

Recommandations de pratique clinique de l'EASL sur la prise en charge des tumeurs bénignes du foie[☆]

European Association for the Study of the Liver (EASL)*

Introduction

Les tumeurs bénignes du foie sont un groupe hétérogène de lésions avec différentes origines cellulaires, tel que défini par un groupe international d'experts parrainé par le World Congress of Gastroenterology en 1994 [1]. Ces lésions sont fréquemment découvertes de façon fortuite en raison de l'utilisation généralisée des examens d'imagerie et ont souvent une évolution bénigne. Certaines de ces lésions ont un grand intérêt clinique et le but de ces recommandations est d'apporter une aide pertinente pour le diagnostic et la prise en charge des tumeurs bénignes les plus fréquentes. Celles-ci comprennent les hémangiomes, les hyperplasies nodulaires focales (HNF) et les adénomes hépatocellulaires (AH).

Les niveaux de preuve et de recommandations de bonne pratique ont été établis en utilisant le système GRADE (*Grading of the Recommendations Assessment Development and Evaluation*) [2]. Le niveau des recommandations reflète la qualité de la preuve scientifique sous-jacente. Le système GRADE classe les recommandations en 2 niveaux : fort (1) ou faible (2) (Tableau 1). Ainsi, les recommandations de pratique clinique considèrent la qualité de la preuve : plus la qualité de la preuve est élevée, plus une recommandation est de niveau élevé ; plus les valeurs et les données sont variables ou pire, incertaines, plus une recommandation est de niveau faible.

Conduite à tenir devant un « nodule hépatique »

Les nodules hépatiques sont souvent découverts initialement à l'échographie abdominale (US, ultrasound scan). Une échographie (US) peut être réalisée pour explorer un symptôme comme une douleur abdominale ou une perte de poids, un signe clinique comme une hépatomégalie, un résultat biologique anormal comme des anomalies des tests de la fonction hépatique ou encore une autre maladie (par exemple, une infection des voies urinaires). L'histoire actuelle du patient doit aider à comprendre la plainte actuelle et les antécédents médicaux doivent préciser l'existence ou pas de tout facteur de risque associé au développement de lésions hépatiques chez le patient. Celles-ci peuvent comprendre un antécédent de cancer ou des symptômes généraux (anorexie, perte de poids, asthénie) voire une fièvre qui peuvent

orienter vers une tumeur maligne ou une infection. La notion d'un voyage à l'étranger ou d'une diarrhée peut être importante en cas de suspicion d'un abcès amibien. Une enquête approfondie devra rechercher des symptômes ou des signes en faveur d'une tumeur maligne primitive comme des troubles du transit, un nodule du sein ou une lésion cutanée. Un interrogatoire précis sur les traitements du patient est toujours important mais, dans le contexte de la découverte d'un « nodule hépatique » il devra être spécifiquement orienté vers l'utilisation de contraceptifs oraux (CO). De plus, l'interrogatoire détaillé du patient devra identifier tous les facteurs de risque de maladie chronique du foie ou de cancer. Ceux-ci comprennent un antécédent d'hépatite virale ou de cirrhose, un antécédent de transfusion ou de tatouage, une utilisation de drogues par voie injectable, une histoire familiale d'hépatopathie ou de tumeur hépatique, une consommation excessive d'alcool, un tabagisme, des stigmates du syndrome métabolique (obésité, diabète de type 2, hypertension, maladie cardiovasculaire) et un historique complet des traitements qui peut permettre d'identifier l'utilisation de méthotrexate, tamoxifène ou d'androgènes.

Après avoir effectué un examen clinique et réalisé les premières investigations qui doivent avoir comme objectif d'exclure une maladie chronique du foie sous-jacente, une imagerie avec injection de produit de contraste (CE) est indiquée pour caractériser la tumeur, avec différentes options comme l'échographie de contraste (CEUS), la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). En cas de suspicion de cancer, la tomодensitométrie (TDM), largement disponible, pourrait apporter une évaluation rapide. Le recours à l'IRM peut prendre plus de temps et induit plus d'anxiété chez les patients souffrant de claustrophobie mais, à la différence du TDM, cet examen ne produit pas de radiations ionisantes. Sur la base du contenu en eau et des propriétés magnétiques, l'IRM permet une évaluation plus détaillée des tissus. Aussi, l'IRM est à privilégier en première intention quand une lésion bénigne est suspectée, surtout chez un sujet jeune. Quand l'histoire clinique, l'examen physique et les données biologiques sont sans particularité, l'imagerie est souvent suffisante pour établir le diagnostic de tumeur hépatique bénigne et définir la prise en charge. Cependant, il est important de ne pas méconnaître une tumeur maligne. En cas de doute, une biopsie ou une résection peuvent être indiquées. Néanmoins, ce sont des procédures invasives associées à un risque iatrogène qui doivent être validées uniquement au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifiques.

Reçu le 5 avril 2016 ; accepté le 5 avril 2016

☆ Groupe de recommandations de pratique clinique : Massimo Colombo (Président), Alejandro Forner, Jan Ijzermans, Valérie Paradis, Helen Reeves, Valérie Vilgrain, Jessica Zucman-Rossi.

* Auteur correspondant. Adresse: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel. : +41 (0) 22 807 03 60 ; fax : +41 (0) 22 328 07 24. Adresse e-mail: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The French version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Recommandations de pratique clinique

Équipe de la réunion de concertation multidisciplinaire des tumeurs bénignes du foie

L'équipe doit avoir une expertise dans la prise en charge des tumeurs hépatiques bénignes et doit être composée d'un hépatologue, d'un chirurgien hépatique et biliaire, de radiologues d'imagerie diagnostique et de radiologues interventionnels et d'un médecin anatomo-pathologique. Chaque membre de l'équipe doit avoir bénéficié d'une formation spécifique et doit avoir une expertise et une expérience importantes dans la prise en charge des tumeurs bénignes du foie. L'équipe doit disposer des compétences nécessaires non seulement pour prendre en charge de façon appropriée ces patients mais aussi pour gérer les complications rares mais reconnues des gestes diagnostiques ou thérapeutiques.

Pour chacune des lésions bénignes du foie les plus fréquentes, ces directives présenteront un résumé des données épidémiologiques et histologiques, de la progression naturelle et de la physiopathologie, des caractéristiques radiologiques et des critères diagnostiques ainsi que les recommandations pour la prise en charge.

Hémangiomes hépatiques

Épidémiologie

Les hémangiomes hépatiques sont les tumeurs primitives du foie les plus fréquentes. Les hémangiomes sont présents dans 0,4 %-20 % de la population générale et sont généralement découvertes de façon fortuite au cours d'un bilan de douleurs abdominales non spécifiques [3-5]. La prévalence des hémangiomes est généralement estimée à environ 5 % dans les séries d'imagerie [6], mais un pourcentage aussi élevé que 20 % a été rapporté dans les séries autopsiques [4,7]. L'hémangiome peut être diagnostiqué à tous les âges mais est plus fréquemment observé chez les femmes entre 30-50 ans. Les ratios femme/homme sont variables, allant de 1,2:1 pour le ratio le plus bas à

6:1 pour le ratio le plus élevé [7]. Les hémangiomes hépatiques sont souvent de petite taille (< 4 cm) et uniques, bien qu'ils puissent atteindre une taille de 20 cm de diamètre. Même quand ces lésions sont de très grande taille, la plupart des patients sont asymptomatiques [4,7].

Physiopathologie, histoire naturelle et histologie

Les hémangiomes hépatiques appartiennent au groupe de lésions non épithéliales. Ces lésions sont très fréquemment observées dans les pièces chirurgicales réséquées pour d'autres raisons.

Les hémangiomes mesurant 10 cm ou plus, dénommés « hémangiomes géants » peuvent être symptomatiques, incluant une douleur et des stigmates du syndrome de Kasabach-Merritt (SKM) caractérisé par une réaction inflammatoire et une coagulopathie. La pathogenèse de l'hémangiome n'est pas bien comprise, possiblement un trouble congénital avec une éventuelle dépendance hormonale [8,9]. Le SKM se réfère à toute lésion vasculaire associée à une thrombocytopénie, à une coagulopathie de consommation et à un purpura. Bien que le SKM puisse compliquer tout hémangiome, comme cela a été classiquement décrit, les données épidémiologiques suggèrent qu'il est plus souvent associé aux hémangiomes de grande taille (> 5 cm) [10,11]. En particulier, les deux entités spécifiques, hémangio-endothéliomes kaposiformes et les angiomes en touffes, sont fortement associées à ce syndrome [11]. Le SKM est lié à la séquestration des plaquettes, l'activation et la consommation au sein de la structure vasculaire anormale avec une interrelation entre les plaquettes et les cellules endothéliales à l'origine de la physiopathologie de ce syndrome. Au cours de ces lésions vasculaires se produisent des brèches dans l'intégrité endothéliale, conduisant à l'exposition à des facteurs tissulaires et au collagène du tissu sous-endothélial et aboutissant à l'agrégation plaquettaire et à l'activation de la cascade de coagulation [10,11].

L'examen macroscopique des hémangiomes démontre des lésions planes de couleur rouge-bleu, bien délimitées, qui peuvent partiellement se collaber à la section. Les tailles varient de < 3 cm (« hémangiomes capillaires ») à plus de 10 cm (« hémangiomes caverneux ou géants »). Des contours irréguliers et la présence de multiples vaisseaux hémangiomes-like dans le parenchyme hépatique adjacent à la tumeur vasculaire ont également été rapportés dans les hémangiomes caverneux [12]. Un certain degré de fibrose, des calcifications et des thromboses peuvent être observés, le plus souvent dans les lésions de grande taille. Au niveau microscopique, les hémangiomes sont faits de structures vasculaires caverneuses bordés par un endothélium plat sur lequel sont disposés des septa fibreux d'épaisseur variable. Les petits hémangiomes peuvent devenir entièrement fibreux, apparaissant comme un nodule fibreux solitaire, et sont identifiés comme un hémangiome hépatique scléreux. Ils peuvent être parfois diagnostiqués à tort comme une tumeur maligne fibreuse [13].

Diagnostic et imagerie de l'hémangiome

L'aspect classique de l'hémangiome à l'échographie (US) est celui d'une masse hyperéchogène homogène mesurant moins de 3 cm de diamètre avec un renforcement acoustique et des contours nets. Les imageries avec injection de produit de contraste (CEUS, TDM ou IRM) (Fig. 1) sont nécessaires quand l'échographie est atypique. Ils montrent un rehaussement périphérique et « en

Tableau 1. Niveau de preuve et grade des recommandations (adapté du système GRADE)

Niveau de preuve	
I	Études contrôlées, randomisées
II-1	Études contrôlées sans randomisation
II-2	Études analytiques de cohorte ou cas-témoins
II-3	Études de plusieurs séries chronologiques, expériences importantes non contrôlées
III	Opinions des experts, épidémiologie descriptive
Grade de recommandation	
1	Recommandation forte : les facteurs influençant la force de la recommandation incluaient la qualité de la preuve, les résultats présumés importants pour le patient et le coût
2	Recommandations plus faibles : en présence d'une variabilité dans les choix et données ou d'une incertitude, une recommandation faible est retenue. Recommandations plus incertaines : en présence d'un coût ou consommation de ressources plus élevés.

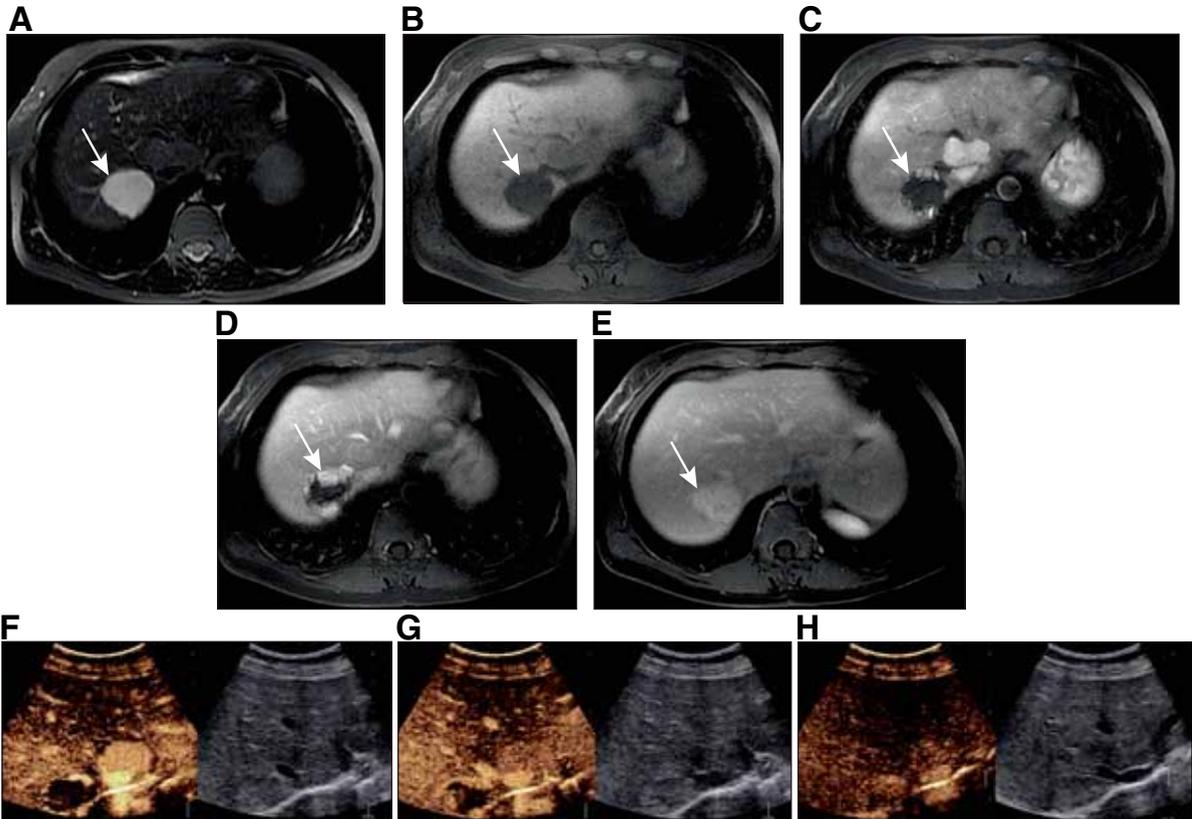


Fig.1 Un hémangiome typique adjacent à une HNF à l'IRM et à l'échographie de contraste. CEUS (A et B) la lésion (hémangiome au niveau de la flèche blanche) est fortement hyperintense en T2 et hypointense en T1. (C-E) Sur les images après injection de produit de contraste, la lésion montre un rehaussement périphérique et discontinu suivi d'un remplissage complet à la phase tardive. (F-H) Le même rehaussement est observé à l'échographie de contraste (CEUS). Il faut remarquer que l'hémangiome est adjacent à une HNF qui ne contient pas d'élément central.

mottes » de la lésion suivi d'un rehaussement central aux phases tardives [14]. L'IRM est l'imagerie de référence des hémangiomes hépatiques et montre aussi des caractéristiques typiques sur l'imagerie avant injection de produit de contraste (hypo-intense sur les séquences pondérées en T1 et très hyperintense sur les séquences pondérées en T2) [15-17]. Sur les séquences IRM pondérées en diffusion, où la valeur de b reflète la durée et le niveau des gradients utilisés pour générer les images pondérées en diffusion, le signal d'un hémangiome diminue avec l'augmentation des valeurs de b. Par conséquent, la valeur du coefficient de diffusion apparent (ADC) est élevée. Les hémangiomes, surtout ceux à flux rapide, peuvent présenter des caractéristiques atypiques lorsqu'on utilise l'acide gadoxétique (un agent de contraste hépatobiliaire en IRM) – avec une intensité faible du signal par rapport au parenchyme hépatique normal adjacent pendant la phase d'équilibre (à 3 min de l'injection). Ce pseudolavage peut mimer les tumeurs hépatiques hypervasculaires. Cependant, les hémangiomes peuvent être identifiés par une très forte intensité de signal sur les séquences pondérées en T2 et un rehaussement à la phase artérielle de l'imagerie [18].

Les deux atypies d'imagerie les plus fréquemment observées correspondent aux hémangiomes à remplissage rapide et aux hémangiomes géants. Les deux types d'hémangiomes sont

facilement identifiés à l'IRM [19-21]. Le diagnostic de l'hémangiome à remplissage rapide est posé sur la base d'une très forte hyperintensité sur les images en séquences pondérées en T2, d'un rehaussement concomitant à celui des structures vasculaires artérielles et d'un rehaussement qui persiste à la phase tardive. Il peut exister au sein des hémangiomes géants une hétérogénéité centrale liée à la thrombose ou à la fibrose. La thrombose aiguë peut être diagnostiquée quand l'hémangiome apparaît hypodense au TDM sans injection et hyperintense en séquences pondérées T1 à l'IRM. La partie périphérique des hémangiomes de grande taille montre habituellement des caractéristiques classiques (forte hyperintensité en T2 et rehaussement « en mottes »). Les autres hémangiomes atypiques sont très rares et incluent ceux qui ont un remplissage très lent et les hémangiomes calcifiés ou hyalinisés (également appelés des hémangiomes scléreux). De façon occasionnelle, les hémangiomes sont kystiques, pédiculés, présentent un niveau liquide ou sont associés à une rétraction capsulaire. Dans ces situations très rares, l'imagerie, y compris l'IRM, est moins fiable. La sensibilité et la spécificité de l'IRM sont les plus élevées dans le diagnostic des hémangiomes hépatiques avec des valeurs de plus de 90 % [16]. Les aspects de rehaussement des hémangiomes hépatiques en utilisant l'acide gadoxétique peuvent créer des pièges diagnostiques en imagerie [22].

Recommandations de pratique clinique

Quand le diagnostic ne peut pas être posé par l'imagerie, une biopsie par voie percutanée peut être nécessaire. Sous la condition qu'une zone de parenchyme hépatique normal soit interposée entre la capsule du foie et la bordure de l'hémangiome, la biopsie à l'aiguille n'est pas contre-indiquée et permet ainsi un diagnostic avec une précision globale de 96 % [23].

Prise en charge

Les hémangiomes sont découverts de façon fortuite et sont le plus souvent asymptomatiques ; ils peuvent changer de taille à long terme [24]. Il n'y a pas de relation entre la taille des hémangiomes et la survenue des complications ni de relation entre les symptômes et les caractéristiques des hémangiomes. Qu'il s'agisse de patients ayant des lésions de grande taille ou des lésions entraînant des symptômes minimes, le bénéfice de la chirurgie est discutable [25,26]. Il n'y a pas d'étude randomisée disponible démontrant une supériorité de la résection sur le traitement conservateur [26]. Pour la majorité de patients, une approche conservatrice est appropriée. La grossesse et l'utilisation de contraceptifs oraux COs ne sont pas contre-indiquées en présence d'un hémangiome stable asymptomatique. Quelques cas de survenue d'un SKM pendant la grossesse ont été décrits chez des femmes présentant des hémangiomes hépatiques de plus de 5 cm [27].

Les hémangiomes géants ou symptomatiques ne sont pas fréquents et doivent être discutés en RCP des tumeurs bénignes du foie. Là encore, la résection chirurgicale est rarement indiquée [28] sauf en présence d'un SKM [10,11]. Une embolisation artérielle peut être proposée dans la prise en charge du SKM [10,29,30], tout comme un traitement médical par des corticostéroïdes ou par la vincristine [10,11,31]. La transplantation hépatique n'est que rarement indiquée, essentiellement en cas de tumeurs compliquées de grande taille ou très étendues et non résécables [32,33].

Hémangiome hépatique

- Chez les patients ayant un foie normal ou sain, une lésion hyperéchogène est probablement un hémangiome hépatique. Avec des caractéristiques radiologiques typiques (hyperéchogène homogène, bien limité, renforcement postérieur et absence de signe du halo) pour une lésion de moins de 3 cm, l'échographie est suffisante pour établir le diagnostic (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**)
- Chez les patients suivis en oncologie ou chez ceux présentant une maladie hépatique sous-jacente, l'imagerie avec injection de produit de contraste (CEUS, TDM ou IRM) est nécessaire (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**).
- Le diagnostic par l'imagerie avec injection de produit de contraste est établi sur la base d'un profil vasculaire typique caractérisé par un rehaussement périphérique et en mottes à la phase artérielle suivi d'un rehaussement central à la phase tardive. L'IRM fournit des informations supplémentaires sous la forme d'un signal au niveau de la lésion sur les séquences pondérées en T1 et en T2 et des séquences de diffusion (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**).

- Compte tenu de son évolution bénigne, le suivi en imagerie n'est pas indiqué en cas d'hémangiome typique (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**).
- La grossesse et les contraceptifs oraux ne sont pas contre-indiqués (**niveau de preuve III, grade de recommandation 2**).
- Une prise en charge conservatrice est indiquée pour les cas typiques (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**).
- En présence d'un syndrome de Kasabach-Merritt, de lésions augmentant de taille ou de lésions symptomatiques par compression – se référer à une RCP des tumeurs bénignes du foie (**niveau de preuve III, grade de recommandation 1**)

Hyperplasie nodulaire focale

Épidémiologie

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est la deuxième lésion bénigne du foie par ordre de fréquence. Dans les séries autopsiques, la prévalence de cette lésion est estimée à 0,4 %-3 % bien qu'elle se réduise à 0,03 % en tenant compte de la prévalence cliniquement pertinente [34,35]. Il y a une très large prédominance chez les femmes (jusqu'à 90 %) avec un âge moyen à la présentation entre 35 et 50 ans. Dans la plupart des cas, l'HNF est une lésion solitaire avec une taille inférieure à 5 cm mais les tumeurs peuvent être plus grandes. Cette tumeur bénigne du foie est multiple dans 20 % à 30 % des cas et est associée à un hémangiome hépatique dans 20 % des cas [36,38]. L'association d'une HNF avec un adénome hépatocellulaire (AH) est moins fréquente [39] (alors qu'inversement, l'HNF est relativement fréquente chez les patients ayant des adénomes prouvés). L'HNF, considérée comme une réponse cellulaire proliférative à une artère dystrophique aberrante [40], peut être associée avec d'autres pathologies caractérisées par des lésions artérielles telles que la télangiectasie hémorragique héréditaire [41] ou les tumeurs solides précédemment traitées chez les enfants [42]. La grossesse et les contraceptifs oraux (COs) n'ont pas été démontrés comme pouvant jouer un rôle dans le développement ou la progression de l'HNF [43-45].

Physiopathologie, histoire naturelle et histologie

L'HNF est une prolifération hépatocellulaire polyclonale considérée comme une réaction hyperplasique secondaire à une malformation artérielle. Cette théorie est fortement confortée dans l'HNF par l'absence de mutations somatiques décrites dans la cancérogenèse hépatique et par la dérégulation de plusieurs gènes impliqués dans le remodelage vasculaire tels que les angiopoïétines (ANG) [46]. Comparée à d'autres troubles néoplasiques, la taille de l'HNF est stable dans le temps dans la grande majorité des cas. Les séries de cas d'HNF montrant que les lésions restent stables dans la grande majorité des cas soulignent aussi le caractère asymptomatique des lésions dans la plupart des cas et l'extrême rareté des complications [44,47]. Une augmentation

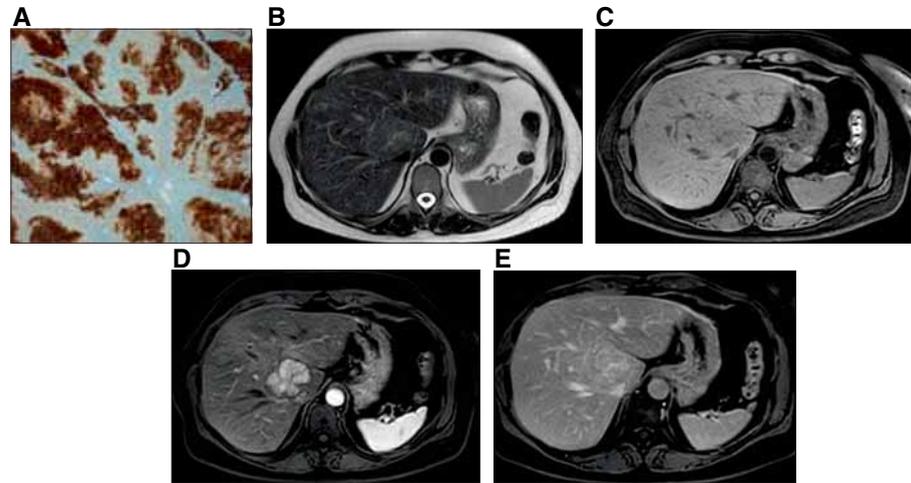


Fig.2. Un exemple typique d'HNF. (A) Immuno-marquage de l'expression de la glutamine synthétase avec un aspect en « carte de géographie » dans les hépatocytes de la lésion. Les zones hépatocellulaires positives sont généralement situées autour des veines hépatiques. (B et C) Sur l'IRM, la lésion est à peine visible sur les séquences en T2 et en T1 (D et E). Sur les séquences après injection de produit de contraste, il existe un rehaussement intense et homogène au temps artériel et un aspect iso-intense au foie au temps portal. L'élément central est hyperintense en T2 et se rehausse au temps tardif en utilisant des agents de contraste extracellulaire.

lente de la taille n'est pas préoccupante si le diagnostic d'HNF est formel. L'HNF est typiquement une masse unique, bien circonscrite, non encapsulée, avec une cicatrice centrale fibreuse, qui contient des vaisseaux artériels dystrophiques. Sur le plan histologique, l'HNF est composée d'hépatocytes d'apparence bénigne disposés en nodules qui sont habituellement partiellement délimités par des travées fibreuses naissant de la cicatrice centrale. Il peut être observé dans les travées fibreuses divers degrés de prolifération ductulaire et de cellules inflammatoires. En dehors de la forme typique, plusieurs formes atypiques d'HNF ont également été rapportées. L'HNF sans cicatrice centrale est la plus fréquente d'entre elles, la cicatrice centrale étant absente dans la plupart des lésions de moins de 3 cm. L'HNF avec stéatose significative est également une entité reconnue [48]. L'analyse moléculaire a montré une régulation positive des gènes de la matrice extracellulaire associés à une activation de la voie de signalisation du TGF- β (*transforming growth factor beta*) et à une surexpression des gènes cibles de la voie Wnt/ β -caténine, incluant GLUL, codant la glutamine synthétase [49]. Une telle activation de la voie β -caténine sans mutations activatrices de β -caténine entraîne un aspect typique « en carte de géographie » de la surexpression de la glutamine synthétase (GS) en périphérie des nodules près des vaisseaux [50]. Cet aspect « en carte de géographie » de l'expression de la GS est spécifique de l'HNF (Fig. 2A) et le marquage immuno-histochimique de la GS est couramment utilisé comme aide au diagnostic histologique dans les cas difficiles [51].

Les HNF multiples peuvent être observées dans un contexte clinique spécifique, en particulier chez les patients présentant des maladies vasculaires du foie sous-jacentes comme le syndrome de Budd-Chiari, la veinopathie portale oblitérante et des

atteintes congénitales incluant la télangiectasie hémorragique héréditaire et l'agénésie de la veine porte [52].

Imagerie et diagnostic

Les caractéristiques de l'HNF en imagerie (Fig. 2B-E) ressemblent étroitement aux caractéristiques histologiques. À l'échographie, l'HNF est habituellement discrètement hypo-ou iso-échogène et très rarement hyperéchogène. Parfois, la lésion est seulement mise en évidence par la visualisation d'une pseudo-capsule qui résulte de la compression du tissu hépatique et des vaisseaux adjacents. Typiquement, en doppler couleur, les artères centrales présentent un aspect en rayon de roue. Quelle que soit la modalité d'imagerie, l'HNF associe généralement plusieurs critères radiologiques : i) homogénéité de la lésion sauf la cicatrice centrale, ii) lésion légèrement différente du foie adjacent à l'échographie, au TDM ou à l'IRM avant injection de produit de contraste [53,54], iii) rehaussement intense et homogène à la phase artérielle de l'échographie de contraste CEUS, du TDM ou de l'IRM avec un apport vasculaire central et qui s'homogénéise avec le foie adjacent au temps portal et tardif [36,55,56], iv) une cicatrice centrale mieux visible sur l'IRM (hypo-intense sur les séquences pondérées en T1 avant injection du produit de contraste, fortement hyperintense sur les séquences pondérées en T2 et devenant hyperintense sur la phase tardive en utilisant des produits de contraste extracellulaires en raison de l'accumulation du produit de contraste dans le tissu fibreux [57,58] et v) l'absence de capsule avec des contours souvent lobulés. Le diagnostic d'HNF est posé sur la base de la combinaison de ces critères radiologiques mais aucun d'entre eux n'est complètement

Recommandations de pratique clinique

spécifique. Sur les séquences de diffusion en IRM, l'HNF peut apparaître hyperintense aux valeurs b élevées correspondant à une restriction modérée de la diffusion. Néanmoins, les valeurs de l'ADC sont habituellement proches de celles du foie [59].

L'IRM a une sensibilité plus élevée que celle de l'échographie et du TDM et a une spécificité de presque 100 % pour le diagnostic d'HNF. Cependant, la sensibilité de l'IRM est plus faible (70 %-80 %) en cas de lésions d'HNF de petite taille où la cicatrice centrale est souvent absente. Quand tous les critères ne sont pas réunis, l'association de l'échographie de contraste (ECUS) et de l'IRM apporte la précision diagnostique la plus élevée [60]. L'ECUS est plus précise que l'IRM en cas de lésion d'HNF inférieure à 3 cm tandis que l'inverse est vrai en cas de lésion d'HNF de plus grande taille [61,62].

Les produits de contraste hépatobiliaire peuvent être utilisés pour souligner l'origine hépatocellulaire des lésions. La plupart des HNFs sont iso ou hyperintenses sur la phase hépatobiliaire, certaines lésions présentant un rehaussement annulaire périphérique [63,64]. La sensibilité pour le diagnostic d'HNF en IRM s'est améliorée jusqu'à 90 % avec l'utilisation des agents de contraste hépatobiliaire. Sur la base de l'intensité de la lésion à la phase hépatobiliaire, la sensibilité et la spécificité pour différencier une HNF d'un AH avec du GD-BOPTA ou de l'acide gadoxétique en IRM varie entre 92 %-96,9 % et 91 %-100 % respectivement [63,65,66]. Une méta-analyse récente a confirmé la précision diagnostique élevée de la phase hépatobiliaire en IRM après injection d'acide gadoxétique dans le diagnostic de HNF vs AH : cependant, les auteurs ont souligné le fait que les études étaient peu nombreuses, hétérogènes et avec un risque élevé de biais [67].

Parmi les atypies observées dans l'HNF, une des plus fréquentes est l'HNF stéatosique qui peut mimer un AH. Une HNF stéatosique semble être plus souvent observée chez les patients présentant une stéatose hépatique. Le diagnostic de HNF stéatosique peut être posé en imagerie avec une très haute spécificité dans la mesure où tous les critères radiologiques typiques sont observés dans la lésion [48]. Les autres caractéristiques atypiques incluent une forte hyperintensité dans les séquences pondérées en T2, une pseudo-capsule qui peut mimer une vraie capsule et un lavage. En cas de critères atypiques à l'imagerie, une biopsie hépatique est indiquée.

Prise en charge

Il n'y a pas de preuve suffisante pour appuyer ou réfuter une chirurgie électorale pour une HNF [68], mais, en l'absence de symptômes et au regard de la rareté des complications, une approche conservatrice est recommandée. Il y a une faible corrélation entre la présence d'une HNF et les symptômes et, même en cas de présence de symptômes, le traitement est rarement indiqué. Le traitement est discuté de façon très exceptionnelle (par exemple, une HNF étendue, pédiculée, exophytique) et la résection chirurgicale est le traitement de choix. Les traitements non chirurgicaux doivent être réservés aux patients ne pouvant bénéficier d'une résection [69-73].

À partir du moment où le diagnostic est formel et que le patient est asymptomatique, la surveillance par imagerie n'est pas nécessaire et les patients ne justifient d'aucun suivi ultérieur (voir Fig. 3) Il n'est pas justifié d'interrompre les CO et le suivi pendant une grossesse n'est pas nécessaire. Si le diagnostic d'HNF n'est pas formellement établi à l'imagerie ou que le patient est symptomatique (en rapport avec une douleur ou une compression), le patient doit être adressé à une équipe multidisciplinaire (MDT) experte dans les tumeurs bénignes du foie.

Hyperplasie nodulaire focale

- L'ECUS, la TDM ou l'IRM CEUS permettent de poser le diagnostic d'une HNF avec près de 100 % de spécificité quand les critères radiologiques typiques sont combinés entre eux (**niveau de preuve II-2, grade recommandation 1**)
- L'imagerie par IRM a la performance diagnostique globale la plus élevée. L'ECUS a la précision diagnostique la plus élevée en cas d'HNF inférieure à 3 cm (**niveau de preuve II-2, grade recommandation 1**)
- Le suivi n'est pas nécessaire en cas de lésion typique d'HNF à moins d'une maladie vasculaire hépatique sous-jacente (**niveau de preuve III, grade recommandation 2**)
- Le traitement n'est pas recommandé (**niveau de preuve II-3, grade de recommandation 2**)
- Si l'imagerie est atypique ou si le patient est symptomatique, il faut référer le dossier à une MDT experte sur les tumeurs bénignes du foie (**niveau de preuve III, grade de recommandation 1**)

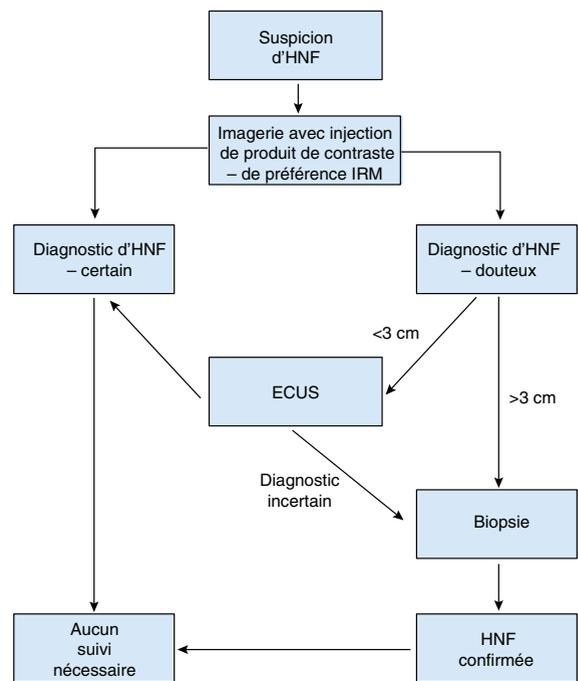


Fig. 3. Flow Chart de la prise en charge de l'HNF : les modalités d'imagerie peuvent inclure l'échographie (US), l'ECUS, le TDM et l'IRM avec injection. Pour les lésions de grande taille (> 3 cm), la sensibilité de l'imagerie par IRM est très bonne. Les différentes modalités d'imagerie peuvent être complémentaires et il est conseillé de faire une deuxième modalité d'imagerie comme l'ECUS en cas de lésions < 3 cm compte tenu d'une sensibilité et d'une certitude inférieures de l'imagerie pour des lésions de cette taille. Si le doute persiste après deux modalités d'imagerie différentes, les patients doivent être orientés vers un centre spécialisé où une biopsie percutanée ou une résection peuvent être discutées.

Adénome hépatocellulaire

Epidémiologie et étiologie

Les données d'incidence et de prévalence de l'AH ne sont pas bien établies bien que la prévalence rapportée se situe entre 0,001 % et 0,004 % [74,75]. L'AH est environ 10 fois moins fréquente que l'HNF [75,76] et est fréquemment diagnostiquée chez les femmes âgées de 35-40 ans avec un ratio femme/homme de 10:1. Plusieurs études ont confirmé le rôle potentiel des hormones sexuelles dans le développement de l'AH. Il a été rapporté une augmentation d'un facteur 30-40 de l'incidence de l'AH en cas d'utilisation prolongée de COs [9,77]. Le lien entre les COs et l'augmentation du risque de développer un AH chez les femmes a été renforcé par la démonstration d'un risque lié à la dose et par l'observation de régressions occasionnelles de tumeurs après arrêt du médicament contraceptif [78-80]. De façon remarquable, l'incidence de l'AH a augmenté chez les hommes [80] en relation à l'augmentation de l'utilisation de substances anabolisantes dans le cadre d'activités sportives [81,82] ou après l'utilisation de stéroïdes androgènes anabolisants par les culturistes [83]. Les AHs sont aussi associés à l'utilisation d'un traitement androgénique stéroïde pour l'anémie aplasique [84] ou l'hémoglobinurie paroxystique nocturne [85]. Il y a des cas sporadiques d'AH chez les patients présentant des taux élevés d'androgènes endogènes [86-88] ou avec un déséquilibre hormonal sexuel (par exemple, le syndrome des ovaires polykystiques, le syndrome de Klinefelter) [86,88]. La récente augmentation de la prévalence de l'AH est nettement associée à une augmentation de la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique [89-93]. Les associations plus rares ayant un impact sur la prise en charge incluent une adénomatose hépatique familiale associée à un diabète MODY3, une surcharge en fer liée à une à β -thalassémie ou une hémochromatose [94-97], un syndrome de McCune Albright [98] ainsi que les glycogénoses de type I, III et IV [99]. Dans les maladies de surcharge en glycogène, le risque de développer un AH est particulièrement élevé pendant toute la vie. Les tumeurs apparaissent fréquemment au cours de la deuxième ou la troisième décennie correspondant pour près de la moitié des cas à des adénomes classés comme inflammatoires (AH-I). Il n'a pas été observé d'AH avec inactivation du facteur nucléaire hépatocyttaire 1 α (HNF-1 α) (AH-H). Les directives cliniques recommandent la réalisation d'une échographie abdominale selon un rythme annuel jusqu'à 10 ans puis biennuel au-delà des 10 ans. Une réduction en taille et/ou en nombre a été observée après un contrôle métabolique optimal [100-103].

Physiopathologie, histoire naturelle et histologie

Les AHs englobent différents types de proliférations hépatocellulaires bénignes clonales, incluant plusieurs sous-groupes moléculaires. Ils sont associés à des caractéristiques morphologiques spécifiques et des risques importants de complications, principalement les hémorragies et la transformation maligne [104,105]. Les AHs sont généralement solitaires, parfois pédiculés et de tailles différentes. La taille varie de quelques millimètres à 30 cm. De volumineux vaisseaux sous-capsulaires sont généralement présents à l'examen macroscopique. Sur les coupes, la tumeur est bien délimitée, parfois encapsulée, d'aspect charnu variant de la couleur blanche à brune. L'AH peut présenter des zones hétérogènes de nécrose et/ou d'hémorragie. Sur un plan histologique, l'AH correspond à une prolifération d'hépatocytes bénins disposés selon une structure trabéculaire.

De fins vaisseaux sont habituellement observés dans l'ensemble de la tumeur.

À la différence des autres lésions bénignes du foie, les AHs exposent au risque de complications hémorragiques ou de transformation maligne [106,107]. Dans presque tous les cas de rupture spontanée ou d'hémorragie, la taille de la lésion est ≥ 5 cm [108], bien que les adénomes exophytiques – même plus petits – soient associés à un risque plus élevé [109]. La transformation maligne est relativement rare mais est plus fréquemment observée en cas d'AH avec mutations activatrices de la β -caténine [104,110] alors que la transformation maligne de l'AH avec mutation HNF-1 α est très rare [111,112]. La classification moléculaire de l'AH est détaillée ci-dessous. En pratique, l'évolution de l'AH chez les femmes est le plus souvent bénigne alors que l'incidence de transformation maligne est significativement plus élevée en cas de diagnostic d'AH posé chez les hommes [113], ce qui reflète au moins en partie les différences dans les sous-types moléculaires entre les hommes et les femmes [114].

Classification moléculaire de l'AH

Sur la base de l'analyse génomique, trois principaux sous-types moléculaires d'AH ont été clairement identifiés à ce jour avec un quatrième sous-type non encore caractérisé.

1. *Les adénomes hépatiques avec inactivation de HNF-1 α (AH-H) représentent 30 % à 40 % des AHs.*
Les AHs-H sont définis par l'inactivation de la protéine HNF-1 α , un facteur de transcription impliqué dans la différenciation des hépatocytes et dans le contrôle du métabolisme [104,115]. Pour les AH-H, les mutations de HNF-1 α sont le plus souvent somatiques alors que les mutations constitutionnelles (germinales) sont observées chez des patients ayant une adénomatose hépatique familiale ou un diabète de type MODY3 dans un contexte familial [115-117]. Sur un plan morphologique, les AHs-H sont caractérisés par une stéatose prédominante [104], généralement d'intensité marquée. Cependant, la stéatose peut être minime dans certains cas d'AHs-H et significative dans d'autres sous-groupes d'AHs, en particulier dans les adénomes hépatiques de type inflammatoire (AH-I). La principale caractéristique de l'AH-H est l'absence d'expression dans les hépatocytes tumoraux de gènes contrôlés par la protéine HNF-1 α parmi lesquels la protéine de liaison des acides gras *LFABP* (*liver fatty acid binding protein*) qui est, à l'inverse, fortement exprimée par les hépatocytes non tumoraux [104,118].
2. *Les adénomes inflammatoires (AH-I) représentent 40 % à 55 % des AHs*

Les AHs-I représentent un sous-groupe hétérogène des adénomes hépatiques au regard de la variété des mutations des gènes bien que toutes les mutations décrites conduisent à l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT [119]. En effet, les mutations de gp130 (*IL6ST*), *FRK*, *STAT3*, *GNAS* et *JAK1* ont été identifiées dans environ 65 %, 10 %, 5 %, 5 % et 2 % des AHs-I, respectivement [98,120-122]. La quasi-totalité de ces mutations sont mutuellement exclusives. Les AHs-I sont plus fréquemment observés chez les patients atteints d'une obésité et/ou un syndrome métabolique mais aussi en situation de consommation excessive d'alcool. Le syndrome inflammatoire, caractérisé par une augmentation de la protéine C-Réactive (CRP) et du fibrinogène, peut régresser après l'ablation de l'AH. Sur un plan morphologique, l'AH-I avait été initialement décrit comme « une HNF télangiectasique » puis requalifié « AH télangiectasique » ; les AHs-I sont

Recommandations de pratique clinique

caractérisées par la présence de petites artères groupées en clusters, entourées par une matrice extracellulaire et par un infiltrat inflammatoire et associés à des foyers de dilatation sinusoidale. En immuno-histochimie, il existe une expression augmentée dans les hépatocytes tumoraux de la protéine C-réactive (CRP) et de la protéine sérum amyloïde A (SAA), qui sont deux protéines de la phase aiguë de l'inflammation et induites par l'activation de STAT3. L'immuno-marquage de la CRP semble être plus sensible mais moins spécifique dans la mesure où les hépatocytes non tumoraux peuvent aussi être positifs au niveau du foie normal adjacent. Comme précédemment mentionné, il peut exister au niveau de l'AH-I un certain degré de stéatose et certaines caractéristiques de l'AH- β en relation avec la présence de mutations supplémentaires de la β -caténine.

3. Les adénomes hépatiques avec mutation du gène de la β -caténine (AH- β) représentent 10 % à 20 % des AHs.

Les AH- β sont définis par une activation de la β -caténine dans les tumeurs. Les mutations du gène de la β -caténine (*CTNNB1*) étaient initialement localisées dans des régions de « hot spots » au niveau de l'exon 3 et, plus récemment, au niveau des exons 7 et 8 [104,122,123]. Alors que les mutations β -caténine sont exclusives des mutations HNF-1 α , elles peuvent être aussi combinées avec une mutation activatrice de JAK/STAT définissant le sous-groupe des AHs-I ; et jusqu'à 50 % des AH- β sont aussi inflammatoires [119,120,122]. Les AH- β sont surreprésentés chez les hommes et ont un risque plus élevé de transformation maligne vers le carcinome hépatocellulaire (CHC). Sur un plan morphologique, les AHs- β sont caractérisés par la présence d'atypies cellulaires, de formations pseudo-glandulaires et d'une cholestase. Les hépatocytes tumoraux montrent un profil phénotypique spécifique incluant une positivité diffuse et très intense de la GS (une cible de β -caténine) ainsi qu'une expression nucléaire de β -caténine. Bien que ces deux marqueurs aient une très bonne spécificité pour les mutations de β -caténine, leur sensibilité est insuffisante, en particulier pour l'expression de β -caténine en tant que biomarqueur, dans la mesure où très peu de noyaux peuvent être positifs pour la β -caténine [104]. Plus récemment, l'analyse du séquençage de l'exome a identifié des mutations supplémentaires de la β -caténine au niveau des exons 7 et 8 dans les AHs qui avaient été précédemment classés dans les sous-groupes inflammatoires ou inclassés [122]. Ces mutations sont mutuellement exclusives des mutations HNF-1 α mais aussi des mutations de la β -caténine au niveau de l'exon 3. Ces AHs n'ont pas de présentation morphologique particulière ou présentent les caractéristiques des AHs-I quand ils sont associés à une activation JAK/STAT. Ils ne sont pas associés à une augmentation du risque de transformation maligne. En immuno-histochimie, les hépatocytes tumoraux présentent une positivité discrète et éparse sans aucun marquage nucléaire de la β -caténine.

4. Les AHs inclassés représentent 5 % à 10 % des AHs

Un petit sous-groupe des AHs ne présentent aucune particularité morphologique spécifique ou ne sont caractérisables par aucune des mutations des gènes précédemment décrites.

La classification moléculaire des AHs a considérablement contribué à la compréhension des mécanismes oncogéniques impliqués dans la tumorigenèse hépatique. En comparaison du risque lié la taille de l'AH (hémorragies et/ou développement d'un CHC) avec un cut-off cliniquement pertinent à 5 cm, le sous-typage moléculaire est aussi fortement associé au risque

de transformation maligne vers un CHC. Parmi les différents sous-groupes, les AHs- β présentent le risque le plus élevé de transformation maligne, incluant ceux avec un double phénotype inflammatoire et β -caténine. Dans la mesure où les AHs- β sont plus fréquents chez les hommes, cela pourrait en partie expliquer le risque élevé de transformation maligne rapporté chez les hommes. Les méthodes d'analyse moléculaire des AHs ne sont pas actuellement assez sensibles pour une application généralisée. Cependant, ces données moléculaires ont ouvert la voie à une standardisation de l'évaluation histologique de l'AH en incluant l'immuno-marquage avec un panel d'anticorps (LFABP, GS, β -caténine, SAA/CRP) qui permettent de préciser le sous-type de l'AH dans la majorité des cas. À l'heure actuelle, il n'est pas démontré que le risque hémorragique ou de transformation maligne attribué à l'activation de la β -caténine dans l'AH est indépendant des facteurs cliniques connus (sexe, taille, vitesse de modification). Par conséquent, il n'est pas justifié de recommander un sous-typage moléculaire ou histologique de l'AH en pratique clinique courante. Cela pourrait changer à l'avenir avec l'accumulation de preuves supplémentaires et avec l'amélioration des méthodes en termes de balance entre risque et sensibilité.

Imagerie et diagnostic

En imagerie, l'AH n'est pas une entité unique et les caractéristiques radiologiques reflètent les sous-types des tumeurs. Les caractéristiques histologiques les plus remarquables sont la présence d'une stéatose ou d'un composant tégangiectasique, la méthode d'imagerie doit être sensible au signal de la graisse et doit utiliser des agents de contraste pour rechercher des dilatations vasculaires. L'ECUS, la TDM ou l'IRM sont capables de détecter ces dilatations vasculaires. À l'ECUS, l'AH présente généralement un rehaussement homogène après injection du produit de contraste au temps artériel avec typiquement un remplissage centripète complet et rapide. À la phase portale précoce, l'AH est généralement isoéchogène ou, plus rarement, reste discrètement hyperéchogène. L'ECUS peut différencier l'AH de l'HNF par l'absence de l'aspect en rayon de roue de la zone centrale mais n'est pas suffisamment précise pour déterminer le sous-type d'un AH [124].

Les AHs avec inactivation de HNF-1 α sont caractérisés par la présence d'une stéatose marquée sur l'examen histologique. Elles apparaissent homogènes en IRM et ont un signal variable en séquences T2 : habituellement discrètement hyperintense sur les séquences sans suppression de graisse et iso- ou hypointense sur les séquences pondérées en T2 avec suppression de graisse. La caractéristique particulière est surtout une importante chute de signal diffuse et homogène sur les séquences pondérées en T1 avec déplacement chimique (*T1 shift chemical*) [125,126]. En général, ils sont modérément hypervasculaires et présentent souvent un lavage au temps portal et/ou tardif en utilisant des agents de contraste extracellulaire. Sur les séquences d'IRM en diffusion avec des valeurs de b élevées, ils sont iso ou modérément hyperintenses. En utilisant la chute de signal homogène et diffuse sur les séquences pondérées en T1 avec déplacement chimique (*T1 shift chemical*), la sensibilité de l'IRM varie de 87 % à 91 % et la spécificité varie de 89 % à 100 % pour le diagnostic de l'AH associé à une inactivation d'HNF-1 α [125,126]. Les deux références présentées ici ont inclus des séries d'adénomes hépatocellulaires avec seulement 50 et 44 cas, respectivement.

Les AHs inflammatoires sont caractérisés en IRM par leur caractère tégangiectasique. Ils présentent une forte hyperintensité

Tableau 2. Caractéristiques principales des AHs définies sur la base de leur sous-type moléculaire

Caractéristiques typiques				
Altérations génétiques	Histologie	IHC	Cliniques	IRM**
Mutations <i>HNF1-A</i> (30 %-40 %)	Stéatose extensive	LFABP – ve	Adénomateuse MODY3	Chute du signal diffus et homogène en séquences T1 en opposition de phase
Inflammatoire Gp130 (65 %), GNAS (5 %), STAT3 (5 %), FRK (10 %), JAK1 (2 %)	Infiltration inflammatoire Vaisseaux groupés en clusters Dilatation sinusoidale	LFABP + ve SAA (± CRP) + ve	Obésité Consommation d'alcool	Forte hyperintensité en T2 et rehaussement persistance au temps tardif en utilisant les agents de contraste extracellulaires en IRM
Mutations de la β-caténine au niveau de l'exon 3* (5 %-10 %)	Atypies cellulaires Formations pseudo-glandulaires Cholestase	LFABP + ve GS + ve (diffus) Marquage nucléaire de la β-caténine + ve	Homme Utilisation d'androgènes Augmentation du risque de CHC	Aucune caractéristique spécifique. Souvent hétérogène en T1 et T2. Aucune chute de signal en T1 en opposition de phase.
Mutations de la β-caténine au niveau des exons 7-8 (5 %-10 %)	Aucune caractéristique typique ou phénotype inflammatoire	GS + ve (faible et en patch) Marquage nucléaire de la β-caténine – ve		Aucune caractéristique spécifique
Inclassés (5 %-10 %)	Aucune	LFABP + ve SAA/CRP – ve Marquage nucléaire de la β-caténine – ve		Aucune caractéristique spécifique

* 50 % des AHs avec mutations de la β-caténine présentent aussi un phénotype inflammatoire

** En utilisant les agents de contraste hépato-spécifiques en IRM et les séquences hépatobiliaires, la plupart des AHs apparaissent hypo-intenses. Certains sont iso- ou hyperintenses sur ces séquences et semblent correspondre principalement à des AHs inflammatoires. L'utilisation du Gd-BOPA permet d'évaluer à la fois les phases tardives et hépatobiliaires.

CRP, protéine C-réactive ; GS, glutamine synthétase ; IHC, immuno-histochimie ; LFABP, protéine de liaison des acides gras ; SAA, sérum amyloïde A

sur les séquences pondérées en T2 (aussi forte que le signal de la rate) qui peut être diffuse ou annulaire en périphérie de la lésion définissant le signe de « l'atoll » [111,125,126]. Sur les séquences pondérées en T1, l'intensité de signal de la lésion est variablement iso ou hyperintense. Lorsqu'elle est présente, l'hyperintensité persiste sur les séquences avec suppression de graisse et en opposition de phase. Ces lésions sont nettement hypervasculaires et présentent un rehaussement persistant en phase tardive en utilisant des agents de contraste extracellulaire. En utilisant les deux principales caractéristiques radiologiques (forte hyperintensité en séquences pondérées en T2 en IRM et rehaussement persistant en phase tardive), la sensibilité de l'IRM varie de 85 % à 88 % et la spécificité varie entre 88 % et 100 % pour le diagnostic d'AH inflammatoire avec des agents de contraste extracellulaires [125,126]. Les AHs inflammatoires peuvent quelquefois contenir de la graisse mais la chute de l'intensité de signal sur les séquences pondérées en T1 avec déplacement chimique (*T1 shift chemical*) est hétérogène et modérée. Les études récentes ont montré que près de la moitié des AHs inflammatoires sont iso ou hyperintenses à la phase hépatobiliaire en IRM en utilisant le Gd-BOPTA ou l'acide gadoxétique, mimant celle de l'HNF [112,127-129]. L'étude de Ba-Ssalamah et al. montre une sensibilité et une spécificité pour le sous-type d'AH inflammatoire de 80,9 % et de 77,3 % en utilisant l'acide gadoxétique respectivement, qui sont inférieures à celles rapportées avec les agents de contraste extracellulaires en IRM.

Les deux autres sous-types sont moins caractéristiques à l'imagerie et ne peuvent pas être différenciés d'un CHC. Le diagnostic d'AH avec mutation de la β-caténine peut être posé si la lésion est principalement hyperintense et hétérogène sur les séquences pondérées en T2 et hypo-intense sur les séquences pondérées en T1 avec une cicatrice centrale mais sans chute de signal sur les séquences avec déplacement chimique (*T1 shift*

chemical). Sur les images après injection de produit de contraste, les lésions se rehaussent au temps artériel et peuvent présenter soit une persistance soit une diminution de l'intensité de signal au temps portal [129]. Dans l'étude de Ba-Ssalamah et al., 5 sur les 6 AHs avec mutation de la β-caténine présentent une rétention de l'acide gadoxétique à la phase hépatobiliaire. La rétention de l'acide gadoxétique a été observée aussi bien dans les AHs inflammatoires que dans les AHs avec mutation de la β-caténine et était associée à une augmentation de l'expression ou une expression douteuse du transporteur biliaire OATP1B1/B3 [129].

Comme les autres tumeurs hépatocellulaires, les AHs inclassés présentent un fort rehaussement artériel mais aucun rehaussement tardif après injection de gadolinium. Jusqu'à présent, il n'a pas été décrit de particularité radiologique pour les AHs inclassés. De façon comparable aux autres sous-types, des compartiments hémorragiques ont été également observés [107,121].

Bien que le sous-typage par imagerie en IRM soit prometteur et soit couramment utilisé dans la pratique de quelques centres experts, les futures études devront définir et valider l'utilité clinique des agents de contraste hépato-spécifiques en IRM.

Les caractéristiques principales des AHs définies sur la base de leur sous-type moléculaire sont présentées dans le Tableau 2.

Prise en charge

Étant donné le risque hémorragique et de transformation maligne des AHs, leur diagnostic, leur évaluation initiale et le programme validé de surveillance (présentée dans la Fig. 4) doivent toujours impliquer une équipe multidisciplinaire (MDT) spécialisée dans les tumeurs bénignes du foie. Sur l'imagerie

Recommandations de pratique clinique

diagnostique initiale, la taille de l'AH est importante à considérer, tout comme le caractère exophytique si présent, compte tenu de l'association connue entre les complications hémorragiques, une taille ≥ 5 cm et une protusion exophytique [108,109]. Cependant, indépendamment de la taille, la résection ou le traitement curatif est recommandé chez tous les AHs diagnostiqués chez les hommes en raison d'une incidence significativement plus élevée de transformation maligne [113]. Chez les femmes, la transformation maligne est moins fréquente et la rupture est rare si les AHs ont une taille inférieure à 5 cm sur l'imagerie initiale [130]. Il est recommandé aux femmes d'adopter un changement d'habitudes de vie incluant l'arrêt des CO et le contrôle du poids.

En cas d'AH présumé, il est conseillé de réaliser une nouvelle évaluation par IRM avec injection de produit de contraste (IRM-CE) à 6 mois. Une résection chirurgicale ou un traitement curatif doivent être proposés en cas de persistance de l'AH ayant une taille supérieure à 5 cm ou en cas d'augmentation de taille (augmentation de ≥ 20 % du diamètre – selon les critères RECIST définis pour les tumeurs malignes [131]) indépendamment de leur sous-type moléculaire ou histologique – en raison du risque hémorragique.

Une biopsie peut être discutée par une équipe multidisciplinaire experte dans les tumeurs bénignes du foie pour exclure une tumeur maligne. Si des échantillons tissulaires ont été obtenus à visée diagnostique, un traitement curatif pourra être recommandé en cas d'AH présentant une mutation de la β -caténine indépendamment de leur taille. Les AHs de sous-type HNF-1 α avec une taille < 5 cm ou ceux qui sont inflammatoires ou négatifs pour l'activation de la β -caténine sur la biopsie pourront être pris en charge de manière conservatrice. Certaines lésions peuvent augmenter de taille au fil du temps en dépit des changements d'habitudes de vie. Il est conseillé une surveillance radiologique tous les 6 mois pour évaluer la cinétique de croissance de la lésion et surveiller une évolution vers une transformation maligne. Il n'y a pas de données robustes sur la durée de suivi pour définir une maladie stable. Un suivi annuel est acceptable en cas de stabilité des lésions après 12 mois de surveillance. L'échographie est coût/efficace et peut être privilégiée sous réserve de lésions bien visibles. Une imagerie bi-annuelle peut être proposée en cas de stabilité ou de réduction en taille des lésions après 5 ans [132]. Le sous-typage de l'AH n'a pas encore d'impact sur la pratique clinique courante bien qu'il puisse être utilisé dans certains centres experts pour proposer, par exemple, des intervalles plus longs de surveillance radiologique. Une validation prospective du sous-typage à partir des caractéristiques radiologiques est encore nécessaire avant de recommander l'utilisation de ces critères.

Le traitement de première ligne recommandé est la résection des lésions de plus grande taille (> 5 cm) ou des lésions qui augmentent en taille dans le but de retirer la totalité de la tumeur et de prévenir ainsi tout risque de transformation maligne. Les modalités non chirurgicales telles que l'embolisation des lésions de grande taille ou la destruction des lésions de petite taille peuvent être proposées comme des alternatives thérapeutiques seulement chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'une résection chirurgicale. Pour les lésions de petite taille mais de nature indéterminée, la destruction sans confirmation diagnostique n'est pas recommandée. Dans ces cas précis, la biopsie doit être discutée. Des petits foyers hémorragiques au sein des AHs sont souvent observés, mais leur présence n'est pas une justification pour un geste clinique [89] (séries de cas, niveau de preuve 4). En cas d'hémorragie cliniquement évidente, une surveillance rapprochée est nécessaire avec réalisation d'une TDM avec injection de produit de contraste. En cas d'hémorragie majeure, le patient doit être réanimé avec transfusion de produits sanguins et transféré dans un centre où une embolisation

peut être réalisée afin de contrôler le saignement actif [133]. Après stabilisation de la situation clinique, des examens plus approfondis doivent être pratiqués pour exclure une tumeur maligne et déterminer la prise en charge adaptée.

En cas de grossesse, l'AH nécessite un suivi radiologique rapproché par échographie (toutes les 6-12 semaines) pour surveiller la taille de la lésion. La collaboration avec l'équipe obstétricale est essentielle en cas d'augmentation de la taille de la lésion, associée à risque accru de rupture [134]. En présence d'adénomes < 5 cm qui n'ont pas augmenté de taille ou qui ne sont exophytiques, il n'existe aucune donnée pour préférer un accouchement par césarienne ou par voie vaginale. En cas d'augmentation de la taille des lésions, une embolisation peut être discutée. Avant 24 semaines, le traitement chirurgical doit être préféré, en particulier pour les résections de petits volumes en périphérie du foie, dans la mesure où l'exposition aux rayonnements ionisants et l'utilisation d'agents de contraste par voie intraveineuse associées à l'embolisation artérielle peuvent être dangereux pour le fœtus [135].

Adénome hépatocellulaire

- L'IRM est supérieure à toutes les autres modalités d'imagerie et permet de définir le sous-type de l'AH dans près de 80 % des cas compte tenu de ses propriétés intrinsèques de détection des tissus graisseux et vasculaires (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**)
- L'identification d'un AH associé à une mutation HNF-1 α ou d'un l'AH inflammatoire est possible en imagerie par IRM avec une spécificité de > 90 %. En revanche, l'identification d'un AH avec activation de la β -caténine et sa distinction avec un AH inclassé ou un carcinome hépatocellulaire ne sont possibles par aucune technique d'imagerie (**niveaux de preuve II-2, grade de recommandation 1**)
- Les décisions thérapeutiques sont prises sur la base des paramètres suivants : le sexe, la taille et le profil de progression (**niveau de preuve III, grade de recommandation 2**)
- Une fois le diagnostic d'AH posé, les changements des habitudes de vie telles que l'arrêt de la CO et la perte de poids doivent être conseillés aux patients (**niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1**)
- La résection de l'AH est recommandée indépendamment de la taille chez les hommes et dans tous les cas de mutation démontrée de la β -caténine (**niveau de preuve II-3, grade de recommandation 2**)
- Chez les femmes, une période de six mois d'observation après les modifications des habitudes de vie est conseillée et la résection est indiquée en cas de lésion d'une taille égale ou supérieure à 5 cm et en cas d'augmentation continue de la taille (**niveau de preuve II-3, grade de recommandation 2**)
- Chez les femmes, les lésions de moins de 5 cm doivent être réévaluées à 1 an puis tous les ans par imagerie (**niveau de preuve III, catégorie de recommandation 2**)
- Un AH hémorragique avec instabilité hémodynamique doit être traité par embolisation et la lésion résiduelle visible sur l'imagerie de suivi est une indication de résection (**niveau de preuve III, catégorie de recommandation 2**)

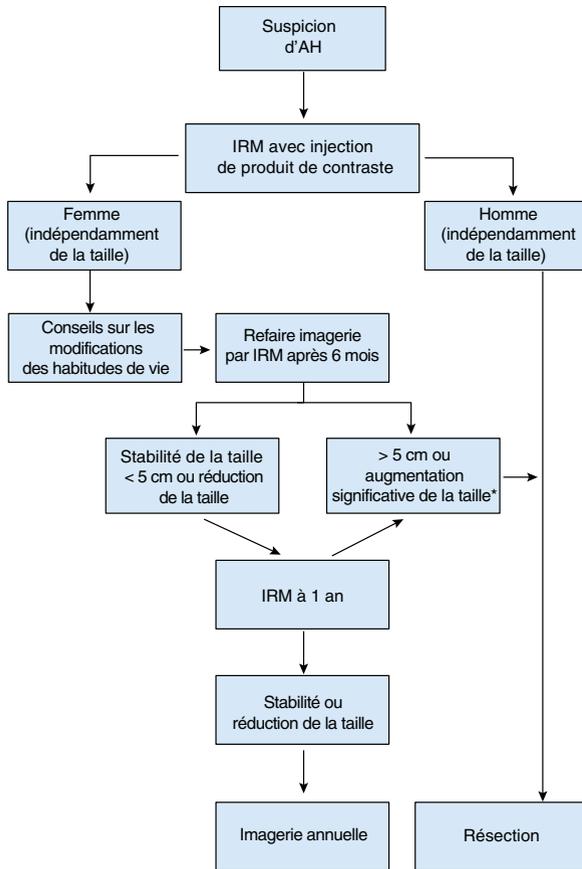


Fig. 4. Recommandation de prise en charge d'un AH supposé. L'imagerie initiale par IRM est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'AH et le caractériser. Chez les hommes, la résection est le traitement de choix. Chez les femmes, une période de 6 mois d'observation après modifications des habitudes de vie est conseillée. La résection est indiquée en cas de persistance des lésions présentant une taille supérieure à 5 cm ou en cas d'augmentation de taille. Une approche conservatrice avec surveillance par imagerie peut être proposée en cas de lésions de petite taille. Dans les centres experts qui réalisent le sous-typage en IRM, des intervalles plus longs entre les TDMs peuvent être proposés pour l'AH-H. La biopsie est réservée aux cas où le diagnostic de l'AH est incertain à l'imagerie et pour lesquels le diagnostic de tumeur maligne doit être exclu. * diamètre ≥ 20 %

Comment prendre en charge le patient atteints de lésions multiples

Dans des séries chirurgicales rétrospectives de patients, l'AH était présent sous forme multinodulaire chez près de 50 % des patients, était plus fréquente chez les patients utilisateurs de COs et chez ceux présentant les caractéristiques du syndrome métabolique, mais était extrêmement rare chez les hommes [89,91,110,136]. Dans un certain pourcentage de patients présentant un AH, il est observé la coexistence avec une ou plusieurs lésions de différente nature, c'est-à-dire AH, HNF ou

hémangiome [90]. Le terme d'adénomatose qui répondait dans le passé à la définition de la présence de plus de 10 AHs [89] (séries de cas, niveau de preuve 4) est maintenant remplacé par le terme d'adénomes hépatiques multiples – reconnaissant que le compte précis des AHs en imagerie peut être difficile. Chez les patients ayant des AHs diffus dans les deux lobes, des foyers adénomateux microscopiques échappant à la détection radiologique ont été observés dans près de 20 % des résections hépatiques [89].

La présentation clinique et le risque de saignement et de transformation maligne chez les patients qui présentent des AHs multiples ne diffèrent pas de ceux ayant un AH unique, davantage déterminé par la taille du nodule le plus grand que par le nombre de nodules [89,110]. Il a été rapporté une régression du volume tumoral chez près d'un tiers des patients qui avaient modifié leurs habitudes de vie – incluant l'arrêt des COs ou la perte de poids, tandis que la progression de l'AH a été associée à l'obésité [110]. En considérant ces deux points précis, nous recommandons une prise en charge des patients présentant des AHs multiples en fonction de la taille de la tumeur la plus volumineuse.

Les patients souffrant d'une maladie unilobaire peuvent être traités par résection hépatique. Pour ceux qui présentent une atteinte plus diffuse, la résection des adénomes les plus gros peut être une option [137]. La transplantation hépatique a été proposée dans la mesure où il est souvent impossible de réséquer toutes les tumeurs mais elle doit être uniquement discutée chez les patients présentant plus de 10 lésions et une maladie hépatique sous-jacente [138].

Prise en charge des lésions multiples

- La prise en charge des patients ayant des AHs multiples doit être définie sur la base de la taille de la tumeur la plus volumineuse (niveau de preuve III, grade de recommandation 2)
- La résection hépatique pourrait être discutée en cas de maladie unilobaire et la résection des lésions les plus volumineuses peut être une option thérapeutique chez les patients ayant une atteinte hépatique plus étendue (niveau de preuve III, grade de recommandation 2)
- La transplantation hépatique n'est pas recommandée en cas d'adénomes hépatiques multiples mais pourrait être discutée chez les patients présentant une maladie hépatique sous-jacente (niveau de preuve III, grade de recommandation 2)

Hyperplasie nodulaire régénérative

L'hyperplasie nodulaire régénérative du foie est une cause d'hypertension portale non cirrhotique. Bien que l'histologie soit « bénigne », l'histoire naturelle et la prise en charge de l'hyperplasie nodulaire régénérative sont différentes des autres lésions bénignes du foie telles que décrites dans ces recommandations. Les caractéristiques diagnostiques et la prise en charge de l'hyperplasie nodulaire régénérative ont été décrites ailleurs [139-143].

Conflits d'intérêts

M. Colombo a reçu le soutien financier de BMS et Gilead Science, a été un consultant de Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead

Recommandations de pratique clinique

Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, Abbvie, AlfaWasserman, Jannerex et a donné des conférences rémunérées pour Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen et Sanofi. Jessica Zucman-Rossi a reçu un soutien financier de IntegraGen, a été consultante pour IntegraGen, Astellas, Celgene, Blueprint et Pfizer et a donné des conférences rémunérées pour Bayer Healthcare. J. Ijzermans, V. Paradis, H. Reeves et V. Vilgrain ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Remerciements

Nous souhaitons remercier les relecteurs de ces Recommandations de pratique clinique pour leur révision critique du manuscrit et leur temps : Carmen Ayuso, Peter Galle et Dominique Valla.

Références

- [1] International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983-993.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- [3] Reddy KR, Schiff ER. Approach to a liver mass. *Semin Liver Dis* 1993;13:423-435.
- [4] Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953-965.
- [5] Rungsinaporn K, Phaisakamas T. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1072-1075.
- [6] Horta G, Lopez M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 2015;143:197-202.
- [7] Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991;32:677-680.
- [8] Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352-1355.
- [9] Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:228-236.
- [10] Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001;112:851-862.
- [11] O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015;171:38-51.
- [12] Kim GE, Thung SN, Tsui WM, Ferrell LD. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int* 2006;26:334-338.
- [13] Wakasugi M, Ueshima S, Tei M, Tori M, Yoshida K, Tsujimoto M, et al. Multiple hepatic sclerosing hemangioma mimicking metastatic liver tumor successfully treated by laparoscopic surgery: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2015;8C:137-140.
- [14] Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 2002;12:537-544.
- [15] Itai Y, Ohtomo K, Furui S, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N. Noninvasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1195-1199.
- [16] Stark DD, Felder RC, Wittenberg J, Saini S, Butch RJ, White ME, et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:213-222.
- [17] Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994;192:401-406.
- [18] Doo KW, Lee CH, Choi JW, Lee J, Kim KA, Park CM. "Pseudo washout" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W490-W496.
- [19] Danet IM, Semelka RC, Braga L, Armao D, Woosley JT. Giant hemangioma of the liver: MR imaging characteristics in 24 patients. *Magn Reson Imaging* 2003;21:95-101.
- [20] Coumbaras M, Wendum D, Monnier-Cholley L, Dahan H, Tubiana JM, Arrive L. CT and MR imaging features of pathologically proven atypical giant hemangiomas of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1457-1463.
- [21] Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, Suzuki S, Shibuya H. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995;196:465-469.
- [22] Gupta RT, Marin D, Boll DT, Husarik DB, Davis DE, Feuerlein S, et al. Hepatic hemangiomas: difference in enhancement pattern on 3T MR imaging with gadobenate dimeglumine versus gadoxetate disodium. *Eur J Radiol* 2012;81:2457-2462.
- [23] Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F, et al. Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases. *Minerva Chir* 1998;53:505-509.
- [24] Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014;149:1266-1271.
- [25] Groeschl RT, Riggall KM, Quebbeman EJ, Christians KK, Turaga KK, Tsai S, et al. Hepatectomy for hemangioma; safe, but is it successful? *Hepatogastroenterology* 2014;61:2009-2013.
- [26] Miura JT, Amini A, Schmocker R, Nichols S, Sukato D, Winslow ER, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)* 2014;16:924-928.
- [27] Ebina Y, Hazama R, Nishimoto M, Tanimura K, Miyahara Y, Morizane M, et al. Resection of giant liver hemangioma in a pregnant woman with coagulopathy: case report and literature review. *J Prenatal Med* 2011;5: 93-96.
- [28] Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giordano M, Ranucci G, Piccoli M, et al. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg* 2011;201:741-748.
- [29] Ryan C, Price V, John P, Mahant S, Baruchel S, Brandao L, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010;84: 97-104.
- [30] Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMJ Pediatr* 2014;14: 146.
- [31] Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, Frieden IJ, Adams DM, Garzon MC. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:618-622.
- [32] Longeville JH, de la Hall P, Dolan P, Holt AW, Lillie PE, Williams JA, et al. Treatment of a giant haemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant a case report. *HPB Surg* 1997;10: 159-162.
- [33] Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 2014;13:327-339.
- [34] Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am* 1996;80:907-928.
- [35] Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1328-1347, quiz 1348.
- [36] Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001;219:61-68.
- [37] Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23: 1441-1454.
- [38] Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003;229:75-79.
- [39] Laurent C, Trillaud H, Lepreux S, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center. *Comp Hepatol* 2003;2:6.
- [40] Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 2011;31:91-103.
- [41] Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30: 1089-1097.
- [42] Bouyn CI, Leclere J, Raimondo G, Le Pointe HD, Couanet D, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97: 3107-3113.
- [43] Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88-92.
- [44] D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, Rocher L, Belghiti J, Erlinger S, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1008-1010.

- [45] Ramirez-Fuentes C, Marti-Bonmati L, Torregrosa A, Del Val A, Martinez C. Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia* 2013;55:499–504.
- [46] Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323–1329.
- [47] Perrakis A, Demir R, Muller V, Mulsow J, Aydin U, Alibek S, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012;204:689–696.
- [48] Ronot M, Paradis V, Duran R, Kerbaol A, Vullierme MP, Belghiti J, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol* 2013;23:914–923.
- [49] Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, Balabaud C, Imbeaud S, Auffray C, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008;49:61–71.
- [50] Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48:163–170.
- [51] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009;29:459–465.
- [52] Sempoux C, Paradis V, Komuta M, Wee A, Calderaro J, Balabaud C, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015;63:1173–1180.
- [53] Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992;184:699–703.
- [54] Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:369–388.
- [55] Kim MJ, Lim HK, Kim SH, Choi D, Lee WJ, Lee SJ, et al. Evaluation of hepatic focal nodular hyperplasia with contrast-enhanced gray scale harmonic sonography: initial experience. *J Ultrasound Med* 2004;23:297–305.
- [56] 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.
- [57] Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:687–692.
- [58] Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, Hatziiannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001;11:202–212.
- [59] Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkus R, Van Beers BE, Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology* 2012;262:511–519.
- [60] Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1715–1725.
- [61] Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 2014;24:2561–2571.
- [62] Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015;25:186–195.
- [63] Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider R. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166–177.
- [64] Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging* 2013;31:755–760.
- [65] Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012;262:520–529.
- [66] Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:950–960.
- [67] McInnes MD, Hibbert RM, Inacio JR, Schieda N. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging—a systematic review. *Radiology* 2015;277:413–423.
- [68] Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005164.
- [69] Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, Frommeyer HS, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001;88:808–813.
- [70] Amesur N, Hammond JS, Zajko AB, Geller DA, Gambin TC. Management of unresectable symptomatic focal nodular hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:543–547.
- [71] Hedayati P, VanSonnenberg E, Shamos R, Gillespie T, McMullen W. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:582–585.
- [72] Terkivatan T, Hussain SM, Lameris JS, Ijzermans JN. Transcatheter arterial embolization as a safe and effective treatment for focal nodular hyperplasia of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:450–453.
- [73] Birn J, Williams TR, Croteau D, Schwartz S, Sturza S, Getzen T. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1647–1655.
- [74] Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012;16:271–283.
- [75] Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183–188.
- [76] Cherqui D, Mathieu D, Zafрани ES, Dhumeaux D. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:929–935.
- [77] Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644–648.
- [78] Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–472.
- [79] Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977;86:180–182.
- [80] Dokmak S, Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int* 2015;35:2228–2232.
- [81] Creagh TM, Rubin A, Evans DJ. Hepatic tumours induced by anabolic steroids in an athlete. *J Clin Pathol* 1988;41:441–443.
- [82] Cohen C, Lawson D, DeRose PB. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol* 1998;29:1428–1432.
- [83] Socas L, Zumbado M, Perez-Luzardo O, Ramos A, Perez C, Hernandez JR, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med* 2005;39:e27.
- [84] Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, Komazawa K, Amimoto T, Nakashima K, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 2000;35:557–562.
- [85] Hernandez-Nieto L, Bruguera M, Bombi J, Camacho L, Rozman C. Benign liver-cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer* 1977;40:1761–1764.
- [86] Beuers U, Richter WO, Ritter MM, Wiebecke B, Schwandt P. Klinefelter's syndrome and liver adenoma. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:214–216.
- [87] Grange JD, Guechot J, Legendre C, Giboudeau J, Darnis F, Poupon R. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology* 1987;93:1409–1413.
- [88] Triantafyllidou M, Whittington PF, Melin-Aldana H, Benya EC, Brickman W. Hepatic adenoma in an adolescent with elevated androgen levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:640–642.
- [89] Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698–1705.
- [90] Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidau D, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007;46:140–146.
- [91] Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:664–674.
- [92] Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012;32:1217–1221.
- [93] Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. *Int J Hepatol* 2013;2013:604860.
- [94] Cannon 3rd RO, Dusheiko GM, Long Jr JA, Ishak KG, Kapur S, Anderson KD, et al. Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. *Gastroenterology* 1981;81:352–355.
- [95] Shuangshoti S, Thaicharoen A. Hepatocellular adenoma in a beta-thalassemic woman having secondary iron overload. *J Med Assoc Thai* 1994;77:108–112.
- [96] Radhi JM, Loewy J. Hepatocellular adenomatosis associated with hereditary haemochromatosis. *Postgrad Med J* 2000;76:100–102.

Recommandations de pratique clinique

- [97] Ozenne V, Paradis V, Vullierme MP, Vilgrain V, Leblanc T, Belghiti J, et al. Liver tumours in patients with Fanconi anaemia: a report of three cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1036–1039.
- [98] Nault JC, Fabre M, Couchy G, Pilati C, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol* 2012;56:184–191.
- [99] Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276–279.
- [100] Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161: S120–S123.
- [101] Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002;161:S46–S49.
- [102] Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prevot S, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013;58:350–357.
- [103] Sakellariou S, Al-Hussaini H, Scalori A, Samyn M, Heaton N, Portmann B, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disorder type I: a clinicopathological and molecular study. *Histopathology* 2012;60: E58–E65.
- [104] Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scaozec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515–524.
- [105] 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;4:2218.
- [106] Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2795–2803.
- [107] Ribeiro Junior MA, Chaib E, Saad WA, D'Albuquerque LA, Cecconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics* 2009;64:775–779.
- [108] van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99: 911–916.
- [109] Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2014;101:847–855.
- [110] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481–489.
- [111] van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 2011;261: 172–181.
- [112] Thomeer MG, Willemssen FE, Biermann KK, El Addouli H, de Man RA, Ijzermans JN, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1259–1264.
- [113] Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85–89.
- [114] Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2014;27:420–432.
- [115] Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;32:312–315.
- [116] Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;125:1470–1475.
- [117] Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1476–1480.
- [118] Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud C, Boulanger V, Bertrand-Michel J, Terce F, et al. HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem* 2007;282: 14437–14446.
- [119] Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144:888–902.
- [120] Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009;457:200–204.
- [121] Pilati C, Amessou M, Bihl MP, Balabaud C, Nhieu JT, Paradis V, et al. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med* 2011;208:1359–1366.
- [122] Pilati C, Letouze E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014;25:428–441.
- [123] Chen YW, Jeng YM, Yeh SH, Chen PJ. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2002;36:927–935.
- [124] D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205: W56–W66.
- [125] 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.
- [126] Ronot M, Bahrani S, Calderaro J, Valla DC, Bedossa P, Belghiti J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182–1191.
- [127] Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoteric acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W408–W414.
- [128] Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1249–1258.
- [129] Ba-Salamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015;277:104–113.
- [130] van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, Zondervan PE, Alwayn IP, de Man RA, et al. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2006;93:1495–1502.
- [131] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–247.
- [132] Chun YS, Parker RJ, Inampudi S, Ehrenwald E, Batts KP, Burgart LJ, et al. Imaging surveillance of hypervascular liver lesions in non-cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2015;20:564–567.
- [133] Huurman VA, Schaapherder AF. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:56–60.
- [134] Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NF, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011;54:553–558.
- [135] Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB, Spencer PK. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology* 2007;244:784–790.
- [136] Furlan A, van der Windt DJ, Nalesnik MA, Sholosh B, Ngan KK, Pealer KM, et al. Multiple hepatic adenomas associated with liver steatosis at CT and MRI: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1430–1435.
- [137] Vetelainen R, Erdogan D, de Graaf W, ten Kate F, Jansen PL, Gouma DJ, et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int* 2008;28:499–508.
- [138] Wellen JR, Anderson CD, Doyle M, Shenoy S, Nadler M, Turmelle Y, et al. The role of liver transplantation for hepatic adenomatosis in the pediatric population: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2010;14:E16–E19.
- [139] Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1425–1429.
- [140] Ames JT, Federle MP, Chopra K. Distinguishing clinical and imaging features of nodular regenerative hyperplasia and large regenerative nodules of the liver. *Clin Radiol* 2009;64:1190–1195.
- [141] Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:717–722.
- [142] Clouet M, Boulay I, Boudiaf M, Soyer P, Nemeth J, Kiselman R, et al. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging* 1999;24:258–261.
- [143] Ghabil M, Vuppalachari R. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. *Semin Liver Dis* 2014;34:240–245.