

## MISE AU POINT

# Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le CHC d'origine alcoolique

Anoïsia Courtois<sup>1</sup>, Grégory Fouquet<sup>1</sup>, Ingrid Marcq<sup>1\*</sup><sup>1</sup> 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](mailto: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. Épidémiologie 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<sup>e</sup> rang pour l'incidence et au 5<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> cancer le plus fréquent et le 3<sup>e</sup> 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<sup>+</sup>, ce qui inhibe la  $\beta$ -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- $\alpha$ , l'IL-6 et le TGF- $\beta$ . 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 $\alpha$ , Wnt/ $\beta$ -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<sup>+</sup> 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- $\gamma$ , 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

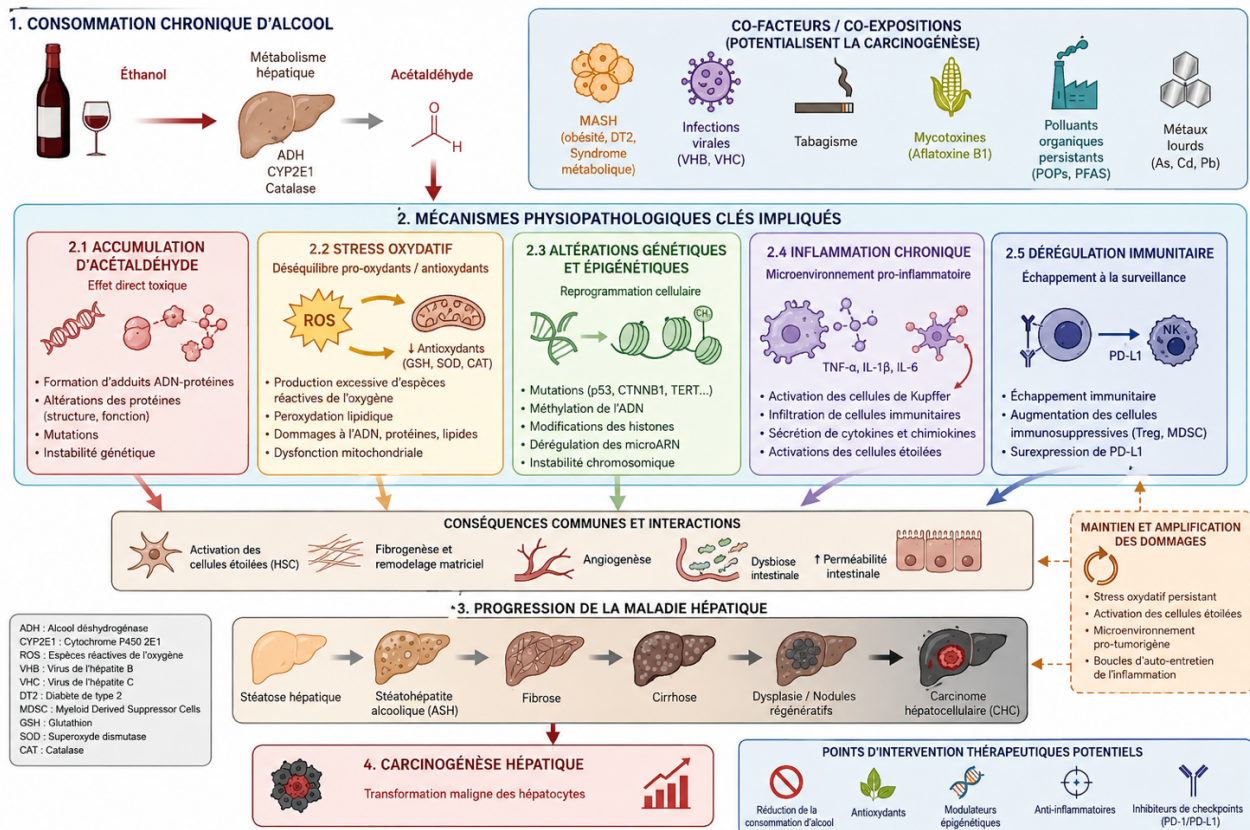
La consommation chronique d'alcool induit des modifications épigénétiques majeures, incluant des anomalies de méthylation de l'ADN, des modifications post-traductionnelles des histones ainsi qu'une dérégulation de l'expression de microARNs. Ces altérations peuvent entraîner l'activation d'oncogènes et 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/ $\beta$ -caténine est souvent activée via des mutations du gène CTNNB1, conduisant à une accumulation et une activation de la  $\beta$ -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- $\beta$ , 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 abstinentes (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- $\alpha$  et TGF- $\beta$ . 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, Nouredin 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. Ajoobady 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