

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).

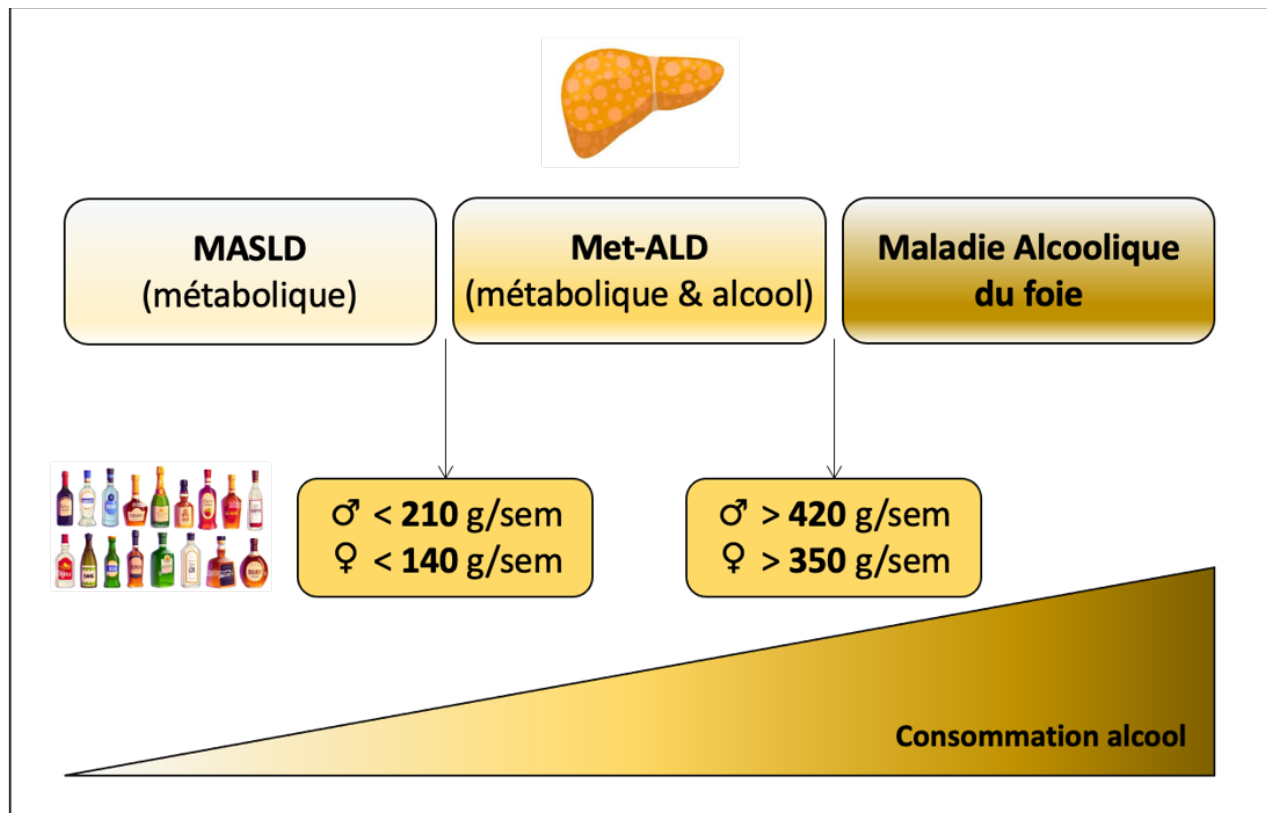


Figure 1. Schéma des deux principales causes des stéatohépatites (adapté de Rinella et al. J Hepatol 2023 2)

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.