

Découverte fortuite d'un nodule hépatique de 3 cm à l'échographie chez une femme de 45 ans (sous traitement substitutif hormonal après hystérectomie pour cancer du col de l'utérus)

Dominique GUYADER, Marianne LATOURNERIE

Service des Maladies du Foie
Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou
Rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes Cedex 09
Tel : 02 99 28 42 97
Fax : 02 99 28 41 12
Mail : Dominique.Guyader@univ-rennes1.fr

Titre en Anglais :

Incidental ultrasound finding of a 3 cm liver nodule in a 45 year-old woman taking hormonal substitution after hysterectomy performed for cervix carcinoma

Conflits d'intérêt : Aucun

RESUME

Les tumeurs hépatiques de découverte fortuite sont de plus en plus fréquentes en raison des progrès de l'imagerie médicale. Il est en règle facile d'identifier un kyste biliaire ou un hémangiome dès le stade de l'échographie. Ailleurs, le diagnostic étiologique repose sur l'analyse radiologique de la vascularisation hépatique au temps artériel d'un examen de contraste : une lésion qui ne prend pas rapidement le produit de contraste est souvent difficile à caractériser et une biopsie est souvent nécessaire ; une lésion hypervascularisée au temps artériel correspond dans la plupart des cas à une tumeur hépatocytaire primitive, qu'elle soit bénigne ou maligne. Il est, dans ce cas, essentiel de connaître l'état du foie non tumoral car s'il y a une fibrose sévère ou une cirrhose, le diagnostic probable est celui de carcinome hépatocellulaire, alors que si le foie non tumoral n'est pas lésé, il faut évoquer une hyperplasie nodulaire focale ou un adénome hépatocellulaire. Ces deux lésions sont importantes à différencier car seul l'adénome hépatocellulaire a un risque potentiel de complications (hémorragie et cancérisation) qui fait discuter la résection des lésions qui ne régressent pas à l'arrêt des contraceptifs oraux. L'IRM et l'échographie de contraste sont les examens les plus performants pour le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale dans les cas typiques. Lorsque l'imagerie ne permet pas de conclure, une biopsie est souvent indiquée. De grands progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue des adénomes ont été faits dans les dernières années permettant de classer les lésions en fonction des mutations responsables. Cette classification a des implications potentielles importantes dans la prise en charge des malades.

ABSTRACT

Incidental liver nodules are more and more frequently encountered because of increasing sensitivity of recent imaging techniques. The identification of biliary cyst or hemangioma is usually easy. In other cases, the etiological diagnosis relies on careful radiological analysis of the pattern of the arterial phase enhancement following contrast medium injection. When there is no early arterial enhancement, a liver biopsy is usually indicated to establish the diagnosis. A strong arterial contrast enhancement pattern is indicative of hepatocellular tumor, benign or malignant. In this situation, it is crucial to establish if there is underlying liver fibrosis. In case of cirrhosis, the diagnosis of hepatocellular carcinoma is the most probable. If the non tumorous liver is normal, focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma should be differentiated. The distinction between these two tumors is important because only hepatic adenoma carries a significant risk of complications (bleeding or hepatocellular carcinoma) leading to surgical resection of lesions that do not regress after steroid withdrawal. Contrast enhanced MRI and contrast ultrasound are most useful tool for the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia but liver biopsy can be necessary in atypical forms. In recent years, the understanding of molecular mechanisms associated with adenoma occurrence allowed for the proposal of a new classification already of practical interest in the management of patients.

FIGURES AND TABLES LEGEND

Figure 1 : Ultrasound imaging

Subcapsular 3.5 cm nodule located in the right lobe (segment VII) of the liver, slightly hyperechoic and heterogeneous (Figure 1A). Color Doppler ultrasound shows diffuse arterial hypervascularisation (Figure 1B)

Figure 2 : CT Scan

Slightly hypodense lesion before contrast injection (Figure 2A) with diffuse enhancement after injection beginning at arterial phase (Figure 2B)

Table 1 : Molecular classification of hepatocellular adenomas

OBSERVATION

Une femme de 45 ans, pesant 75 Kg pour 1m57 (Index de Masse Corporelle 30,4 Kg/m²) consulte en raison de la découverte récente en échographie d'un nodule hépatique très discrètement hypoéchogène, sous capsulaire, du lobe droit (segment VII), mesurant 3,5 cm de diamètre (Figure 1). L'échographie a été réalisée en raison de la survenue de douleurs de la fosse iliaque droite, qui ont disparu depuis. Elle a été opérée 3 ans plus tôt d'un cancer du col de l'utérus et une hystérectomie totale a été réalisée. Elle prend depuis cette date un traitement hormonal substitutif par Estreva® (Estradiol 1,5 mg) à raison d'un comprimé par jour. L'examen clinique est sans particularité. Un bilan biologique récent n'a pas repéré d'anomalie de la numération formule sanguine, mais a mis en évidence un syndrome inflammatoire modéré (CRP = 25 mg/l pour une normale < 5) et une élévation isolée des GGT à 126 UI/L (pour une normale < 34) alors que les transaminases sont normales. La tomodensitométrie (Figure 2) objective une prise intense de contraste dès le temps artériel après injection vasculaire d'iode. Cette prise de contraste est homogène, à limites nettes, persiste au temps portal puis s'efface sur les temps tardifs.

Question A : Quel(s) diagnostic(s) évoquer ?

- 1- Métastase du cancer du col
- 2- Carcinome Hépatocellulaire
- 3- Adénome Hépatocellulaire
- 4- Angiome
- 5- Hyperplasie Nodulaire Focale

Réponse : 2, 3, 5

Question B : A ce stade, quels sont les éléments nécessaires pour progresser dans la démarche diagnostique ?

- 1- Surveillance de la lésion en imagerie et poursuite des explorations en cas d'augmentation de taille
- 2- Biopsie de la lésion
- 3- Recherche d'une maladie chronique du foie
- 4- Résection chirurgicale
- 5- IRM ou Echographie de contraste

Réponse : 3, 5

COMMENTAIRES

La découverte fortuite d'une tumeur hépatique est un motif de consultation de plus en plus répandu. Les progrès de l'imagerie médicale hépatique expliquent en grande partie cette augmentation de fréquence. En effet, la tomodensitométrie permet maintenant une étude en coupes sériées du parenchyme hépatique au temps artériel, permettant ainsi de mettre en évidence des lésions de petite taille, qui étaient auparavant indétectables. Une démarche rigoureuse se guidant sur des principes simples, et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire de qualité, permet d'orienter le diagnostic et de définir la prise en charge.

La première étape repose sur l'étude de la vascularisation tumorale

Si on excepte les lésions dont le diagnostic est évident dès le stade de l'échographie telles que les kystes biliaires (lésions anéchogènes, homogènes, à limites nettes et sans paroi propre) ou les angiomes de petite taille (lésions hyperéchogènes homogènes), c'est le comportement vasculaire au stade artériel qui permet de guider la démarche diagnostique. On peut individualiser 3 types de comportement : (i) Les lésions ayant à ce stade une hypervascularisation périphérique en mottes caractéristique des lésions angiomateuses (l'analyse des temps ultérieurs est alors nécessaire pour objectiver le remplissage progressif de la lésion qui s'effectue de la périphérie vers le centre et son effacement sur les temps tardifs; (ii) Les lésions sans prise de contraste dont les étiologies sont multiples, dominées par les métastases; (iii) Les lésions hypervascularisées: les métastases hypervascularisées sont exceptionnelles (en dehors des métastases de cancer du rein ou de tumeurs endocrines du pancréas) et, en l'absence de ces contextes bien particuliers, l'hypervascularisation artérielle signe, comme dans cette observation, la nature hépatocytaire primitive de la lésion, que celle soit bénigne (adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale) ou maligne (carcinome hépatocellulaire).

Il faut insister sur le fait que l'analyse radiologique doit se fonder sur une technique parfaite avec un balayage complet du foie au temps artériel. Ceci peut s'apprécier en vérifiant que les coupes hépatiques ont été réalisées alors qu'il existait une opacification intense de l'aorte et de ses branches de division.

La seconde étape, est de s'assurer de l'état du foie non tumoral

La mise en évidence d'une cirrhose peut être une tâche aisée lorsqu'il existe un contexte tel qu'une infection chronique virale B ou C (à écarter systématiquement) ou une consommation excessive d'alcool. Il peut exister un tableau clinique évocateur. Ailleurs, il faudra porter de l'attention à une

thrombopénie inexpliquée ou à une cytolysse de faible niveau prédominant volontiers en ASAT. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose peuvent être utiles mais il faut en connaître les limites. Il peut être plus important parfois de biopsier le foie non tumoral que la lésion elle-même. Il est essentiel d'insister sur le fait que, chaque fois qu'une biopsie de la tumeur est indiquée, il faut également biopsier le foie non tumoral.

Les facteurs favorisant la carcinogénèse sont à rechercher avec attention. Ce peut être une pathologie rare dont on connaît l'association à certains types particuliers de tumeur hépatocytaire (comme par exemple une glycogénose ou certaines affections vasculaires). Il peut également s'agir d'une consommation excessive d'alcool, d'une surcharge en fer, ou d'un syndrome métabolique.

Chaque fois qu'il existe une cirrhose, et quel que soit l'aspect en imagerie de la lésion, la plus grande prudence est nécessaire du fait de la probabilité que la lésion soit un CHC. La démarche est explicitée dans les recommandations de pratique clinique en vigueur (1).

L'IRM après injection de gadolinium et l'échographie de contraste sont les examens les plus performants pour différentiel adénome et HNF

Le diagnostic d'HNF est possible en IRM dans 70% des cas

La prévalence de l'HNF est estimée à 0,6 - 3% dans la population générale. Elle est environ 10 fois plus fréquente que l'adénome dans les séries publiées par les centres spécialisés. Ce n'est pas une tumeur mais une réponse hyperplasique focale secondaire à une hypervascularisation artérielle localisée. Son aspect macroscopique est caractéristique et permet le diagnostic en IRM. Il s'agit d'une lésion caractérisée par une zone fibreuse centrale (le terme de « cicatrice » est à éviter) richement vascularisée d'où partent des cloisons fibreuses conférant à la lésion un aspect lobulé. La limite avec le foie non tumoral est nette, mais il n'y a pas de capsule. Il n'y a pas de phénomène hémorragique ni de nécrose localisée : il s'agit ainsi d'une lésion homogène (en dehors de la zone fibreuse centrale), avec un faible contraste de signal par rapport au foie non tumoral (iso ou hypointense en T1, iso ou hyperintense en T2). La zone fibreuse centrale est hypointense en T1 et, du fait de son abondante vascularisation, très intense en T2, ce qui permet de la caractériser de façon précise. Après injection de gadolinium, la prise de contraste est similaire à celle qui est observée en tomographie : augmentation considérable de l'intensité à la phase artérielle suivie par une isointensité au temps portal. Sur les temps tardifs, la zone centrale est hyperintense en raison de l'accumulation de produit de contraste dans le tissu fibreux. Ainsi, les images tardives faites 10 minutes après injection de produit de contraste sont habituellement plus utiles que les images obtenues à l'état d'équilibre (3-5 minutes) (2).

Malheureusement, si la spécificité de l'IRM pour le diagnostic d'HNF est excellente lorsque tous les critères sont réunis, sa sensibilité est insuffisante dans 30% des cas car les lésions sont atypiques. Il peut s'agir de l'absence de zone fibreuse centrale (ce qui est le cas de 20% des HNF, en particulier en cas de lésion < 3 cm de diamètre), parce que la zone fibreuse centrale ne présente pas l'hypersignal caractéristique en T2, parce que les cellules présentent une stéatose marquée (ce qui est un signe évoquant plutôt un adénome), parce qu'il y a une pseudo capsule périphérique correspondant aux vaisseaux périphériques tassés au pourtour de la lésion, ou parce que la lésion est hétérogène.

L'échographie de contraste est une technique qui peut également être utilisée : elle met en évidence l'afflux sanguin artériel qui se fait par la zone fibreuse centrale puis diffuse de façon centrifuge en « rayons de roue ». La lésion qui devient diffusément hyperéchogène au temps artériel tardif est légèrement hyperéchogène ou isoéchogène au temps portal et sinusoidal (3).

L'utilisation de produits de contraste à élimination biliaire, tels que le Gd-DTPA (Gadopentetate dimeglumine) pourrait être utile. Contrairement à l'adénome, l'HNF contient des cellules biliaires et fixe donc de façon prolongée ce marqueur (4). Cette technique reste pourtant peu développée.

Lorsque les techniques d'imagerie ne permettent pas le diagnostic d'HNF, il faut discuter l'indication d'une biopsie de la lésion. Du fait de l'hypervascularisation artérielle de ces tumeurs, il est important de ne pas ponctionner directement une lésion superficielle et d'interposer du foie non tumoral entre l'orifice d'entrée de l'aiguille et la lésion, pour minimiser le risque hémorragique.

L'IRM peut également apporter des éléments permettant la caractérisation de certains adénomes

Alors que la technique est performante pour le diagnostic d'HNF, la spécificité de l'IRM dans le diagnostic de l'adénome est classiquement considérée comme insuffisante. La lésion a une différence de signal plus marquée avec le foie non tumoral, elle est souvent hétérogène comportant des plages de nécrose, d'hémorragie, et de stéatose. Dans la mesure où la plupart de ces signes peuvent être également rencontrés dans certaines HNF atypiques ou parfois en cas de CHC, il est donc habituel de proposer de biopsier toute lésion qui n'est pas identifiée avec certitude comme HNF en IRM (5).

Toutefois, à la lumière de la nouvelle classification des adénomes, cette attitude pourrait être revue. En effet, le diagnostic des adénomes présentant une inactivation de HNF1 α est souvent possible en IRM car ils se caractérisent par une stéatose marquée, décelée sur les séquences IRM appropriées, et un aspect homogène. Dans une étude récente, la sensibilité de l'IRM pour le diagnostic de ce type d'adénome serait de 87% et la spécificité de 100% (6). Cette notion est importante car ce type d'adénome ne comporte pas de risque significatif de dégénérescence et a un faible risque

hémorragique. Un diagnostic non invasif performant permettrait ainsi de prendre les décisions thérapeutiques adaptées. Les adénomes inflammatoires pourraient aussi être individualisés : il n'y a pas de stéatose tumorale diffuse (mais parfois une surcharge graisseuse focale) et surtout un hypersignal marqué en T2 (avec un renforcement du signal à la périphérie de la lésion corrélé à la présence de dilatations sinusoidales) et une prise importante de contraste au temps artériel avec persistance du rehaussement au temps portal et tardif. Toutefois la sensibilité et la spécificité de l'IRM dans le diagnostic de ce type d'adénome ne dépassent pas 85%. De plus, la fréquence des complications conduit habituellement à en proposer l'exérèse chirurgicale.

Enfin, il faut insister sur la fréquence des associations des différentes lésions hépatiques entre elles

Les associations entre HNF et angiomes sont notées dans près de 20% des cas d'HNF et les associations entre adénome et HNF seraient notées dans 15% des cas d'adénomes (7).

En cas de tumeurs multiples, l'analyse radiologique de chaque lésion doit être minutieuse. Ceci est d'autant plus important lorsque le nombre et/ou la situation des nodules modifie l'attitude thérapeutique.

OBSERVATION (SUITE)

L'aspect du scanner avec une prise de contraste dès le temps artériel est typique d'une lésion hépatocytaire, ce qui permet d'écarter toute arrière pensée de métastase du cancer du col. En effet, une métastase aurait été plus nettement hypodense avant injection de produit de contraste et hypovascularisée au temps artériel (rendant l'hypodensité relative de la lésion et donc son contraste avec le foie non tumoral plus nette). L'aspect de la prise de contraste permet également d'écarter un hémangiome. Il n'y a pas de contexte évident de maladie chronique hépatique mais un syndrome métabolique qui doit rendre prudent car on sait qu'il est très fréquemment rencontré en cas de CHC survenant sur un foie non cirrhotique (8). Le moindre doute diagnostique conduirait à proposer une biopsie du foie non tumoral. On privilégierait ainsi le diagnostic de tumeur bénigne hépatique (HNF ou adénome) sans pouvoir écarter un CHC. Il n'y a pas de zone fibreuse centrale visualisée en tomodynamométrie, il faut donc compléter les investigations par une IRM et/ou une échographie de contraste.

L'IRM réalisée ni l'échographie de contraste n'ont permis de caractériser la lésion de façon certaine. L'existence d'une maladie hépatique sous jacente a été écartée. Il a été décidé de suivre l'évolution de la lésion pendant 12 mois à l'arrêt du traitement hormonal. Aucune tendance à la régression n'a cependant été objectivée. **Quelle conduite faut-il adopter ?**

Question 3 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont exactes ?

- 1- La biopsie n'est pas performante pour différencier adénome et HNF et il vaut mieux proposer d'emblée l'exérèse chirurgicale de la lésion.
- 2- S'il s'agit d'un adénome, du fait de la taille de la lésion (3,5 cm), le risque de complication est faible
- 3- S'il s'agit d'un adénome, la biopsie hépatique permet de mieux caractériser l'adénome au plan moléculaire et cette classification est utile pour la prise en charge
- 4- Le syndrome métabolique, la consommation excessive d'alcool, et le syndrome inflammatoire général sont des éléments qui pourraient évoquer un adénome inflammatoire.
- 5- S'il s'agit d'une hyperplasie nodulaire focale, le traitement hormonal risque d'augmenter la croissance tumorale et doit être arrêté.

Réponse : 2, 3, 4

COMMENTAIRES (SUITE)

Lorsque la distinction entre Adénome et HNF ne peut pas être faite en imagerie, une biopsie doit être discutée. En effet, l'HNF est une lésion parfaitement bénigne qui ne comporte aucun risque de complication et ne nécessite donc, en dehors des cas exceptionnels où elle est symptomatique, aucun traitement et aucune surveillance.

Différencier Adénome et HNF sur la biopsie hépatique

Peu de travaux ont établi la performance diagnostique de la biopsie percutanée pour le diagnostic des lésions bénignes atypiques. Il est parfois difficile de distinguer ces deux types de lésion. Toutefois, l'organisation en nodules hépatocytaires entourés de septa fibreux, même incomplets, la présence de canaux biliaires et/ou d'une prolifération ductulaire sont des arguments formels contre le diagnostic d'adénome (9). La biologie moléculaire et l'immunohistochimie peuvent aussi être très utiles.

Apports récents de la biologie moléculaire (7, 10-12)

Récemment, il a été montré que l'expression des ARNm des gènes de l'angiopoïétine (ANGPT1 et ANGPT2), impliqués dans la maturation vasculaire, était modifiée dans les HNF avec une sur-expression de ANGPT1 et une sous-expression de ANGPT2 conduisant à un rapport ANGPT1/ANGPT2 augmenté dans toutes les HNF étudiées) (13).

En fait, c'est surtout dans le domaine des adénomes hépatocellulaires que des progrès considérables ont été effectués ces dernières années. Ces données moléculaires sont importantes à connaître car elles ont une implication directe dans le diagnostic, le pronostic, et la prise en charge des malades. Les adénomes peuvent être divisés en 4 catégories :

Les adénomes ayant une inactivation de HNF1 α (35-50% des adénomes)

Les mutations HNF1 α définissent un groupe homogène de tumeurs caractérisées par la présence d'une stéatose marquée, sans inflammation, ni anomalies cytologiques. Il existe, dans les cellules tumorales, des mutations portant sur le gène TCF1. Le gène TCF1 code le facteur de transcription HNF1 α (Hepatocyte Nuclear Factor α) qui contrôle l'expression hépatique de nombreux gènes. Les mutations bi-alléliques de HNF1 α entraînent une diminution d'expression du gène FABP1 responsable d'un déficit de la protéine L-FABP (Liver-Fatty Acid Binding Protein), conduisant à une perturbation du métabolisme des acides gras et contribuant au phénotype stéatosique. Il s'agit de mutations somatiques d'inactivation HNF1 α présentes sur les cellules tumorales. Il existe aussi des mutations HNF1 α qui peuvent être présentes sur les cellules germinales. Il peut aussi exister des mutations germinales hétérozygotes HNF1 α qui peuvent être responsable d'un diabète non insulino-dépendant débutant chez l'adulte jeune habituellement avant l'âge de 25 ans (MODY 3 : Maturity Onset Diabetes of the Young type 3) et, avec une pénétrance variable, d'une adénomatosose (14). La caractérisation histologique de ce groupe d'adénomes est facile et fait appel à l'analyse de l'expression immunohistochimique de la protéine L-FABP qui est normalement très exprimée dans le cytoplasme des hépatocytes normaux. Le marquage est totalement absent dans les adénomes HNF1 α mutés alors qu'il est présent dans le foie non tumoral et cette absence de marquage est sensible et spécifique.

Ces adénomes sont caractérisés par leur faible potentiel de cancérisation (il n'a pas été observé de mutations conjointes HNF1 α et β -caténine qui sont mutuellement exclusives) et une moindre propension à saigner. On pourrait ainsi discuter dans ce sous-groupe de tumeurs d'adopter une attitude de simple surveillance, en réservant la chirurgie aux tumeurs de grande taille ou augmentant de taille.

Les adénomes ayant une activation β -caténine (15-20% des adénomes)

Leur présentation est très différente : ils touchent plus souvent les hommes (38%), les anomalies cytologiques sont habituelles et il peut exister des formations pseudo-glandulaires. Dans certains cas, elles sont difficiles à différencier d'un CHC bien différencié. Leur transformation maligne est

fréquente, ce qui n'est pas étonnant dans la mesure où on sait que l'activation de la voie Wnt/ β -caténine est retrouvée dans 20-35% des CHC. Les mutations β -caténine peuvent être identifiées en immunohistochimie par l'étude de la fixation des anticorps dirigés contre la protéine. Toutefois, le marquage nucléaire est parfois difficile à visualiser car de faible intensité et parfois focal. On peut s'aider d'un immunomarquage de la glutamine synthase, marqueur moins spécifique mais plus sensible pour le diagnostic de la mutation β -caténine (une forte expression cytoplasmique de la glutamine synthase a été constatée dans tous les cas d'adénomes β -caténine mutés et aide à rechercher la fixation nucléaire de la β -caténine dans le territoire correspondant). Quoiqu'il en soit, il faut insister sur le fait qu'il s'agit ici de travaux réalisés sur des pièces opératoires qui doivent être confirmés sur des études portant sur des prélèvements obtenus par biopsie. Sur la base des données actuelles, la mise en évidence de mutations de la β -caténine doit toutefois faire proposer l'exérèse systématique de la lésion, quelle qu'en soit la taille, du fait de la fréquence de cancérisation.

Les adénomes inflammatoires (40-50% des adénomes)

Ils sont définis par la présence d'un infiltrat inflammatoire polymorphe lympho-histiocytaire et, en immunohistochimie, une forte expression des protéines inflammatoires : Serum Amyloid A (SAA) et C Reactive Protein (CRP). Il s'agit de lésions particulières caractérisées par des dilatations sinusoidales, des artères dystrophiques à parois épaissies, et une réaction ductulaire. Elles étaient antérieurement décrites sous le terme d'HNF télangiectasique mais il a été démontré que leurs caractéristiques étaient celles des adénomes (15, 16) et que le terme d'adénome inflammatoire était plus approprié. Ces adénomes ne présentent pas de mutation HNF1 α mais environ 20% ont des mutations associées d'activation de la β -caténine (10). L'anomalie moléculaire en cause vient d'être élucidée (17) et concerne la voie de phosphorylation de STAT 3 dont on connaît l'importance dans l'inflammation. En condition normale, la phosphorylation de STAT 3 est déclenchée par la fixation de l'IL6 sur son récepteur membranaire composé du récepteur de l'IL6 et des corécepteurs gp80 et gp130. Malgré la présence de l'infiltrat inflammatoire témoignant de l'activation de STAT3, aucune surexpression d'IL6 n'a été constatée dans l'adénome inflammatoire. Ceci a amené à se focaliser sur la recherche d'anomalies des récepteurs et des corécepteurs de l'IL6. Des mutations touchant le domaine D2 de gp130 ont ainsi été mises en évidence dans 60% des adénomes inflammatoires. Ces mutations permettent l'activation de STAT3 sans nécessiter la liaison classique avec l'IL6. Les 40% autres adénomes inflammatoires présentent également une activation similaire de STAT 3 en l'absence de surexpression de l'IL6 ce qui suggère un dérèglement du même type mais le mécanisme moléculaire d'activation reste à identifier.

Les adénomes inflammatoires ont des particularités cliniques qui peuvent faire évoquer le diagnostic : il a été retrouvé dans 45% des cas un syndrome métabolique (BMI > 25) et une stéatose touchant le foie non tumoral (alors que ceci n'est pas noté dans les autres types d'adénome) et dans 22% une consommation excessive d'alcool, suggérant que ces facteurs jouent un rôle dans la genèse de ces lésions. Un syndrome inflammatoire général peut également être mis en évidence et disparaître après exérèse chirurgicale de la lésion. Le risque de cancérisation est surtout important en cas de mutation associée de la β -caténine et le risque hémorragique est important du fait de la dilatation sinusoidale et des remaniements péliotiques amenant à en proposer l'exérèse lorsque la taille est importante.

Les adénomes pour lesquels aucun marqueur moléculaire n'a jusqu'à présent été individualisé représentent environ 10-20% des adénomes.

Prise en charge des lésions bénignes hépatocytaires

L'hyperplasie nodulaire focale ne se complique pas et ne justifie d'aucune mesure particulière.

Il n'y a aucun risque hémorragique ou de cancérisation. De plus, les lésions n'ont pas tendance à augmenter de taille (18). En effet, on peut penser que cette taille est définie par le territoire artériel concerné et que la lésion occupe d'emblée ce territoire en totalité. La surveillance en est donc inutile, d'autant plus que cette surveillance est source d'anxiété pour les patients.

Le rôle des contraceptifs oraux a été débattu du fait de la prédominance féminine de la lésion. Cependant, il n'y a aucune raison de contre indiquer l'utilisation des contraceptifs oraux ou de déconseiller les grossesses car il n'y a pas de lien entre la prise de contraceptifs et la taille ou l'évolution des lésions (18).

L'attitude vis à vis des lésions hépatocytaires non identifiées est plus difficile à définir

Plusieurs séries récentes d'adénomes pris en charge en milieu chirurgical, permettent d'établir un lien entre la taille de la lésion et la survenue de complications (19, 20). Dans ces séries, le risque hémorragique est estimé à 20-25% et la fréquence de cancérisation à 5%. Il faut insister sur le fait qu'il s'agit de malades pour lesquels une indication opératoire a été retenue et que la fréquence réelle des complications des adénomes, probablement très faible, reste inconnue. Dans ces séries chirurgicales, aucune hémorragie et aucune dégénérescence n'a été individualisée lorsque la lésion était de taille inférieure à 5 cm. De plus, il faut insister sur le fait que lorsqu'une lésion atypique fait

l'objet d'une résection chirurgicale, le diagnostic final est très souvent celui d'HNF du fait de la grande fréquence de cette lésion.

En pratique, il apparaît raisonnable de poser l'indication de la chirurgie après avoir pris en compte plusieurs paramètres : (1) le nombre des lésions et l'étendue de l'exérèse nécessaire ; (2) la présence de facteurs associés à un risque élevé de cancer : il faut réséquer les lésions survenant chez un homme, présentant une mutation de la β -caténine, ou de grande taille (la meilleure limite de taille entre 3 et 5 cm reste à définir); (3) il faut être vigilant en cas de syndrome métabolique du fait de la fréquence des carcinomes hépatocellulaires survenant sur foie non cirrhotique dans ce contexte. A l'opposé, l'identification d'un adénome ayant toutes les caractéristiques d'un adénome HNF1 α muté pourrait autoriser une simple surveillance lorsque la taille de la lésion est inférieure à 5 cm en réservant la chirurgie aux formes évolutives ou symptomatiques.

En conclusion, la prise en charge des lésions hépatocytaires bénignes doit ainsi faire appel à des compétences spécialisées multiples. De grands progrès ont été faits dans les dernières années grâce aux apports de la biologie moléculaire et , à l'évidence, des progrès restent à faire pour mieux comprendre les mécanismes de dégénérescence, ce qui devrait permettre à l'avenir d'améliorer la prise en charge des malades.

REFERENCES

1. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AASLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
2. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 2006;58:236-245.
3. Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704-707.
4. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-177.
5. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, Fagniez PL, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995;22:1674-1681.
6. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48:808-818.
7. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, Laurent C, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: The bordeaux experience. *Hepatology* 2009.
8. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-859.
9. Bioulac-Sage P, Lepreux S, Laurent C, Balabaud C. Adénome ou hyperplasie nodulaire focale du foie ? Un diagnostic anatomopathologique pas toujours facile. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:866-868.
10. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, Ferrell L, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 2007;46:521-527.
11. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-748.
12. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-524.
13. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, Belghiti J, et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003;124:651-659.
14. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48:163-170.
15. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc JF, Blanche H, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005;128:1211-1218.

16. Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, Belghiti J, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323-1329.
17. Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, Izard T, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009;457:200-204.
18. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000;118:560-564.
19. Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, Geller DA, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2795-2803.
20. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, Martin RC, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:640-648.

FIGURES

Figure 1 : Echographie

Lésion sous capsulaire du segment VII, discrètement hypoéchogène et hétérogène, mesurant 35 mm de diamètre (Figure 1A). Elle apparaît vascularisée au temps artériel en échographie-doppler couleur (Figure 1B)

(Figure 1A)



(Figure 1B)

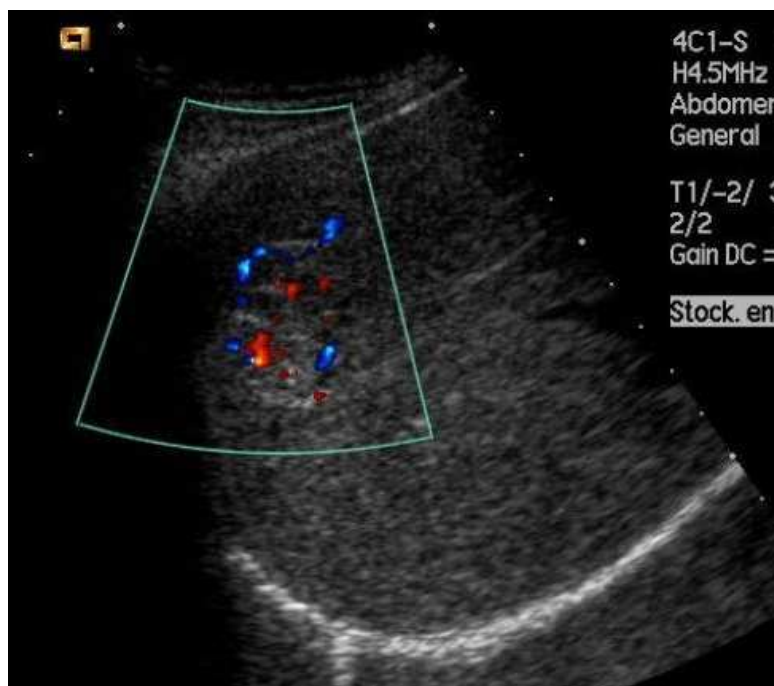


Figure 2 : Tomodensitométrie

Figure 2A: Aspect avant injection d'iode mettant en évidence une lésion très discrètement hypodense, à la limite de la visibilité (Figure 2A) prenant le contraste de façon diffuse dès le temps artériel (Figure 2B)

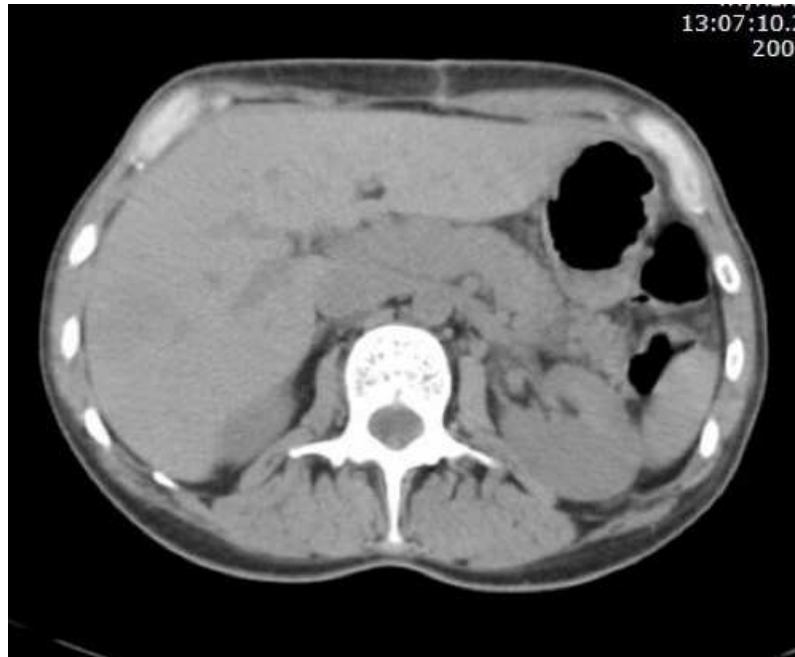


Figure 2A

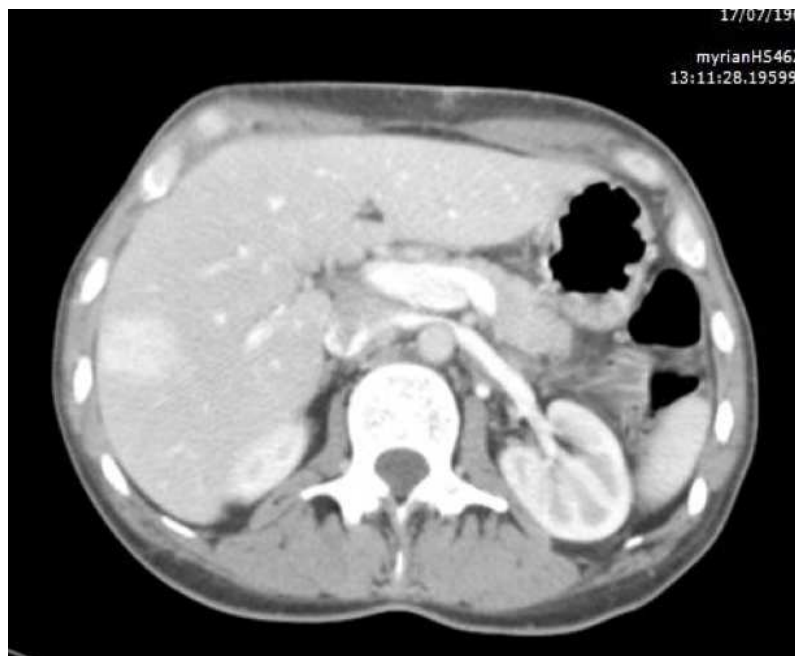


Figure 2B

Table 1 : Classification moléculaire des adénomes

Mutation	Inactivation HNF1 α	Activation β-caténine	Mutation gp130/IL6R	Inconnu
Prévalence	35-45%	15-19%	30-35%	10-20%
Signe clinique			Sd inflammatoire général	
Facteurs favorisants			Sd métabolique Consommation excessive d'alcool	
Radiologie	Stéatose	Hétérogène	Hétérogène	
Anatomopathologie	Stéatose diffuse	Anomalies cytologiques Formation pseudo glandulaires	Infiltrat inflammatoire Vaisseaux dystrophiques Télangiectasies	
Risque de cancérisation	Faible ⁽¹⁾	Elevé	Présent ⁽²⁾	
Risque hémorragique	Faible	Elevé	Elevé	

(1) Les adénomes présentant des mutations HNF1 α n'ont pas de mutation de la β -caténine

(2) Les adénomes inflammatoires ont une mutation de la β -caténine dans 20% des cas.