within liver units and transplant centers improves continuity and monitoring [34-36].

At each follow-up visit, abstinence should be assessed using a non-judgmental interview, structured self-report tools, collateral information when appropriate, and biomarkers when clinically indicated. Traditional markers

such as gamma-glutamyl transferase, mean corpuscular volume, and carbohydrate-deficient transferrin are widely available but have limited specificity in liver disease. Direct biomarkers, including urine ethyl glucuronide/ethyl sulfate (EtG/EtS) and blood phosphatidylethanol (PEth), can improve detection of recent or underreported alcohol use [69-71]. Their practical strengths and limitations are summarized in Table 4.

Biomarker	Approximate detection window	Strengths	Limitations in ALD/transplant practice
GGT	Typically weeks; decreases slowly after sustained abstinence.	Widely available; useful trend marker.	Low specificity in liver disease; affected by cholestasis, medications, and liver injury.
MCV	Weeks to months; normalization may take several months.	Simple and inexpensive.	Low sensitivity and specificity; affected by anemia, nutrition, and hematologic disease.
CDT	Approximately 2-4 weeks after sustained heavy drinking.	More alcohol-specific than many indirect markers.	Performance may be altered in advanced liver disease and cholestasis; less useful for very recent drinking.
Urine EtG/EtS	Typically 1-3 days, sometimes longer after heavy exposure depending on cut-off and assay.	Direct markers of recent alcohol exposure; useful for short-term monitoring.	Short detection window; interpretation affected by timing, dilution, incidental exposure, and laboratory thresholds.
PEth	Approximately 2-4 weeks; may be longer after sustained heavy drinking and varies by assay.	Direct blood biomarker; useful for detecting underreported drinking; increasingly used in transplant pathways.	Cut-offs and intervals vary between centers; interpretation can be affected by transfusion, hemolysis, timing of last intake, and assay methodology; should not be used alone.

Table 4. Alcohol biomarkers in ALD and transplant settings. GGT: gamma-glutamyl transferase; MCV: mean corpuscular volume; CDT: carbohydrate-deficient transferrin; EtG/EtS: ethyl glucuronide/ethyl sulfate; PEth: phosphatidylethanol.

PEth is particularly useful in transplant settings because it directly reflects ethanol exposure and may detect drinking that is not captured by history or traditional biomarkers [70-71]. However, PEth should not be interpreted in isolation. Cut-offs, reporting units, testing intervals, and clinical thresholds vary across centers; recent transfusion, hemolysis, timing of last consumption, and laboratory methodology may influence interpretation. PEth should therefore be embedded in a shared protocol that combines clinical interview, psychosocial assessment, collateral information when available, and transparent communication with the patient.

AUD management in the liver transplantation setting requires a multidimensional rather than purely time-based approach. Rigid application of the '6-month rule' has been progressively replaced by individualized relapse-risk assessment considering prior treatment history, psychiatric comorbidity, insight, social support, adherence, and ability to engage in post-transplant care [12-14,72]. It is also useful to distinguish a brief slip from sustained harmful alcohol use, because prognostic and therapeutic implications differ. Early liver transplantation for carefully selected patients with severe alcohol-associated hepatitis who do not respond to

medical therapy has changed the transplant debate [73-75]. Its relevance to this review is not simply that transplantation can occur earlier, but that addiction assessment and treatment must start immediately rather than after a fixed abstinence interval. Such programs require transparent selection criteria, structured psychosocial evaluation, and linkage to addiction treatment before and after transplantation. Embedding an alcohol addiction unit within the transplant team allows relapse risk to be managed proactively and has been associated with benefits in graft and clinical outcomes [34].

Comorbid risk factors must be actively addressed. Anxiety and depression can trigger relapse and should be treated. Tobacco smoking is common in AUD and contributes to cardiovascular disease, malignancy risk, and post-transplant morbidity; smoking cessation should be considered an integral component of the care plan rather than an optional recommendation [13,76]. Linkage with community addiction services and mutual-help networks should be documented to reduce loss to follow-up.

7. RESEARCH GAPS AND FUTURE DIRECTIONS

Several gaps limit translation of AUD pharmacotherapy into ALD care. First, patients with advanced liver disease are frequently excluded from AUD trials, while hepatology trials often under-characterize AUD treatment exposure. Second, safety outcomes are inconsistently reported, especially for encephalopathy, falls, frailty, renal impairment, nutritional decline, and drug interactions. Third, biomarkers such as PEth are increasingly used, but clinical algorithms remain heterogeneous across transplant centers.

Future studies should include patients with compensated and decompensated cirrhosis, define standardized liver and renal safety endpoints, and test integrated care models rather than single interventions. Trials of emerging pharmacological strategies, including GLP-1 receptor agonists, should incorporate nutritional and frailty outcomes, liver disease severity, and long-term alcohol outcomes. Implementation studies are also needed to determine how SBIRT, active referral, telemedicine, case management, and biomarker protocols can be embedded sustainably into routine hepatology pathways.

8. CONCLUSIONS

In patients with alcohol-associated liver disease, AUD treatment must move from the periphery of care to the center of the hepatology care pathway. Systematic screening, non-stigmatizing brief intervention, safe withdrawal management, liver-adapted relapse-prevention pharmacotherapy, psychosocial treatment, and longitudinal abstinence monitoring should be implemented as a coherent continuum rather than as disconnected interventions. The practical challenge is as much organizational as pharmacological: hepatology and addiction medicine must operate as a shared care pathway. A continuum-of-care framework can help clinicians identify where patients are most often lost: during screening, referral, detoxification, relapse prevention, transplant evaluation, or subsequent follow-up. This approach can support more reliable integration of evidence-based AUD treatment into ALD care.

Author contributions: All authors contributed to the conception of the review, interpretation of the literature, drafting or critical revision of the manuscript, and approval of the final version for submission.

Funding: The authors declare that no specific funding was received for this work.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest relevant to this manuscript.

Ethics approval and consent to participate: Not applicable. This narrative review did not involve human participants, patient records, or original data collection.

Data availability: No original datasets were generated or analyzed. All sources used for the review are cited in the reference list.

6. REFERENCES

1. World Health Organization: Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. World Health Organization, Geneva, 2024.
2. World Health Organization: Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, Geneva, 2018.
3. World Health Organization: Global status report on alcohol and health 2014. World Health Organization, Geneva, 2014.

4. GBD 2016 Alcohol Collaborators: Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 392, 1015-1035, 2018.
5. Mackenbach J.P., Kulhánová I., Bopp M., et al.: Inequalities in alcohol-related mortality in 17 European countries: a retrospective analysis of mortality registers. *PLoS Med.*, 12, e1001909, 2015.
6. Carvalho A.F., Heilig M., Perez A., Probst C., Rehm J.: Alcohol use disorders. *Lancet*, 394, 781-792, 2019.
7. Tilg H., Day C.P.: Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 4, 24-34, 2007.
8. Mathurin P., Bataller R.: Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J. Hepatol.*, 62 (Suppl. 1), S38-S46, 2015.
9. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 78, 1966-1986, 2023.
10. Xie Y.D., Feng B., Gao Y., et al.: Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol. Res.*, 44, 436-449, 2014.
11. Tarli C., Mirijello A., Addolorato G.: Treating Alcohol Use Disorder in Patients with Alcohol-Associated Liver Disease: Controversies in Pharmacological Therapy. *Semin. Liver Dis.*, 42, 138-150, 2022.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.*, 69, 154-181, 2018.
13. Jophlin L.L., Singal A.K., Bataller R., Wong R.J., Sauer B.G., Terrault N.A., Shah V.H.: ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 119, 30-54, 2024.
14. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R.: Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 71, 306-333, 2020.
15. Rehm J., Anderson P., Manthey J., Shield K.D., Struzzo P., Wojnar M., Gual A.: Alcohol use disorders in primary health care: what do we know and where do we go? *Alcohol Alcohol.*, 51, 422-427, 2016.
16. Jonas D.E., Garbutt J.C., Brown J. M., Amick H.R., et al.: Screening, Behavioral Counseling, and Referral in Primary Care To Reduce Alcohol Misuse. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville, 2012.
17. O'Donnell A., Anderson P., Newbury-Birch D., Schulte B., Schmidt C., Reimer J., Kaner E.F.S.: The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol Alcohol.*, 49, 66-78, 2014.
18. Whitlock E.P., Polen M.R., Green C.A., Orleans T., Klein J.: Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 140, 557-568, 2004.
19. Kaner E.F.S., Beyer F.R., Muirhead C., et al.: Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2, CD004148, 2018.
20. Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., et al.: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295, 2003-2017, 2006.
21. Mirijello A., d'Angelo C., Ferrulli A., et al.: Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs*, 75, 353-365, 2015.
22. Amato L., Minozzi S., Vecchi S., Davoli M.: Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3, CD005063, 2010.
23. American Society of Addiction Medicine: The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. *J. Addict. Med.*, 14 (Suppl. 1), 1-72, 2020.
24. Addolorato G., Balducci G., Capristo E., et al.: Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 23, 1596-1604, 1999.
25. Skala K., Caputo F., Mirijello A., et al.: Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opin. Pharmacother.*, 15, 245-257, 2014.
26. Caputo F., Vignoli T., Maremmani I., Bernardi M., Zoli G.: Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 6, 1917-1929, 2009.
27. Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L., et al.: Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: comparison with diazepam. *Am. J. Med.*, 119, 276.e13-276.e18, 2006.
28. Mosoni C., Dionisi T., Vassallo G.A., et al.: Baclofen for the treatment of alcohol use disorder in patients with liver cirrhosis: 10 years after the first evidence. *Front. Psychiatry*, 9, 474, 2018.
29. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., et al.: Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311, 1889-1900, 2014.
30. Maisel N.C., Blodgett J.C., Wilbourne P.L., Humphreys K., Finney J.W.: Meta-analysis of naltrexone and acamprosat for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*, 108, 275-293, 2013.

31. Leggio L., Lee M.R.: Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am. J. Med.*, 130, 124-134, 2017.
32. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., et al.: Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 370, 1915-1922, 2007.
33. McPheeters M., O'Connor E.A., Riley S., et al.: Pharmacotherapy for alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 330, 1653-1665, 2023.
34. Addolorato G., Mirijello A., Leggio L., et al.: Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an Alcohol Addiction Unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 37, 1601-1608, 2013.
35. Attilia M.L., Lattanzi B., Ledda R., et al.: The multidisciplinary support in preventing alcohol relapse after liver transplantation: a single-centre experience. *Clin. Transplant.*, 32, e13243, 2018.
36. Donnadieu-Rigole H., Jaubert L., Ursic-Bedoya J., et al.: Integration of an addiction team in a liver transplantation center. *Liver Transpl.*, 25, 1611-1619, 2019.
37. Rogal S.S., Youk A., Zhang H., et al.: Impact of alcohol use disorder treatment on clinical outcomes among patients with cirrhosis. *Hepatology*, 71, 2080-2092, 2020.
38. Krampe H., Ehrenreich H.: Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr. Pharm. Des.*, 16, 2076-2090, 2010.
39. Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H.J.: Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One*, 9, e87366, 2014.
40. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., et al.: Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 12, CD001867, 2010.
41. Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Medications for opioid use disorder. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 63. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, 2021.
42. Gual A., He Y., Torup L., van den Brink W., Mann K.; ESENSE 2 Study Group: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 23, 1432-1442, 2013.
43. Mann K., Bladström A., Torup L., Gual A., van den Brink W.: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of nalmefene. *Biol. Psychiatry*, 73, 706-713, 2013.
44. De Witte P., Littleton J., Parot P., Koob G.: Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs*, 19, 517-537, 2005.
45. Mason B.J., Heyser C.J.: The neurobiology, clinical efficacy and safety of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin. Drug Saf.*, 9, 177-188, 2010.
46. Delgrange T., Khater J., Capron D., Duron B., Capron J.P.: Effect of acute administration of acamprosate on the risk of encephalopathy and on arterial pressure in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 16, 687-691, 1992.
47. Morley K.C., Baillie A., Fraser I., et al.: Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Psychiatry*, 212, 362-369, 2018.
48. Agabio R., Sinclair J.M.A., Addolorato G., et al.: Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari statement. *Lancet Psychiatry*, 5, 957-960, 2018.
49. Johnson B.A., Ait-Daoud N., Bowden C.L., et al.: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361, 1677-1685, 2003.
50. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., et al.: Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 298, 1641-1651, 2007.
51. Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W.: A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 38, 1481-1488, 2014.
52. Tsien M.Z., Ghabril M.S., Lin J., et al.: Topiramate-induced acute liver failure in a pediatric patient: a case report and review of literature. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 63, e37-e38, 2016.
53. Anton R.F., Latham P., Voronin K., et al.: Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.*, 180, 728-736, 2020.
54. Kranzler H.R., Feinn R., Morris P., Hartwell E.E.: A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. *Addiction*, 114, 1547-1555, 2019.
55. Wang W., Volkow N.D., Berger N.A., Davis P.B., Kaelber D.C., Xu R.: Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population. *Nat. Commun.*, 15, 4548, 2024.
56. Hendershot C.S., Bremner M.P., Paladino M.B., et al.: Once-weekly semaglutide in adults with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 82, 395-405, 2025. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.4789.
57. Smedslund G., Berg R.C., Hammerström K.T., et al.: Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane*

- Database Syst. Rev., 5, CD008063, 2011.
58. Magill M., Ray L.A.: Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Stud. Alcohol Drugs*, 70, 516-527, 2009.
 59. Petry N.M., Alessi S.M., Rash C.J., Barry D., Carroll K.M.: A randomized trial of contingency management reinforcing attendance at treatment: do duration and timing of reinforcement matter? *J. Consult. Clin. Psychol.*, 86, 799-809, 2018.
 60. Kelly J.F., Humphreys K., Ferri M.: Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3, CD012880, 2020.
 61. Byrne S.P., Haber P., Baillie A., et al.: Systematic reviews of mindfulness and acceptance and commitment therapy for alcohol use disorder: should we be using third wave therapies? *Alcohol Alcohol.*, 54, 159-166, 2019.
 62. Bowen S., Witkiewitz K., Clifasefi S.L., et al.: Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71, 547-556, 2014.
 63. Hölzel B.K., Lazar S.W., Gard T., Schuman-Olivier Z., Vago D.R., Ott U.: How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective. *Perspect. Psychol. Sci.*, 6, 537-559, 2011.
 64. Witkiewitz K., Bowen S., Douglas H., Hsu S.H.: Mindfulness-based relapse prevention for substance craving. *Addict. Behav.*, 38, 1563-1571, 2013.
 65. Li W., Howard M.O., Garland E.L., McGovern P., Lazar M.: Mindfulness treatment for substance misuse: a systematic review and meta-analysis. *J. Subst. Abuse Treat.*, 75, 62-96, 2017.
 66. DuFrene T., Wilson K.G.: Acceptance and commitment therapy for substance abuse: a clinician's guide to using practical mindfulness and acceptance-based interventions for alcoholism and drug addiction. New Harbinger Publications, Oakland, 2017.
 67. Marceau E.M., Holmes G., Cutts J., et al.: Now and then: a ten-year comparison of young people in residential substance use disorder treatment receiving group dialectical behaviour therapy. *BMC Psychiatry*, 21, 362, 2021.
 68. Khan A., Tansel A., White D.L., et al.: Efficacy of psychosocial interventions in inducing and maintaining alcohol abstinence in patients with chronic liver disease: a systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 14, 191-202.e4, 2016.
 69. Staufer K., Andresen H., Vettorazzi E., Tobias N., Nashan B., Sterneck M.: Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*, 54, 1640-1649, 2011.
 70. Stewart S.H., Koch D.G., Willner I.R., Anton R.F., Reuben A.: Validation of blood phosphatidylethanol as an alcohol consumption biomarker in patients with chronic liver disease. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 38, 1706-1711, 2014.
 71. Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A., Skopp G., Sterneck M.: Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 115, 309-315, 2018.
 72. Addolorato G., Bataller R., Burra P., et al.: Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation*, 100, 981-987, 2016.
 73. Mathurin P., Moreno C., Samuel D., et al.: Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 365, 1790-1800, 2011.
 74. Lee B.P., Mehta N., Platt L., et al.: Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastro-enterology*, 155, 422-430.e1, 2018.
 75. Im G.Y., Kim-Schluger L., Shenoy A., et al.: Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States: a single-center experience. *Am. J. Transplant.*, 16, 841-849, 2016.
 76. López-Lazcano A.I., Gual A., Colmenero J., et al.: Active smoking before liver transplantation in patients with alcohol use disorder: risk factors and outcomes. *J. Clin. Med.*, 9, 2710, 2020.

PRATIQUE CLINIQUE

Mise en place d'un atelier d'éducation thérapeutique de prévention de la reconsommation d'alcool après transplantation hépatique

Hélène Barraud^{1,*}, Sandra De Jesus¹, Ephrem Salama¹, Paul Brunault^{2,3}

¹ CHRU de Tours, Service de Chirurgie digestive et de Transplantation hépatique, Hôpital Trousseau, Tours, France.

² CHRU de Tours, Département d'Addictologie, Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie, Tours, France.

³ Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry, iBrain U1253, 37022 Tours, France.

* Correspondance : Dr Hélène BARRAUD, Service de Chirurgie et de Transplantation hépatique, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Avenue de la République, 37170 Chambray-lès-Tours, France. Email : h.barraud@chu-tours.fr

Résumé :

La cirrhose liée à l'alcool constitue la principale indication de transplantation hépatique (TH), avec des résultats de survie satisfaisants, mais avec un risque significatif de reconsommation d'alcool en post-greffe. Cette reconsommation, observée chez 10 à 50 % des patients, dont environ 14 % sous forme sévère, représente un facteur majeur de morbi-mortalité, en favorisant la récurrence de la maladie hépatique, le rejet du greffon et les complications systémiques. Les facteurs de risque identifiés incluent notamment les comorbidités psychiatriques, une durée d'abstinence pré-transplantation insuffisante, une dépendance alcoolique sévère, un faible soutien social et le tabagisme. Toutefois, les outils prédictifs disponibles restent d'efficacité limitée. La détection précoce de la reconsommation repose sur une approche combinant interrogatoire, questionnaires validés et biomarqueurs spécifiques. Une prise en charge multidisciplinaire incluant l'addictologie apparaît essentielle pour réduire les rechutes. Dans ce contexte, un atelier d'éducation thérapeutique (ETP) collectif a été mis en place au CHU de Tours afin de prévenir la rechute alcoolique post-TH. Cet atelier vise à sensibiliser les patients au risque de reconsommation, identifier les situations à risque, travailler sur les émotions associées et développer des stratégies d'adaptation personnalisées, notamment via un « plan d'urgence ». Une étude pilote incluant 12 patients montre une forte acceptabilité, une satisfaction élevée et une bonne capacité des participants à identifier leurs facteurs de vulnérabilité et à élaborer des stratégies de prévention. En conclusion, l'intégration d'un programme structuré d'ETP dans le suivi des transplantés hépatiques semble prometteuse pour améliorer la prévention des rechutes. Une prise en charge globale et prolongée, incluant un suivi addictologique systématique, apparaît indispensable pour optimiser le pronostic et la qualité de vie des patients.

Mots clés : transplantation hépatique, trouble lié à l'usage d'alcool, cirrhose liée à l'alcool, reconsommation d'alcool

Abstract:

Alcohol-related cirrhosis remains the leading indication for liver transplantation (LT), with satisfactory survival outcomes but a substantial risk of post-transplant alcohol relapse. Alcohol use recurrence is reported in 10–50% of recipients, with approximately 14% experiencing severe relapse, which significantly impacts morbidity and mortality by promoting graft injury, disease recurrence, and systemic complications.

Identified risk factors include psychiatric comorbidities, short pre-transplant abstinence, severe alcohol dependence, limited social support, and tobacco use. However, currently available predictive tools remain imperfect. Early detection of relapse relies on a multimodal approach combining clinical interviews, validated screening tools, and specific biomarkers. Multidisciplinary management, particularly with the involvement of addiction specialists, appears essential for reducing relapse rates.

In this context, a group-based therapeutic education program (TEP) was implemented at Tours University Hospital to prevent post-LT alcohol relapse. The program aims to enhance patient awareness of relapse risk, identify high-risk situations, explore associated emotional triggers, and develop personalized coping strategies, including an individualized "emergency plan." A pilot study involving 12 patients demonstrated high acceptability, strong patient satisfaction, and an improved ability to recognize vulnerability factors and implement preventive strategies.

In conclusion, integrating structured therapeutic education into post-transplant care appears promising for relapse prevention. A comprehensive, long-term, multidisciplinary approach, including systematic addiction follow-up, is crucial to improving patient outcomes and quality of life after liver transplantation.

Keywords : liver transplant, alcohol-related disorder, alcohol-related cirrhosis, relapse into alcohol consumption

1. LES STEATOHEPATITES - TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR CIRRHOSE

La cirrhose liée à l'alcool est l'indication la plus courante de transplantation hépatique (TH) en Europe et en Amérique du Nord, avec des taux de survie comparables à ceux de la TH pour d'autres maladies hépatiques (1-4). En France, en 2024, 1439 patients ont été transplantés du foie, dont plus de 40% étaient liées à l'alcool. Cependant, en raison de la pénurie de greffons par rapport au nombre d'indications de greffe, la cirrhose alcoolique représente toujours une indication implicitement controversée tant pour la population générale que pour certains soignants, bien qu'une abstinence de plusieurs mois soit requise. La raison principale est la perception qu'il s'agirait d'une maladie « auto-infligée » avec un risque de retour à la consommation d'alcool après la TH et donc un impact négatif sur le greffon (5). Malgré les excellents résultats de la TH, les professionnels de santé restent réticents à référer ces patients pour une évaluation pré transplantation, qui n'est finalement effectuée que chez une minorité d'entre eux (6). Les tensions au sujet du trouble de l'usage d'alcool se cristallisent autour de la TH pour hépatite alcoolique aigüe (HAA) résistante au traitement habituel par corticoïdes en semi-urgence. Dans cette situation très spécifique, en raison de la mortalité élevée à court terme, il n'y a pas de longue période de sevrage préalable, théoriquement requise dans l'objectif d'une amélioration de la fonction hépatique secondaire à l'abstinence. Bien que des résultats très encourageants aient été démontrés en Europe et aux États-Unis, des hétérogénéités persistent pour cette indication dans le monde entier, non seulement entre différents pays, mais aussi entre différents centres dans le même pays (7).

« Avant transplantation hépatique pour cirrhose liée à l'alcool, une abstinence prolongée, habituellement de 3 à 6 mois, est requise afin d'évaluer l'amélioration de la fonction hépatique et d'éviter de greffer des patients par excès. »

Du point de vue strictement médical, si l'amélioration des techniques chirurgicales et de la réanimation péri-opératoire et la gestion fine de l'immunosuppression a permis le développement avec succès de la TH, les complications au long cours persistent et sont responsables chez le transplanté hépatique, quelle que soit sa maladie initiale, d'un déclin de la survie dès la première année après la greffe. En effet si la survie à 1 an est proche des 90%, elle n'est que de 75% à 5 ans, et chute à près de 62% à 10 ans. Les complications liées au greffon (rejet, récurrence de la maladie initiale, dont le trouble de l'usage d'alcool, thrombose vasculaire), les complications tumorales (cancer de novo ou récurrence), cardiovasculaires, infectieuses et rénales sont les principales causes de décès après la TH (8-10). Une mauvaise adhésion aux traitements immunosuppresseurs est souvent également incriminée dans ces complications (11). Le non-respect des consignes hygiéno-diététiques et la survenue de complications métaboliques liées aux traitements anti-rejets limitent l'espérance de vie du patient et du greffon, ainsi que la qualité de vie du patient. Ainsi 50 % des patients greffés présentent un syndrome métabolique, qui associe hypertension artérielle, surcharge pondérale, dyslipidémie, diabète (12). Une meilleure gestion des facteurs de risque cardio-vasculaire, la prise en charge précoce de la rechute de la maladie initiale, y compris celle de l'alcool, et une surveillance étroite de l'observance au traitement peut sans aucun doute avoir une incidence sur la mortalité à long terme. Parmi les troubles addictifs, d'autres troubles de l'usage de substance que l'alcool, en particulier le tabac, peuvent fortement impacter la mortalité et le pronostic à moyen et long terme. La prévention, le diagnostic et la prise en charge de ces complications sont primordiaux pour maintenir un greffon fonctionnel chez un patient bien portant, et restent un véritable défi pour tout clinicien prenant en charge ces patients. Il apparaît donc essentiel que le suivi de ces patients fasse appel à des compétences médicales, (hépatologues, addictologues), paramédicales (infirmières, psychologues et diététicien), et des pharmaciens, immédiatement après la greffe et s'organise dans une véritable consultation multidisciplinaire.

« Les complications liées au greffon : rejet, récurrence de la maladie initiale dont le trouble de l'usage d'alcool, thrombose vasculaire d'une part et les complications tumorales, cardiovasculaires, infectieuses et rénales d'autre part sont les principales causes de décès après la TH. »

Nous avons souhaité nous focaliser plus spécifiquement sur le risque de rechute en alcool après TH, ainsi que sur les moyens à mettre en œuvre afin de limiter ce risque auprès de ces patients. Ce travail s'intègre dans le cadre d'un projet institutionnel mis en place depuis fin 2023, à savoir la création d'une consultation de suivi multidisciplinaire annuel après la TH.

Dans une 1ère partie, nous nous intéresserons aux données de la littérature sur le risque de rechute en alcool chez le patient transplanté hépatique (prévalence, facteurs associés, impact sur le pronostic et la qualité de vie). Dans une 2ème partie, nous décrirons l'organisation et les modalités pratiques de l'atelier d'éducation thérapeutique centré sur la rechute de l'alcool que nous avons créé depuis avril 2025 au CHU de Tours. Ceci nous permettra enfin de discuter de ses bénéfices et des perspectives d'évolution dans le cadre de l'amélioration des pratiques professionnelles.

2. MESUSAGE D'ALCOOL APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR CIRRHOSE LIEE A L'ALCOOL : DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. Fréquence de la consommation d'alcool après greffe du foie pour cirrhose liée à l'alcool

Actuellement, la TH est le seul traitement curatif de la cirrhose et bien qu'étant un événement majeur dans la vie des patients, elle ne guérit pas le trouble de l'usage de l'alcool. Par conséquent, l'équipe de transplantation doit être attentive à une éventuelle rechute après la TH. Elle est signalée chez 10 à 50 % des greffés hépatiques pour cirrhose liée à l'alcool (13-17). Cette grande variation des taux de prévalence déclarés est probablement due aux différentes définitions utilisées, certaines études définissant le retour à la consommation d'alcool comme toute consommation d'alcool, tandis que d'autres n'incluent que la consommation s'intégrant dans le cadre d'une rechute du trouble de l'usage (18). La consommation d'alcool excessive, régulière (>2 verres standard par jour), associée à une perte de contrôle, semble être unanimement reconnue comme critère de rechute sévère. La méta-analyse de toutes les études publiées jusqu'en 2018, a démontré que toute rechute d'alcool et les taux de rechute sévère d'alcool étaient respectivement de 22 % et 14 % pendant un temps de suivi moyen de 48,4 ± 24,7 mois (19). Dew et collaborateurs ont rapporté que le taux moyen de rechute d'alcool après TH était de 5,6 cas pour 100 patients par an pour toute rechute d'alcool (ce qui comprend les reconsommations occasionnelles ou « slip »), et de 2,5 cas pour 100 patients par an pour une rechute sévère (trouble de l'usage de l'alcool) (20). A 5 ans, la rechute sévère est estimée pour certains entre 15 et 25% et occasionne une diminution significative de la survie, alors qu'une consommation occasionnelle ou modérée a peu d'impact sur la fonction du greffon ou la survie du patient (21-24). Enfin, dans le cas particulier des patients greffés pour hépatite alcoolique aiguë cortico-résistante, les taux de retour à la consommation d'alcool après la TH varient entre 12,5 % et 34 % (25-26). Louvet et collaborateurs ont montré que la proportion de patients ayant eu une rechute alcoolique après la transplantation pour HAA cortico-résistante était de 34 % dans le groupe de transplantation précoce, contre 25 % dans le groupe de transplantation standard c'est-à-dire après un sevrage de plusieurs mois (27). Ils ont confirmé le bénéfice de survie lié à la TH, sans différence dans les taux de survie à 2 ans entre le groupe HAA et les patients atteints de cirrhose liée à l'alcool.

« Après transplantation hépatique, la consommation d'alcool régulière de plus de 2 verres standard par jour associée à une perte de contrôle, semble être unanimement reconnue comme critère de rechute sévère. Elle est constatée dans environ 15% des cas à 4 ans. »

2.2. Conséquences de la consommation d'alcool après greffe du foie pour cirrhose liée à l'alcool

La rechute de la consommation d'alcool après une TH pour cirrhose alcoolique est problématique à plusieurs niveaux : 1) elle a un impact sur la qualité de vie des patients et sur le pronostic post greffe, 2) elle met en grande difficulté les équipes médicales qui la jugent comme inacceptable moralement et 3) elle provoque des réticences vis-à-vis du don d'organe dans la population générale. Les rechutes sévères du trouble de l'usage d'alcool se produisent généralement dans les premières années après la TH et sont responsables de lésions sévères du greffon en quelques années avec un risque cumulatif de cirrhose de 15 % à 3 ans, 32 % à 5 ans et 54 % à 10 ans après une rechute alcoolique sévère (28-29). De plus, la récurrence de la cirrhose liée à l'alcool est associée à un risque élevé de décompensation hépatique et à un mauvais pronostic, avec un taux de survie de 37,8 % 5 ans après le diagnostic de cirrhose (30). Les patients qui reçoivent une TH pour cirrhose alcoolique ont de plus un risque accru de mauvaise observance au traitement immunosuppresseur, source de rejets de l'organe. Les principales causes de décès à long terme sont les cancers et les maladies cardiovasculaires (31-32). Une surveillance attentive doit donc être réalisée pour dépister l'athérosclérose et la cardiopathie ischémique et contrôler le syndrome métabolique. Le tabagisme est quasi systématiquement associé à la rechute sévère et la durée de l'association immunosuppression/tabac augmente le risque de cancer en post-greffe. Chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique, l'incidence des tumeurs de novo comme cause de décès après la TH a été

signalée comme étant au moins deux fois plus élevée par rapport aux autres indications (33). Une étude prospective de 208 patients greffés pour cirrhose éthylique suivis pendant une période allant jusqu'à 9 ans a révélé que 54 % n'avaient pas rechuté (34). Parmi ceux qui avaient rechuté, quatre habitudes de consommation d'alcool ont été identifiées : 1) la majorité (28%) consommaient de petites quantités peu fréquemment ; 2) d'autres (6,4 %) ont commencé par boire des quantités modérées au début, mais ont réduit leur consommation au fil du temps ; 3) certains (7,9 %) ont commencé à boire plus tard et en quantités croissantes ; et 4) une minorité (5,8 %) a recommencé à boire peu de temps après la TH et en quantités croissantes. Les patients des groupes 2 et 4 (qui ont commencé à boire tôt) étaient plus susceptibles de présenter une stéatohépatite à la biopsie hépatique et un rejet du greffon et tous ceux qui sont décédés d'une récurrence de leur maladie étaient dans ces groupes.

« Les rechutes sévères du trouble de l'usage d'alcool se produisent généralement dans les premières années après la TH et sont responsables de lésions sévères du greffon en quelques années. »

2.3. Comment éviter un mésusage d'alcool après TH ?

2.3.1. Identifier des facteurs de risque avant TH

Les facteurs de risque les plus importants de rechute qui ont été identifiés sont 1) la présence de comorbidités psychiatriques sévères (anxiété, schizophrénie et troubles de la personnalité), 2) une durée d'abstinence en alcool de moins de 6 mois avant la transplantation, 3) une dépendance à l'alcool, 4) le célibat, 5) le jeune âge, 6) le genre féminin, 7) l'absence d'enfant, 8) l'absence d'un bon soutien social, 6) le tabagisme actif et 7) les antécédents familiaux d'abus d'alcool ou de dépendance (13,19).

Le questionnaire SALT (*Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplantation*) a été développé, sur la base de quatre variables associées à une consommation élevée d'alcool après la transplantation : 1) consommation de plus de 10 verres/jour à l'hospitalisation, 2) plus d'1 tentatives de réhabilitation infructueuse, 3) antécédent de problèmes juridiques liés à l'alcool et 4) antécédents d'abus de substances illicites autres que le cannabis. Un score SALT < 5 est associé à une valeur prédictive négative de 95 % (IC à 95 % : 89 % à 98 %) pour la consommation soutenue d'alcool après TH, tandis qu'un score SALT ≥ 5 est associé à une valeur prédictive positive (VPP) de 25 % (IC à 95 % : 10 % à 47 %) (35). La même équipe a récemment publié des données préliminaires sur l'utilisation de l'intelligence artificielle pour prédire la consommation nocive d'alcool post-LT chez les patients qui subissent une TH pour maladie hépatique liée à l'alcool (AA). Le modèle identifie les variables spécifiques liées au soutien social et à la consommation de substances comme étant très importantes pour prédire la consommation nocive d'alcool post-TH, avec une VPP de 0,891 (IC à 95 % 0,620-1 000) dans la population de l'étude et une VPP de 0,82 (IC à 95 % 0,625 à 1 000) dans la cohorte de validation externe (36).

Le SIPAT (*Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant*) est un outil d'évaluation psychosociale validé et complet pour les transplantés, conçus pour identifier les patients qui peuvent être à risque de problèmes psychosociaux post greffe (36). Des scores SIPAT élevés ont été montrés associés à des hospitalisations plus fréquentes en post-TH, au rejet d'organe, à l'échec d'un soutien social et à la rechute de l'alcool. Bien que ces questionnaires soient des instruments utiles pour évaluer la consommation d'alcool avant la TH, il n'a pas été prouvé qu'ils étaient associés au retour à la consommation d'alcool après la TH (38).

« Actuellement, aucun questionnaire n'est validé pour prédire le risque de rechute du mésusage d'alcool après greffe. »

2.3.2. Comment dépister après la TH ?

Dans le suivi habituel après greffe, l'hépatologue devrait dépister la reconsommation précocement et idéalement en commençant par des questionnaires de dépistage validés. L'utilisation d'auto-questionnaires comme l'*Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) validé en population générale, semble le plus pertinent dans l'identification des sujets ayant une consommation excessive d'alcool avec une sensibilité variant de 51 à 97 % et une spécificité comprise entre 78 et 96 %. Toutefois, l'interrogatoire du patient sous-estime souvent la consommation réelle d'alcool. Les patients peuvent être gênés et percevoir la stigmatisation avec le diagnostic de maladie hépatique liée à l'alcool. Cette perception est souvent associée à des sentiments de honte, de culpabilité, d'inutilité, de dépression, à l'isolement social et à moins de recherche de soins et de compliance dans le suivi (39). Pour ces raisons, les cliniciens doivent aborder les préoccupations concernant la consommation d'alcool d'une manière non jugeante, non critique, et gagner la confiance du patient.

Une étude récente a permis de trouver une différence quantitative et qualitative en ce qui concerne la perception de la consommation d'alcool en post-greffe entre le médecin transplantateur et le médecin addictologue (40). Ce dernier repère plus fréquemment les consommations d'alcool en post-greffe que le médecin de l'équipe de transplantation. De plus, les quantités absorbées sont souvent sous-estimées lorsqu'elles sont rapportées par ce dernier. Ceci s'explique par l'utilisation d'outils de repérage différents et par la relation bien particulière du patient avec son médecin de l'équipe de greffe. L'objectif idéal serait d'avoir des équipes de transplantation médico-chirurgicale dans laquelle l'addictologue est membre à part entière (41-42). Addolorato et collaborateurs soulignent l'importance des addictologues au sein des centres de TH (43). Une étude rétrospective multicentrique française publiée en 2022 a inclus 616 patients transplantés entre 2000 et 2015 pour maladie du foie liée à l'alcool (44). Dans ce travail, un suivi addictologique des patients était associé à une diminution significative des rechutes sévères de la consommation d'alcool : 6.5% dans le groupe avec suivi versus 15.5% dans le groupe sans suivi (HR=0.33 ; p=0.0033). De plus, la survenue d'événements cardiovasculaires sévères étaient moindres dans le groupe suivi 10% versus 20% dans le groupe sans suivi (OR=0.39 ; p=0.0086). De nombreuses études ont confirmé l'impact positif de la participation d'un spécialiste en addictologie dans la réduction de la rechute alcoolique même chez les patients après une TH précoce, car les troubles liés à l'usage de l'alcool sont considérés comme une maladie chronique avec des déterminants neurobiologiques (altération du circuit de la récompense) et nécessitent une approche multidisciplinaire comprenant un traitement médicamenteux et des interventions comportementales et psychothérapeutiques (45).

« L'idéal serait d'avoir des équipes de transplantation médico-chirurgicale dans laquelle l'addictologue est membre à part entière. »

2.3.3. Les tests biochimiques

Les tests hépatiques usuels sont utiles, mais nécessitent une consommation intensive et soutenue (> 60g d'alcool/j) pour provoquer des élévations significatives. Il a été démontré que les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool et, en particulier, les biomarqueurs directs du métabolisme de l'alcool tels que l'éthylglucuronide (EtG), et le phosphatidyléthanol (Peth), augmentent la sensibilité à la détection de l'alcool. L'EtG est détectable dans l'urine avec une fenêtre de détection d'alcool d'environ 4 à 5 jours, avec une sensibilité déclarée de 62 % à 89 % et une spécificité de 93 % à 99 % (46-47). Ces métabolites de l'alcool peuvent être trouvés dans les urines ou les cheveux, ce qui est un marqueur très spécifique de la consommation d'alcool à long terme (48). La présence de Peth dans les échantillons de sang indique une consommation d'alcool au cours des 28 derniers jours, avec une sensibilité et une spécificité élevées.

2.4. Comment améliorer la prise en charge de ces patients ?

Une consommation d'alcool après la TH pour cirrhose alcoolique n'est donc pas exceptionnelle. Pourtant une abstinence totale après la transplantation devrait toujours être l'objectif de ces patients transplantés. Pour l'obtenir, toutes les techniques médico-psychosociales sont utiles. Ces observations renforcent la nécessité d'une évaluation adéquate et multidisciplinaire chez les patients après la TH, avec des interventions spécifiques et régulières de l'addictologue, pour identifier les patients à risque de rechute, renforcer l'abstinence et prévenir les dommages sur le greffon. La prise en charge du trouble de l'usage du tabac ne doit pas être négligée et elle doit être abordée lors de toutes les consultations de greffe. Une aide à la réduction, puis à l'arrêt, du tabac doit être proposée et soutenue. En définitive, beaucoup d'efforts sont mis à ce jour sur l'amélioration de la sélection du candidat à la greffe, mais beaucoup devraient également être entrepris dans la réduction du taux de rechute post-TH par un suivi multidisciplinaire efficace en post TH.

3. L'ATELIER D'ETP « J'ANTICIPE DES FOIES QUE »

3.1. Contexte

Au CHRU de Tours, 104 greffes hépatiques ont été réalisées en 2024 et 53% des patients avaient une cirrhose avec une composante alcool, avec ou sans cancer primitif du foie. Une consultation de suivi multidisciplinaire annuel après la TH est mise en place depuis fin 2023 dans le cadre d'un projet institutionnel. Afin de diminuer le risque de reconsommation dangereuse pour le greffon et donc pour le patient, après échanges entre l'équipe de greffe et de l'ELSA, la construction d'un atelier collectif d'éducation thérapeutique de prévention de la rechute en alcool nous a semblé pertinente.

Nous présentons ici l'organisation et les modalités pratiques de l'atelier d'éducation thérapeutique centré sur la rechute de l'alcool que nous avons créé spécifiquement depuis avril 2025.

3.2. Objectifs

Les principaux objectifs de l'atelier d'ETP sont pour le patient de considérer l'alcool comme pouvant être encore un problème, d'échanger librement sur une éventuelle consommation d'alcool, sur le craving, sur le risque bien réel de rechute de la maladie alcoolique, les situations à risque de rechute et les stratégies d'adaptation éventuelles pour faire face à ces situations dans la vie quotidienne. Les objectifs secondaires de cet atelier sont d'exprimer son ressenti, ses émotions, son vécu et de les partager, d'expliquer comment résister à l'influence de l'environnement social/familial/professionnel, d'identifier ses ressources et les freins pour préserver sa santé, d'affirmer ses choix. L'élaboration d'une carte « plan d'urgence » personnelle et applicable immédiatement, modifiable dans le temps, pourrait également être une finalité.

3.3. Patients et méthodes

Nous avons inclus tous les patients transplantés hépatiques pour une cirrhose d'origine alcoolique et/ ou d'origine mixte, c'est-à-dire métabolique associée à une maladie alcoolique, ayant accepté de participer à un suivi multidisciplinaire mensuel pendant un an et favorables à participer à un atelier collectif sur la réduction du risque de la récurrence de la maladie hépatique. Les patients pouvaient venir accompagnés d'un proche. L'atelier était animé par un binôme formé à l'ETP comprenant une infirmière et un médecin, hépatologue, ayant le diplôme universitaire (DU) « Trouble de l'usage de l'alcool ». L'atelier avait lieu un mercredi par mois dans la salle d'attente de la consultation dédiée à la greffe hépatique, à l'hôpital Trousseau, CHU de Tours, une salle conviviale et aérée. L'atelier se déroulait en matinée de 10h30 à 12h, à la suite d'un atelier collectif dédié à l'alimentation du transplanté hépatique. Les outils utilisés étaient les cartes Comète (émotions, situations du quotidien et stratégies d'adaptation), un tableau paperboard, des marqueurs, des feutres, des post-it. L'accès aux compte rendus des consultations addictologiques et des consultations avec les psychologues était possible pour rechercher d'éventuelles co-addictions et comorbidités psychiatriques. Le déroulement précis de l'atelier est rapporté dans l'annexe 1.

3.4. Résultats

3.4.1. Population

Entre avril 2025 et mai 2026, 10 ateliers ont été réalisés incluant 31 participants : 6 femmes et 25 hommes, d'âge moyen de 55 ans (39-69 ans). Tous étaient transplantés pour une maladie hépatique liée à l'alcool, et 7 patients avaient un cancer primitif sur leur foie natif. Le diagnostic de cirrhose avait été posé entre 1 et 36 mois avant la TH. Le sevrage alcoolique avant la greffe variait de 3 semaines à 60 mois : 4 patients avaient en effet été transplantés pour HAA cortico-résistante. Un tiers des patients avait bénéficié d'un suivi addictologique en pré-TH, avec parfois réalisation d'une cure de sevrage en SSR. Tous avaient bénéficié d'une évaluation addictologique avant la greffe ; et aucun n'avait d'antécédent de trouble psychiatrique comorbide auto-rapporté ou diagnostiqué lors de l'entretien addictologique pré- TH. Seulement 16% des patients avaient revu un addictologue après la greffe (4 patients une fois, 1 autre deux fois) et 5 patients avaient un rendez-vous d'addictologie post-TH annulé ou non honoré. Pour les autres, aucun rendez-vous de suivi n'apparaissait dans les agendas, et les courriers médicaux indiquaient parfois que les patients n'en souhaitaient pas. 48% des patients étaient fumeurs avant la greffe, mais 80% étaient non-fumeurs après la greffe. La moitié des participants vivait avec un conjoint, 75% avaient des enfants. Tous bénéficiaient d'un entourage soutenant. Quatre patients sont venus accompagnés de leur compagne à l'atelier d'ETP.

3.4.2. Troubles de l'usage de l'alcool : craving, situations à risque et stratégies alternatives

En début de séance, tous décrivent une abstinence maintenue facilement, sans craving ni tentations. Tous considèrent que l'alcool n'est plus une difficulté pour eux et sont surpris d'apprendre la fréquence des rechutes en post-TH. Ils décrivent cependant aisément les situations qui pourraient les amener à consommer.

Voici des exemples de leurs verbatims : « faire les courses au supermarché, la lente traversée du rayon alcool », « rencontrer un vieil ami », « passer devant un bar anciennement fréquenté », « tomber sur une publicité avec une bouteille d'alcool », « un reportage sur les vignes en Touraine », « une fête de famille », « un coup de spleen », « la solitude », « l'ennui », « une mauvaise nouvelle », « et toujours des soucis... oublier les problèmes », « se donner du courage avant d'aller voir quelqu'un de malade », « le stress », « un moment convivial avec les copains, l'apéro », « le départ des enfants », « je suis invité »... Chacun exprimait avec ses mots, des émotions associées à ces événements. Pour l'un, il s'agissait d'indifférence, par complet détachement de son ancien mode de vie. Pour un autre, il s'agissait de fierté, en réalisant qu'il pensait avoir dépassé ces situations (« je suis passé à autre chose ») mais aussi de colère envers les publicistes menaçant sa sobriété : « je suis plus fort que ça, il m'en faudra davantage pour craquer ». Pour d'autres encore il s'agissait de culpabilité, en songeant aux conséquences négatives de leur consommation passée « la réanimation, la peur » et de remords « le foie donné ». Le mot angoisse survenait finalement, en réalisant que l'alcool n'était plus une option à envisager « l'appréhension d'un problème » et la tristesse à l'idée d'une possible perte de contrôle, mais venait également « la résignation ». Des questions se sont posées autour des réactions possibles à ces situations : la fuite « chacun son chemin, moi je contourne le quartier », « je vais pas à la fête », l'évitement « les courses en ligne », « je reste seul, c'est mieux que mal accompagné », l'appel à un ami « à l'aide ! recherche personne de confiance », le saut en avant (« même pas peur, je rentre dans le bar, je m'assieds au comptoir, je demande un café, et je montre ma cicatrice », l'entourage « pas tout seul ! », « on a fait le tri : il y a les vrais amis et les piliers du bar, ceux qui vous tentent », la gestion personnelle de son angoisse : la marche, « je repromène le chien ». La construction d'une carte personnelle « plan d'urgence » était facile et homogène : tous y voyaient en majorité la photographie d'un proche (enfants, petites enfants, épouse), le numéro de téléphone d'un fils, la photographie de l'hôpital Trousseau, plus rarement une image correspondant à un projet lié à l'abstinence (un voyage, un achat onéreux).

Un seul patient a semblé avoir un comportement un peu différent des autres ; trop confiant, il a exprimé le sentiment qu'il avait complètement surmonté sa dépendance. Il minimisait les difficultés, il conservait des bouteilles d'alcool chez lui et n'a pas dissimulé consommer de façon régulière de la bière et du vin sans alcool. Il continuait à fréquenter son bar préféré. Il disait n'avoir pas eu besoin de modifier son mode de vie. Il semblait très sociable, calme et attentif aux autres, mais pourtant parfois mal à l'aise.

Concernant la satisfaction des patients, 95% étaient très satisfaits du contenu de l'atelier et 5% satisfaits. Tous avaient trouvé que l'ambiance du groupe était bonne et avaient eu le sentiment de pouvoir exprimer librement ressentis et émotions. En revanche, aucun ne souhaitait de suivi addictologique individuel à l'issue de l'atelier.

3.5. Discussion

La rechute alcoolique est un événement fréquent en post-TH et relativement difficile à prédire, avec un impact certain sur les résultats après la greffe. Beaucoup concentrent leurs efforts sur une meilleure sélection des candidats avant la TH, avec des résultats mitigés, mais très peu de travaux s'intéressent à la réduction des risques de rechute après la TH. Il s'agissait ici d'intégrer à la consultation multidisciplinaire de suivi des transplantés pour maladie hépatique liée à l'alcool, un atelier d'éducation thérapeutique sur la réduction du risque de rechute, pour accentuer la vigilance et rendre le suivi global. A notre connaissance, aucun autre centre de greffe français ne réalise ce type d'atelier de groupe en post-TH ; aucune consultation addictologique n'est systématique en post-TH, y compris chez les patients greffés pour HAA. Tous les centres interrogés (Paris, Strasbourg, Lille, Montpellier, Rennes) peinent, comme nous, à assurer un suivi addictologique à ces patients après la greffe, et leur proposent uniquement des consultations avec un médecin addictologue, auquel ils ne souhaitent pas toujours se rendre, avec un taux de perdu de vue élevé. Ainsi dans notre étude, s'ils voient tous un addictologue avant le greffe, 84% de notre effectif n'est pas suivi pour son addiction après la greffe. Pourtant quatre patients ont été greffés pour HAA et n'étaient sevrés que depuis un mois. Pourquoi s'étonner de la fréquence des rechutes alcooliques si les hépatologues sont si peu convaincant sur la nécessité d'un suivi coordonné précoce avec l'addictologue ? Tous ceux interrogés dans les différents centres sont persuadés de la pertinence de ce suivi, mais aucun n'a reçu de formation à l'addictologie et à des techniques d'entretien, telles que l'entretien motivationnel.

L'atelier est mis en place précocement dans le suivi du transplanté pour tenter de considérer le problème au plus vite, rompre l'isolement et tenter d'apporter des solutions alternatives. La 1^{ère} année est la période où la reprise de l'alcool est jugée comme la plus à risque de conduire à des conséquences dramatiques pour le patient et le greffon. Cependant des recherches récentes ont montré que la plupart des patients commencent à reconsommer plus de 2 ans après la greffe et que le taux de retour à la consommation augmente avec le temps. L'intérêt d'un atelier de réduction du risque de rechute alcoolique à distance de la greffe pourrait être aussi à considérer, lorsque les consultations du suivi de TH vont en principe s'espacer.

« Tous les hépatologues de centres de transplantation hépatiques interrogés sont persuadés de la pertinence du suivi addictologique après greffe, mais aucun n'a reçu de formation en addictologie ni même à des techniques d'entretien, telles que l'entretien motivationnel. »

Aucun patient n'a refusé de participer à notre atelier d'ETP de réduction des risques de rechute à l'alcool, mais il est vrai que le titre de l'atelier ne mentionne pas clairement qu'il est en lien avec l'alcool. La mention atelier « de groupe » pourrait les effrayer, mais l'atelier se déroule à la suite d'un atelier de groupe sur la diététique, ce qui facilite la participation à l'atelier. Lors des consultations multidisciplinaires, tous refusaient les échanges sur l'addiction à l'alcool, quel que soit l'intervenant, et réagissaient comme s'il n'est pas un problème. Dans notre expérience, l'AUDITc s'est ainsi révélé un mauvais test de dépistage et c'est finalement davantage l'interrogatoire, qui retrouvait des éléments de vulnérabilité comme l'isolement social, les problèmes financiers ou familiaux... et alertaient les soignants. Pourtant lors de l'atelier, quand il s'agit d'énumérer des situations à haut risque de rechute, elles ont vite été identifiées, communes à tous pour la plupart. On notait une discordance entre l'expression que l'alcool n'était plus considéré comme un problème et l'intensité des émotions décrites lors des situations à risque. Au début de l'atelier, les patients semblaient peu affectés, distants, comme s'ils étaient parvenus à dépasser les événements, mais au fur et à mesure les émotions s'enchaînaient et l'on comprend que l'alcool est associé à des souvenirs positifs (des moments de plaisir et de convivialité) et négatifs (avec des conséquences néfastes, notamment l'hospitalisation...). C'est en fait une combinaison d'émotions variables selon la situation, l'entourage, le moment qu'ils parvenaient à nous décrire facilement : culpabilité, honte, peur, résignation, anxiété, mais aussi fierté, vigilance. Ils avaient déjà mis en place beaucoup de stratégies alternatives à ces situations à risque comme : pratiquer des activités qui détendent, ne pas s'isoler, se concentrer sur les aspects positifs, appliquer les conseils d'une personne de confiance, découvrir de nouvelles activités sociales, établir un réseau de soutien solide, modifier son mode de vie... Les cartes Comète ont été un support à l'atelier mais finalement peu utiles, tant pour les émotions que pour les comportements, car les patients s'exprimaient avec enthousiasme et échangeaient leurs idées et leurs stratégies pour faire face aux facteurs de stress émotionnels et aux déclencheurs associés à la consommation d'alcool.

Ainsi parler de l'alcool est devenu une possibilité, avec des soignants sans blouse et manifestant bienveillance, respect et non-jugement. Ceux-ci ont d'ailleurs le sentiment à la fin de l'atelier d'avoir brisé un peu la glace et gagné la confiance de leurs patients. Ils ont rapporté que les éduquer sur les risques associés à la rechute alcoolique et les impliquer dans leurs soins est très motivant. Lorsque les patients ont compris les conséquences potentielles d'une rechute, ils sont plus susceptibles de rester engagés dans leur parcours et l'abstinence. L'approche collaborative de la consultation multidisciplinaire va dans ce sens ; elle favorise certainement le sens des responsabilités et l'autodétermination. L'atelier sur la rechute alcoolique s'intègre dans cette démarche holistique, pour améliorer la qualité des soins, favoriser l'intégration de la greffe dans la vie du patient, et créer une base solide pour une sobriété durable.

« Pendant l'atelier, parler de l'alcool est devenu une possibilité, avec des soignants manifestant bienveillance, respect et non-jugement. »

Enfin, la participation de l'entourage à l'atelier a créé un environnement favorable au patient ; ils ont participé en manifestant soutien et compréhension aux patients. Ils se sont reconnus dans les situations à risque identifiées, s'exprimaient volontiers et semblaient satisfaits du contenu de l'atelier.

3.6. Conclusion et perspectives

Il s'agit d'une étude préliminaire concernant peu de patients transplantés mais ces premiers résultats semblent encourageants. L'atelier de réduction du risque de rechute de l'alcool a certainement sa place dans le

programme d'éducation thérapeutique post-TH. Il s'intègre dans une approche holistique du patient transplanté qui prend en compte non seulement les aspects médicaux mais aussi le bien être psychologique des patients, dans l'objectif de réduire le taux de rechute et d'améliorer la qualité de vie. Un changement dans la relation médecin-patient remarquée à la fin de l'atelier peut favoriser le développement d'une alliance thérapeutique plus solide, qui mettra peut-être le patient plus en confiance pour amorcer un dialogue en cas de rechute. L'atelier d'ETP permettra peut-être au patient de réduire honte, préjugés ou jugement négatif, associés au fait de demander de l'aide médicale ou psychologique en cas de trouble de l'usage de l'alcool. Du côté soignant, le fait de reconnaître ou de mettre en lumière ce risque de rechute bien réel amène à le prendre au sérieux. L'atelier d'ETP pour la réduction du risque alcool peut aider au repérage des patients dont la surveillance devra être plus attentive avec une orientation systématique vers nos médecins addictologues. L'idée est d'essayer de faire suivre les patients qui en ont le plus besoin, en raison de la pénurie de temps addictologique. Le suivi de ces patients à plus long terme nous permettra d'évaluer si la consultation avec l'addictologue est plus fréquemment demandée, acceptée, réalisée et si le taux de rechutes sévères et de complications liées à l'alcool, notamment hépatiques et cardio-vasculaires, est moindre. Enfin, les médicaments d'aide au maintien de l'abstinence (acamprosate et naltrexone) et anti-craving (baclofène) en post-TH devraient faire l'objet d'études pour aider à la prise en charge des patients qui expriment des craintes de reconsommation ou un craving.

« Un changement dans la relation médecin-patient remarquée à la fin de l'atelier peut favoriser le développement d'une alliance thérapeutique plus solide, qui mettra peut-être le patient plus en confiance pour amorcer un dialogue en cas de rechute. »

4. CONCLUSION et PERSPECTIVES

Bien que la greffe soit un évènement majeur dans la vie du patient, le risque de rechute du mésusage d'alcool après TH est réel avec des conséquences importantes pour le greffon et le patient. De nombreuses études cherchent à améliorer la sélection des candidats à la greffe, oubliant la nécessité de poursuivre une prise en charge addictologique en raison du caractère chronique du trouble lié à l'usage d'alcool avec des poussées et des rémissions. Un suivi multidisciplinaire devrait être proposé après TH avec probablement un suivi addictologique systématique. La création de postes d'addictologues dans les services de greffe hépatique et la formation des hépatologues impliqués dans la prise en charge de ces patients pourraient améliorer la qualité de vie et réduire les complications avec un bénéfice du point de vue individuel et du point de vue de la santé publique.

Contribution des auteurs : Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Remerciements : au Dre Camille BARRAULT pour la relecture et la correction de l'article

Sources de financements : pas de financement.

Liens et/ou conflits d'intérêts : aucun

5. REFERENCES

1. Neuberger J. Follow-up of liver transplant recipients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020 Jun-Aug; 46-47: 101682.
2. Cholankeril G et al. Temporal trends associated with the rise in alcoholic liver disease related liver transplantation in the United States. *Transplantation* 2019 Jan; 103 (1) :131-39.
3. Adam R et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from RLTR (European Liver Transplant Registry). *J Hepatol* 2012 Sep; 57 (3): 675-688.
4. Burra P et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR. *Am J Transplant* 2010 Jan; 10 (1): 138-48.
5. Schomerus G et al. The stigma of alcohol-related liver disease and its impact on healthcare. *J Hepatol* 2022 Aug ; 77 (2) : 516-24.
6. Lee MR et al. Management of alcohol use disorder in patients requiring liver transplant. *Am J Psychiatry* 2015 Dec ; 172 (12) : 1182-9.
7. Thursz M et al. Liver transplantation for alcoholic hepatitis : a survey of liver transplant centers. *Liver Transpl* 2018 Jun ; 24 (6) : 733-34.

8. Daniel KE et al. Why do patients die after a liver transplantation? *Clin Transplant* 2017 Mar; 31 (3): 1-7.
9. Dopazo C. et al. Analysis of adult 20-year survivors after transplantation. *Hepatol Int* 2015 Jul ; 9 (3): 461-70.
10. Chak E et al. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients : a systematic review. *Liver Int* 2010 Oct ; 30 (9) : 1247- 58.
11. O'Carroll RE, et al. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl* 2006 Dec; 12 (12):1862–68.
12. Han M et al. De novo and recurrence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease after liver transplantation. *World J Hepatol* 2021 Dec; 13 (12): 1991-2004.
13. DiMartini A et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006 May ;12 (5) : 813-20.
14. De Gottardi A et al. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med* 2007 Jun 11; 167 (11): 1183-88.
15. Lim J et al. Risk factors and outcomes associated with alcohol relapse after liver transplantation. *World J Hepatol* 2017 Jun 18; 9 (17): 771-80.
16. Kodali S et al. Alcohol relapse after liver transplantation for Alcoholic Cirrhosis-impact on liver graft and patient survival: A Meta-analysis. *Alcohol Alcohol* 2018 Mar 1 ; 53 (2) : 166-72.
17. Shinde S et al. Understanding alcohol relapse in liver transplant patients with alcohol-related liver disease: a comprehensive review. *Cureus*. 2024 Feb 12 ;16(2) : e54052.
18. Addolorato G et al. Liver transplantation for alcohol disease. *Transplantation* 2016 May; 100 (5): 981-7.
19. Chuncharunee L et al. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease : a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019 Aug 22 ; 19 (1) : 150-9.
20. Dew MA et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008 Feb ; 14 (2) :159–172.
21. Ursic-Bedoya J et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease : lessons larned and unresolved issues. *World J Gastroenterol* 2015 Oct 21 ; 21 (39) : 10994-1002.
22. Pageaux GP et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease : does it matter ? *J Hepatol* 2003 May ; 38 (5) :629-34.
23. Choudhary NS et al. Recidivism in liver transplant recipients for alcohol-related liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2021 May-Jun ; 11 (3) : 387-96.
24. Faure S et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012 Aug ; 57 (2) : 306-12.
25. Germany G et al. Early liver transplantation for severe acute alcohol-related hepatitis after more than a decade of experience. *J Hepatol* 2023 Jun ; 78 (6) : 1130-6.
26. Al Saeedi M et al. Meta-analysis of patient survival and rate of alcohol relapse in liver-transplanted patients for acute alcoholic hepatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2018 Nov ; 403 (7) : 825-36.
27. Louvet A et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 May; 7 (5) : 416-25.
28. Dumortier J et al. Recurrent alcoholic cirrhosis in severe alcoholic relapse after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* Aug 2015; 110 (8):1160–1166.
29. Dumortier J et al. Recurrent alcoholic cirrhosis in severe alcoholic relapse after liver transplantation : a frequent and serious complication. *Am J Gastroenterol* 2015 Aug;110(8) : 1160-6.
30. Erard-Poinsot D et al. Natural history of recurrent alcohol-related cirrhosis after liver transplantation : fast and furious. *Liver Transpl* 2020 Jan ; 26 (1) : 25-33.
31. Mathurin P et al. Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease : current status and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May ; 5 (5) : 507-14.
32. Germani G et al. Workup and management of liver transplantation in alcohol-related liver disease. *United European Gastroenterol J* 2024 Mar ; 12 (2) : 203-209.
33. Séréé O et al. Long term risk of solid organ de novo malignancies after liver transplantation: a French national study on 11226 patients. *Liver Transplantation* 2018 Oct; 24(10):1425-36.
34. DiMartini A et al Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant* 2010 Oct 10 : 2305-12.
35. Lee BP et al. Predicting low risk for sustained alcohol use after early liver transplant for acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2019 Apr ; 69 (4) : 1477-87.
36. Lee BP et al. Artificial intelligence to identify harmful alcohol use afetr early liver transplant for alcohol-associated hepatitis. *Am J Transplant* 2022 Jul ; 22 (7) : 1834-41
37. Daniel KE et al. **Multimodal multidisciplinary management of alcohol use disorder in liver transplant candidates and**

- recipients. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022 Jul 25;7:28 Sedki M et al. Alcohol use in liver transplant recipients with alcohol- related liver disease: a comparative assessment of relapse prediction models. *Transplantation* 2024 Mars 1; 108 (3) : 742-49.
38. Sedki M et al. Alcohol use in liver transplant recipients with alcohol- related liver disease: a comparative assessment of relapse prediction models. *Transplantation* 2024 Mars 1; 108 (3) : 742-49.
 39. Di Martini A et al. Barriers to the management of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease: strategies to implement integrated care models. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 Feb; 7 (2): 186-95.
 40. Donnadieu-Rigole H et al. Integration of an addiction team in a liver transplantation center. *Liver Transpl.* 2019 Nov; 25(11) : 1611-19.
 41. Donnadieu-Rigole H et al. Follow up of alcohol consumption after liver transplantation: interest of an addiction team? *Alcohol Clin Exp Res* 2017 Jan; 41(1): 105-70.
 42. Shenoy a et al. Multimodal multidisciplinary management of alcohol use disorder in liver transplant candidates and recipients. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022 Jul; 25 (7):28
 43. Addolorato G et al. Liver transplantation in alcoholic patients : impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res* 2013 ; Sep 37 (9) : 1601-8.
 44. Daniel J et al. Integrating an addiction team into the management of patients transplanted for alcohol-associated liver disease reduces the risk of severe relapse. *JHEP* 2023 Jul 30; 5 (10): 100832.
 45. Marroni CP et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease : history, controversies and considerations. *World J Gastroenterol* 2018 Jul 14; 24 (26): 2785-2805.
 46. Staufer K et al. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology* 2011 Nov ; 54 (5) : 1640-9.
 47. Sterneck M et al. Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver Int* 2014 Mar ; 34 (3) : 469-76.

6. ANNEXES

Annexe 1

Déroulement de l'atelier :

Accueil et présentation de chaque intervenant et des animateurs 5'

Poser le cadre : non jugement, bienveillance, entraide 5'

Présentation de la problématique de la rechute de l'alcool en post TH, les risques pour le greffon, les complications, la santé en général, la qualité de vie du patient

Présentation des objectifs et du déroulement de la séance 10'

1. Dans quelles situations peut-on être amené à consommer... ? 10'

2. Quelles sont les émotions associées à ces événements ? 10'

Brainstorming ou échanges autour des cartes COMETE

« Choisissez mentalement entre 2 et 4 cartes événements qui vous rappellent une situation de consommation.

Pour chaque événement choisissez la ou les cartes émotions qui correspondent aux événements choisis ».

3. Débat/échanges autour du choix de cartes ou des mises en situations 10'

4. Actuellement comment réagissez-vous lorsque vous êtes confrontés à ces événements, à ces émotions 10'

Faire un tableau de synthèse du groupe (événement, émotions et stratégie) à distribuer à chaque participant dans un livret

5. Construire une carte personnel « plan d'urgence » : photo personnel, numéros de téléphone, éléments personnels, phrase choc, image correspondant à un projet lié à l'abstinence...

6. Évaluation de l'atelier :

Questionnaire d'opinion : météo de l'humeur en fin de séance

Questionnaire de satisfaction : pertinence de l'atelier, des outils

Remise d'un livret avec le tableau de synthèse, le post-it « plan d'urgence », et les numéros de l'ELSA, du CSAPA, des principales associations néphalistes.

Annexe 2

Les variables étudiées :

1. Pour les transplantés hépatiques suivis :

- Pourcentage de rechute sévère chez les transplantés hépatiques suivis en consultation pluridisciplinaire au CHU de Tours à 1 et 5 ans
- Pourcentage de transplantés hépatiques adressés en consultation d'addictologie au cours de l'année avec des rendez-vous honorés
- Pourcentage de transplantés hépatiques suivis régulièrement en consultation d'addictologie
- Présence de comorbidités psychiatriques
- Coaddictions éventuelles : tabac, cannabis
- Résultats des scores AUDIT
- Satisfaction du suivi par les patients
- Score de qualité de vie (SF36) à M12
- Reprise d'une activité professionnelle pour les plus jeunes
- Pourcentage de transplantés sevrés sur le plan du tabac au cours de l'année

2. Concernant la mise en place de l'atelier ETP :

- Taux de participation à l'atelier
- Satisfaction des patients
- Satisfaction des animateurs

LE PROJET EDITORIAL

Le projet éditorial détaillé est disponible sur le site <https://sfalcoologie.fr/revue/>

Alcoologie et Addictologie est une revue scientifique à comité de lecture. Elle publie des articles de recherche et de santé publique, ainsi que des articles offrant des perspectives contribuant à améliorer la qualité de la prévention et des soins pour les personnes présentant un trouble de l'usage d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives.

RUBRIQUES

- Recherche (étude originale et revue systématique)
- Mise au point
- Pratique clinique.
- Regard critique, incluant toute opinion constructive.
- Libres propos.
- Compte rendu de congrès.
- Analyses : recherche internationale et livres.

PROCESSUS D'ÉVALUATION DES MANUSCRITS

Les manuscrits sont d'abord évalués par le rédacteur en chef sur la base des critères suivants (quand ils sont applicables) : originalité et actualité, clarté rédactionnelle, adéquation de la méthodologie, validité des données, consistance des conclusions en rapport avec les données, adéquation du sujet au cadre du projet éditorial. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rapidement refusés. Sinon, ils sont adressés à un rédacteur associé chargé d'organiser une double lecture qualifiée du manuscrit. Alcoologie et Addictologie fait en sorte de communiquer une première décision dans les 8 semaines après la soumission. Les auteurs peuvent faire appel de la décision, une décision finale sera transmise aux auteurs après un nouvel examen par le rédacteur en chef.

POLITIQUE ÉDITORIALE

Aucun manuscrit, en tout ou partie, soumis à la revue ne peut être soumis simultanément à un autre journal. Le manuscrit ne doit pas avoir été publié dans autre journal ou sous tout autre support permettant de le citer (site internet). Il revient aux auteurs de s'assurer qu'aucun élément du manuscrit n'enfreint les règles du copyright ou les droits d'un tiers.

ÉTHIQUE

La soumission d'un manuscrit à Alcoologie et Addictologie implique que tous les auteurs ont lu et donné leur accord sur son contenu. Toute recherche expérimentale rapportée doit être réalisée après accord du

Comité d'éthique adéquat. Un travail de recherche expérimentale ne disposant pas de l'accord préalable d'un comité d'éthique pour des motifs valables pourra cependant être accepté pour parution sous la rubrique Pratique clinique. Les études chez l'homme doivent être en accord avec la Déclaration d'Helsinki, et les recherches expérimentales chez l'animal suivre les recommandations reconnues au plan international. La mention au doit en figurer expressément dans le paragraphe Méthodes du manuscrit. Lorsqu'un article comporte des informations cliniques ou des photographies de patients, l'auteur doit mentionner l'obtention de leur consentement éclairé et le consentement écrit et signé de chaque patient doit être disponible si le comité de rédaction en fait la demande.

LIENS D'INTÉRÊT

Alcoologie et Addictologie demande aux auteurs de déclarer tout lien d'intérêt potentiel, d'ordre financier ou autre, en relation avec leur travail. Il convient de les lister à la fin de l'article. En l'absence de lien d'intérêt, l'information suivante sera mentionnée : "Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt".

POLITIQUE DE RECHERCHE

Alcoologie et Addictologie encourage les initiatives visant à améliorer la qualité des travaux de recherche biomédicale. Les auteurs sont encouragés à utiliser les références disponibles, par exemple les critères CONSORT pour les essais contrôlés randomisés. Alcoologie et Addictologie soutient l'enregistrement des essais cliniques.

CITATION D'ARTICLES DE ALCOOLOGIE ET ADDICTOLOGIE

Il convient de citer les articles publiés dans Alcoologie et Addictologie de la même manière que les articles de tout autre journal, selon le schéma suivant :

Palle C, Daoust M, Houchi A, Kusterer M. Caractéristiques des alcoolodépendants accueillis dans les centres de traitement résidentiel spécialisés. Alcoologie et Addictologie. 2010 ; 32(1):15-23.

COPYRIGHT

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans la revue sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 22-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Coûts de publication

Les coûts de publication dans Alcoologie et Addictologie sont pris en charge par la revue, aucune participation financière n'est demandée aux auteurs.

Tiré à part

Un tiré à part au format électronique, à diffusion limitée, est envoyé gracieusement à l'auteur correspondant.

Pour toute demande, contacter le secrétariat de rédaction

sfa@sfalcoologie.fr

Redacteur en chef : Pr Amine Benyamina c/o , Société Française d'Alcoologie, 235 Av. de la Recherche
Entrée B, 3ème étage, 59120 Loos Tél.: 33 (0)660580605 - Courriel : revue@sfalcoologie.fr -
<https://sfalcoologie.fr/revue/>

ABOUT THE JOURNAL

For further information, please refer to <https://sfalcoologie.fr/revue/>

Alcoologie et Addictologie is a peer reviewed scientific journal that provides a forum for clinical and public health, relevant research and perspectives that contribute to improving the the quality of prevention and care for people with unhealthy alcohol, tobacco, or other drug addictive or behaviors.

PUBLICATION

- Research (Original studies and Systematic reviews)
- Reviews.
- Clinical practice includes case reports and case studies.
- Critical eye includes all sound, constructive and contributory reflections and opinions.
- Letters to the editor.
- Meeting reports.
- International research analysis and Book reviews.

PEER-REVIEW POLICIES

Manuscripts are first evaluated by the Editor-in-Chief based on the following criteria (where applicable): originality and timeliness, clarity of writing, appropriateness of 10 research methods, validity of data, strength of the conclusions and whether the data support them, and whether the topic falls within the scope of the journal. Manuscripts that do not meet these criteria are rejected promptly. Otherwise, manuscripts are sent to the Associate Editor entrusted with organizing relevant expertise for evaluation. Alcoologie et Addictologie aims to provide a first decision within 8 weeks of submission. Authors may appeal a decision, and the Editor-in-Chief will normally consider the appeal and make a final decision.

EDITORIAL POLICIES

Any manuscript, or substantial parts of it, submitted to the journal must not be under consideration by any other journal. In general, the manuscript should not have already been published in any journal or other citable form. Authors are required to ensure that no material submitted as part of a manuscript infringes existing copyrights, or the rights of a third party.

ETHICAL GUIDELINES

Submission of a manuscript to Alcoologie et Addictologie implies that all authors have read and agreed to its content. Any experimental research that is reported in the manuscript should be performed with the approval of an appropriate ethics committee. Manuscript reporting experimental research without prior approval from an ethics committee can be considered as Clinical practice if a reasonable justification is provided. Research carried out on humans must be in compliance with the Helsinki Declaration, and any experimental research on animals must follow internationally recognized guidelines. A statement to this effect must appear in the Methods section of the manuscript.

For all articles that include information or clinical photographs relating to individual patients, informed consent should be mentioned, written and signed consent from each patient to publish must also be made available.

COMPETING INTERESTS

Alcoologie et Addictologie requires authors to declare any competing financial or other interest in relation to their work. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles.

Where an author gives no competing interests, the listing will read "The author(s) declare that they have no competing interests"

STANDARDS OF REPORTING

Alcoologie et Addictologie supports initiatives aimed at improving the reporting of biomedical research. Authors are encouraged to make use of checklists available such as CONSORT criteria for randomized controlled trials. Alcoologie et Addictologie also supports prospective registering and numbering of clinical trials.

CITING ARTICLES IN ALCOOLOGIE ET ADDICTOLOGIE

Articles in Alcoologie et Addictologie should be cited in the same way as articles in a traditional journal. Article citations follow this format:

Palle C, Daoust M, Houchi A, Kusterer M. Caractéristiques des alcoolodépendants accueillis dans les centres de traitement résidentiel spécialisés. Alcoologie et Addictologie. 2010; 32(1):15-23.

COPYRIGHT

Any complete or partial reproduction or representation, by any process, of the pages published in the journal, without the publisher's permission, is prohibited and constitutes an infringement of copyright. Only reproductions strictly reserved for private use and not intended for collective use and brief quotations, justified by the scientific or informative nature of the article from which they are taken, will be authorized (art. L. 122-4, L. 122-5 and L. 335-2 of the french Intellectual Property Act).

Publication costs

The publication costs for Alcoologie et Addictologie are covered by the journal, so authors do not need to pay an article-processing charge.

Offprint

An electronic offprint (PDF format)- limited distribution - is sent free of charge to the corresponding author.

For further information, please contact: sfa@sfalcoologie.fr

Editor-in-Chief: Pr Amine Benyamina, Société Française d'Alcoologie, 235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème étage, 59120 Loos Tél.: 33 (0)7 84 75 01 57 - E-mail : revue@sfalcoologie.fr - <https://sfalcoologie.fr/revue/>

ISBRA – ESBRA – SF2A

JOINT CONGRESS ON ALCOHOL AND ADDICTIONS

SCIENCE • HEALTH • INNOVATION • COLLABORATION



NOVEMBER 8–11, 2027



**CITÉ DES SCIENCES
ET DE L'INDUSTRIE
PARIS, FRANCE**

**TOGETHER FOR
GLOBAL SCIENCE
AND BETTER SOLUTIONS
IN ALCOHOL
AND ADDICTIONS**

ORGANIZED BY



International Society for
Biomedical Research on
Alcohol and Addictions

www.isbra.com



European Society for
Biomedical Research
on Alcoholism

www.esbra.com



Société Française
d'Alcoologie et
d'Addictologie

www.sfalcoologie.fr

**ADVANCING KNOWLEDGE,
IMPROVING HEALTH,
TRANSFORMING LIVES**

Bringing together researchers, clinicians,
public health experts and policymakers
from around the world.

Welcome to Paris!



Société Française d'Alcoologie et d'Addictologie

Société Française
d'Alcoologie



Le rôle de la SF2A

Reconnue d'utilité publique depuis 1998,
l'association contribue au développement multidisciplinaire de
l'alcoologie.

.....
Elle fédère toute la recherche sur l'alcool et tout ce qui
concerne l'addictologie en France.

.....
Autour de l'usage et du mésusage de l'alcool,
ses travaux s'intéressent à la prévention,
la thérapeutique, l'évaluation et,
au-delà de l'alcoologie clinique,
de l'étude de tout ce qui concerne l'addictologie.

La SF2A collabore étroitement avec le Ministère de la
Santé, Santé publique France et l'Assurance Maladie

Nos projets :



- La Revue *Alcoologie & Addictologie*
- Les Journées Nationales de la SF2A
- Les formations et webinaires de la SF2A certifiés
- Les partenariats nationaux et internationaux

Site internet : <https://sfalcoologie.fr>

Contact : sfa@sfalcoologie.fr / +33 6.60.58.06.05