

# Tumeurs bénignes du foie : hyperplasie nodulaire focale et adénomes

## Objectifs pédagogiques

- Comment différencier un adénome d'une hyperplasie nodulaire focale ;
- Comment prendre en charge une HNF ;
- Comment prendre en charge un adénome.

## Introduction

Les adénomes hépatocellulaires et l'hyperplasie nodulaire focale constituent les deux types de tumeurs hépatiques bénignes, solides, formées d'hépatocytes. Ces deux tumeurs sont radicalement différentes, excepté pour une composition d'hépatocytes non malins, une vascularisation quasi purement artérielle, et une très large prédominance de femmes jeunes parmi les sujets atteints. En termes de fréquence parmi les tumeurs hépatiques bénignes solides, l'hyperplasie nodulaire focale arrive au second rang après l'hémangiome alors que, même pris ensemble, les adénomes se classent loin derrière, parmi les tumeurs très rares du foie. Cet article se propose de faire d'abord une mise au point sur les principales caractéristiques de l'hyperplasie nodulaire focale et des adénomes, avant d'envisager les problèmes plus pratiques de leur diagnostic et de leurs prises en charge respectives. Les principales caractéristiques opposant hyperplasie nodulaire focale et adénomes sont résumées dans le Tableau 1.

## L'hyperplasie nodulaire focale

### Une cirrhose focale

Cette tumeur est caractérisée par une réorganisation focale du parenchyme hépatique faite de 3 éléments [1] : a) une architecture nodulaire anormale ; b) des vaisseaux anormaux ; c) une prolifération cholangiolaire. Les hépatocytes sont organisés en nodules, avec des travées constituées de 1 à 2 hépatocytes d'épaisseur. Ces nodules sont totalement ou partiellement circonscrits par des septa fibreux. Les septa contiennent des vaisseaux contournés, à paroi épaisse, de type artériel. La prolifération cholangiolaire est située dans les septa, près de l'interface avec les hépatocytes. Il n'y a pas de canaux biliaires normaux. Dans l'ensemble, cet aspect ressemble à un foyer bien limité de parenchyme cirrhotique (« cirrhose focale »). Il n'y a pas de capsule bien que la limite avec le parenchyme normal adjacent soit nette.

Les hépatocytes sont généralement normaux. Cependant, une stéatose discrète est très fréquente (60 %) dans le nodule d'hyperplasie nodulaire focale, ce qui contraste avec le parenchyme normal avoisinant où elle est rare (environ 15 %) [1]. Un infiltrat inflammatoire modéré dans les septa est très fréquent.

Dans plus de 85 % des cas, les septa irradiant d'une zone fibreuse centrale

---

D.-C. Valla

---

macroscopiquement visible, d'aspect étoilé, contenant des gros vaisseaux artériels dystrophiques, sans canaux biliaires ni veine porte. L'étoile centrale est rarement visible macroscopiquement dans les petites tumeurs (moins de 2 cm).

La lésion est apparemment unique dans les deux tiers des cas. Dans les autres cas, 2 à 4 nodules sont détectables par l'imagerie. Il n'y a pas de distribution particulière au sein du foie. Lorsque la tumeur, de grande taille, est située à la partie toute supérieure du foie, elle peut entraîner un encochement des veines hépatiques, voire la formation d'anastomoses entre les veines hépatiques mais sans retentissement détectable sur la perfusion du parenchyme hépatique non tumoral.

### Un approvisionnement artériel exclusif

Il n'y a pas d'apport portal [2,3]. L'apport sanguin est fait par une artère située dans l'étoile centrale et se distribue sans retard par les artères des septa [4,5]. Dans 20 % des cas, un pédicule est macroscopiquement visible en périphérie du nodule. Le drainage sanguin se fait par des veines situées à la périphérie des nodules, qui se drainent dans les veines hépatiques avoisinantes. Les veines de drainage et le refoulement des vaisseaux adjacents peuvent constituer un feutrage dense entourant le nodule, à ne pas confondre avec une capsule.

---

■ D.-C. Valla (✉)

Hôpital Beaujon, pôle des maladies de l'appareil digestif, F-92118 Clichy cedex (France)

E-mail : dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr

**Tableau 1. Caractéristiques opposant hyperplasie nodulaire focale et adénomes hépatocellulaires**

	Hyperplasie nodulaire focale	Adénomes
Prévalence	1/2 000	1/20 000
Rôle des CO	Faible	Fort
Clonalité	Polyclonal	Monoclonal
Déterminant	Déséquilibre d'apport artériel/portale	Mutation
Symptômes	Rares	Fréquents
Complications	Aucune	Hémorragie et cancer
Diagnostic par imagerie	> 80 %	Difficile à différencier d'un carcinome hépatocellulaire
Résection à envisager	Non	Oui

### Certains facteurs favorisant repérés mais mal compris

Il n'y a aucun argument pour une prédisposition familiale. Le rôle des œstrogènes et des progestatifs a été largement débattu. La très large prédominance chez les femmes jeunes suggère bien un rôle favorisant de l'exposition aux hormones féminines. Trois études cas témoin ont effectivement trouvé un odds ratio un peu augmenté (entre 1,7 et 2,8), ce qui était statistiquement significatif dans 2 des 3 études [6,7]. Le point le plus convaincant est que, dans les 3 études, le risque augmentait significativement avec la durée d'utilisation. En revanche, une étude de suivi sur une longue période n'a pas mis en évidence d'influence de la durée ni du type de contraception orale, ni de la grossesse sur le nombre, la taille ou l'aspect des nodules d'hyperplasie nodulaire focale [8]. Une diminution de taille est possible à long terme (25 % des cas), d'autant plus probable que le recul est grand et que l'âge est avancé. Cette observation est compatible avec l'interprétation d'une involution en rapport avec la ménopause [9].

Dans 25 % des cas, l'hyperplasie nodulaire focale est associée à un ou plusieurs angiomes [10,11], ou à un ou plusieurs adénomes hépatocellulaires [12,13]. Ces associations, qui ne sont manifestement pas fortuites, sont assez mal expliquées.

Enfin, de nombreuses affections ayant en commun une perte de l'apport

portale et une augmentation de l'apport artériel hépatique sont associées à des macronodules régénératifs, dont certains peuvent prendre l'aspect typique d'une HNF : syndrome de Budd-Chiari [14], maladie de Rendu-Osler [15], absence congénitale de la veine porte [16,17], thrombose ancienne de la veine porte [18]. Toutefois, dans une population tout-venant de patients atteints d'HNF, ces affections sont très rarement présentes.

### Des hépatocytes habituellement polyclonaux et une dysrégulation des systèmes angiopoïétiques

Sans donner une vision complètement claire de l'ensemble du processus conduisant à l'hyperplasie nodulaire, les résultats des études moléculaires indiquent une implication prédominante de phénomènes circulatoires et réactionnels. Un acquis important des dernières années a été de montrer le caractère polyclonal des hépatocytes dans la majorité [19] (mais non la totalité [20]) des cas d'hyperplasie nodulaire focale. Ce fait permet de classer l'hyperplasie nodulaire focale parmi les tumeurs réactionnelles, et non parmi les néoplasies. Il est intéressant de noter que, par comparaison, environ la moitié des nodules de régénération bénins de la cirrhose (quelle qu'en soit la cause) sont monoclonaux, alors que adénomes et carcinomes hépatocellulaires sont toujours monoclonaux [21]. D'autres études molé-

culaires ont permis d'établir l'absence des mutations fréquemment présentes dans les adénomes ou les carcinomes hépatocellulaires au niveau du gène de la protéine p53, ou de la voie de signalisation Wnt ( $\beta$ -caténine, APC, axin) [22]. Une étude de 209 gènes (impliqués dans la matrice extracellulaire, les facteurs de croissance, le cycle cellulaire, les facteurs de transcription, les récepteurs nucléaires, l'apoptose, le cytosquelette et l'angiogenèse), a permis de mettre en évidence une profonde dysrégulation de certains des systèmes contrôlant l'angiogénèse. Comparativement à du foie sain, il y a une forte augmentation de l'expression de l'ARN messager de l'angiopoïétine 1, et une forte diminution de celle de l'angiopoïétine 2, sans modification significative de celle du récepteur des angiopoïétines (Tie2), ni des VEGF ou de leurs récepteurs, ni de HIF1A. Ces modifications transcriptionnelles sont associées à une augmentation de l'expression protéique de l'angiopoïétine 1 au niveau de l'endothélium des vaisseaux anormaux. Les modifications observées dans du foie de cirrhose, dans des adénomes ou des carcinomes hépatocellulaires sont très différentes.

### Une hyperplasie réactionnelle à un déséquilibre focal entre un apport artériel augmenté et un apport portal diminué

Cette hypothèse, formulée sur une base purement morphologique par Ian Wanless il y a près de 30 ans [3], s'avère finalement confortée par toutes les données récentes. Toutefois, elle laisse sans réponse dans la plupart des cas, la question du mécanisme initial provoquant ce déséquilibre local : thrombose portale ou fistule artérioveineuse ou artério-portale ? Lésion congénitale malformative ou acquise ? Lésion vasculaire traumatique, dégénérative ou inflammatoire ?

### Une lésion asymptomatique d'évolution parfaitement bénigne

On considère généralement que l'hyperplasie nodulaire focale ne

donne naissance à aucun symptômes [23,24]. C'est probablement vrai dans l'immense majorité des cas, que la tumeur ait été découverte de façon totalement fortuite (35 % des cas) ou à l'occasion de douleurs abdominales peu spécifiques ou attribuables à une autre affection (58 % des cas) [1]. Ce n'est peut-être pas vrai dans tous les cas. En particulier, la question peut se poser en cas de douleurs se projetant en regard d'une volumineuse tumeur sous-capsulaire. L'hépatomégalie est exceptionnelle. Il n'y a pas de signes généraux ; s'il y en a, ils ne sont pas liés à la lésion. De même, on considère généralement que l'hyperplasie nodulaire focale n'entraîne aucune anomalie des tests hépatiques et que, si celles-ci sont présentes, c'est par association fortuite. L'évolution est parfaitement bénigne qu'il s'agisse de la stabilité en taille et en nombre, déjà évoquée, et de l'absence de complication sous forme de nécrose ou d'hémorragie, ou de transformation maligne [8,9]. Cette dernière notion est tout à fait cohérente avec le caractère polyclonal et réactionnel de la tumeur.

### Des images caractéristiques dans plus de 80 % des cas

De nombreuses études de corrélation entre aspects radiologiques et histologiques sont venues démontrer les excellentes performances des examens non invasifs pour décrire les caractéristiques de la lésion [4,5,17,25,26]. Parce qu'il s'agit d'une simple réorganisation d'hépatocytes peu ou pas stéatosiques, sans nécrose ni hémorragie, en l'absence d'injection de produit de contraste, la tumeur se distingue souvent mal du parenchyme avoisinant, que ce soit par l'échographie (plutôt hypoéchogène), le scanner (plutôt hypodense), ou l'IRM (plutôt hyperintense sur les séquences pondérées en T2). On la repère alors par l'effet de masse sur les structures vasculaires ou le bombement du contour du foie. L'étoile centrale se manifeste souvent par une hyperintensité sur les séquences pondérées en T2. Il n'y a pas de capsule.

L'injection intraveineuse rapide de produit de contraste permet de montrer un rehaussement massif au temps artériel comparativement au foie adjacent, excepté au niveau de l'étoile centrale fibreuse qui reste non, ou peu, rehaussée. L'échographie de contraste permet de suivre le remplissage centrifuge de la lésion dès les temps les plus précoces, et même de montrer les artères irradiant en rayon de roue de la zone centrale. Excepté pour les septa fibreux, la lésion est parfaitement homogène. Ses contours lobulés sont bien visibles sauf pour les petites tumeurs (< 3 cm). Le rehaussement diminue rapidement et devient identique à celui du parenchyme adjacent, aux phases portale et tardive. À la phase portale et veineuse, un rehaussement des veines refoulées par une HNF de grande taille ne doit pas être pris pour une capsule. À la phase tardive (ou très tardive), la zone centrale se trouve plus rehaussée que le reste du nodule et que le foie adjacent par les produits de contraste à diffusion vasculaire et interstitielle (scanner et IRM), mais ce phénomène n'est pas observé avec les produits de contraste de distribution purement vasculaire employés pour l'échographie. La zone centrale étoilée n'est visible que dans 20 % des tumeurs de moins de 3 cm de diamètre, alors qu'elle est démontrable dans plus de 85 % des cas de tumeurs de plus de 3 cm de diamètre [5,27].

### La biopsie à l'aiguille montre les éléments caractéristiques dans la moitié des cas difficiles

La biopsie dirigée percutanée (comparant la tumeur avec le reste du parenchyme) a permis de mettre en évidence l'ensemble des éléments histologiques caractéristiques de l'hyperplasie nodulaire focale dans environ la moitié des cas d'aspect atypique à l'imagerie [28]. La biopsie montrait des lésions compatibles avec le diagnostic dans 10 % des cas ; elle était considérée comme négative dans le reste des cas.

## Les adénomes hépatocellulaires

Il est maintenant établi qu'il existe plusieurs types d'adénomes hépatocellulaires [29, 30]. Deux types sont caractérisés par des anomalies particulières de l'ADN des hépatocytes tumoraux et par des aspects histologiques relativement spécifiques (l'adénome stéatosique porteur d'une mutation de *TC1/HNF1- $\alpha$* ; et l'adénome porteur d'une mutation du gène de la  $\beta$ -caténine. Un troisième type est caractérisé principalement par son aspect histologique (inflammation et dilatation des capillaires). Un dernier type rassemble les exclus des catégories précédentes. Les caractéristiques différenciant ces 4 types d'adénomes sont résumées dans le Tableau 2.

Certains facteurs favorisant les adénomes hépatocellulaires sont connus depuis longtemps : prise prolongée de contraceptifs oraux [6] ou d'androgènes [31], glycogénose de type I, III ou IV [32,33]. Toutefois, la relation entre ces facteurs et les différentes sortes d'adénomes reste à préciser.

*Les adénomes hépatocellulaires ont en commun une prolifération bénigne d'hépatocytes monoclonaux ; une forte prédominance de femmes jeunes utilisatrices de contraceptifs oraux parmi les sujets atteints ; et la possibilité de saignement ou de transformation maligne pour les tumeurs de plus de 5 cm.*

Les adénomes sont constitués d'hépatocytes bien différenciés sans espace porte complètement constitué. Les études moléculaires ont bien établi leur caractère monoclonal constant [19,34]. Les autres caractéristiques histologiques varient, bien qu'avec des chevauchements notables, selon le type d'adénome (Tableau 2).

Le diamètre des nodules, quelle que soit la sorte d'adénome, varie d'un patient à l'autre, de quelques millimètres à plus de 10 cm. Toutes les sortes d'adénomes peuvent se présenter sous une forme unique ou multiple. Un nombre d'adénomes arbitrairement supérieur à 10 a, dans le passé, défini

**Tableau 2. Principales caractéristiques séparant les différentes sortes d'adénomes hépatocellulaires (37,39)**

	TC1/HNF1- $\alpha$	$\beta$ -Caténine	Inflammatoire Télangiectasique	Autres
Stéatose	++++	+	++	+
Anomalies cytologiques et pseudo-acini	+	+++	++	+
Carcinome	+	+++	+	+
Inflammation	0	+	+++	+
Dilatation des capillaires	0	0	+++	+
Immunohistochimie				
L-FABP : Nodule/Foie NI	0/+	+/+	+/+	+/+
Glutamine synthase	0	++	0	0
$\beta$ -Caténine (Nx/Cytopl.)	0	++	0	0
S-AA	0	0	0	0
CRP	0	0	0	0
Taille des nodules	voisin			
Nombre de nodules	voisin			
Hémorragie microscopique	voisin			

En bleu, les caractéristiques essentielles. Les croix décrivent l'intensité/la fréquence.

l'adénomatoses hépatique [35]. Cependant, les arguments pour en faire une entité radicalement différente des adénomes sont assez fragiles : le nombre d'adénomes ne peut être correctement évalué que sur une pièce d'hépatectomie totale alors que tous les adénomes ne sont pas macroscopiquement décelables [36]. De plus, les différents sous-types peuvent être observés dans les adénomatoses [30].

Quelle que soit la sorte d'adénome [37], l'âge au diagnostic est habituellement de 30 à 40 ans. Les femmes constituent 65 à 90 % des cas. Elles prennent des contraceptifs oraux dans 60 à 90 % des cas. Les circonstances de découverte sont des douleurs aiguës dans 25 à 40 % des cas. Des foyers de saignement sont démontrés histologiquement dans 45 à 70 % des cas. Bien que la proportion de cas de transformation maligne varie de 2 à 30 % selon la sorte d'adénome, aucune n'est complètement indemne de ce risque. Il est généralement admis (et confirmé par l'expérience chirurgicale de l'Hôpital Beaujon sur 120 cas d'adénomes réséqués) que le risque de saignement symptomatique ou de transformation maligne est nul lorsque le plus gros nodule mesure moins de 5 cm de diamètre (Dokmak S. *et al.*, données non publiées).

Les aspects que donnent les adénomes en imagerie varient considérablement en fonction de leur contenu graisseux, et de la présence d'un saignement ou d'une nécrose. Par rapport au parenchyme hépatique avoisinant, ils sont souvent hyperéchogènes, mais isodenses au scanner. Ils sont parfois encapsulés (25 %) et de contenu souvent hétérogène. En règle générale, ils se rehaussent au temps artériel (excepté dans les zones de nécrose ou d'hémorragie), et ce, par la périphérie en échographie de contraste [25]. Autrement dit, ils sont très difficiles à distinguer d'un carcinome hépatocellulaire. L'aspect en IRM, particulièrement informatif, varie en fonction de la sorte d'adénome et sera donc discuté plus loin.

#### L'adénome avec mutation de TC1/HNF1- $\alpha$ stéatosique est le plus fréquent

Des mutations bi-alléliques inactivant le gène *TCF1* sont la caractéristique de cette sorte d'adénome. Le plus souvent, les deux mutations sont somatiques. Dans certains cas, une des mutations est constitutionnelle et l'autre mutation est somatique. Le gène *TC1* code pour la protéine HNF1- $\alpha$ , impliquée dans la différenciation des hépa-

toctes. Il est intéressant de noter que des mutations constitutionnelles, hétérozygotes de *TC1* sont la cause du diabète de type MODY3 et que des cas d'adénomatoses hépatiques familiales ont été rapportés chez des sujets atteints de ce type de diabète [38]. Cette sorte d'adénome peut être parfaitement reconnue par immuno-histochimie, sans nécessité de recourir à une analyse moléculaire : l'absence de marquage L-FABP (fatty acid binding protein) a une sensibilité et une spécificité de 100 % [39].

En dehors des mutations constitutionnelles de *TC1/HNF1- $\alpha$* , les facteurs favorisant cette sorte d'adénome ne sont pas connus. Dans 1/3 des cas, ces adénomes ont une stéatose supérieure à 60 % [37]. Dans moins de 10 % des cas, les hépatocytes de ces adénomes ne sont pas stéatosiques. Un infiltrat inflammatoire y est rare (5 %), de même que des anomalies cytologiques (2 %) ou des formations pseudo glandulaires (20 %). La stéatose est directement liée à une induction de la lipogénèse par l'inactivation de *TC1/HNF1- $\alpha$*  [40].

Des aspects assez spécifiques sont mis en évidence par l'IRM : aspect homogène dans plus de 85 % des cas ; rehaussement artériel habituellement peu marqué, sans persistance ni lavage aux temps tardifs ; et surtout importante chute de signal homogène sur les séquences en opposition de phase, correspondant au contenu graisseux, dans plus de 90 % des cas [41].

La transformation maligne paraît rare : 1 sur les 44 malades (2 %) de la plus grosse série rapportée [37].

#### L'adénome avec mutation du gène de la $\beta$ -caténine : proportionnellement rare chez la femme, fréquent chez l'homme, avec un fort potentiel malin

Ce type d'adénome est caractérisé par des mutations somatiques qui inhibent la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine et produisent un gain de fonction : la protéine n'est plus localisée à la

membrane plasmique ; elle migre dans le noyau où elle agit comme facteur de transcription [29]. Le diagnostic de cette mutation ne requiert pas d'analyse moléculaire : l'étude immuno-histochimique permet de la reconnaître lorsqu'il y a hyper-expression de la glutamine synthase ou localisation nucléaire de la  $\beta$ -caténine [39].

Les facteurs favorisant ce type d'adénome ne sont pas connus. L'adénome muté pour la  $\beta$ -caténine a été observé chez 5 des 13 hommes (38 %) et 8 des 75 femmes (10 %) inclus dans une étude multicentrique d'adénomes [37]. Histologiquement, il était soit le siège d'une stéatose marquée (25 % des cas), soit dépourvu de stéatose. Sa caractéristique principale était la fréquence des anomalies cytologiques (70 %) ou architecturales (pseudo-acini dans 70 %), rendant le diagnostic différentiel avec un carcinome hépatocellulaire bien différencié souvent très difficile. Les mutations de la  $\beta$ -caténine étant une particularité connue des carcinomes hépatocellulaires [22], il n'est pas étonnant que cette sorte d'adénome ait été associée à un carcinome dans 4 des 13 cas rapportés (30 %) [37].

Les particularités de ce type d'adénome en IRM restent à préciser : des données recueillies chez seulement 2 patients, suggérant un fort rehaussement au temps artériel et l'association sur les temps tardifs de zones restant rehaussées avec des zones sièges d'un lavage, peuvent être intéressantes [41].

**L'adénome  
télangiectasique/inflammatoire :  
fréquent, associé à un excès  
de poids, et reconnaissable  
à son syndrome inflammatoire  
systémique directement  
lié à l'adénome**

Cette entité avait initialement été décrite comme une hyperplasie nodulaire focale télangiectasique [42] ou atypique [1,28] en raison des tractus fibreux contenant des artères aux parois épaisses. Cependant, la reconnaissance de sa nature monoclonale a

**Tableau 3. Signes IRM qui, associés, permettent de faire avec certitude le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale**

Isosignal T1 par rapport au foie avoisinant
Isosignal ou discret hypersignal T2 par rapport au foie avoisinant
Zone étoilée centrale en hyposignal T1 et en hypersignal marqué T2
Rehaussement intense au temps artériel et, aux temps portal et tardif, retour à un rehaussement identique à celui du foie avoisinant
Rehaussement de la zone centrale au temps tardif
Caractère homogène de la lésion et absence de capsule

permis de la reclasser parmi les adénomes [12,34]. Les caractéristiques moléculaires de ce type d'adénome sont négatives : il n'y a pas de mutation de *TC1/HNF1- $\alpha$* , ni du gène de la  $\beta$ -caténine [37]. Les caractéristiques sont histologiques [12,34,43] : une prolifération d'hépatocytes formant des travées unicellulaires avec de courtes structures fibreuses contenant des petites artères à la paroi épaisse ; parfois une prolifération ductulaire ; habituellement un infiltrat inflammatoire lymphocytaire ; et souvent, une dilatation des sinusoides. Une particularité immuno-histochimique est l'expression augmentée de protéines de l'inflammation par les hépatocytes : les protéines C-réactive (CRP) et sérum amyloïde A (SAA) [39]. Des atypies cellulaires et une stéatose sont présentes dans l'adénome dans respectivement 20 % et 50 % des cas. Cette sorte d'adénome est plus souvent multiple que les autres sortes [34].

Cette forme d'adénome est associée à un excès de poids dans 60 % des cas [43]. Le foie avoisinant est d'ailleurs le siège d'une stéatose dans 60 % des cas, en relation avec l'index de masse corporelle du sujet, mais sans relation avec la stéatose des adénomes. La plupart des patients ont un syndrome inflammatoire systémique marqué par une fièvre (inexpliquée par ailleurs), et/ou une augmentation du fibrinogène, et/ou de la CRP, et/ou de la vitesse de sédimentation des hématies ; ce syndrome inflammatoire disparaît avec l'ablation des adénomes [43].

L'aspect en IRM est caractérisé, en particulier, par la forte hyperintensité avec un renforcement périphérique sur

les séquences pondérées en T2 (traduisant les ectasies vasculaires) (80 % des cas), par le fort rehaussement au temps artériel (90 % des cas), et par la persistance du rehaussement aux temps ultérieurs (90 % des cas) [41,44].

**Les adénomes inclassés :  
20 % des cas, en attente  
de caractérisation**

Ces adénomes ne peuvent être caractérisés par les études moléculaires ou immuno-histochimiques. Ils ne présentent aucune particularité clinique, radiologique ou évolutive permettant de les différencier des autres catégories.

## Diagnostic des tumeurs bénignes

**Quel que soit le moyen  
ayant conduit à repérer la tumeur,  
l'IRM est l'examen clé  
de la stratégie diagnostique**

Elle permet d'écarter le diagnostic différentiel d'hémangiome et, dans la majorité des cas, de faire le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale sur l'association des signes présentés dans le Tableau 3.

**Lorsque manque  
soit le rehaussement artériel massif,  
soit la cicatrice centrale,  
l'échographie de contraste  
peut apporter des arguments  
convaincants  
pour une hyperplasie nodulaire focale**

Le rehaussement massif au temps artériel peut être méconnu lorsque la séquence n'est pas parfaitement

synchronisée avec le temps artériel de l'injection. Une échographie de contraste permet de retrouver ce signe important.

L'absence de cicatrice centrale dans une tumeur de moins de 3 cm de diamètre ne permet pas d'écarter le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale. Dans ce cas, une échographie de contraste permet parfois de voir l'artère centrale, le remplissage centrifuge, et la distribution des artères en rayon de roue.

**Lorsque tous les arguments d'une hyperplasie nodulaire focale ou d'un angiome ne sont pas réunis, une biopsie doit être envisagée**

En effet, dans cette situation, le diagnostic différentiel est fait des tumeurs à rehaussement artériel : adénome hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire, tumeur neuroendocrine, hémangio-endothéliome épithélioïde, angiosarcome, etc. Chacune de ces tumeurs est extrêmement rare chez le sujet sans maladie chronique du foie. Toutes justifient d'envisager une résection.

Lorsque la tumeur est homogène et lobulée, et n'a pas de contenu graisseux, le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale reste possible. Dans 50 % des cas, la biopsie permet de l'établir en montrant les travées fibreuses radiaires, les artères à paroi épaisse sans veine porte, la prolifération ductulaire, les travées hépatocytaires épaissies. De la sorte, moins de 10 % de l'ensemble des hyperplasies nodulaires focales ne pourra recevoir un diagnostic de certitude sans envisager une attitude beaucoup plus invasive de résection chirurgicale.

Dans bien des cas, le diagnostic d'adénome stéatosique est fort probable parce que : a) il s'agit d'une femme jeune ayant pris de longues années des contraceptifs oraux, et n'ayant aucun facteur de risque ni de signe de maladie chronique du foie ; b) la ou les lésions sont très homogènes, bien

limitées, sans capsule, riches en graisse, et prennent le contraste au temps artériel en devenant iso-intenses au foie avoisinant au temps portal et tardif. Malgré tout, une biopsie est recommandée afin d'établir le diagnostic avec assurance.

Le principal enjeu (et défi) diagnostique est de différencier un carcinome hépatocellulaire d'un adénome hépatocellulaire. Pour cela, les examens immuno-histochimiques sont un utile complément à l'examen histologique, la mise en évidence des marqueurs suggérant soit un carcinome hépatocellulaire, soit un risque élevé de transformation, alors qu'une expression du glypican témoigne d'un carcinome hépatocellulaire avéré [45].

### **Prise en charge de l'hyperplasie nodulaire focale**

Cette lésion ne justifie aucune précaution particulière, aucun traitement, ni aucune surveillance.

En particulier, l'hyperplasie nodulaire focale ne constitue pas une contre-indication à la contraception orale (surtout si elle est peu dosée en œstrogène), ni à une grossesse. Il n'y a pas lieu de mettre en œuvre une surveillance particulière au cours d'une grossesse.

### **Prise en charge de l'adénome**

#### **La contraception orale doit être interrompue**

Cette recommandation est justifiée par la relation établie entre la contraception orale et le risque d'adénome et de carcinome hépatocellulaire, en des temps où le contenu en œstrogène était élevé. Toutefois, cette recommandation n'est pas parfaitement satisfaisante : le risque associé aux pilules microdosées en œstrogènes, ou purement progestatives, pourrait être

négligeable. Cette recommandation doit donc être nuancée sur une base individuelle par l'acceptabilité des autres méthodes contraceptives.

#### **Un adénome chez un homme doit être réséqué**

Ce cas de figure, simple, est justifié par le très fort risque de complication et de transformation maligne dans ce sous-groupe. Le risque élevé est probablement en rapport avec la forte prévalence des adénomes porteurs d'une mutation de la  $\beta$ -caténine chez l'homme.

#### **Un adénome symptomatique doit être réséqué**

Les adénomes ayant été à l'origine de douleurs, principalement par saignement intra-hépatique ou sous-capsulaire doivent évidemment être réséqués. En dehors d'un état de choc réfractaire, il est habituellement possible de contrôler le risque hémorragique initial par une embolisation artérielle, voire un *packing*, et d'effectuer la résection de façon différée (parfois de quelques mois), lorsque l'hématome s'est résorbé [46]. Cette stratégie permet de limiter au maximum la taille de la résection.

#### **Un adénome de plus de 5 cm doit être réséqué**

Cette recommandation est justifiée par le fait que les complications surviennent exclusivement sur les adénomes de cette taille. Toutefois, cette recommandation n'est pas parfaitement satisfaisante dans la mesure où le risque réel de complication dans ce sous-groupe n'est pas connu et où les facteurs prédictifs de complication n'ont pas été précisés. Les données individuelles liées au risque opératoire doivent donc nuancer cette recommandation.

#### **Un adénome porteur d'une mutation de la $\beta$ -caténine doit être réséqué**

Cette recommandation suppose qu'une étude immuno-histochimique complète

soit effectuée dans tous les cas où un diagnostic d'adénome est fait par biopsie. Elle est justifiée par le risque élevé de transformation maligne associé à cette mutation.

### Les adénomes de moins de 5 cm de diamètre, sans mutation de la $\beta$ -caténine, chez une femme, peuvent être laissés en place à condition d'être asymptomatiques et d'être surveillés

Ces adénomes peuvent se compliquer à long terme mais le risque en est faible (< 5 %) et apparaît prévisible par la taille. Les moyens d'imagerie actuels, non irradiants, très spécifiques et raisonnablement sensibles, permettent de surveiller les adénomes de petite taille pour détecter une modification de volume ou d'aspect qui pourrait conduire soit à une nouvelle évaluation diagnostique, soit à une résection, soit à une destruction percutanée par radiofréquence.

Dans la balance bénéfico-risque de l'attitude à adopter, doivent être placés, d'un côté, le risque opératoire qui dépend des affections associées, de la taille, du nombre et de la localisation des nodules (qui conditionnent l'étendue de la résection), et de l'expérience de l'équipe chirurgicale. De l'autre côté, doivent être placés le degré d'assurance dans le diagnostic de l'adénome et de son type (un adénome muté TC1/HNF1- $\alpha$  donne un degré d'assurance supérieur à un adénome non typable qu'il ne s'agit pas d'un adénome avec mutation de la  $\beta$ -caténine méconnue), de l'accès à une surveillance de qualité, et de l'acceptabilité de la surveillance par le patient.

Une surveillance tous les 6 mois pendant les deux premières années et, en cas de stabilité, tous les ans pourrait être proposée. Le choix de la technique (échographie, éventuellement avec contraste, ou IRM) devrait dépendre de la qualité de la visualisation des nodules à surveiller sur les examens initiaux.

## Références

1. 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;23:1441-54.
2. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol* 1998;29:470-5.
3. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.
4. Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:58-66.
5. Ungermann L, Elias P, Zizka J, Ryska P, Klzo L. Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007;63:290-4.
6. La Vecchia C, Tavani A. Female hormones and benign liver tumours. *Dig Liver Dis* 2006;38:535-6.
7. Fléjou JF, Pignon JP, Lê MG, Belghiti J, Barge J, Bismuth H, Benhamou JP. Liver cell adenoma, focal nodular hyperplasia and oral contraceptive use: a French case-control study in young women. *Hepatology* 1994;20:280A.
8. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000;118:560-4.
9. Kuo YH, Wang JH, Lu SN, Hung CH, Wei YC, Hu TH, Chen CH, et al. Natural course of hepatic focal nodular hyperplasia: A long-term follow-up study with sonography. *J Clin Ultrasound* 2008.
10. Mathieu D, Zafrani ES, Anglade MC, Dhumeaux D. Association of focal nodular hyperplasia and hepatic hemangioma. *Gastroenterology* 1989;97:154-7.
11. 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;229:75-9.
12. Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, Belghiti J, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323-29.
13. 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.
14. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger MH, Durand F, Belghiti J, Valla D, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology* 2003;37:510-9.
15. Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, Rollin N, Barthelet M, Dupuis-Girod S, Pilleul F, et al. Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008;48:1570-6.
16. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-77.
17. Kim T, Murakami T, Sugihara E, Hori M, Wakasa K, Nakamura H. Hepatic nodular lesions associated with abnormal development of the portal vein. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1333-38.
18. Bureau C, Peron JM, Sirach E, Selves J, Otal P, Vinel JP. Liver nodules resembling focal nodular hyperplasia after portal vein thrombosis. *J Hepatol* 2004;41:499-500.
19. Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997;26:891-5.
20. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48:163-70.
21. Paradis V, Laurendeau I, Vidaud M, Bedossa P. Clonal analysis of

- macronodules in cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:953-8.
22. 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;36:927-35.
  23. Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. [Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data]. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:929-35.
  24. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, Fagniez PL, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995;22:1674-81.
  25. Lewin M, Vilgrain V. [Radiological diagnosis of benign liver cell tumors]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:304-309; quiz 293, 314.
  26. Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, Zins M, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992;184:699-703.
  27. Ferlicot S, Kobeiter H, Tran Van Nhieu J, Cherqui D, Dhumeaux D, Mathieu D, Zafrani ES. MRI of atypical focal nodular hyperplasia of the liver: radiology-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1227-31.
  28. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, Nguyen BN, Valla D, Belghiti J, Degott C. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 2002;35:414-20.
  29. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillion AP, Ferrell L, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 2007;46:521-7.
  30. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:2649-54.
  31. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992;12:73-9.
  32. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, Emond J, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S43-48.
  33. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, Koeberl DD, Desai DM, Skinner MA, Rice HE, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* 2007;47:658-63.
  34. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc JF, Blanche H, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005;128:1211-8.
  35. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, Benhamou JP. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985;89:1132-8.
  36. Lepreux S, Laurent C, Blanc JF, Trillaud H, Le Bail B, Trouette H, Saric J, et al. The identification of small nodules in liver adenomatosis. *J Hepatol* 2003;39:77-85.
  37. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.
  38. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, Laurent C, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;125:1470-5.
  39. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-8.
  40. Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud C, Boulanger V, Bertrand-Michel J, Terce F, Auffray C, 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;282:14437-46.
  41. 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;48:808-18.
  42. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, Chiasson D. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989;2:456-62.
  43. Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, Vilgrain V, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007;46:140-6.
  44. Attal P, Vilgrain V, Brancatelli G, Paradis V, Terris B, Belghiti J, Taouli B, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: US, CT, and MR imaging findings with histopathologic correlation in 13 cases. *Radiology* 2003;228:465-72.
  45. Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessitore S, Allegretta M, Guttmann RD, Jothy S, et al. Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2006;37:1435-41.
  46. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Ten Kate FJ, Gouma DJ, van Gulik TM. Management of spontaneous haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. A single centre experience. *Liver Int* 2006;26:433-8.

## Les 5 points forts HNF et Adénomes

### HNF

- Réaction à l'hyperartérialisation
- Diagnostic par IRM
- Ne rien faire

### Adénome

- Néoplasie (4 types)
- Diagnostic par Biopsie + IRM
- Résection à envisager
- symptômes/homme/> 5 cm/ $\beta$ -caténine

## Questions à choix unique

### Question 1

Parmi les propositions suivantes, laquelle est juste ?

Une hyperplasie nodulaire focale :

- A. Peut être dépourvue d'étoile centrale macroscopique
- B. Peut être d'aspect hétérogène en imagerie
- C. Peut être entourée d'une capsule
- D. Nécessite une surveillance pendant une grossesse
- E. Peut se présenter sous une forme particulière dite télangiectasique

### Question 2

Parmi les propositions suivantes, laquelle est fausse ?

Les adénomes porteurs de la mutation TC1/HNF1- $\alpha$  :

- A. Sont les plus fréquents des adénomes
- B. Sont toujours stéatosiques
- C. Sont toujours de texture hétérogène d'aspect en imagerie avant ou après injection de produit de contraste
- D. Peuvent se transformer en carcinome hépatocellulaire
- E. Peuvent être héréditaires

### Question 3

Parmi les propositions suivantes, laquelle est fausse ?

Les adénomes devant être réséqués sont ceux :

- A. De plus de 5 cm de diamètre
- B. Porteurs d'une mutation de la  $\beta$ -caténine
- C. Symptomatiques
- D. Survenant chez l'homme
- E. Survenant chez la femme en l'absence de contraception orale