



HAL
open science

Tumeurs bénignes hépatocellulaires du foie : prise en charge dans 2 centres chirurgicaux français : étude rétrospective à propos de 144 patients opérés

Romain Riboud

► **To cite this version:**

Romain Riboud. Tumeurs bénignes hépatocellulaires du foie : prise en charge dans 2 centres chirurgicaux français : étude rétrospective à propos de 144 patients opérés. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00623766

HAL Id: dumas-00623766

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623766v1>

Submitted on 17 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2010

N°

**TUMEURS BÉNIGNES HÉPATOCELLULAIRES DU FOIE.
PRISE EN CHARGE DANS 2 CENTRES CHIRURGICAUX FRANÇAIS.
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE A PROPOS DE 144 PATIENTS OPÉRÉS.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
LE 14 OCTOBRE 2010

Par

Romain RIBOUD

Né le 5 février 1980 à ÉCHIROLLES (38)

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Monsieur le Professeur Christian LETOUBLON **Président du Jury et Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Monsieur le Professeur Vincent LEROY

Madame le Docteur Nathalie STURM

Monsieur le Docteur Ivan BRICAULT

Année universitaire 2009-2010

Doyen de la faculté : M. le Professeur **B. SELE**Vice-doyen : M. le professeur **J-P. ROMANET****LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

NOM	PRENOM	ADRESSE
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE PÔLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BAGUET	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BENHAMOU	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE/ DIABETOLOGIE - POLE 6 DIGIDUNE
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES - PAVILLON D. VILLARS POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE

DE GRENOBLE

BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE POLE 1 SAMU SMUR
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE - BATIMENT J. ROGET FAC MEDECINE POLE 14 BIOLOGIE
CHABARDES	Stephan	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CHIROSSSEL	Jean-Paul	ANATOMIE - FACULTE DE MEDECINE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES- POLE 17 SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE POLE 9 COUPLE/ENFANT
DEMONGEOT	Jacques	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
DYON	J.François	
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences

DE GRENOBLE

FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
FAVROT	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
FRANCO	Alain	CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE
GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
GIRARDET	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION POLE 6 DIGIDUNE
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE - HOPITAL SUD POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LANTUEJOL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE

DE GRENOBLE

LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENERELOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE - J.ROGET 4e ETAGE
MALLION	J. Michel	
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASQUIER	Basile	

DE GRENOBLE

PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERENNOU	Dominique	SERVICE DE REEDUCATION POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
RAMBEAUD	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE HOPITAL SUD
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
SEIGNEURIN	Jean- Marie	DPT AGENTS INFECTIEUX POLE 14 BIOLOGIE

DE GRENOBLE

SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
SOTTO	Jean-Jacques	
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE

DE GRENOBLE

LISTE DES MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS

NOM	PRENOM	ADRESSE
BOTTARI	Serge	Département de Biologie Intégrée Pôle 14: Biologie
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule Pôle 14: Biologie
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie Pôle 14: Biologie
BRICAULT	Ivan	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie
BRIOT	Raphaël	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Clinique de médecine Nucléaire Pôle 13: Imagerie
CRACOWSKI	Jean Luc	Laboratoire de Pharmacologie
CROIZE	Jacques	Département des agents infectieux Microbiovigilance Pôle 14: Biologie
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de physiologie sommeil et exercice Pôle 12: Rééducation et physiologie
DERANSART	Colin	GIN - BATIMENT E. SAFRA Equipe 9
DETANTE	Olivier	Clinique de Neurologie
DROUET	Christian	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule Centre angiodème - Pôle 14: Biologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie - BATIMENT J. ROGET.
EYSSERIC	Hélène	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
FAURE	Anne-Karen	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
FAURE	Julien	Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
GARBAN	Frédéric	Unité clinique thérapie cellulaire Pôle 5 : Cancerologie
GAVAZZI	Gaëtan	Clinique médecine interne gériatrique Pôle 8 : Pôle pluridisciplinaire de Médecine

DE GRENOBLE

GRAND	Sylvie	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale Pôle 13 : Imagerie
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
HOFFMANN	Pascale	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique Pôle 9: Couple/enfant
JACQUOT	Claude	Clinique d'Anesthésie Pôle 2 : Anesthésie - Réanimations
LABARERE	José	Département de veille sanitaire Pôle 17 : Santé Publique
LAPORTE	François	Département de biologie intégrée Pôle 14: Biologie
LARDY	Bernard	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
LARRAT	Sylvie	Département des agents infectieux Pôle 14: Biologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Unité d'Hygiène Hospitalière Pavillon E
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'innovations technologiques Pôle 17 Santé Publique
MOUCHET	Patrick	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de neurochirurgie Pôle 3 : Tête et cou et chirurgie réparatrice
PASQUIER	Dominique	Département d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle 14 : Biologie
PELLETIER	Laurent	Centre d'innovation biologique
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
RAY	Pierre	Biologie de la reproduction Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
RENVERSEZ	J.Charles	Département de biologie intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14 : Biologie

DE GRENOBLE

RIALLE	Vincent	Laboratoire TIMC LA TRONCHE
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	Département de biologie et pathologie de la cellule Pôle 14: Biologie
TAMISIER	Renaud	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicale Pôle 17 Santé Publique

Remerciements

« Ne jamais oublier d'où l'on vient pour mieux savoir où l'on va »

A mes parents, qui sont mon plus grand soutien, toujours présents quand il le faut, MERCI ! Je vous aime !

A Frédo, puisse ces quelques lignes te prouver à quel point je t'aime. Bientôt toi aussi tu trouveras ta voie...

Aux Chamroussiens, que je n'oublie pas : vous êtes mes racines, ma bouffée d'air pur. Vivement la prochaine flambée...

Valéria, qui a su rafraichir et égayer mon dernier semestre par sa présence, son aide a été énorme pour moi, tant dans le service pour me permettre d'écrire ces pages, que dans l'assistance technique informatique... je ne sais pas comment te remercier ...

Gaelle, Seb, Valentin, Enrique, Pierre-Yves qui m'ont permis de dégager du temps pour réaliser ce travail. MERCI !

A mes co-internes, que j'ai croisés durant mon internat, à l'hôpital mais aussi en dehors, sur les skis ou sur un bateau...

Au Dr RISSE que je tiens à ne surtout pas remercier car il ne le veut pas, qui a su trouver les mots et la motivation pour m'aider à mener à bien ce travail... Tu es une référence chirurgicale et je compte sur tes remarques pour me faire avancer dans mon clinicat. Merci encore pour les cartons de pizzas et les cours de Statview...

Au Dr ABBA, qui me force tous les jours à devenir un bon chirurgien qui passe voir ses patients, merci pour tout ce que tu m'as appris, et pour tout ce qu'il reste à m'apprendre (ça ne fait que commencer...) , et s'il te plait, garde cette envie de « soigner » les gens et surtout continue de t'occuper d'eux comme tu le fais. Tu es un exemple pour moi. C'est une chance de pouvoir apprendre à tes côtés.

Aux Lillois que j'ai apprécié durant mon court séjour nordiste et ont su me donner une autre image du « Nord » : Fouad, Cédric, Jérôme, Alexis, Gheorghe, Gregory, Gauthier, Guido, Francesco, Lasha, Anne, Ambre, Lucie, Jérémi, et Thibaut notre scout que l'on adore...

Aux docteurs Truant, Zerbib, Boleslawki, Saudemont pour m'avoir montré la chirurgie telle qu'elle se pratique à Lille.

A Marie-Pierre, qui m'a sorti tous les dossiers lillois, et Isabelle ceux de Grenoble...

A mes camarades d'internat : Marine, Pierre-Alexandre, Jérôme, Tutu et Dudu devenues grandes,

A Magali, qui a vu mes premières années en tant que médecin et qui a fait de moi ce que je suis, je ne t'oublierai jamais.

A Camille, qui m'a accueilli pendant 1 semaine au frais, pour travailler cette thèse. Merci pour ton soutien !

A Seb, mon meilleur pote de toujours. Je compte sur toi pour revenir en France bientôt !

A Sam qui m'a initié aux joies de l'analyse multivariée, et m'a conseillé pour écrire ces quelques lignes. Notre repère du 9^e a été d'une grande aide pour moi...(merci au Dr Bedague en passant pour son bureau...)

Aux chirurgiens vasculaires et thoraciques du 10^e, en particulier Manu et Hélène, mes 1^{er}s co-internes qui m'ont tout appris, et Axel Aubert, qui reste une référence à mes yeux.

Aux Urologues du 14^e.

A Greg qui nous manque.

Au docteur Delannoy qui m'a donné envie de faire ce métier.

A tous le personnel soignant du 12^e qui me côtoie et me supporte tous les jours.

Aux Laboratoires Sanofi Aventis, Ipsen et Bard pour le pot de thèse: Merci de votre soutien.

A tous ceux que j'oublie (il doit forcément y'en avoir.), qu'ils me pardonnent...

A Churchill...

A Charlotte

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Christian LETOUBLON, dont les compétences chirurgicales et son habileté à diriger le service sont reconnus de tous. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et de m'avoir guidé dans mes réflexions en tant que directeur de thèse. Merci de m'avoir fait confiance dans ce travail et de le juger. Vous avez su me donner le goût de la chirurgie hépatique. Votre disponibilité et votre motivation ont été d'une grande aide pour moi, et j'espère continueront à éclairer mon chemin lors de mon futur clinicat. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le professeur François-René PRUVOT, dont le calme et l'expérience en transplantation hépatique et rénale sont notoires. Ces 6 mois passés dans votre service ont été inoubliables, tant au niveau humain que professionnel. Je n'oublierai jamais votre disponibilité et votre assurance dans chaque geste technique. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, et ce jusque dans nos montagnes. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

Monsieur le professeur Vincent LEROY, qui me fait l'honneur de juger ce travail en tant que référent en hépatologie. Je compte sur son indulgence à la lecture de ces quelques pages.

Madame le docteur Nathalie STURM, dont les compétences en anatomopathologie et le sourire sont appréciés par tous. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse lors de la préparation de cette thèse. Vos remarques m'ont beaucoup aidé. Un grand merci.

Monsieur le docteur Ivan BRICAULT, qui m'a prêté son oeil radiologique et a accepté de juger ce travail. Tes compétences en radiologie digestive ne sont plus à démontrer. Tu m'as été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail. Merci pour toutes ces heures passées à relire ces examens et pour ta grande disponibilité. Accepte ma profonde gratitude.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
I. INTRODUCTION.....	5
1) DONNEES ANATOMOCLINIQUES DES TUMEURS HEPATOCYTAIRES BENIGNES	7
1. <i>Hyperplasie nodulaire focale (HNF)</i>	7
a) Epidémiologie.....	7
b) Physiopathologie et facteurs de risques	7
c) HNF et contraception orale ²³	9
d) Clinique et biologie	9
e) Anatomopathologie : classification des HNF	9
f) Caractéristiques moléculaires des HNF	17
g) Imagerie	19
(1) Échographie et doppler	19
(2) Échographie de contraste.....	19
(3) Tomodensitométrie (TDM).....	21
(4) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	23
(5) Imagerie nucléaire.....	27
h) Ponction biopsie hépatique	28
i) Conduite à tenir pratique en cas d'HNF	28
2. <i>Adénome hépatocyttaire (AH)</i>	29
a) Epidémiologie.....	30
b) Physiopathologie.....	31
c) AH et contraception orale	31
d) Clinique et biologie	31
e) Anatomopathologie	32
f) Caractéristiques moléculaires des AH et classification revue en 2006	34
g) L'adénomatosé hépatique : une entité à part ?	48
h) Complications de l'AH : l'hémorragie et la transformation en carcinome hépatocellulaire (CHC)	48
(1) Hémorragie	48
(2) Transformation maligne	50
i) Imagerie des adénomes hépatocellulaires.....	53
(1) Echographie et doppler	53
(2) Echographie de contraste.....	53
(3) TDM multiphasique	53
(4) IRM.....	54
j) Recommandations actuelles de prise en charge des AH.....	57
(1) La contraception orale doit être interrompue	57
(2) Un adénome chez un homme doit être réséqué.....	57
(3) Un adénome symptomatique doit être réséqué	57
(4) Un adénome de plus de 5 cm doit être réséqué	57
(5) Un adénome porteur d'une mutation de la β -caténine doit être réséqué.....	57
(6) Les adénomes de moins de 5 cm de diamètre, sans mutation de la β -caténine, chez une femme, peuvent être laissés en place à condition d'être asymptomatiques et d'être surveillés	58
(7) Prise en charge chirurgicale : standards admis	58
2) QUESTIONS ACTUELLES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES	59
II. PATIENTS ET MÉTHODES	60
1) DONNEES LIEES AUX PATIENTS	61
2) DIAGNOSTIC PARA-CLINIQUE ET IMAGERIE.....	62

3)	INDICATIONS	62
4)	DONNEES OPERATOIRES	62
5)	DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	62
1.	<i>Analyse histologique</i>	63
2.	<i>Immunohistochimie</i>	63
3.	<i>En biologie moléculaire</i>	64
6)	TRANSFUSIONS ET COMPLICATIONS CHIRURGICALES	64
7)	SUIVI POST-OPERATOIRE.....	64
8)	ANALYSE STATISTIQUE.....	65
III.	RÉSULTATS	66
1)	ÉPIDEMIOLOGIE.....	67
a)	Démographie.....	67
(1)	Âge	67
(2)	Sexe	67
(3)	Répartition selon les années	67
(4)	Ville.....	68
(5)	Indice de Masse Corporelle (IMC)	68
(6)	Contraception orale oestroprogestative (COOP) et durée de la contraception	68
(7)	Consommation d'alcool.....	69
(8)	Tabac	69
(9)	Antécédents	69
b)	Mode de présentation et biologie pré-opératoire	70
c)	Étapes du diagnostic	71
i.	<i>Imagerie</i>	71
(1)	Échographie et doppler	72
(2)	Échographie de contraste (SonoVue®)	73
(3)	Tomodensitométrie (TDM) multiphasique.....	73
(4)	Imagerie à Résonnance Magnétique	74
(5)	IRM avec injection de Multihance®	76
(6)	Diagnostic final imagerie	76
(7)	Performances des différents examens radiologiques	77
(8)	Concordance et coefficient kappa (κ).....	78
ii.	<i>PBH préopératoire percutanée radiologique</i>	78
iii.	<i>Examens extemporanés</i>	79
iv.	<i>Artériographie et embolisation artérielle</i>	80
d)	Analyse histologique et explorations complémentaires	80
(1)	Analyse histologique initiale.....	80
(2)	Analyses complémentaires.....	82
(i)	<i>Reclassements</i>	82
(ii)	<i>Associations lésionnelles</i>	83
2)	PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE	83
(1)	Données générales	83
(2)	Voies d'abord : coelioscopie vs laparotomie	84
(3)	Cœlioscopies converties	85
(4)	Complications et transfusion selon gestes.....	85
3)	SOUS-POPULATIONS D'INTERET	87
1)	HEMORRAGIQUES	87
2)	ADENOMES HEMORRAGIQUES	89
3)	PAR NOMBRE DE LESIONS	91
4)	PAR TAILLE DES LESIONS	92
5)	EN FONCTION DES SOUS-TYPES D'ADENOME	95
6)	SOUS GROUPES DES RECLASSEMENTS : ANATOMOPATHOLOGIE INITIALE FORMELLE ?	98

7) SEXE.....	98
8) SUIVI.....	98
IV. DISCUSSION.....	100
1) BIAIS, LIMITES ET DIFFICULTES DE L'ETUDE.....	101
a) Biais liés au type d'étude.....	101
b) Biais de sélection.....	101
c) Autres difficultés.....	102
2) GENERALITES.....	102
3) DIAGNOSTIC DES TUMEURS BENIGNES HEPATOCYTAIRES : AH OU HNF ?.....	103
a) Non invasif : diagnostic radiologique.....	103
b) Invasif : PBH et examens extemporanés.....	106
(1) Intérêt de la PBH à l'aiguille fine dans la différenciation AH/HNF.....	106
(2) Intérêt de l'examen extemporané.....	106
(3) PBH avec IHC : modifie-t-elle la prise en charge ?.....	107
4) IMPORTANCE DES COMPLICATIONS DES TBF DANS LA PRISE DE DECISION.....	107
a) Hémorragie.....	107
(1) 3 types d'hémorragies.....	107
(2) Taille des adénomes et risque hémorragique.....	108
(3) Facteurs de risque d'hémorragie.....	110
b) Dégénérescence des adénomes en CHC.....	110
c) Sous-types et complications : place des données nouvelles en histologie dans la gestion clinique quotidienne des tumeurs bénignes du foie.....	113
5) PRISE EN CHARGE.....	114
a) Traitement chirurgical : gestes effectués et complications.....	114
b) Embolisation artérielle en tant que traitement à part entière?.....	116
c) Radiofréquence (RF).....	118
d) Transplantation hépatique ¹⁸²	118
e) Arbre décisionnel.....	119
V. CONCLUSIONS.....	120
VI. ANNEXES.....	123
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	135

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AH : Adénome Hépatocellulaire
- HNF : Hyperplasie Nodulaire Focale
- CHC : Carcinome Hépatocellulaire
- TDM : Tomodensitométrie
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IHC : Immuno-histochimie
- PBH : Ponction Biopsie Hépatique
- GGT : Gamma Glutamyl Transferase
- PAL : Phosphatase Alcaline
- ASAT : Aspartate Aminotransferase
- ALAT : Alanine Aminotransferase
- Se : Sensibilité
- Sp : Spécificité
- VPP : Valeur Prédictive Positive
- VPN : Valeur Prédictive Négative
- OR : Odd Ratio
- IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
- EA : Embolisation artérielle
- RF : Radiofréquence

I. INTRODUCTION

Les tumeurs bénignes hépatocellulaires (ou hépatocytaires) sont des tumeurs hépatiques rares, représentées par 2 entités parfois difficiles à différencier: les hyperplasies nodulaires focales (HNF) et les adénomes hépatocellulaires (AH).

Ces deux lésions surviennent le plus souvent sur un terrain similaire : une femme jeune sous contraceptif oral, sur un foie sain (parfois stéatosique). La connaissance de ces lésions n'a cessé d'augmenter avec les progrès constants des examens d'imagerie moderne (échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique, échographie de contraste) qui durant ces 20 dernières années, ont permis une meilleure description radiologique de ces tumeurs et ont ainsi pu guider la décision thérapeutique, en particulier la résection chirurgicale.

L'histoire naturelle de ces 2 types de lésion hépatique implique une prise en charge thérapeutique spécifique.

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) n'est pas une tumeur à proprement parler, mais une pseudo-tumeur réactionnelle, développée à partir d'une anomalie vasculaire préexistante, et qui ne se complique qu'exceptionnellement, justifiant donc la plupart du temps l'abstention thérapeutique.

L'adénome hépatocellulaire (AH) est par contre une tumeur bénigne hépatocytaire rare. L'influence des hormones sexuelles sur cette tumeur est certaine. Elle est trente fois plus souvent décrite chez des femmes jeunes prenant une contraception orale oestroprogestative. Cette tumeur présente deux complications potentiellement fatales : l'hémorragie et la transformation maligne. Ces deux complications justifiaient classiquement devant toute découverte d'un AH une attitude chirurgicale agressive à type d'exérèse.

Depuis 2004, les données de l'immunohistochimie (IHC) et de la biologie moléculaire ont permis de reclasser parmi les adénomes les HNF de type téléangiectasique, et ont fait naître en 2006 la nouvelle classification des AH permettant de les répartir en 4 sous-types, selon leur corrélation génotype-phénotype: stéatosiques (mutés HNF1 α), mutés β -caténine, inflammatoires et téléangiectasiques (mutés gp130), et non classables (absence de mutation et de profil IHC particulier). L'histoire naturelle de ces différents sous-types et leur évolution sont encore mal connues mais semblent différentes, notamment en termes de complications, pouvant suggérer une prise en charge thérapeutique adaptée.

La problématique des tumeurs bénignes hépatocytaires est donc double : d'une part poser un diagnostic de certitude d'HNF, et ce de la manière la moins invasive possible, afin d'éviter des interventions chirurgicales inutiles, et d'autre part, en cas d'AH, pouvoir connaître précisément son sous-type, afin de ne pas « passer à côté » d'une lésion à risque de complications potentiellement létales (risque de dégénérescence des AH mutés β -caténine).

Le but de ce travail est de revoir la prise en charge diagnostique et thérapeutique entre 1995 et 2009 à partir des séries chirurgicales des tumeurs bénignes du foie de Grenoble (service du Pr LETOUBLON) et Lille (service du Pr PRUVOT). Nous tenterons de voir s'il est possible de définir une stratégie de prise en charge standardisée en fonction des données préopératoires (clinique, imagerie, anatomopathologie), et de savoir si la nouvelle classification des adénomes change la prise en charge de ces tumeurs, afin de limiter au maximum le nombre de patients opérés « à tort » et, également, afin de ne pas « sous traiter » des patients à risque de complication.

1) Données anatomocliniques des tumeurs hépatocytaires bénignes

1. Hyperplasie nodulaire focale (HNF)

a) Epidémiologie

Décrite initialement par Edmonson qui fut le premier à introduire le terme *hyperplasie nodulaire focale* (HNF) en 1958¹, l'HNF est la deuxième tumeur bénigne la plus fréquente après l'hémangiome hépatique, et sa prévalence est estimée de 3% à 3% dans la population adulte générale^{2,3}. Elle est 3 à 10 fois plus fréquente que l'adénome hépatocellulaire. Elle survient le plus souvent chez la femme entre 20 et 50 ans, plus rarement chez l'homme (sexe ratio très variable selon les études de 13/1 à 15/1 dans des études non épidémiologiques, mais des ratios aussi différents que 2/1 et 26/1 ont été rapportés)^{4,5}. Elle est associée à l'hémangiome dans 20% des cas.⁶

Chez l'enfant, l'HNF représente 2% des tumeurs hépatiques primitives. L'incidence rapportée est de 2.25 par million d'enfants. Une étude analysant 11000 échographies hépatiques pédiatriques rapporte une prévalence de 0.02% dans la population pédiatrique générale⁷.

Dans la plupart des cas adultes, les lésions sont uniques et prédominent dans le lobe hépatique droit. Dans 20% des cas, on retrouve de 2 à 5 nodules. Des lésions multiples (15-30 nodules) sont présentes dans 3% des cas^{8,9}.

b) Physiopathologie et facteurs de risques

En 1985, Wanless et al¹⁰ ont montré que l'HNF correspond à un processus réactionnel pseudo tumoral en réponse à une augmentation du flux sanguin artériel, secondaire à une malformation vasculaire primitive ou secondaire. Cette réponse hyperplasique à l'hyperperfusion ou à l'hypoxie entrainerait la formation des HNF¹¹ à partir de cellules hépatiques normales. Celles-ci restent cependant sensibles aux mécanismes de contrôle de croissance cellulaire, et sont donc de vraies lésions bénignes ne pouvant donner que de très exceptionnelles complications (hémorragie spontanée et transformation maligne)¹². Ainsi il s'agit plus d'un processus hyperplasique que néoplasique.

Cette hypothèse a récemment été confirmée par Bioulac-Sage et al¹³ qui ont montré par l'étude immuno-histochimique de la glutamine synthase (GS), qu'il existait au sein d'un lobule hépatique une lésion primaire de la triade portale, définie par la disparition de la veinule porte, des canaux biliaires et des veines hépatiques, conduisant à un élargissement et une prolifération des artères, puis à la formation de shunts veineux (portes et hépatiques), et enfin, par une cascade d'événements (réaction ductulaire, fibrose et formation de cicatrice), à la formation de l'HNF, ainsi caractérisée par une hyperartérialisation.

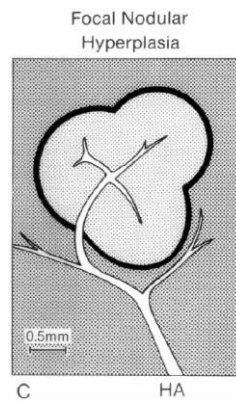


Figure 1 : Schéma d'une HNF d'après Wanless et al¹⁰ (HA= artère hépatique).

Dans le cadre de cette probable origine vasculaire, une relation de cause à effet entre angiomes et HNF a été évoquée. En effet chez certains adultes, la glande hépatique contient à la fois des hémangiomes et des HNF. L'angiome induirait un phénomène d'artérialisation sinusoidale avec un accroissement local du flux artériel favorisant le développement secondaire d'une HNF. Plusieurs observations vont dans ce sens. Une étude réalisée⁸ sur 247 patients porteurs de masses hépatiques a identifié 148 patients avec des HNF : 20% avaient des hémangiomes associés, contre seulement 9% chez ceux porteurs d'autres lésions. En 2003, Di Carlo et al¹⁴ ont suggéré une origine commune entre les 3 types de tumeurs bénignes les plus fréquentes, HNF, AH, et hémangiome. Un second *case report*¹⁵ a rapporté cette association pour la seconde fois en 2010. En 2009, une possible conversion d'un hémangiome en HNF a été décrite chez un patient pédiatrique (5 ans après la thrombose spontanée de l'hémangiome était apparue une HNF dans le même territoire hépatique)¹⁶.

De même l'HNF peut être associée à des maladies vasculaires malformatives (agénésie de la veine porte...) ou tumorales (hémangioendothéliome épithélioïde, néoplasies cérébrales¹¹...), surtout en cas d'HNF multiples (association avec la maladie de Klippel-Trenaunay)^{17, 18}. Un exemple frappant est la prévalence plus importante de l'HNF chez les familles porteuses de télangiectasies hémorragiques héréditaires (THH ou maladie de Rendu-Osler-Weber), une maladie autosomale dominante caractérisée par des malformations vasculaires. Une étude de 275 patients porteurs de cette maladie a retrouvé des HNF chez 5 personnes, ce qui fait une incidence de 2.9% dans cette population¹⁹.

L'imputabilité des anomalies vasculaires dans la genèse des HNF est aussi rapporté par l'observation de lésions HNF-like chez des patients atteints de cirrhose hépatique. Chez ces patients, la présence de varices œsophagiennes (et donc d'un certain degré d'hypertension portale) était significativement associée à la présence de nodules HNF-like. Ceci suggère une probable participation de l'hypertension portale dans la genèse de lésions hyperplasiques nodulaires²⁰.

Par ailleurs, un facteur de risque d'HNF récemment décrit semble être l'antécédent de néoplasie traitée dans l'enfance. Sur une cohorte prospective de 138 patients ayant reçus une greffe de cellule souches hématopoïétiques avant 18 ans, 17 HNF ont été rapportées (12.3%), en moyenne 6.4 ans après la greffe²¹. Une étude française portant sur 3098 enfants traités pour des néoplasies a montré une prévalence de 0.45% (taux significativement plus élevé que ceux habituellement rapportés chez les enfants)⁷. Dix pour cent des survivants de neuroblastomes traités dans l'enfance ont développé une HNF dans les suites (6 /60)²².

c) HNF et contraception orale²³

Plusieurs observations isolées ont suggéré que les contraceptifs oraux pouvaient être associés à une progression de taille des HNF. Cependant trois études rétrospectives récentes²⁴⁻²⁶ ont montré que l'évolution des lésions d'HNF semblent être indépendantes de l'utilisation des contraceptifs oraux. Ces études sont cependant limitées par un manque de rigueur dans la méthodologie, des petits effectifs et un nombre important de perdus de vue. Toutefois, 2 études cas-témoins (143 cas /240 témoins et 23 cas /94 témoins) suggèrent une relation faible entre une CO prolongée et la présence d'une HNF^{27, 28}. En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis des recommandations portant sur les critères d'utilisation des contraceptifs hormonaux chez les femmes porteuses de tumeurs hépatiques²⁹ (voir annexe 1) . Les conclusions du rapport d'expert sont que les patientes porteuse d'HNF peuvent utiliser une contraception hormonale (contrairement aux patientes porteuses d'adénome ou de CHC), les bénéfices étant plus grand que les risques potentiels encourus.

d) Clinique et biologie

Dans la majorité des cas l'HNF est asymptomatique (75% des cas) et détecté fortuitement lors d'un examen d'imagerie, durant une intervention chirurgicale ou lors d'une autopsie. Elle peut être révélée par des symptômes tels que des douleurs, des diarrhées, une dyspepsie, souvent dues à la compression d'organes de voisinage (estomac, colon...) ou à la mise en tension de la capsule de Glisson. Une masse est palpée dans 2-4% des cas, et une hépatomégalie avec fièvre est retrouvée dans moins de 1% des cas^{30, 31}. Les complications hémorragiques des HNF sont très rares³², et la transformation maligne exceptionnelle^{2, 30}. Des cas d'association de CHC et d'HNF ont été rapportés dans la littérature mais la corrélation pathologique n'est pas toujours claire : Saul et al³³ ont reporté un cas en 1987 chez lequel HNF et CHC étaient concomitants, bien que le CHC soit de type fibrolamellaire ; Chen et al³⁴ ont récemment rapporté un cas de CHC partiellement entouré d'HNF ; tandis qu'encore plus récemment Cucchetti et al³⁵, ont rapporté un cas de présence simultanée d'HNF et de CHC.

La biologie hépatique est normale dans la plupart des cas. Une élévation isolée des GGT est observée dans 12 à 17% des cas^{2,31}. Une anomalie d'autres paramètres biologiques se voit dans 12-13% des cas. L' α -foetoprotéine est généralement normale.

e) Anatomopathologie : classification des HNF

Les HNF sont le plus souvent des lésions uniques (75-80% des cas)³⁶, non encapsulées et volontiers sous-capsulaires, de taille variable (souvent <5 cm) et en général situées au bord inférieur du foie.

Macroscopiquement, la caractéristique principale est la présence d'une cicatrice stellaire centrale de laquelle émanent des septa fibreux divisant la lésion en de nombreux nodules ou pseudo-nodules. Cette cicatrice centrale n'est parfois pas détectée en préopératoire avant la résection chirurgicale. La lésion a une couleur plus claire que le parenchyme hépatique adjacent.



Figure 2: HNF typique.



Figure 3: Photographies d'HNF typiques (d'après Paradis)

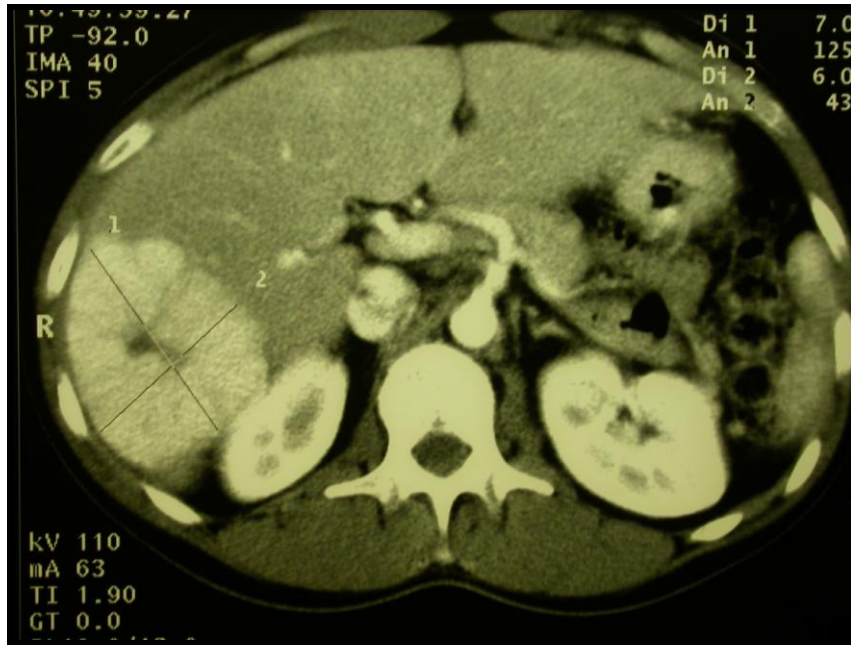


Figure 4 : HNF typique segment VI (patient n°38, vue TDM et de la pièce ouverte, photos : Pr Letoublon)

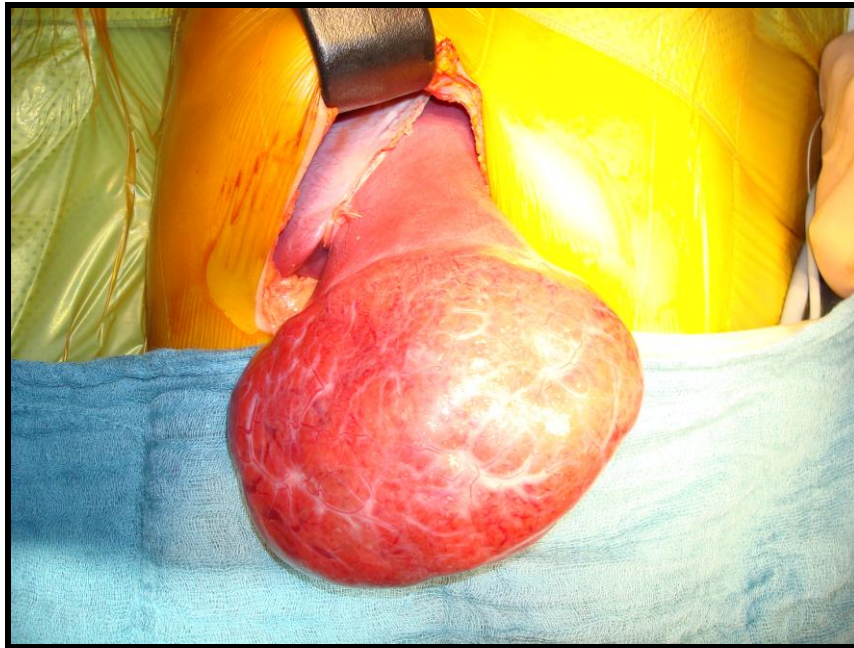
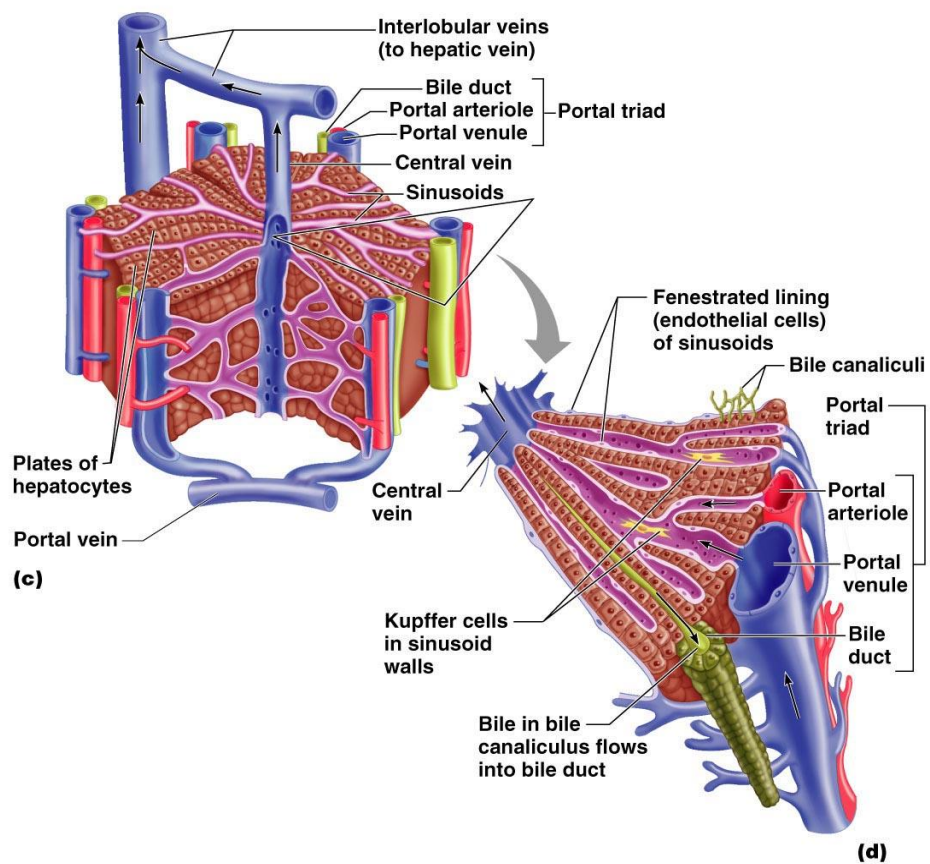


Figure 5: HNF du segment III exo-hépatique (patient n°49, photo : Pr Letoublon)

La lésion est ne présente pas d'architecture normale lobulaire ni de capsule, et il n'existe pas de triade portale. Contrairement à l'AH, la vascularisation de l'HNF est réalisée à partir de la cicatrice centrale vers la périphérie de la lésion. Cet apport artériel peut être détectée par échographie de contraste ou TDM injectée³⁷.



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 6: Schéma d'un lobule hépatique normal.

Microscopiquement les anomalies retrouvées peuvent être résumées par le terme « cirrhose focale » : la lésion est formée d'hépatocytes normaux, disposés en travées formant des pseudonodules, séparés les uns des autres par des fins septa fibreux naissant au niveau d'une zone centrale fibreuse en forme d'étoile (cicatrice centrale stellaire). La lésion est parcourue par de nombreuses artères, à paroi musculaire épaissie avec hyperplasie intinale (vaisseaux « dysplasiques »). Les vaisseaux peuvent aussi être scléreux avec obstruction de la lumière. De grosses veines drainent le sang des sinusoides vers les veines hépatiques. Il n'existe pas de connexion directe entre les artères dysplasiques et les veines³⁷. Une prolifération de canalicules biliaires au sein des septa fibreux à l'interface avec le parenchyme hépatique sain est fréquente. Cette prolifération n'est pas en relation avec l'arbre biliaire normal. Il n'existe pas de capsule tumorale à proprement parler³⁰, mais on parle de « pseudo-capsule » pour désigner la zone inflammatoire du parenchyme hépatique sain péri-lésionnel comprimé par la tumeur. Des cellules de Kupffer sont mises en évidence dans les espaces péri-sinusoidaux.

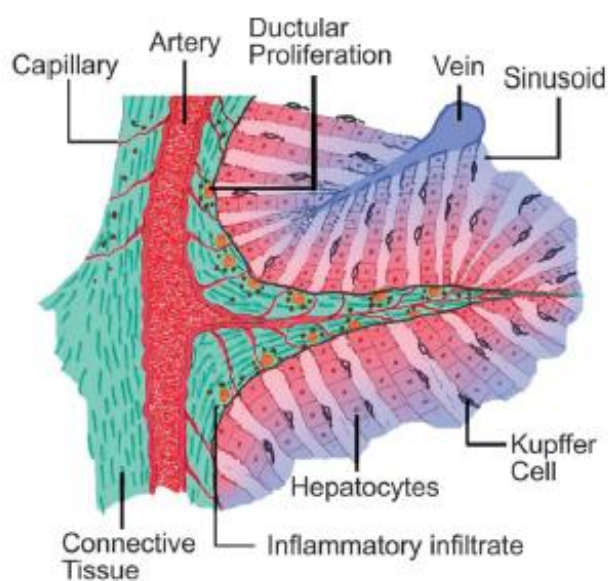


Figure 7: Schéma d'une HNF d'après Hussain et al³⁷.

Avant 2006, on distinguait les HNF classique (80%) et les HNF atypiques (20%) elles mêmes classées en HNF télangiectasiques, HNF avec atypies cellulaires, et HNF mixtes hyperplasiques et adénomateuses^{30, 37}.

Sous-types d'HNF	% des cas
HNF typique	80
HNF atypique	20
HNF télangiectasique	15
HNF avec atypies cellulaires	3
HNF mixte hyperplasique et adénomateuse	2

Tableau 1: Ancienne classification des HNF d'après Hussain et al³⁷

L'équipe de Beaujon avait proposé en 2002 des critères diagnostiques d'HNF dit « mineurs » et « majeurs »^{30, 38}.

Critères dits « majeurs » :

- Fibrose septale ou bandes fibreuses : la lésion est traversée par des larges bandes fibreuses, appelées septa, partant de la cicatrice centrale et contenant les vaisseaux nourriciers de la tumeur ;
- Nodularité (aspect pseudo-cirrhotique) : c'est l'organisation du parenchyme tumoral en nodules, séparés les uns des autres par les travées fibreuses (septa).

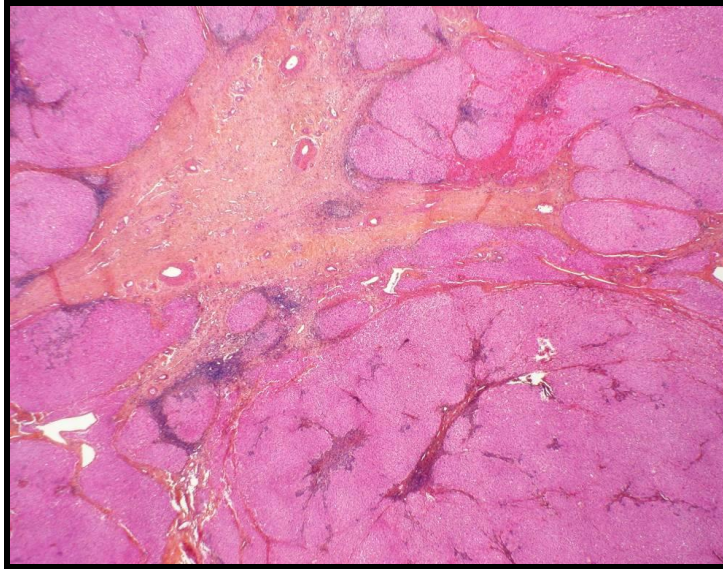


Figure 8 : Septa fibreux et nodularité (Images N. Sturm).

- Vaisseaux anormaux ou dystrophiques : les vaisseaux traversant la lésion sont à paroi épaisse, avec des épaissements non pas réguliers et concentriques mais asymétriques ;



Figure 9: Artères dystrophiques (Images N. Sturm).

- Réaction ductulaire ou prolifération cholangiolaire : c'est la présence de cellules biliaires situées dans la tumeur principalement à l'interface entre les septa fibreux et le parenchyme tumoral ;

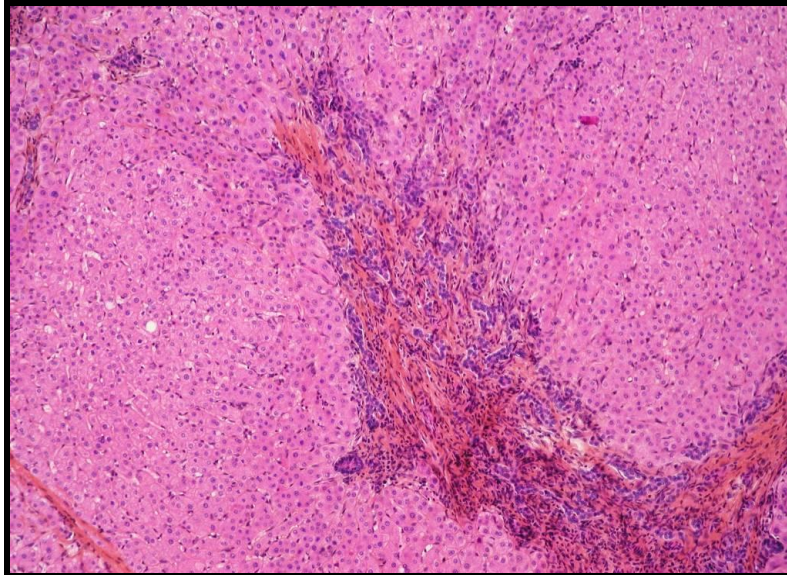


Figure 10: Prolifération cholangiolaire (Images N. Sturm).

Critères dits « mineurs » :

- Dilatation sinusoidale (+ à +++): il s'agit de la présence de dilatation des espaces sinusoides, allant de la simple congestion (dilatations minimales), à la péliose (dilatations majeures des sinusoides avec présence de zones hémorragiques).

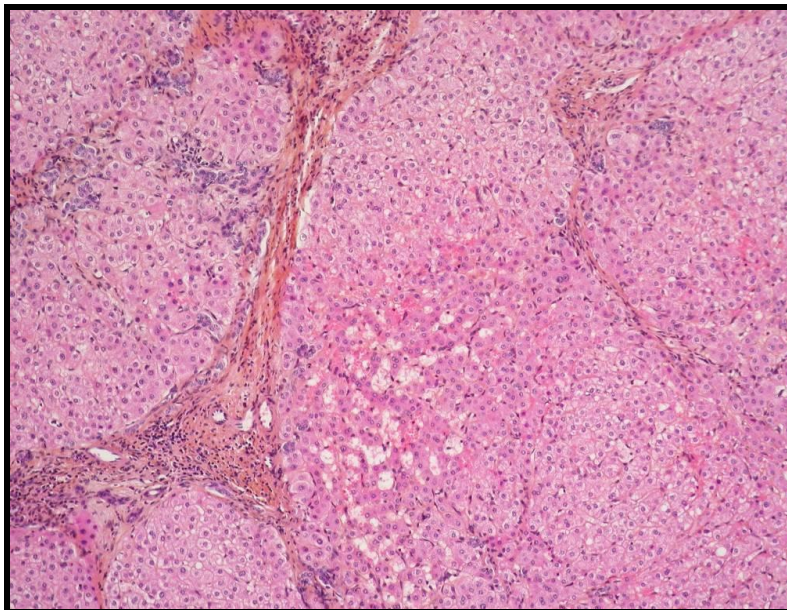


Figure 11: Congestion vasculaire (dilatation sinusoidale) (Images N. Sturm).

- Fibrose périsinusoidale: il s'agit de la présence de fibrose en périphérie des espaces sinusoides.

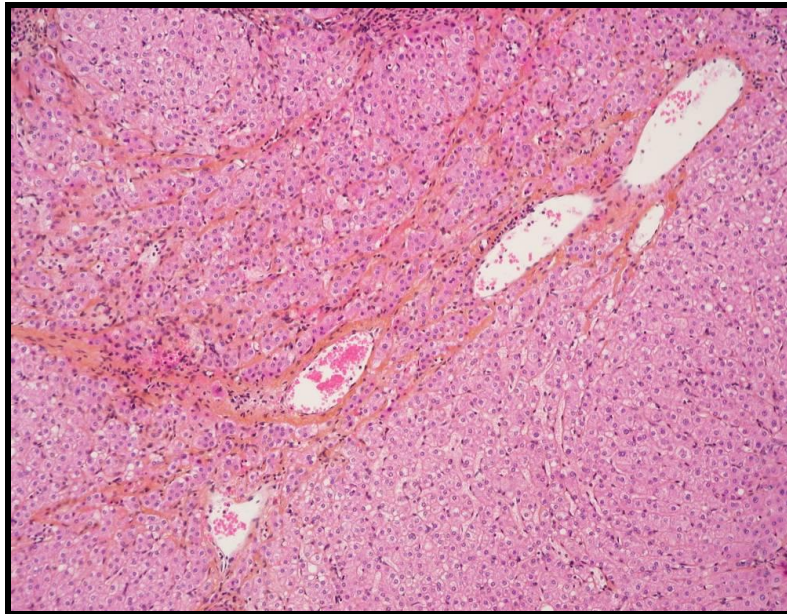


Figure 12: Fibrose périnususoïdale (Images N. Sturm).

Le diagnostic d'HNF est certain si 3 ou 4 critères majeurs sont présents. Il est possible s'il existe 2 critères majeurs et 1 ou 2 mineurs. Il est exclu s'il y a de 2 critères majeurs ou moins sans critère mineur associé.

Lorsqu'il manque un critère caractéristique comme la cicatrice fibreuse ou l'aspect pseudo-cirrhotique, on parle d'HNF atypique (ou pré-HNF ou lésion HNF-like). Ces dernières sont considérées comme des lésions possiblement précurseur des HNF³⁹, mais rencontrées principalement sur des foies cirrhotiques.

Le groupe des HNF atypiques comprend les HNF avec des atypies cellulaires et les HNF mixtes hyperplasiques et adénomateuses. La forme télangiectasique, autrefois considérée comme HNF atypique est définie depuis 2004 comme une forme d'AH dits télangiectasiques. Dans ce groupe, l'organisation nodulaire ou les vaisseaux dystrophiques peuvent être absents, mais il existe toujours un certain degré de prolifération cholangiolaire. Macroscopiquement elles sont souvent hétérogènes et ressemblent aux adénomes. La cicatrice centrale est rarement observée.

En 2009, Bioulac-Sage et al⁴⁰ ont révolutionné la différenciation AH/HNF en publiant une étude immuno-histochimique du marquage de la Glutamine synthase (GS) dans les HNF. La totalité de leurs cas (n=76) exprimaient la glutamine synthase sous la forme d'un marquage du cytoplasme des hépatocytes en formant de larges zones anastomosées « en carte de géographie », souvent autour des veines hépatiques, tandis que la GS n'était pas exprimée dans les hépatocytes proches des bandes fibreuses contenant les artères et les ductules. En comparaison, le marquage des adénomes hépatocellulaires était complètement différent, même en cas de bandes fibreuses du au remodelage tumoral après nécrose ou hémorragie. Dans les AH ou les CHC présentant une mutation β -caténine, la GS était positive, mais d'une manière complètement différente en apparaissant diffuse et non pas en carte de géographie. Leurs conclusions sont que la GS produit un marquage similaire et caractéristique dans les HNF, et représente donc un bon marqueur de celles-ci.

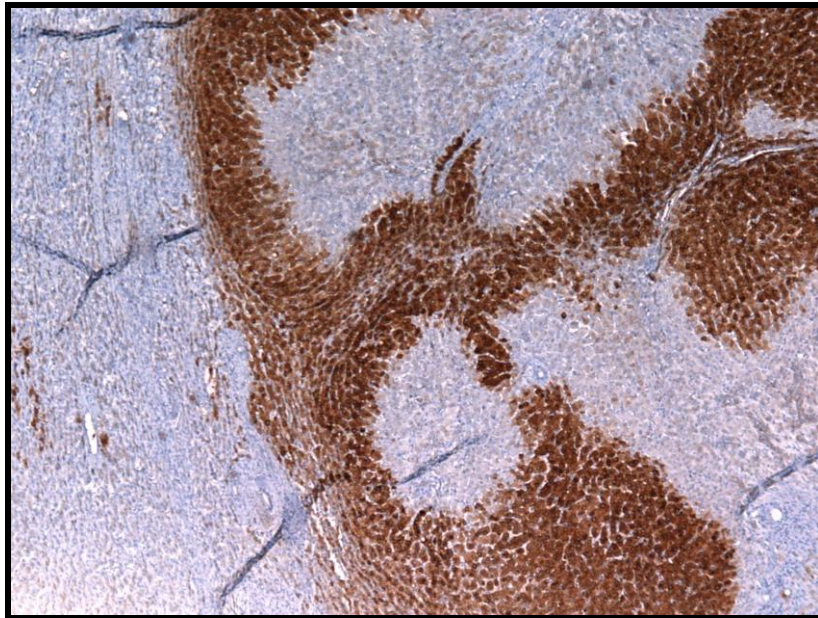


Figure 13: IHC x2.5 et x5, HNF typique en carte de géographie (marquage GS de la patiente 138 ; Image D. Buob).

Une nouvelle classification des tumeurs hépatiques doit voir le jour en 2010, dans laquelle les HNF auront un code selon la classification internationale des maladies (code ICD)⁴¹.

f) Caractéristiques moléculaires des HNF

Il n'existe que peu d'études concernant la description des anomalies moléculaires observées dans les HNF. Paradis et al⁴²⁻⁴⁵ ont conclu dans leurs analyses que les HNF proviennent d'une prolifération cellulaire polyclonale, avec plusieurs types cellulaires, tandis que les adénomes hépatocellulaires sont caractérisés par une expression monoclonale, avec une prolifération d'hépatocytes normaux. Cette nature polyclonale des HNF a été démontré dans 50-100% des cas selon les séries¹². L'analyse génétique des HNF n'a pas réussi à identifier de mutations parmi les principaux gènes suppresseurs de tumeurs ou impliqués dans la genèse tumorale, comme les gènes de la β -caténine⁴⁶, APC, P53, et les gènes de la voie de signalisation Wnt ou HNF1 α . Cette

prolifération polyclonale est en faveur du caractère bénin des HNF et renforce le principe de ne pas traiter les HNF asymptomatiques.

Récemment, Rebouissou et al¹² ont montré par l'étude de l'expression génique que la voie de signalisation de la β -caténine était activée dans les cellules d'HNF. La β -caténine est connue pour être un stimulus central de la prolifération des hépatocytes, du développement hépatique et de la régénération hépatique après traumatisme. Cette dernière se distribue de façon hétérogène dans les nodules d'HNF, et ce sans mutation retrouvée, et avec une voie de signalisation Wnt non altérée. Par contre, certaines anomalies ont été retrouvées sur des protéines appelées angiopoïétines.

Les angiopoïétines sont des molécules régulatrices qui contrôlent la vascularisation. Les angiopoïétines 1 et 2 (Ang-1 et Ang-2) sont des molécules qui interagissent entre elles : Ang-1 contribue à la stabilisation de la structure vasculaire, Ang-2 est surexprimée dans les zones de remodelage vasculaire. L'analyse des niveaux de l'expression des ARNm des gènes de Ang-1 (ANGPT1) et Ang-2 (ANGPT2) dans 3 types de nodules (HNF, AH, et HNF télangiectasiques) a montré que celle-ci était altérée : ANGPT1 est surexprimé et ANGPT2 est sous-exprimé dans les HNF. L'augmentation du ratio ANGPT1/ANGPT2 participerait à la formation des vaisseaux dystrophiques à parois épaissies^{42, 47}. De plus, les HNF télangiectasiques présentent une surexpression du gène ANGPT2⁴⁷.

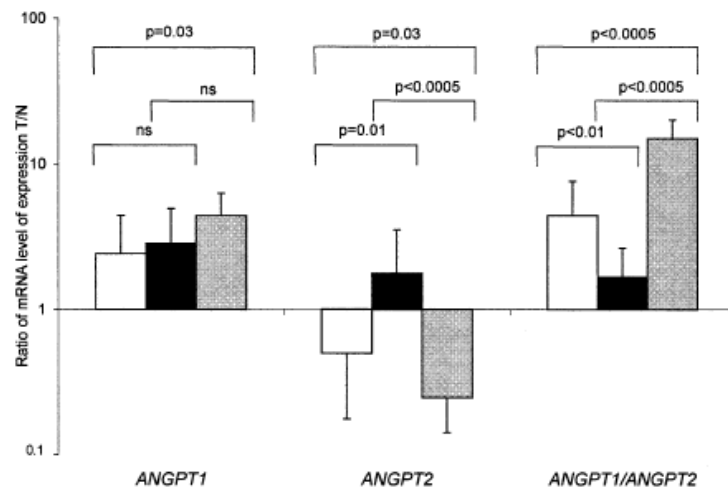


Figure 14 : Représentation graphique des niveaux d'expression de l'ARNm de ANGPT-1, ANGPT-2 et du ratio ANGPT-1/ANGPT-2, dans les 3 types de lésions (blanc : AH, noirs : HNF télangiectasiques, gris : HNF). D'après Bioulac-Sage et al⁴⁷.

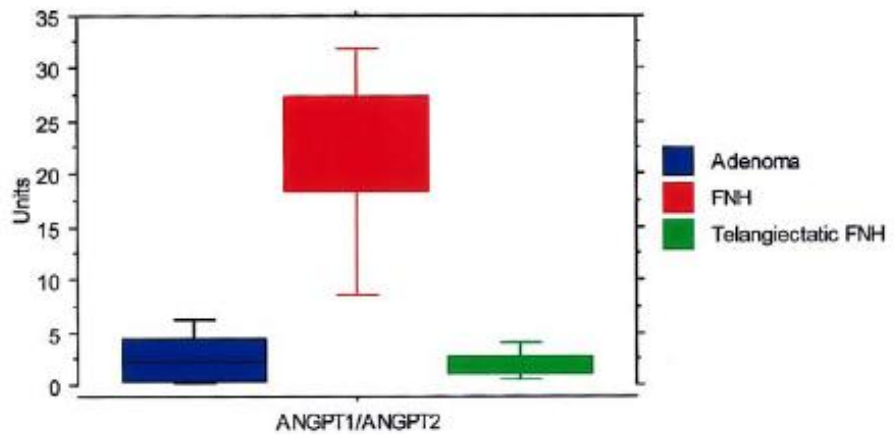


Figure 15: Rapport ANGPT1/ANGPT2 dans les HNF, HNF télangiectasiques et Adénomes. D'après Paradis et al⁴³.

Ce sont ces découvertes qui ont permis de reclasser les HNF télangiectasiques parmi les adénomes hépatocytaires en 2004⁴⁸ (définissant en 2006 le groupe 3 des AH).

g) Imagerie

L'amélioration des techniques d'imagerie a permis de mieux différencier les tumeurs hépatiques et, dans les centres spécialisés, de faire le diagnostic d'HNF dans 90% des cas⁴⁹. Cependant, l'imagerie ne permet pas toujours d'identifier formellement une HNF, et le diagnostic doit être confirmé par l'anatomopathologie, même si la différence entre HNF et adénome peut rester difficile, que ce soit sur pièce de résection, ou encore plus sur biopsie.

(1) Échographie et doppler

L'HNF est souvent découverte fortuitement en échographie mais son aspect est aspécifique. La lésion est isoéchogène au foie adjacent ou discrètement hypoéchogène (70-90%) et donc difficile à détecter^{49, 50}. Elle est repérable principalement par son effet de masse sur les structures vasculaires adjacentes donnant alors un aspect de pseudocapsule. La lésion est la plupart du temps homogène (60%) et caractérisée par une large cicatrice centrale, hyperéchogène, ponctiforme ou linéaire, détectée dans 19 à 40% des cas^{37, 51}. L'échographie a une faible sensibilité (<70%)⁵² pour la détection des HNF (comme pour les adénomes), et est donc un simple examen de débrouillage et ne permet pas un diagnostic précis en cas d'aspect atypique. De plus elle est dépendante de l'expérience de l'opérateur. L'examen doppler est utile quand il retrouve un signal artériel central à basse résistance au sein de la cicatrice centrale. Le doppler puissance est supérieur au doppler couleur standard dans cette indication⁵³. La vascularisation de la lésion est classiquement répartie de façon stellaire du centre de la lésion vers la périphérie, en « rayon de roue » autour de la cicatrice⁵³.

(2) Échographie de contraste

L'injection de produit de contraste pendant un examen échographique est une technique récente et performante pour le diagnostic et la différenciation entre adénome et HNF. L'évolution des produits de contraste échographique avec notamment ceux de 2^e génération (ex : hexafluorure de soufre Sonovue® ; Bracco Imaging, Milan, Italie), permettent une meilleure caractérisation des lésions hépatiques focales. La répartition du produit étant uniquement intravasculaire, la visualisation de la dynamique de réhaussement des lésions est possible, en particulier en ce qui

concerne l'artérialisation des lésions, et ceci avec une bonne concordance avec les images observées en TDM et en IRM⁵⁴.

La sémiologie de l'HNF est très spécifique. Elle est caractérisée par un réhaussement très précoce des vaisseaux artériels centraux se ramifiant dans la lésion, suivi d'un remplissage centrifuge global.

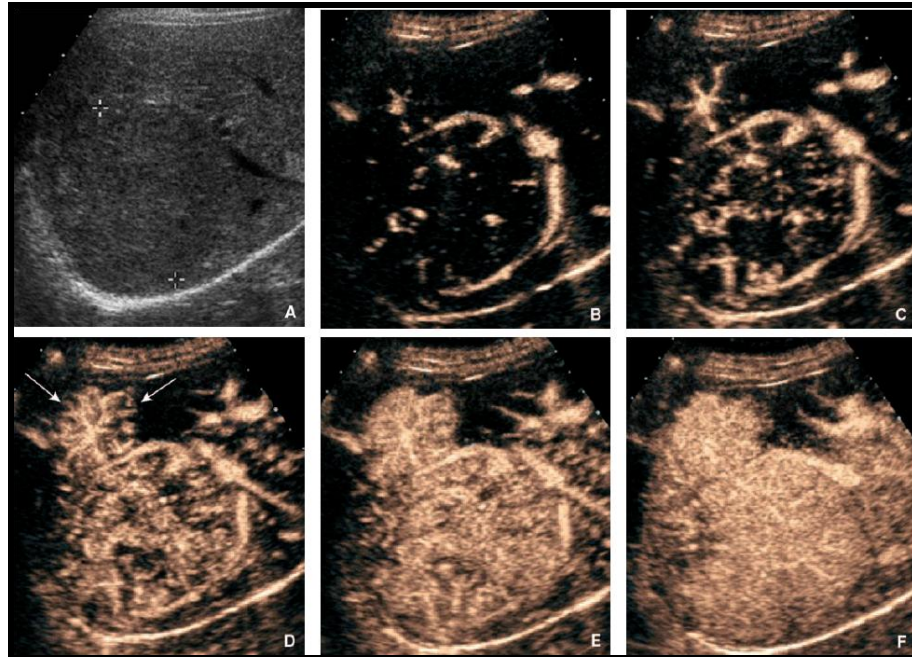


Figure 16: HNF en écho de contraste, d'après l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2009⁴⁹.

A. Échographie conventionnelle : volumineuse lésion du segment VII légèrement hypoéchogène.

B, C, D. Échographie de contraste, phase artérielle : rehaussement précoce centrifuge de la masse à partir de multiples artères centrales. Découverte d'une deuxième HNF plus superficielle (flèches) présentant un rehaussement centrifuge caractéristique à partir d'une étoile vasculaire centrale.

E, F. Échographie de contraste, phase portale : les deux lésions deviennent rapidement isoéchogènes au parenchyme.

Rapidement, la lésion devient isoéchogène ou légèrement hyperéchogène au parenchyme adjacent et le reste jusqu'à la phase tardive. Kim et al⁴⁵⁵ ont montré que les HNF maintenaient un réhaussement à la phase portale (dans 86-91% des cas), alors que les AH avaient en comparaison un lavage portal rapide (la persistance d'un réhaussement portal était cependant notée dans 47-63% des cas). La cicatrice centrale est parfois visible au temps tardif sous la forme d'une zone centrale hypoéchogène.

La caractérisation des lésions focales hépatiques en échographie de contraste est guidée par la conférence de consensus de Rotterdam de 2008⁵⁶. L'arbre décisionnel pour les lésions focales sur foie sain est le suivant :

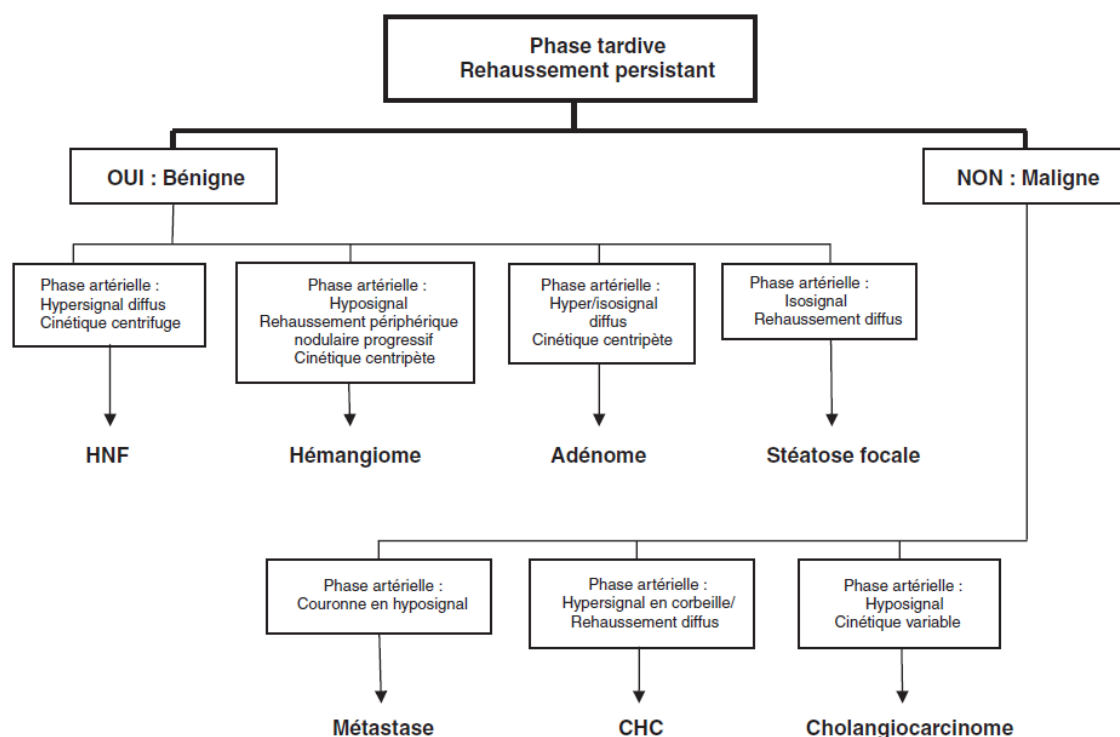


Figure 17: Algorithme permettant la caractérisation des lésions focales sur foie sain. D'après Correas et al⁵⁶.

L'intérêt de l'échographie de contraste est son caractère non irradiant, son faible coût (inférieur à celui d'une IRM ou d'une TDM)⁵⁷, sa concordance élevée (84.5%) avec les examens d'imagerie de référence (TDM et IRM) et sa bonne sensibilité (79.4%) et spécificité (88.1)%, même en cas de lésions de petite taille (centimétriques), qui sont plus difficiles à caractériser en IRM⁴⁹. De plus, l'injection étant réalisable immédiatement à la suite de l'échographie conventionnelle, le diagnostic de certitude peut être fait « en un temps ».

L'inconvénient principal de cet examen, hormis son caractère opérateur-dépendant, est qu'il est pour l'instant réservé aux seuls centres experts.

(3) Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner est devenu au fil des années l'examen de référence en pathologie abdominale. Cependant, malgré la réduction des temps d'exposition aux rayons X et la diminution des doses reçues grâce aux détecteurs multi-barrettes, il reste un examen irradiant, à utiliser le moins possible chez les femmes jeunes. De plus, l'utilisation de produits de contraste iodés potentiellement néphrotoxiques, amène à utiliser cet examen avec précaution. Actuellement il ne doit plus être utilisé en première intention pour caractériser une lésion suspecte d'HNF⁴⁹ et reste réservé aux contre-indications de l'IRM et de l'échographie de contraste. L'examen doit être multiphasique (sans injection, phase artérielle tardive (25-35s), portale (60-70s), et tardive (180s)).

La plupart des lésions sont homogènes, isodenses ou légèrement hypodenses sans injection (97% des cas)⁴⁹. L'HNF peut apparaître hyperdense en cas de stéatose hépatique⁵⁸.

Le réhaussement typique des HNF au temps artériel en fait des lésions hypervasculaires. Elles sont hyperdenses de façon homogène et fugace aux phases précoces (artérielle tardive et veineuse portale précoce) puis deviennent isodenses au foie en fin de phase portale et en phase tardive⁵⁸.

Cette absence de prise de contraste tardive est une caractéristique importante des HNF. Une artère centrale nourricière est présente dans 60% des cas⁵⁹. Une pseudocapsule est vue dans 8% des cas⁵⁸.

La cicatrice centrale est visible dans environ 50% des cas (29 à 82% des cas selon la taille, respectivement moins de 3 cm ou plus de 3 cm)⁵⁸⁻⁶⁰. Elle est hypodense aux phases sans injection et artérielle, et prend le contraste de façon progressive aux temps portal et surtout tardif (isodense dans 15% des cas, hyperdense dans 81% des cas)⁵⁸. Ce réhaussement retardé est lié à la présence d'un abondant stroma fibreux et vasculaire dans la cicatrice^{59, 61}. Cette dernière est caractéristique lorsqu'elle prend un aspect de « rayons de roue » de la périphérie vers le centre de la tumeur, ce qui est hautement évocateur d'HNF⁵⁹. Toutefois, une cicatrice centrale peut aussi être vue dans des lésions telles que l'hémangiome géant, les CHC de grande taille, et les carcinomes fibrolamellaires⁶².





Figure 18: TDM temps artériel. HNF typiques multiples associées à un AH de sous-type 4 (lobe gauche) chez une patiente atteinte d'une glycogénose de type Ia (patiente n°1, image Pr Pruvot)

(4) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'avantage principal de l'IRM est son caractère non irradiant et particulièrement sensible pour détecter des lésions focales intra-hépatiques. Ses inconvénients sont son coût élevé et sa faible disponibilité.

(a) Formes typiques (80%)

L'HNF typique est habituellement homogène, iso-ou hypointense en séquence pondérée T1, et iso- ou discrètement hyper intense en séquence pondérée T2 (94-100%)^{60, 63}, sans image de capsule. La cicatrice centrale est hypointense T1 et hyperintense T2.

L'HNF montre un réhaussement uniforme et intense immédiatement après injection de gadolinium et diminue rapidement pour être isointense aux temps portaux. La cicatrice centrale, hypo intense en T1 aux temps précoces, montre un réhaussement progressif aux phases tardives. Une cicatrice centrale est visible dans 85% des cas en T2, tandis qu'en scanner avec injection elle n'est visible que dans 65% des cas pour Ruppert et al^{60,37, 64}.

Les performances diagnostiques de l'IRM dans la détection des HNF sont élevées (sensibilité= 70% et spécificité= 98%)^{2,65}. Le diagnostic repose sur une association de critères²⁵ :

- i. Lésion légèrement hyperintense ou isointense en séquence pondérée T2 ;
- ii. Intensité de signal homogène ;
- iii. Présence d'une zone centrale hyperintense en pondération T2 et hypointense en pondération T1 ;
- iv. Prise de contraste marquée à la phase artérielle ;

- v. Accumulation de produit de contraste au sein de la zone centrale en séquence pondérée T1 tardives ;
- vi. Absence de capsule tumorale ;

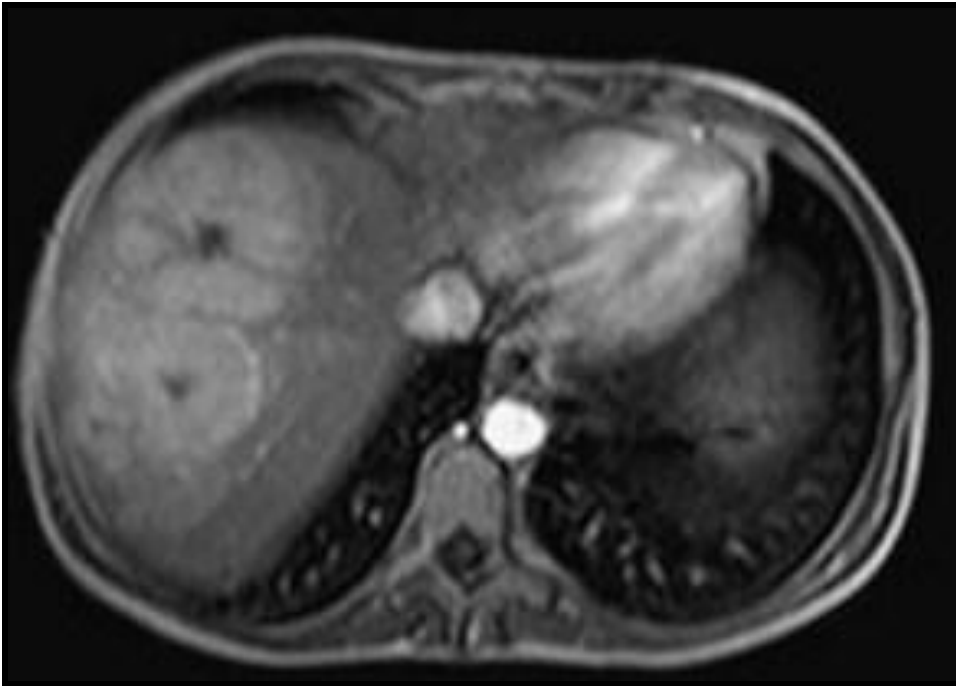


Figure 19: IRM séquence T1 artérielle : lésions hypervasculaires avec cicatrices centrales. HNF typiques multiples associées à un AH de sous-type 4 (lobe gauche) chez une patiente atteinte d'une glycogénose de type Ia (patiente n°1, image Pr Pruvot).

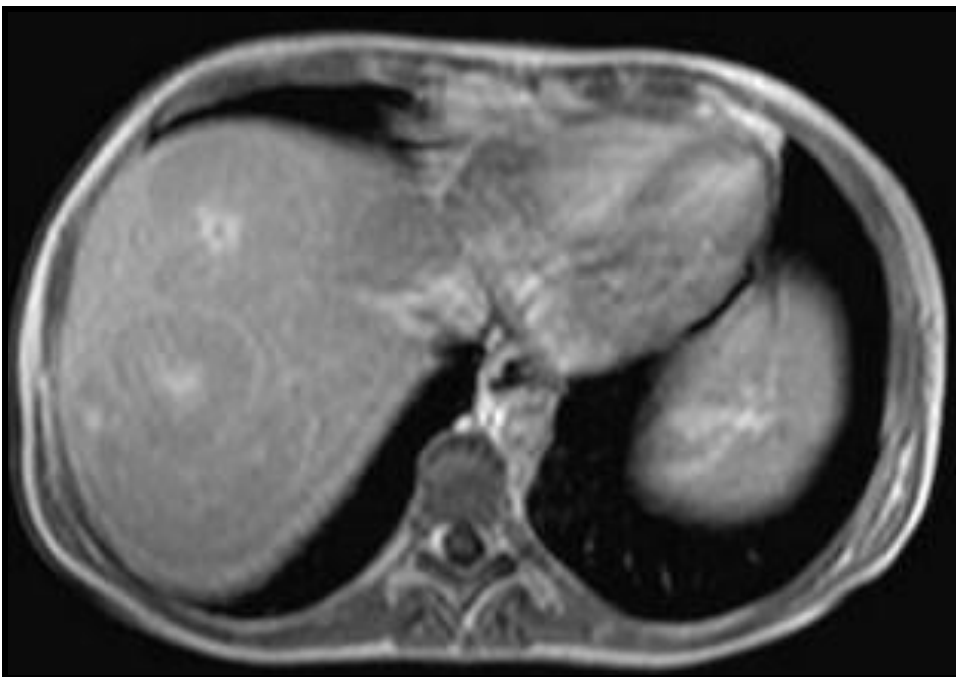


Figure 20: IRM séquence T1 temps tardif : prise de contraste des cicatrices centrales. HNF typiques multiples associées à un AH de sous-type 4 (lobe gauche) chez une patiente atteinte d'une glycogénose de type Ia (patiente n°1, image Pr Pruvot).

(b) Formes atypiques (20%)

Elles sont représentées par :

- i. Une absence de cicatrice centrale : souvent quand les lésions mesurent moins de 3 cm ou que la cicatrice est de petite taille (<5mm) ;
- ii. Une cicatrice hypointense T2, liée à une richesse en collagène et à une faible réaction inflammatoire à l'intérieur de la cicatrice ;
- iii. Une lésion en hyposignal T2 ;
- iv. Un hypersignal T1 et un aspect hétérogène pouvant s'expliquer par une surcharge en graisse, des foyers hémorragiques ou des dépôts de cuivre ;
- v. Une pseudocapsule, en cas de grande taille, s'expliquant par la compression du parenchyme adjacent qui présente alors une fibrose modérée. Celle-ci apparaît en hyposignal T1 et d'aspect variable en T2 ;
- vi. Une stéatose intralésionnelle, rare pour les HNF ;
- vii. Les formes dites télengiectasiques, à considérer depuis 2006 comme des adénomes (cf chapitre IRM des AH).

(c) Nouveaux produits de contraste hépato-spécifiques

Le développement de produits de contraste hépato-spécifiques a permis de mieux caractériser ces tumeurs, non par leur vascularisation, mais grâce à leur contenu cellulaire ou tissulaire.

- i. Oxyde de fer super paramagnétique

Ainsi la découverte de la captation de particules d'oxyde de fer super paramagnétique (SPIO et USPIO, ferumoxide) par le système réticuloendothélial (notamment les cellules de Kupffer) a permis la distinction des lésions ne contenant pas de cellules de Kupffer (comme les métastases) des autres lésions. La captation par les cellules de Kupffer se traduit en IRM par une perte de signal du foie en pondération T2⁶⁶. Dans les HNF, la quantité de cellules de Kupffer fonctionnelles étant supérieure à celle des AH, les HNF démontrent une perte de signal plus importante que les AH en IRM après injection de ferumoxide. Cependant ce type d'agent de contraste ne permet pas un diagnostic certain d'HNF⁶⁷.

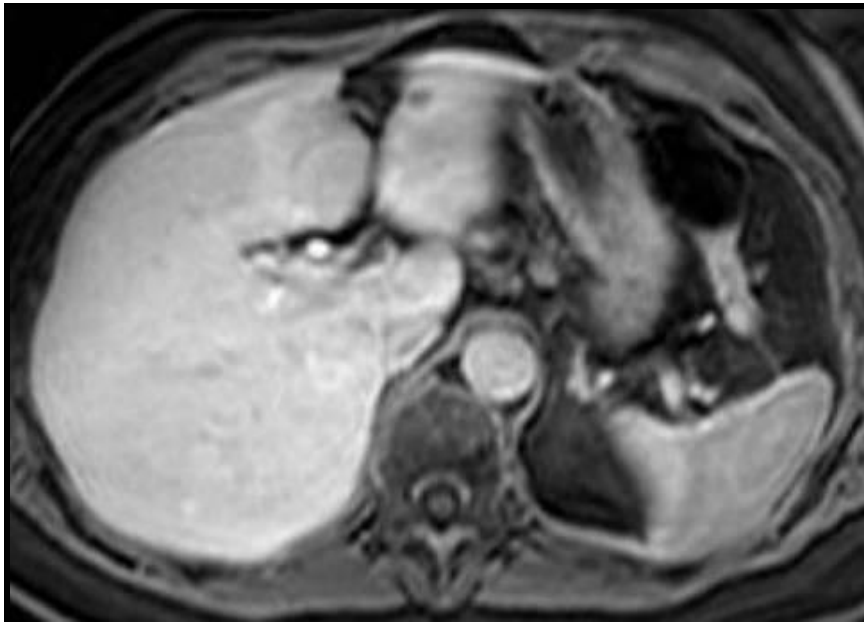
- ii. Mangadofodipir

Un deuxième type de produit de contraste hépato-spécifique, est le mangadofodipir trisodium (Teslascan®, Amersham Health, Oslo, Norvège), un chélate de manganèse. Il est capté par les hépatocytes puis excrété par les voies biliaires. Il induit une augmentation du signal dans les hépatocytes du foie normal en pondération T1, permettant d'affirmer la nature hépatocytaire des lésions focales (par rapport à des métastases par exemple)⁶⁸⁻⁷⁰.

- iii. Chélates de gadolinium

Enfin, des chélates de gadolinium hépato-spécifiques à excrétion biliaire, (gadobenate diméglumine, Gd-BOPTA, Multihance[®], Bracco Imaging, Milan, Italie ; gadoxetic acid, Gd-EOB-DTPA, Primovist[®], Shering), présentent 2 particularités intéressantes : d'une part ils sont visibles à la phase artérielle, d'autre part ils sont captés en partie par les hépatocytes et excrétés dans les voies biliaires.

Grazioli et al⁷¹ ont montré que le Multihance[®] possède une sensibilité et une spécificité élevées (96.9% et 100% respectivement) dans la différenciation adénome - HNF. En effet, les HNF présentent à la phase hépatobiliaire (1 à 3h après injection) un réhaussement persistant tandis que les adénomes restent hypo-intenses. Ceci est expliqué par le fait que les HNF possèdent en leur sein des canalicules biliaires non fonctionnels (ou prolifération cholangiolaire) qui entraînent une accumulation prolongée du produit de contraste dans la lésion, par opposition aux adénomes qui n'en possèdent pas. Une limitation de cette étude est que le diagnostic histologique n'était disponible que dans moins de 30% des cas d'HNF. Les inconvénients de cet examen sont la faible disponibilité de l'IRM, et la contrainte de faire revenir le patient pour une acquisition tardive 1h30 après l'injection du produit.



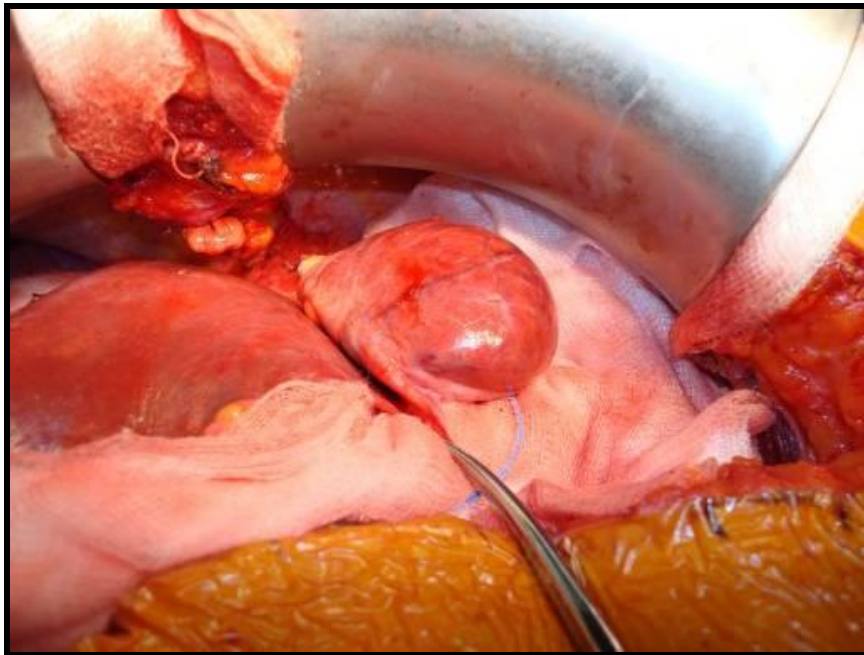
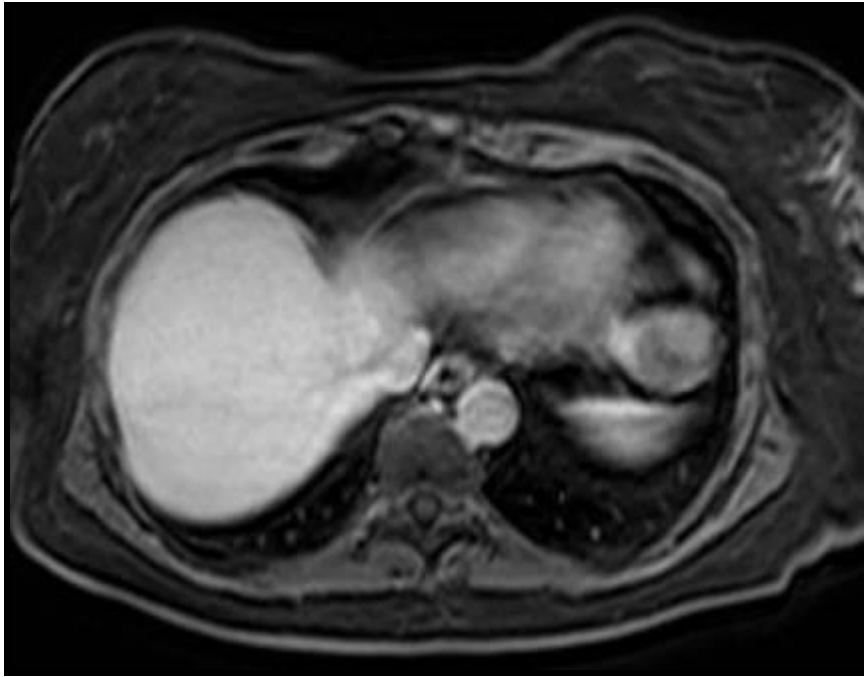


Figure 21: IRM Multihance d'AH sous-type 1 en hyposignal tardif (segment II et sous-phrénique gauche) ; vue opératoire de la lésion sous-phrénique gauche (patiente n°12 ; images : I. Bricault , Pr Letoublon)

Récemment, Zech et al⁷² ont réalisé une étude prospective pour évaluer les performances diagnostiques de l'IRM avec Primovist® comparé à l'IRM sans injection et au scanner multiphasique. Ils ont conclu que l'IRM avec Primovist® était supérieure aux deux autres examens. Cependant des erreurs de diagnostics étaient fréquentes (un radiologue parmi les 3 participant en aveugle a diagnostiqué 25 adénomes à la place d'HNF).

(5) Imagerie nucléaire

L'activité des cellules de Kupffer dans les HNF a été montré historiquement par la scintigraphie au ^{99m}Tc sulfur colloïd (TBIDA)⁷³. Cependant, plusieurs études ont montré que 30 à 36%

des HNF avait une captation diminuée⁷⁴. De plus, d'autres lésions peuvent contenir des cellules de Kupffer comme l'AH et le CHC. La captation du sulfure de colloïde suggère donc le diagnostic sans pouvoir l'affirmer de manière pathognomonique. Le traceur hépatobiliaire HIDA (^{99m}Tc-mebrofenine), est capté par les hépatocytes et excrété dans la bile. Comme le drainage biliaire des HNF est réduit comparativement au foie normal, le traceur est retenu et visible comme un point d'hyperfixation (« hot spot ») sur les images acquises tardivement⁷⁴. Des preuves de l'utilisation de cette technique pour la différenciation des HNF et des AH ne sont pas disponibles.

Peu de données sont disponibles sur l'usage du 18-FDG (fluorodeoxyglucose) TEP (FDG TEP) dans la différenciation HNF-Adénome, alors que cet examen est utile pour caractériser de nombreuses tumeurs malignes solides⁷⁵. Quelques études ont montré, avec des effectifs réduits, que les HNF n'accumulent pas le 18-FDG tandis que les AH montrent une hyperfixation en TEP⁷⁶. En 2007, Bumsel et al⁷⁷ ont montré des résultats prometteurs dans cette différenciation en utilisant la technologie TEP (Tomographie par Emission de Positons) associée à l'utilisation d'un marqueur à base de fluorométhylcholine. Depuis, aucune autre publication à ce sujet n'est venu confirmer ces résultats.

Magini et al⁷⁸ ont montré que le C-11 Acetate TEP (AC TEP) ne semble pas faire mieux que le 18-FDG TEP en terme de diagnostic, celui ayant une sensibilité de 28.6% et une spécificité de 94.4%, comparé à 85.7% et 91.7% respectivement pour le FDG TEP.

h) Ponction biopsie hépatique

Environ 20 à 25% des patients ont des caractéristiques cliniques, biochimiques ou d'imagerie qui ne sont pas typiques d'HNF. Dans ces cas un diagnostic histologique s'impose afin d'exclure un adénome ou une lésion maligne.

Fabre et al³⁸ ont décrit plusieurs critères majeurs et mineurs pour le diagnostic d'HNF en biopsie à l'aiguille fine (Cf. plus haut). Certains de ces critères majeurs manquaient dans 5 cas sur 18. Les septa fibreux étaient retrouvés dans 78% des cas, une prolifération ductulaire dans 67%, des vaisseaux dystrophiques dans 61% des cas, et des nodules hépatocytaires dans 56% des cas.

Dans une analyse rétrospective de 100 cas d'HNF typique⁷⁹, seulement 24 % des cas étaient diagnostiqués avec certitude.

En 2000, une étude française multicentrique⁸⁰ a évalué les pratiques de la PBH en France. La morbidité était de 0.57% sur 2084 PBH réalisées.

Pour Terkivatan et al⁸¹ la PBH pré-opératoire avait permis en 2001 de faire le diagnostic de 50% des HNF (8/16) et 67% des AH (8/12).

Ainsi chez ces patients, cependant, la biopsie à l'aiguille fine des lésions a montré une faible précision^{82, 83} et seule l'excision chirurgicale complète permet d'éliminer avec certitude ces diagnostics.

i) Conduite à tenir pratique en cas d'HNF

En pratique, le principal diagnostic différentiel est celui de l'adénome hépatocellulaire, surtout quand le contexte est celui d'une femme jeune sous contraceptifs oraux. En moyenne, 20-25% des HNF sont atypiques en radiologie et nécessitent alors une preuve histologique.

Si le diagnostic d'HNF est certain, et si la lésion est asymptomatique, un traitement conservateur est le plus souvent proposé, car les complications de l'HNF sont exceptionnelles et les symptômes disparaissent le plus souvent spontanément. Cette lésion ne justifie aucune précaution particulière, aucune surveillance, ni aucun traitement. En particulier, elle ne constitue pas une contre-indication à la contraception orale (surtout si elle est peu dosée en œstrogènes), ou à une grossesse et il n'y a pas lieu de mettre en œuvre une surveillance particulière chez une femme enceinte. Quelques auteurs avaient évoqué une progression des lésions d'HNF durant la grossesse, mais 2 études assez récentes n'ont pas relevé une quelconque majoration de la taille des HNF ou du nombre de complications, notamment hémorragiques, durant la grossesse^{25, 84}.

Par contre si les lésions font de plus de 5 cm, et notamment lorsqu'elles sont situées dans le lobe gauche, elles peuvent devenir symptomatiques, souvent en provoquant des douleurs ou une sensation de plénitude gastrique précoce. Dans ce cas, une résection chirurgicale peut être indiquée.

Enfin, l'embolisation artérielle est une technique percutanée peu invasive qui a été de plus en plus utilisée pour le traitement de certains types de tumeurs, en particuliers les hémangiomes et les CHC^{85, 86}. La principale hypothèse concernant l'origine des HNF étant une malformation vasculaire artérielle congénitale (entraînant une réponse hyperplasique du parenchyme hépatique), l'embolisation artérielle paraît être une option thérapeutique séduisante⁸⁷. De plus, la présence d'une artère centrale nourricière au cœur des HNF rend cette méthode facilement réalisable⁸⁸. L'embolisation artérielle peut donc être considérée comme une alternative intéressante à la résection chirurgicale, surtout en cas de localisations à risque (ex : proche de gros pédicules vasculaires) ou de terrain fragile⁸⁹ (contre-indications chirurgicales).

2. Adénome hépatocytaire (AH)

L'adénome hépatocytaire est la 3^{ème} tumeur bénigne la plus fréquente après l'hémangiome et l'HNF. La principale différence avec les 2 autres tumeurs est qu'il nécessite la plupart du temps un traitement radical à partir d'une certaine taille, afin d'éviter des complications comme l'hémorragie aigue ou la transformation maligne.

En 1995, l'International Working Party a écrit un document de référence permettant de classer les différentes tumeurs hépatocellulaires⁹⁰. Ainsi l'AH était classé parmi les lésions néoplasiques, et les HNF parmi les lésions régénératives. L'HNF télangiectasique était classé parmi les HNF.

TABLE 1. Classification of Hepatocellular Nodules

1	Regenerative lesions
1.1	Monoacinar regenerative nodule
1.1.1	Diffuse nodular hyperplasia without fibrous septa (nodular regenerative hyperplasia)
1.1.2	Diffuse nodular hyperplasia with fibrous septa or in cirrhosis
1.2	Multiacinar regenerative nodule
1.3	Lobar or segmental hyperplasia
1.4	Cirrhotic nodule
1.4.1	Monoacinar cirrhotic nodule
1.4.2	Multiacinar cirrhotic nodule
1.5	Focal nodular hyperplasia
1.5.1	Focal nodular hyperplasia, solid type
1.5.2	Focal nodular hyperplasia, telangiectatic type
2	Dysplastic or neoplastic lesions
2.1	Hepatocellular adenoma
2.2	Dysplastic focus
2.3	Dysplastic nodule
2.3.1	Dysplastic nodule, low-grade
2.3.2	Dysplastic nodule, high-grade
2.4	Hepatocellular carcinoma

Figure 22 : Classification des nodules hépatiques, d'après International Working Party⁹¹.

Une nouvelle classification OMS des tumeurs hépatiques doit voir le jour en 2010 (sous presse)^{41, 92}, dans laquelle les HNF télangiectasiques devrait être reclassées en AH inflammatoires.

a) Epidémiologie

L'AH est une tumeur beaucoup plus rare que l'HNF. Elle est plus fréquente chez la femme entre 30 et 40 ans⁹³. Les cas chez les hommes sont encore plus rares. L'incidence et la prévalence des adénomes ne sont pas précisément connues. Les taux rapportés dans les études varient de 1 par million à 1%^{8, 94}, ce dernier chiffre étant obtenu sur 1 cas d'une série de 95 autopsies de routines, suggérant que le chiffre d'1/million est probablement plus proche de la réalité. L'association avec les contraceptifs oraux est maintenant bien établie, l'incidence des AH variant avec la dose et la durée de prise des contraceptifs (voir ci-après).

Il existe plusieurs étiologies rares d'AH, qui sont les suivantes :

- Syndrome des ovaires polykystiques ;
- Métaboliques : glycogénose type I et III, galactosémie, tyrosinémie ;
- Génétiques : diabète type MODY 3, PAF, Syndrome de Peutz-Jeghers ;
- Médicaments : stéroïdes androgènes anabolisants (Danazol), antiépileptiques (carbamazépine, valproate) ;
- Surcharge en fer : anémie de Fanconi (anémie aplasique) ;
- Désordres vasculaires : veine porte (agénésie, shunts, HPS), veines hépatiques (Budd-Chiari).

b) Physiopathologie

Le mécanisme exact de la formation des AH n'est pas clairement établi, mais il semblerait que l'AH soit la conséquence finale d'ectasies vasculaires globales causées par les contraceptifs oraux dérivés des hormones sexuelles, qui conduisent à la prolifération bénigne clonale d'hépatocytes normaux. Cette hypothèse du rôle prépondérant des hormones sexuelles a été renforcée par la description d'AH après utilisation d'hormones mâles exogènes, telles des androgènes stéroïdes anabolisants, chez des bodybuilders⁹⁵, mais aussi chez des patients traités par androgènes (Danazol) pour anémie aplasique (ou anémie de Fanconi)⁹⁶.

Les glycogénoses de type I et III ont aussi un risque augmenté d'AH. La physiopathologie exacte de cette association n'est pas clairement élucidée. Dans la plus grande série rapportée de patients porteurs de cette maladie⁹⁷, la prévalence des AH était de 50% chez les 27 patients porteurs du type I de la maladie, avec 2 à 9 lésions par patient. Pour le type III, 4 patients sur 16 étaient porteurs d'AH, avec 1 à 4 lésions par patient. Le risque de transformation maligne était spécialement marqué pour les types I (10/43 patients).

c) AH et contraception orale

Depuis l'introduction des pilules oestroprogestatives dans les années 1960, de plus en plus de cas d'AH sont apparus et ont fait poser la question d'une éventuelle association entre les oestroprogestatifs et l'apparition d'adénomes hépatocellulaires^{98, 99}. Bien que le mécanisme pathogénique précis soit encore inconnu à ce jour, l'utilisation de substances contenant des œstrogènes¹⁰⁰ ou des androgènes¹⁰¹ augmente clairement la prévalence, le nombre et la taille des lésions. De plus, cet effet semble dépendant de la dose et de la durée d'exposition, les risques étant plus importants chez les patients prenant des hautes doses d'œstrogènes ou d'androgènes pendant de longues périodes¹⁰¹. Chez les femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale, l'incidence annuelle des AH est d'environ 1 par million d'habitant. Celle-ci augmente à 30-40 par million d'habitant si la consommation est régulière, avec un risque relatif de 25 pour celles prenant la pilule pendant plus de 9 ans par rapport à une utilisation de moins d'un an¹⁰². Par ailleurs, la réduction du contenu en œstrogènes des contraceptifs oraux semble avoir infléchi la courbe d'incidence des AH, croissante ces dernières décennies¹⁰³.

L'arrêt des contraceptifs oraux permet théoriquement une régression des AH en quelques mois. Cependant, la persistance d'une croissance tumorale malgré l'arrêt des oestroprogestatifs a aussi été décrite.

Dans une étude récente regroupant 122 AH, Dokmak et al¹⁰⁴ ont retrouvé 88% d'utilisatrice d'OP, confirmant la forte association des oestroprogestatifs avec ces lésions.

Selon les recommandations de l'OMS à ce sujet, les pilules contenant de l'éthinylestradiol présentent un risque pour la santé jugé inacceptable (catégorie 4 de l'OMS). Toutes les présentations, incluant celles contenant des progestatifs seuls, ne doivent pas être utilisées (catégorie 3 de l'OMS) chez les patientes porteuses d'AH ou de CHC.

d) Clinique et biologie

Les AH sont le plus souvent asymptomatiques. Parfois, les grosses lésions peuvent devenir symptomatiques. Un inconfort abdominal est rapporté dans 30-43% des cas, et une tumeur est

palpable dans 2-4% des cas. Dans de rares cas elles peuvent se manifester par des douleurs abdominales aiguës ou un état de choc après une rupture ou une hémorragie tumorale.

La biologie hépatique est perturbée avec une élévation des GGT dans 7% des cas pour Weimann et al³¹(1997) et dans 50% des cas pour Cherqui et al² (1995). L' α -foetoprotéine est normale.

e) Anatomopathologie

La plupart des adénomes hépatocellulaires sont uniques en imagerie (70-80% des cas), avec des diamètres allant de <1cm à plus de 15-20cm au moment du diagnostic.

Macroscopiquement les AH sont formés de tissu mou, sans capsule fibreuse évidente, ce qui rend parfois difficile leur délimitation exacte. Cette caractéristique explique pourquoi les hémorragies intra-tumorales peuvent diffuser dans le foie adjacent, voire parfois plus loin, vers la cavité abdominale, et constituer ainsi un hémopéritoine.

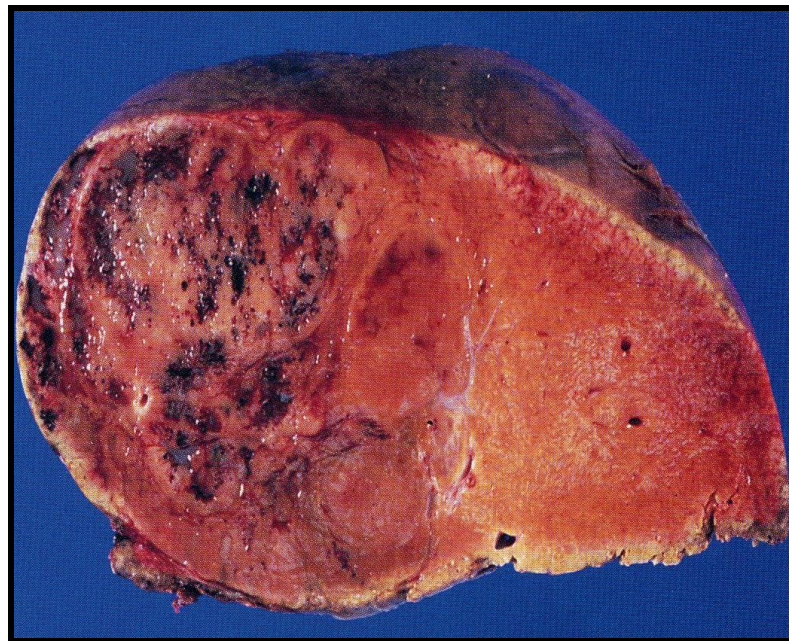


Figure 23: macroscopie d'un AH.



Figure 24: Macroscopie d'un AH (d'après Paradis)

Microscopiquement, les AH possèdent peu ou pas d'atypies cellulaires. Les cellules hépatiques s'organisent en travées de 3 ou 4 assises cellulaires séparées par des sinusoides. Le réseau réticulinique est la plupart du temps conservé, et les lésions qui ne possèdent pas ce genre de réseau doivent être considérées comme des CHC bien différenciés jusqu'à preuve du contraire.

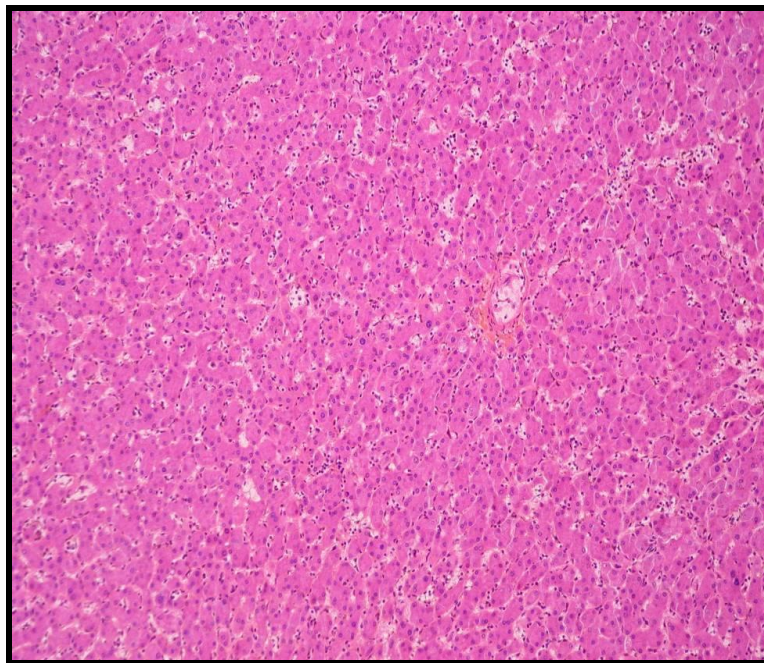


Figure 25: photographie d'un AH (HES, Image N. Sturm).

Comme les adénomes sont vascularisés par des vaisseaux artériels périphériques et ne sont pas connectés au réseau veineux portal, les sinusoides, qui se comportent comme des capillaires à paroi fines, sont directement vascularisés par le système artériel, et sont donc plus enclins à saigner.

Par ailleurs, les adénomes sont entièrement dépourvus de canaux biliaires encore appelés ductules biliaires. Cette caractéristique est essentielle dans la distinction adénome/HNF. Seul le sous-type téléangiectasique des AH peut présenter des structures ductulaires proéminentes. Bien entendu, cette description des AH typiques n'est pas toujours retrouvée à l'examen histologique et parfois un diagnostic définitif ne peut être fait sans l'aide des données immuno-histochimiques.

f) Caractéristiques moléculaires des AH et classification revue en 2006

La découverte récente de gènes mutés dans les AH (HNF1 α , β -caténine, SAA, CRP, gp130, IL6...) a permis de trouver une corrélation génotype-phénotype des AH, et de classer ces derniers selon des bases histologiques et moléculaires, donnant naissance à la nouvelle classification des adénomes hépatocellulaires en 2006¹⁰⁵.

Cette classification permet une caractérisation en sous-types dans 90-95% des cas et permet selon certains auteurs, une estimation du risque de complications¹⁰⁶.

i. Génétique

Les AH sont des tumeurs monoclonales chez lesquelles différentes mutations ont été identifiées :

- Gène HNF1A (ou TCF1) : ce gène code pour l'hépatocyte nuclear factor 1 α (HNF1 α). Des mutations activatrices bi-alléliques de ce gène ont identifié HNF1A comme un gène suppresseur de tumeur impliqué dans la tumorigénèse hépatique. Des mutations germinales de HNF1A confèrent une prédisposition pour le diabète de type MODY3, et pour l'adénomatose hépatique.
- Gène de la β -caténine : des mutations activatrices (de type gain de fonction) de ce gène ont été identifiées dans de nombreux cas d'AH. Ces mutations entraînent une inhibition de la phosphorylation de la β -caténine : la protéine n'est plus localisée à la membrane cellulaire mais migre dans le noyau où elle agit comme facteur de transcription. Cette activation de la voie Wnt/ β -caténine joue un rôle dans le développement et la physiologie hépatique (spéciation de lignée et différenciation cellulaire, renouvellement des cellules souches, transition mésenchyme-épithélium, prolifération, adhésion cellulaire et régénération hépatique)⁸². Des mutations de la β -caténine sont aussi présentes dans 20-34% des carcinomes hépatocellulaires (CHC)^{107, 108}.
- Gène gp 130 : il a été montré récemment que quelques AH étaient associés avec des mutations de type « gain de fonction » dues à des délétions somatiques en cadre du gène de l'IL6ST. Ce gène code pour le co-récepteur gp 130. Les mutants gp 130 activent de façon constitutionnelle la protéine STAT3 même en l'absence de liaison de l'IL6, conduisant à une sur-expression des protéines de l'inflammation. Des mutations gp 130 et β -caténine peuvent coexister dans un même AH.

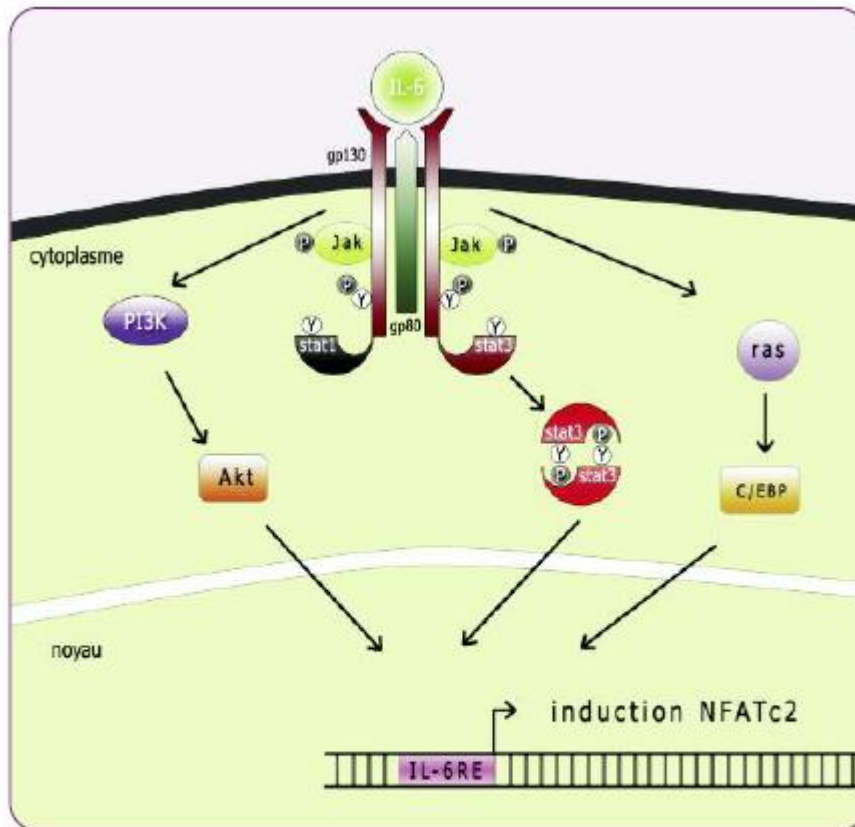


Figure 26: Voie de signalisation de l'IL-6 (Interleukine 6). D'après Bedel et al¹⁰⁹

ii. Sous-types d'AH selon la classification génotype/phénotype

- Sous-type 1 : AH avec mutations du gène HNF1 α

Des mutations du gène HNF1 α sont présentes dans 35-40% des AH. Des mutations inactivatrices bi-alléliques d'HNF1 α ont été identifiées dans les tissus tumoraux. Dans la plupart des cas les mutations sont d'origines somatiques pour les 2 allèles. Dans moins de 10% des cas une mutation est somatique et l'autre est d'origine germinale. Les patients ayant des mutations germinales sont plus jeunes que ceux ayant des mutations somatiques, et ils ont souvent un antécédent familial d'adénomatose hépatique. Ils ont parfois un diabète clinique, qui est le plus souvent de type MODY 3.

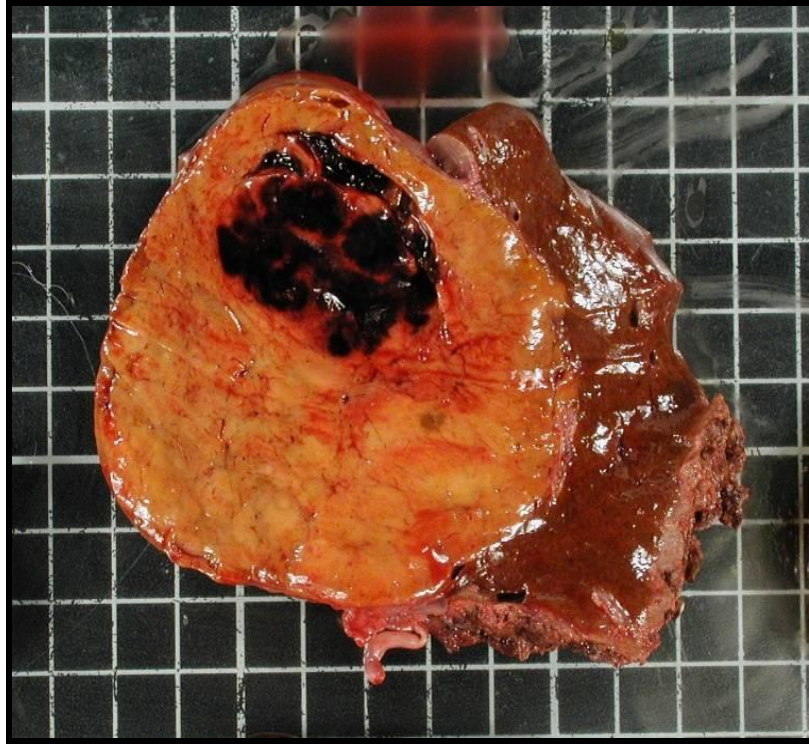


Figure 27: AH de sous-type 1 avec zone hémorragique (image N. Sturm).

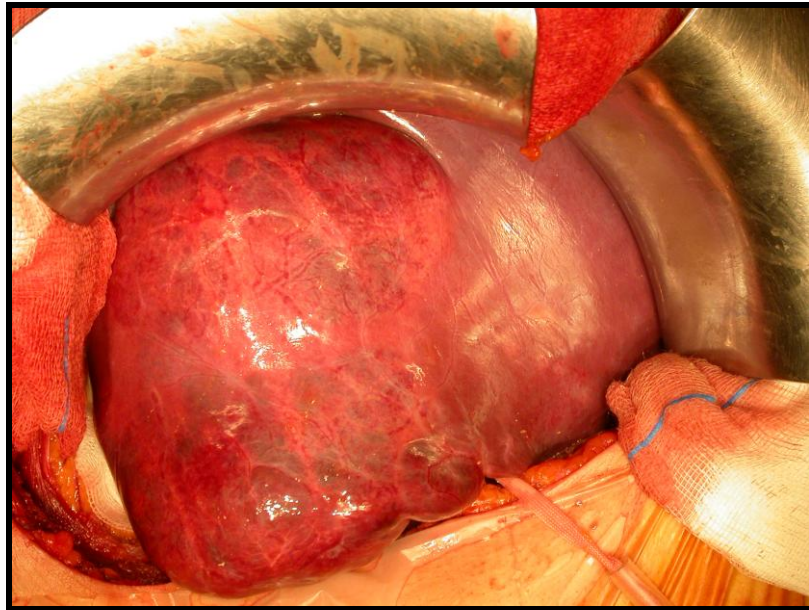


Figure 28

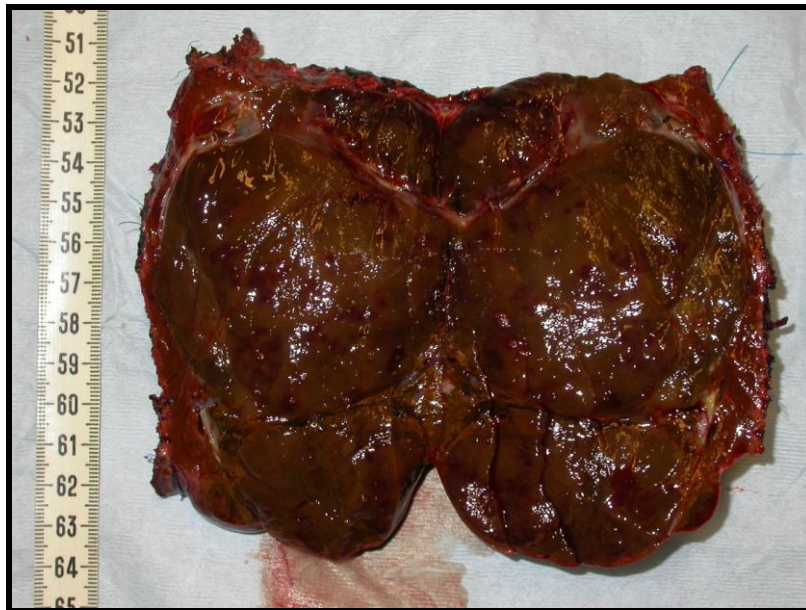


Figure 28 et 29: AH rompu muté HNF1 α (patient n°73, image peropératoire et de la pièce ; photos : Pr Letoublon)

Les corrélations clinico-pathologiques ont montré que ces AH correspondent à un groupe homogène de tumeurs, caractérisées par une stéatose marquée (dans 1/3 des cas les AH ont une stéatose >60%, et dans 7% des cas, les hépatocytes de ces AH ne sont pas stéatosiques¹⁰⁵), une absence d'anomalies cytologiques ou d'infiltrat inflammatoire. De plus, le gène FABP1 (codant pour LFABP) qui est régulé de façon positive par HNF1 α et exprimé de façon normale dans le foie sain, est moins exprimé dans ce type d'AH. LFABP jouerait un rôle dans la régulation du trafic intracellulaire des acides gras (cf figure 30), ce qui expliquerait qu'une mutation puisse entraîner une surcharge graisseuse intracellulaire et donc une stéatose. De plus, une activité de glycolyse et de lipogénèse ont été mise en évidence dans ces AH¹¹⁰.

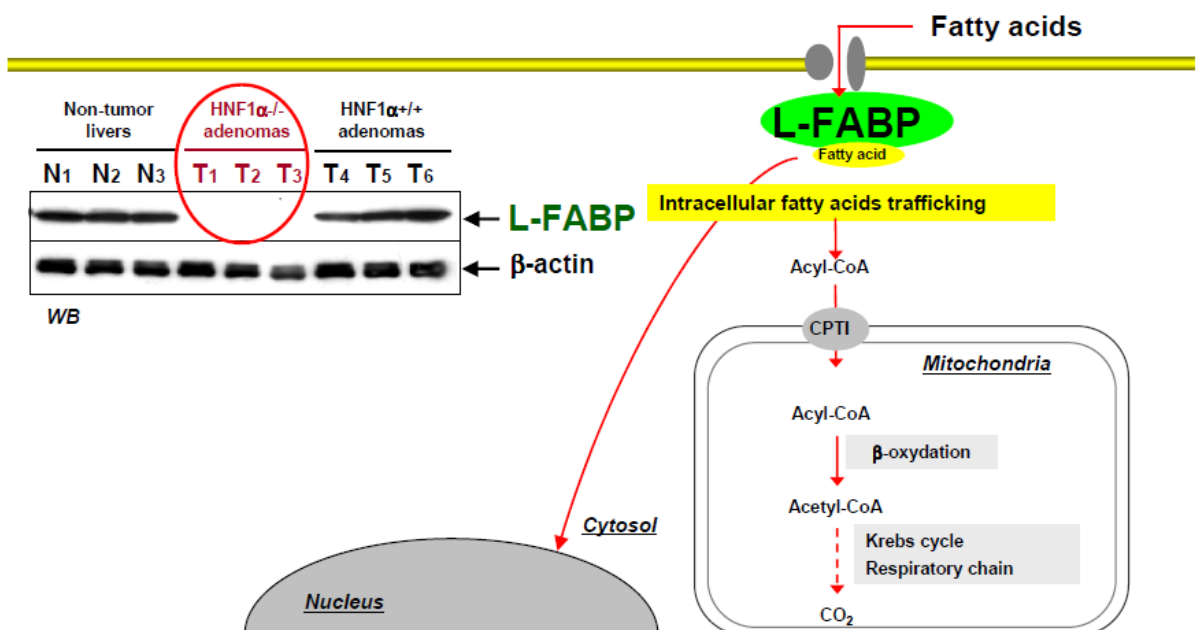


Figure 30: Rôle de LFABP et trafic intra-cellulaire des acides gras dans les AH du sous-type1. D'après Bioulac-Sage.

Les techniques d'immunohistochimie ont permis de mettre en évidence la perte de l'expression de LFABP dans ces lésions, contrairement au tissu hépatique sain, avec 100% de sensibilité et de spécificité¹¹¹. En cas d'adénomatose hépatique, des adénomes multiples sont observés, de tailles variables, associée à une myriade de micronodules stéatosiques, qui sont tous caractérisés par l'absence d'expression de LFABP en IHC.

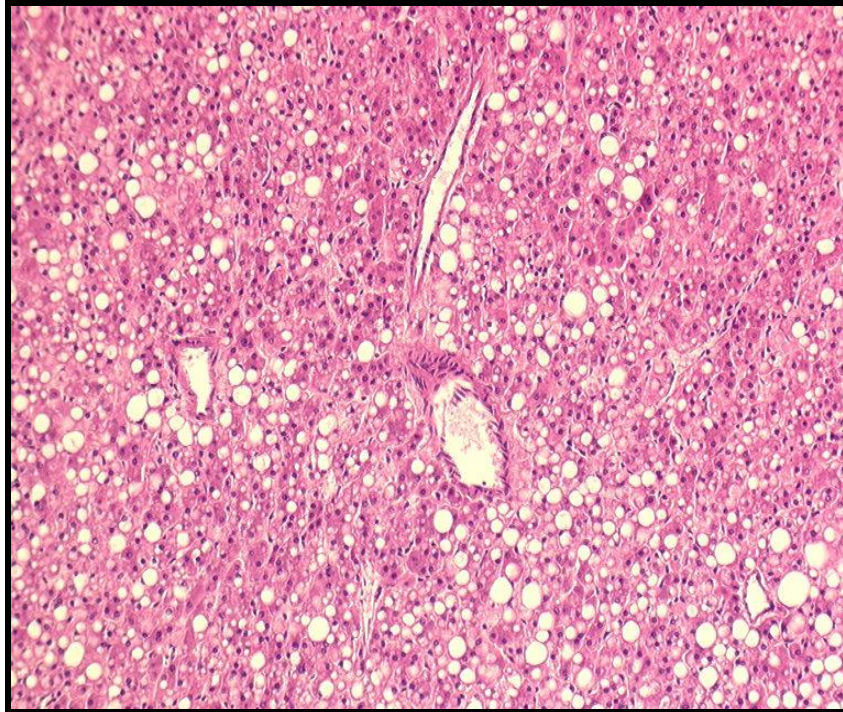


Figure 31: hépatocytes stéatosiques dans un AH de sous-type 1 stéatosique (HES, image N. Sturm).



Figure 32: IHC x2.5, marquage LFABP négatif (en bas de l'image) contrastant avec le foie non tumoral exprimant LFABP (en haut), (patient 134, image D. Buob).

Pelletier et al¹¹² ont montré que les AH mutés HNF1 α , non seulement induisent une glycolyse et une lipogénèse, mais présentent aussi une surexpression de plusieurs gènes codant des récepteurs de facteurs de croissance (ErbB2, PDGF-A, PDGF-B), des composant de la machinerie intracellulaire, du cycle cellulaire et des régulateurs de l'angiogénèse, avec en particulier l'activation de la voie mTOR (« mammalian Target Of Rapamycin »). De plus, l'activité de détoxification de l'œstradiol était diminuée dans ces AH mutés, suggérant une hypersensibilité de ces AH à la stimulation oestrogénique. Dans les modèles cellulaires, l'inhibition de HNF1 α résumait la plupart des dérégulations transcriptionnelles, démontrant ainsi qu'elles sont liées à une inactivation d' HNF1 α . La protéine mTOR apparait être une nouvelle cible potentielle pour le traitement de ce sous-type d'AH, en particulier par la metformine ou la rapamycine et ses dérivés.

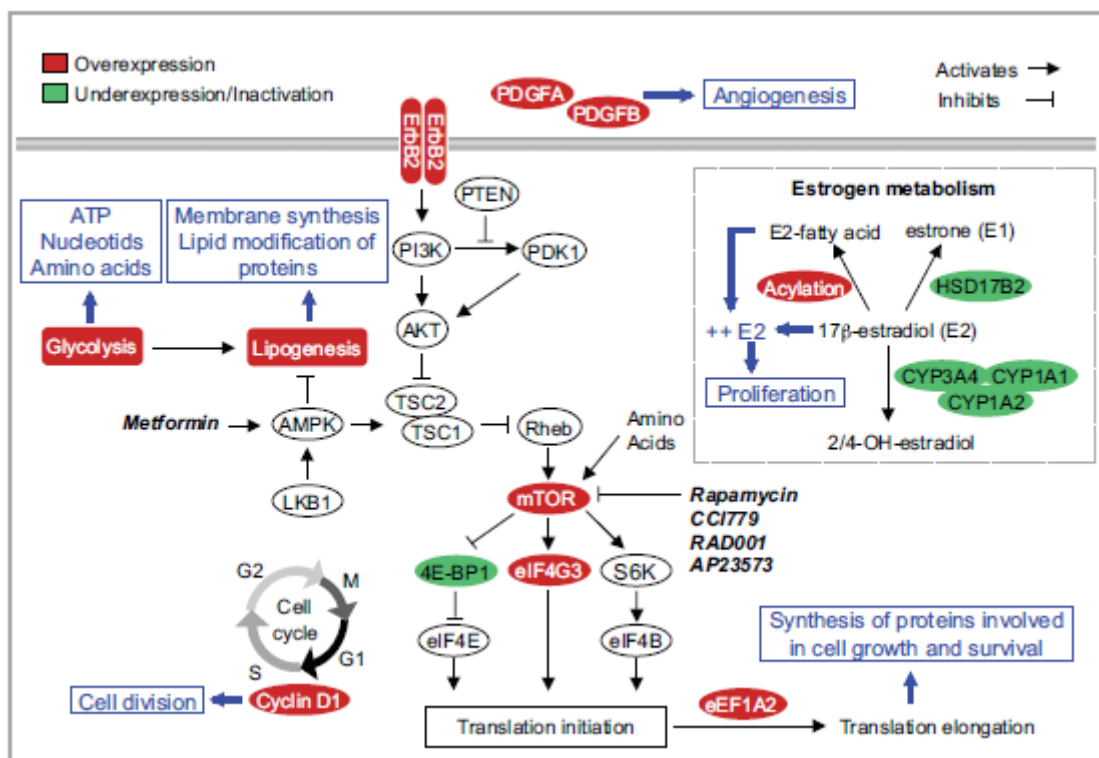


Figure 33: Schéma des différentes voies cellulaires altérées dans les AH mutés HNF1 α , d'après Pelletier et al¹¹².

- Groupe 2 : AH avec mutations du gène de la β -caténine

Environ 10-15% des AH ont une mutation activatrice du gène de la β -caténine, qui peut être retrouvée en IHC. Le marquage anormal de la β -caténine en cas de mutation est une coloration pathologique nucléaire et cytoplasmique des hépatocytes tumoraux, avec une distribution aléatoire et hétérogène de celle-ci (100% de spécificité et 85 % de sensibilité)¹⁰⁵. De plus, un des gènes cibles de la β -caténine, Glul, montre aussi une, surexpression au sein de ces AH. De ce fait ce type d'AH montre un marquage fort et diffus de la Glutamine synthase (GS) (89% de spécificité et 100 % de sensibilité)¹⁰⁵.

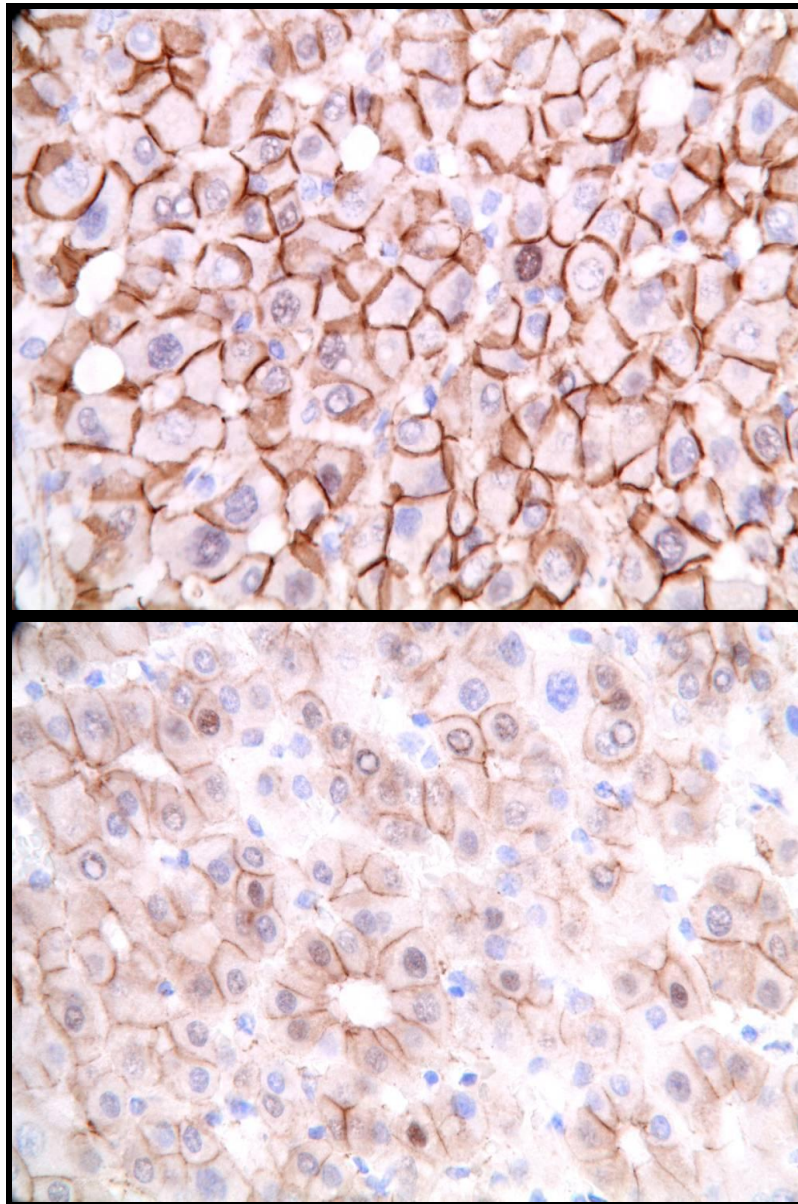


Figure 34: IHC, marquage cytoplasmique et nucléaire de la β -caténine (images N. Sturm).

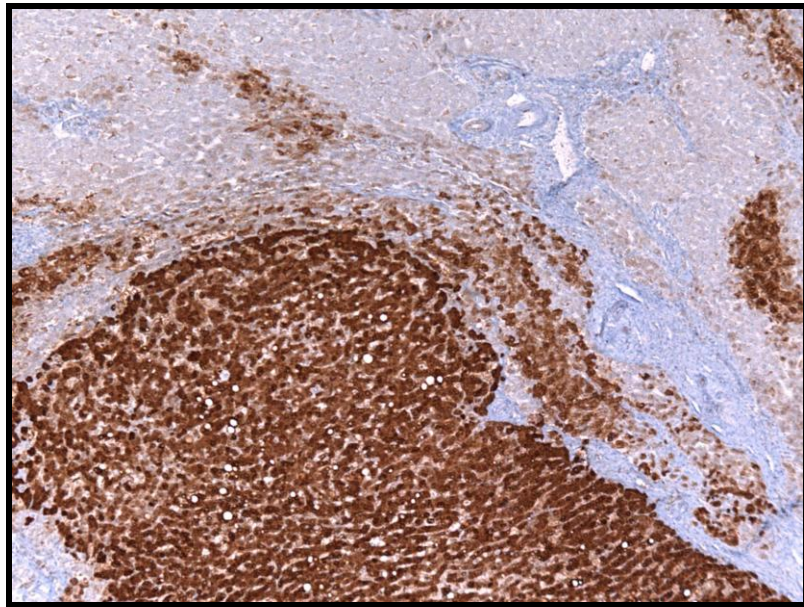
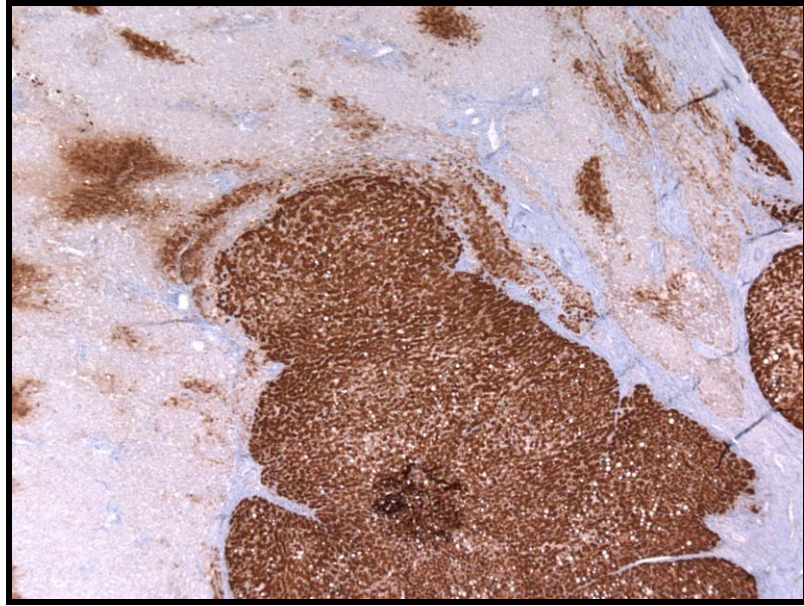


Figure 35: IHC x2.5 (haut) et x5 (bas) ; AH muté β -caténine, marquage diffus et intense de la GS (Glutamine synthase) (patiente n°124, image D. Buob)

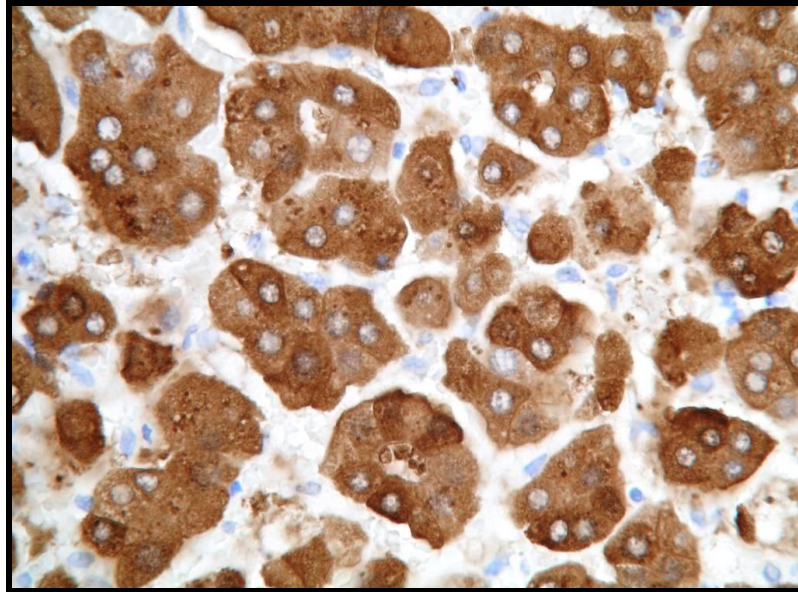


Figure 36: IHC, marquage diffus et intense de la GS (Glutamine synthase) (image N. Sturm)

Les corrélations clinico-pathologiques ont montré que ces lésions sont habituellement caractérisées par la présence d'atypies cytologiques et d'une architecture acinaire, et qu'elles ne sont pas stéatosiques. Ces tumeurs sont parfois extrêmement difficiles à différencier d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) bien différencié. De plus ce sous-type semble plus fréquemment associé au développement secondaire de CHC que les autres sous-types^{104-106, 111}. Ils sont plus fréquents chez les hommes et les facteurs de risques associés sont : la prise d'androgènes, la glycogénose, et la polypose colique familiale.



Figure 37: macroscopie d'un AH muté β -caténine (image N. Sturm).

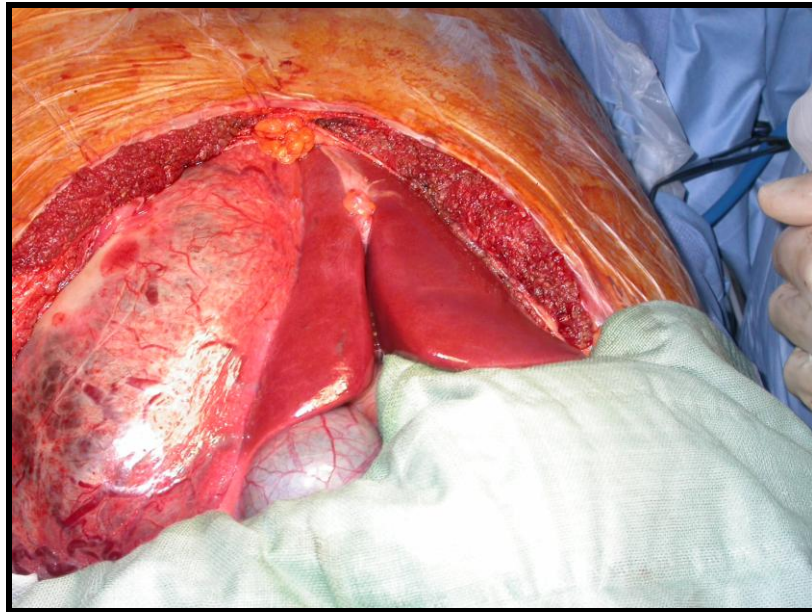


Figure 38: AH rompu muté β -caténine de 23 cm (patient n°71, image peropératoire et de la pièce ; photos : Pr Letoublon)

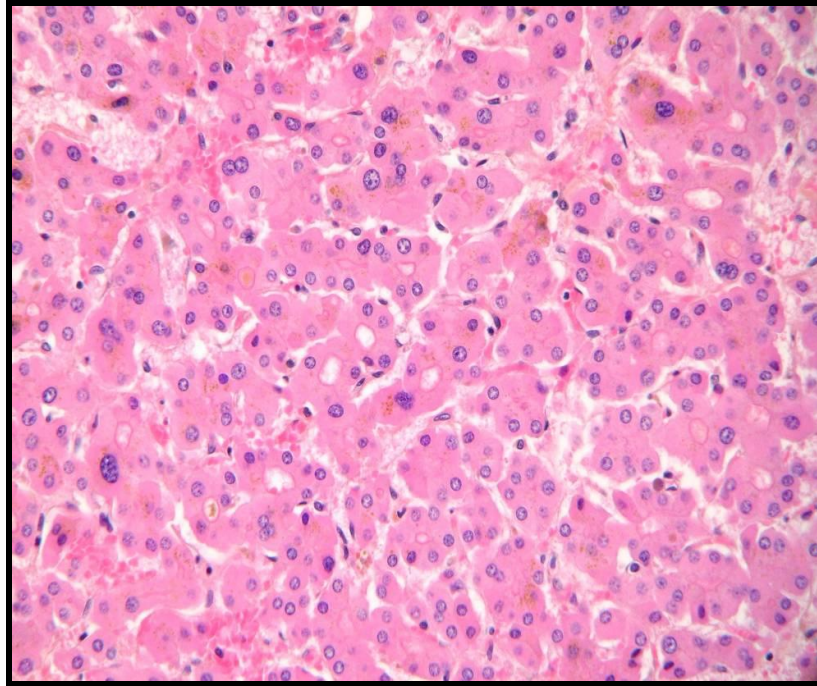


Figure 39: AH muté β -caténine, atypies cytologiques et pseudoglandes (image N. Sturm).

- Groupe 3 : AH inflammatoires

Ils représentent plus de 50% de tous les AH, et sont associés à un IMC élevé⁴⁵ et à une consommation d'alcool importante¹¹¹. Les patients peuvent présenter des signes de syndrome inflammatoire, incluant une CRP élevée. Un cas de syndrome inflammatoire ayant régressé après exérèse de l'AH a été publié par Sa Cunha et al¹¹³ en 2007.

Morphologiquement ces lésions sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire, une dilatation sinusoidale marquée, de nombreuses artères à paroi épaissies, et une réaction ductulaire plus ou moins évidente reposant sur une petite quantité de tissu conjonctif. Ce groupe inclus les lésions anciennement appelée « HNF télangiectasiques » ou « adénomes télangiectasiques ». Dans ce groupe, la surexpression de molécules de la phase aigue de l'inflammation est observée, comme la protéine sérique amyloïde A (SAA) ou la protéine C réactive (CRP), tant au niveau de l'ARN m qu'au niveau des protéines¹¹¹.

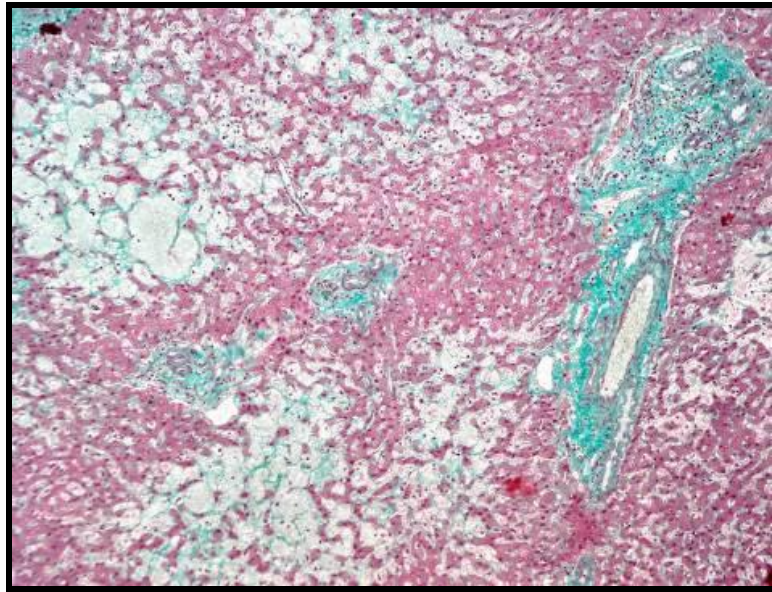


Figure 40: trichrome, dilatation sinusoidale (AH sous-type inflammatoire)

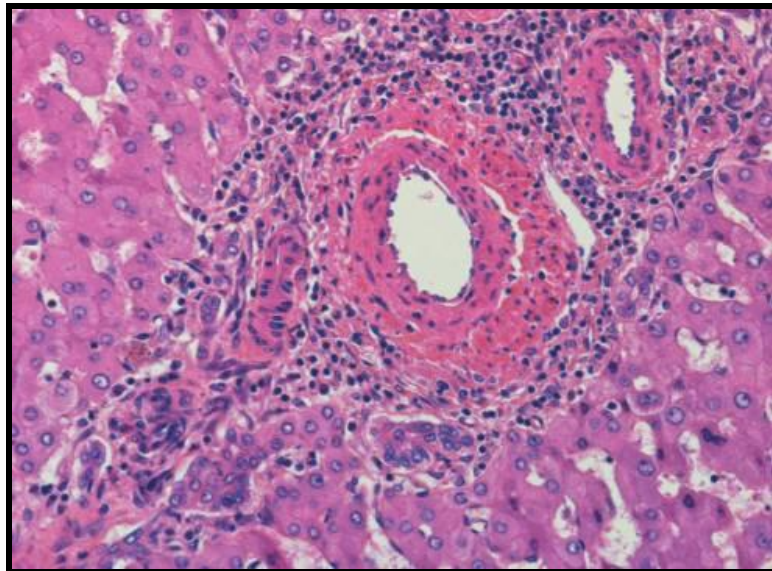


Figure 41: HES, infiltrat inflammatoire, vaisseaux anormaux (AH sous-type inflammatoire)

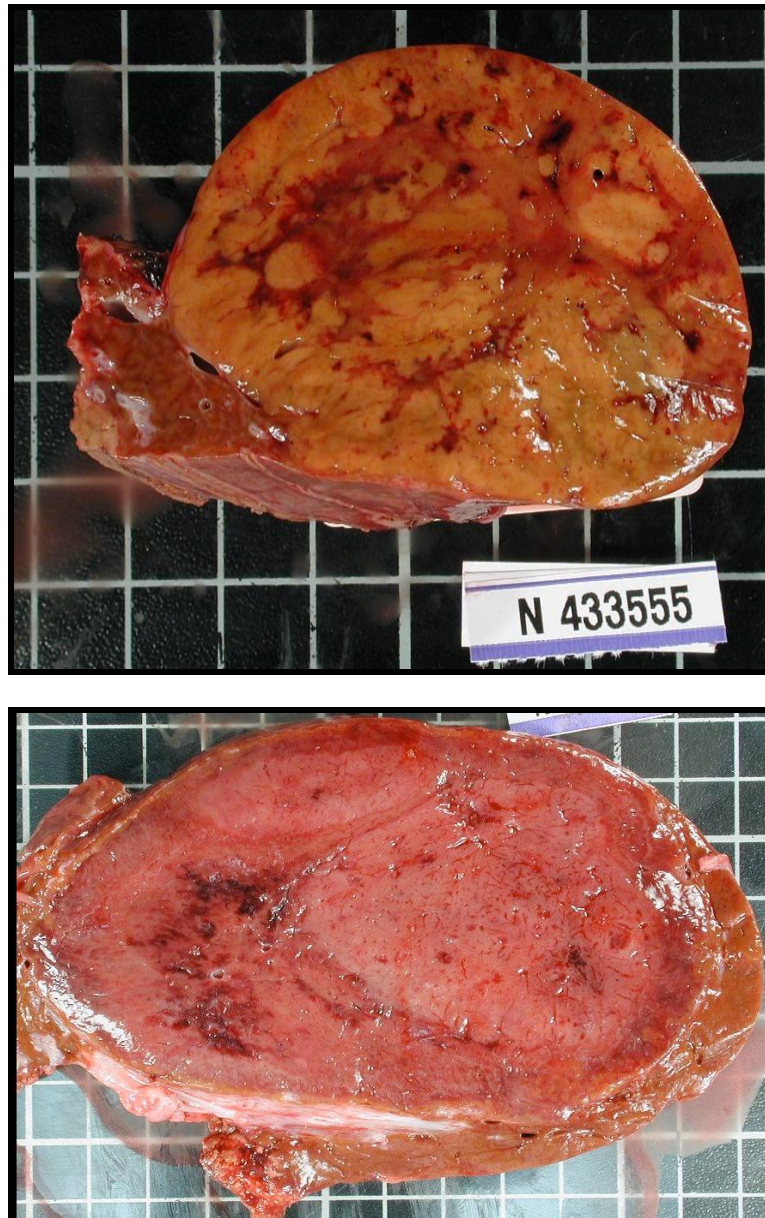


Figure 42: macroscopies d'AH inflammatoires (images V. Paradis).

La détection immunohistochimique des ces protéines (SAA et CRP) au sein des hépatocytes tumoraux est un argument fort en faveur du diagnostic d'AH inflammatoire. L'extension de la congestion, de la péliose, et des hémorragies microscopiques varie d'un cas à l'autre. Une stéatose peut être présente dans les AH inflammatoires, mais n'est pas aussi importante que dans les AH mutés HNF1 α . Lorsqu'elle est présente, elle se distribue de façon irrégulière au sein des AH, et lorsque les tumeurs sont multiples, la quantité de stéatose varie d'un nodule à l'autre chez un même patient. Quelque soient leurs aspects morphologiques, ces AH inflammatoires expriment fortement les protéines de l'inflammation SAA et CRP, qui réalisent en IHC une fine démarcation entre le nodule et le foie non tumoral.

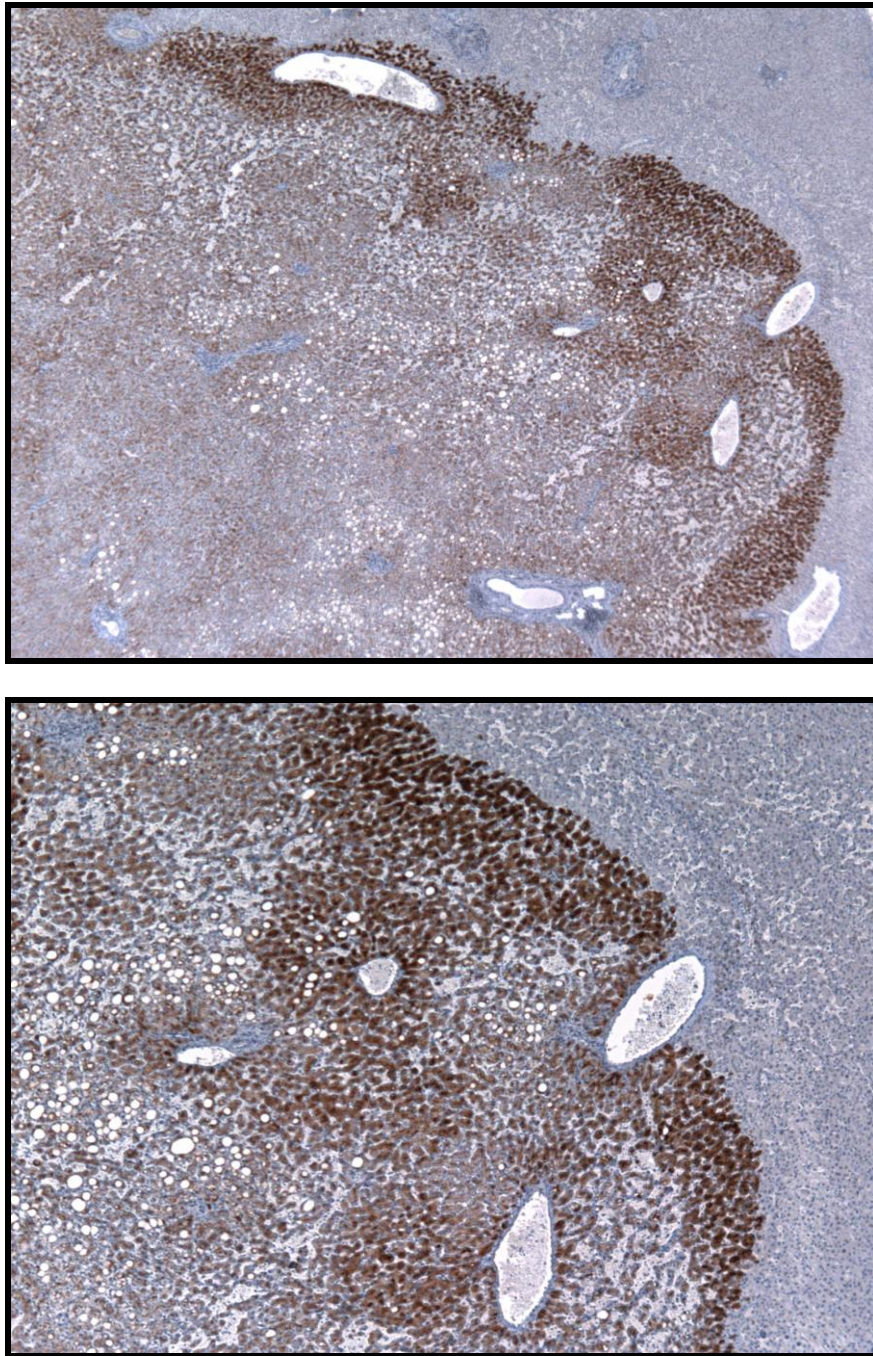


Figure 43: IHC, marquage SAA positif (partie gauche), contrastant avec le foie non tumoral (partie droite) (patiente n° 78, images D. Buob).

Environ 10% des adénomes inflammatoires ont une mutation du gène de la β -caténine. Pour Bioulac-Sage et al¹⁰⁶, cela ne suffit pas à classer ces AH dans le sous-type 2, le caractère SAA positif primant. Le risque de dégénérescence en CHC existe donc dans ce groupe, mais sa probabilité est actuellement inconnue.

- Groupe 4 : AH sans marqueurs (inclassables)

Ces lésions représentent 5-10% des AH, et ne montrent ni mutation HNF1 α ni β -caténine, et n'expriment aucune protéine de l'inflammation. Enfin certaines lésions sont presque totalement hémorragiques ou nécrotiques et ne peuvent donc pas être classées.

g) L'adénomatose hépatique : une entité à part ?

L'adénomatose hépatique (aussi appelée polyadénomatose) a été décrite pour la 1^{ère} fois en 1985 par Flejou et al¹¹⁴ comme des lésions d'AH multiples (> 10 lésions, seuil fixé arbitrairement), sur un foie par ailleurs sain (pas d'antécédents de prise de stéroïdes ou de glycogénose). Les symptômes sont liés aux plus grosses lésions (douleur, inconfort). Les complications sont les mêmes que pour les AH uniques (hémorragie et transformation maligne). L'adénomatose hépatique est souvent retrouvée chez des patientes prenant la pilule et l'arrêt de celle-ci ne permet pas de faire régresser la taille et le nombre des nodules¹¹⁵. L'association au diabète a été suggérée¹¹⁶. La stéatose est présente dans la plupart des lésions (5 patients sur 6 pour Veteläinen et al¹¹⁷ qui ont répertorié en 2008 les 94 cas publiés dans la littérature). L'étiologie de cette forme est en grande partie inconnue, mais plusieurs arguments suggèrent qu'elle partage les mêmes mécanismes pathologiques que les AH. Les découvertes histologiques régulières de lésions multiples lors de résections hépatiques pour AH unique en imagerie, vont dans ce sens. Des transplantations hépatiques orthotopiques ont même été réalisées¹¹⁶ pour des formes massives de la maladie.

Deux récentes études de Dokmak et al¹⁰⁴ et Bioulac-sage et al¹⁰⁶ en 2009 remettent en cause la spécificité de cette maladie. Ils suggèrent en effet que l'adénomatose hépatique n'est plus une entité à part. Dans l'étude de Dokmak et al¹⁰⁴, l'âge moyen, l'utilisation d'une COOP et l'IMC moyen sont similaires chez les patients porteurs d'AH uniques et chez ceux avec AH multiples. Dans celle de Bioulac-sage et al¹⁰⁶, le risque hémorragique ou de dégénérescence n'est pas modifié en cas de nodule unique ou en cas de nodules multiples, et le nombre d'AH diagnostiqués en imagerie est sous-estimé puisqu'il s'agit de microadénomes non détectables par les examens d'imagerie conventionnels.

La taille, le génotype et la maladie sous-jacente prévalent donc sur le nombre, dans la prise en charge des AH.

h) Complications de l'AH : l'hémorragie et la transformation en carcinome hépatocellulaire (CHC)

(1) Hémorragie

Le taux de complications hémorragiques retrouvé dans la littérature varie de 20-30% selon les séries. Les différentes séries publiées dans la littérature ne parlent pas toutes du même type d'hémorragie. Certaines séries différencient la rupture intra-péritonéale et intra-parenchymateuse¹¹⁸, d'autres de saignement intra-tumoral, et il manque une classification des différents types d'hémorragies. On pourrait proposer de différencier les types d'hémorragies suivant la localisation du saignement :

- Type 1 : hémorragie microscopique visible uniquement sur pièce d'anatomo-pathologie ;
- Type 2 : comprend 2 groupes visibles en imagerie (ou en coupe macroscopique)
 - Type 2a : hémorragie extra-tumorale intra-hépatique (sous-capsulaire ou intra-hépatique) ;
 - Type 2b : hémorragie intra-tumorale;

- Type 3 : hémorragie intra-péritonéale par rupture tumorale (hémopéritoine).

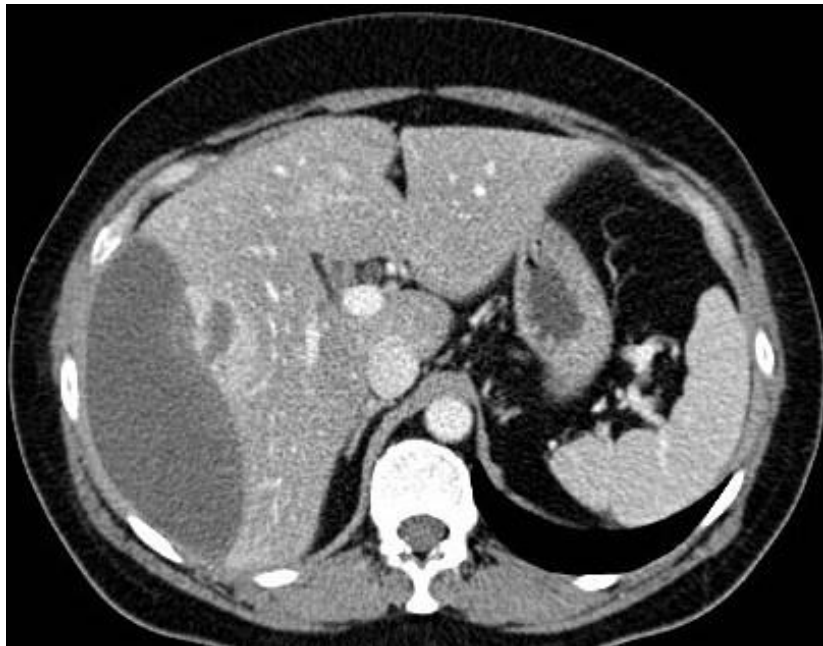
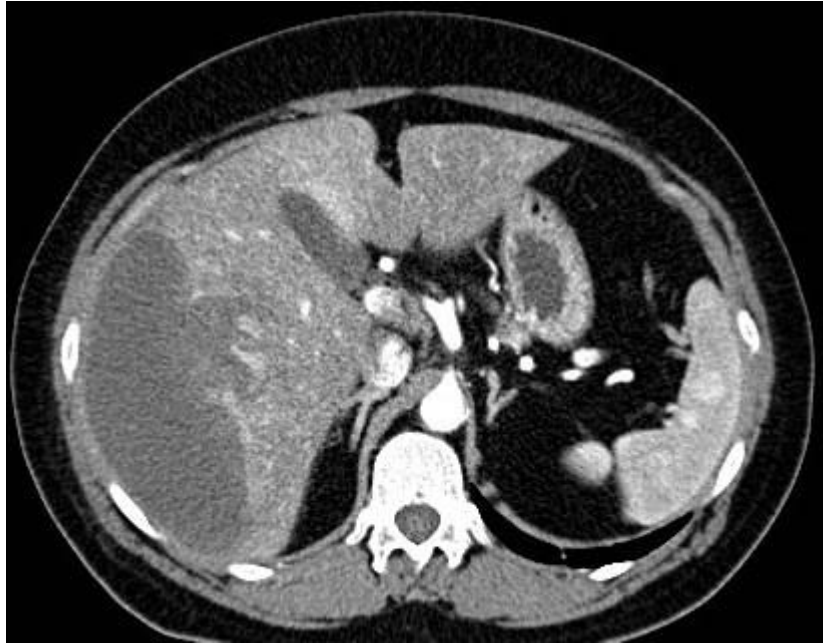




Figure 44: TDM artériel (haut), portal (milieu), tardif (bas). AH hémorragique avec hématome sous-capsulaire et lésion visible dans le segment VI (hémorragie type 2a (patiente n°42, images I. Bricault))

Le principal facteur influençant le risque hémorragique est la taille tumorale. Le seuil retenu par la plupart des auteurs pour poser une indication chirurgicale est de 5 cm. Ault et al¹¹⁹ ont été les premiers à montrer en 1996 que cette taille seuil était importante en raison du risque de dégénérescence (3 patients sur 4 AH ayant une taille > 5 cm). Sur les 12 patients de leur série, 4 ont présenté une hémorragie. Historiquement, les tumeurs mesurant moins de 5 cm étaient traitées de manière conservatrice, et celles de plus de 5 cm étaient réséquées. Un autre facteur influençant le risque d'hémorragie est la prise de contraceptifs oraux (CO) : 65% des patients présentant un AH et utilisant une CO vont présenter une complication hémorragique contre 25% chez ceux qui n'en utilisent pas¹²⁰.

(2) Transformation maligne

(a) Rationnel

Le risque de transformation maligne des AH est d'environ 4-8% selon les séries. Le potentiel de transformation des AH en CHC a été évoqué il y a 35 ans lorsqu'une tumeur mixte composée d'un AH et d'un CHC a été décrite chez une jeune femme de 21 ans ayant pris la pilule pendant 2 ans¹²¹. Par la suite, d'autres cas de CHC ont été rapportés chez des femmes ayant un AH, mais il est impossible d'affirmer que le CHC n'était pas présent au départ. D'ailleurs la distinction AH / CHC bien différencié est souvent difficile en imagerie voire même en analyse conventionnelle des biopsies hépatiques. La preuve formelle de la transformation d'un AH en CHC est apportée par la biologie moléculaire. Un premier argument en faveur de ce potentiel néoplasique est que les AH sont des tumeurs monoclonales (par opposition aux HNF qui sont polyclonales) et ont de ce fait un risque inhérent de malignité. Le second argument est qu'une mutation récurrente décrite dans les AH (β -caténine) a été retrouvée dans les CHC. De plus les AH mutés β -caténine ont un risque augmenté de dégénérescence¹⁰⁵. La carcinogénèse de l'AH n'a pas été totalement comprise, mais la dysplasie semble être la lésion pré-cancéreuse responsable du développement d'un CHC au sein d'un AH, de la

même manière qu'un CHC peut se développer au sein de nodules de régénération sur des foies cirrhotiques.

(b) Facteurs de risque de dégénérescence

- Contraception orale

L'usage prolongé des CO est un FR classique d'AH (incidence des AH 3-4/100 000 habitants/an quand l'usage est supérieur à 2ans, 1-3/1 000 000 habitants/an quand cela fait moins de 2 ans¹⁰², et la plupart des cas de transformation maligne des AH sont apparus chez des patientes sous CO. Il n'existe que peu de données concernant la carcinogénèse des AH associée aux CO, mais Tao et al^{122, 123} ont montré qu'il fallait 5 ans pour que se développe un AH, 8 ans pour voir apparaître de la dysplasie au sein de l'AH, et 10 ans pour développer un CHC. L'arrêt de la contraception orale est habituellement associé à une diminution de la taille des lésions, ceci de façon lente mais constante, mais n'empêche pas une éventuelle transformation maligne. Une observation d'un CHC développé sur le site d'un AH induit par les CO et qui avait régressé à l'arrêt de la pilule illustre bien cette question¹²⁴.

- Androgènes et anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi est une maladie autosomale récessive qui comprend des malformations congénitales, une anémie aplasique et un plus grand risque de développer des cancers spécifiques, dont le CHC. Elle est traitée par greffe de cellules souches ou par androgènes. La plupart des cas de CHC ont été recensés chez les patients traités par androgènes (qui sont aussi un facteur de risque indépendant d'AH). Les preuves d'une transformation maligne d'AH chez ces patients ont été mises en évidence chez des patients porteurs à la fois d'AH et de CHC. La particularité de ces lésions chez ces patients est qu'elles tendent à être multiples. Il a été estimé chez ces patients que le risque de développer une tumeur hépatique avant l'âge de 50 ans est de 46%¹²⁵. L'arrêt des androgènes permet une régression des AH. Cependant, une surveillance morphologique hépatique est requise car des tumeurs de type CHC peuvent survenir plus de 20 ans après l'arrêt des stéroïdes.

- Syndrome métabolique

La plupart des patients porteurs de CHC sur foie « sain » appartiennent à l'un des 3 groupes de pathologies suivants : 1) infection par le virus de l'hépatite B ou consommation éthylique importante ; 2) déficit en α -antitrypsine ou hémochromatose ; 3) glycogénose ou prise d'hormones. Bien souvent ces patients n'appartiennent pas clairement à l'un ou l'autre de ces groupes. Récemment il a été montré que le syndrome métabolique était une cause croissante de CHC, en particulier chez des patients porteurs de cirrhoses étiquetées « cryptogéniques » (sans cause évidente retrouvées). Cependant seulement un tiers des patients qui ont un CHC associé à un syndrome métabolique ont une cirrhose, tandis que les 2/3 restants présentent une fibrose moins étendue (absente ou modérée) et approximativement 40% ont une stéatose supérieure à 30%. De plus, l'équipe de Beaujon a récemment montré que parmi 20 patients (tous de sexe masculin) ayant un CHC associé à un syndrome métabolique sans fibrose significative, 5 avaient des preuves d'AH préexistant. Cette observation suggère que le syndrome métabolique peut aussi être un facteur de risque d'AH malin chez l'homme et que la transformation de ces AH pourrait participer à une proportion non négligeable de CHC sur foie « sain ».



Figure 45: CHC développé sur un AH (lésion encapsulée avec nodules hémorragiques), D'après Paradis et al¹²⁶.

- Glycogénoses

Les glycogénoses de type I et III sont des maladies connues pour être associées aux AH, parmi lesquels des cas de CHC ont été observés occasionnellement. Il n'existe pas de cas de CHC sans la présence simultanée d'AH chez ces patients. Le risque exact de transformation maligne est inconnu chez ces patients, mais il est probablement faible. Dans 2 grandes séries françaises récentes d'AH^{104, 106}, 6 patients (2%) parmi les 257 recensés porteurs d'AH avait une glycogénose de type I, et 1 seul avait un CHC parmi des AH multiples.

- Taille des AH

La taille des AH est un facteur de risque de transformation maligne quelle que soit l'étiologie. Le diamètre moyen des AH dégénérés est d'environ 12cm. Tous les AH avec des signes de malignité faisaient plus de 6cm (sauf 1 de 4 cm). On ne peut exclure que le CHC ait complètement remplacé les lésions adénomateuses chez certains patients avec des lésions de plus petites taille. Cela paraît cependant peu probable car les petits CHC chez les femmes ont souvent un terrain sous-jacent de cirrhose ou d'hépatite B ou C. Des données non publiées de l'hôpital Beaujon concernant des CHC réséqués de moins de 6cm chez 18 femmes / 89, montrent qu'une seule patiente avait un CHC de 5cm et une absence d'antécédents hépatiques particuliers excepté une sérologie anti-HBc positive de façon isolée.

- Phénotype-Génotype

Le sous-type d'AH muté β -caténine présente un risque de dégénérescence augmenté¹⁰⁴⁻¹⁰⁶,

¹¹¹.

- Sexe

Les adénomes hépatocellulaires sont principalement observés chez des femmes avec un sexe ratio de 8-10/1. Le CHC, au contraire, est prédominant chez l'homme, ceci est en partie dû à l'exposition aux facteurs de risques du CHC que sont l'alcool, l'infection virale et la surcharge en fer. Néanmoins il existe des preuves cliniques et expérimentales que les androgènes sont un facteur de risque indépendant de progression du CHC, ce qui expliquerait la prédominance masculine parmi les AH dégénérés observé parmi les patients porteurs de glycogénoses ou d'anémie de Fanconi¹²⁵.

i) Imagerie des adénomes hépatocellulaires

(1) Echographie et doppler

Les AH sont hypoéchogènes dans la majorité des cas. Cependant ils peuvent souvent apparaître hyperéchogènes de part la présence de graisse, de fibrose ou d'hémorragie récente intralésionnelle. Plus ils sont volumineux et plus ils sont hétérogènes. Des calcifications peuvent être présentes. En doppler les AH sont caractérisés par des vaisseaux longeant la périphérie de la lésion associé à de multiples pédicules vasculaires dans la portion centrale de la lésion, avec un spectre doppler de type veineux. Il n'y a pas d'artère centrale. On note parfois une image de capsule périphérique.

(2) Echographie de contraste

Les AH ont une prise de contraste centripète ou mixte, puisque la vascularisation part des artères sous-capsulaires. Ce réhaussement a tendance à devenir moins intense pendant la phase veineuse portale et les phases tardives. Dietrich et al¹²⁷ ont réalisé une étude chez 32 patients pour différencier HNF et AH avec l'échographie de contraste. Toutes les lésions montraient un réhaussement marqué à la phase artérielle. A la phase portale, 96% des patients porteurs d'une HNF présentaient un réhaussement persistant. Par opposition, tous les patients porteurs d'AH ont montré un lavage rapide au temps portal conduisant à des lésions hypoéchogènes à la phase portale.

(3) TDM multiphasique

L'adénome est une lésion bien limitée, avec des contours réguliers et non lobulés. Il existe une image de pseudocapsule périphérique dans 1/3 des cas^{128, 129}. Des calcifications peuvent être présentes dans 5-15% des cas¹²⁹.

La principale caractéristique des AH avant injection de produit de contraste est leur grande hétérogénéité (> 50%, notamment pour les lésions de plus de 4cm¹³⁰). La lésion est le plus souvent hypodense spontanément. Des plages hyperdenses d'hémorragie intralésionnelle sont fréquemment retrouvées chez les patients symptomatiques (40% des cas)¹²⁸. Des plages graisseuses sont présentes dans 7-8% des cas.

A la phase artérielle, les AH présentent habituellement un réhaussement supérieur au foie mais inférieur à celui des artères¹²⁹.

A la phase portale, leur comportement est variable : ils sont le plus souvent isodenses ou légèrement hyperdenses. Ruppert et al⁶⁰ ont montré que 22% des AH étaient hypodenses à la phase portale, alors que toutes les HNF restaient iso ou hyperdenses.

A la phase tardive, les adénomes apparaissent isodenses au parenchyme, rarement hyperdenses (6%). Le remplissage lésionnel est habituellement homogène, mais il peut être centripète, avec un centre lésionnel restant hypodense au temps artériel. Ceci reflète la présence de vaisseaux nourriciers sous-capsulaires qui sont parfois visibles dans les lésions volumineuses.

(4) IRM

De nos jours l'IRM est l'examen le plus performant pour diagnostiquer un AH et en préciser le sous-type¹³¹.

(a) Généralités

En T2, les lésions apparaissent iso- ou hyperintenses. En T1, toutes les apparences sont retrouvées dans la littérature. Grazioli et al⁷¹ ont montré que les AH étaient iso ou légèrement hypointenses dans 74% des cas, et légèrement hyperintenses dans 20% des cas. Chung et al¹³² ont aussi montré qu'une minorité des lésions étaient hyperintenses (35%), tandis que pour Paulson et al¹³³ et Arrive et al¹³⁴, ils apparaissent hyperintenses dans 51 et 59% respectivement. Des saignements anciens au sein des lésions peuvent parfois ressembler à des cicatrices centrales.

(b) Adénomes du groupe 1 : mutés HNF1 α

Ils surviennent généralement sur un foie sain, non stéatosique. Ce groupe étant associé à l'adénomatose hépatique, il y a fréquemment plus de 10 lésions visibles. En T2, il existe un hypersignal discret, et ils apparaissent homogènes. En T1 il existe une chute massive et homogène du signal entre les séquences en phase et en opposition de phase, du fait du contenu graisseux intralésionnel.

Après injection de gadolinium, ces AH se réhaussent de façon modérée à la phase artérielle, et ce réhaussement ne persiste pas aux phases portale et tardive.

(c) Adénomes du groupe 2 : mutés β -caténine

En IRM ce groupe d'AH ne présente pas de caractéristique permettant de les diagnostiquer de façon certaine. Il n'existe à l'heure actuelle aucun signe radiologique spécifique de ce groupe d'AH.

(d) Adénomes du groupe 3 : inflammatoires (SAA+)

Ces derniers surviennent généralement sur un foie stéatosique dans 1/3 des cas.

Il n'existe pas de chute du signal en opposition de phase, même s'il peut exister des plages focales de graisse intralésionnelle. En T2, les lésions apparaissent en hypersignal marqué.

Après injection de gadolinium, le réhaussement est franc à la phase artérielle, souvent hétérogène, parfois sous la forme de « rubans » ou de bandes (on parle alors de prise de contraste « enrubannée ») et persiste aux temps portal et tardif. Ces plages de réhaussement tardif persistent ont souvent une topographie périphérique en couronne.

(e) Adénomes du groupe 4 : inclassables

Ils ne présentent pas de caractéristiques particulières. Les remaniements nécrotico-hémorragiques semblent plus fréquents.



Figure 46: IRM séquence T1 artérielle HNF typiques multiples associées à un AH de sous-type 4 (lobe gauche) chez une patiente atteinte d'une glycogénose de type Ia (patiente n°1, image Pr Pruvot)



Figure 47: IRM séquence T2. HNF typiques multiples associées à un AH de sous-type 4 (lobe gauche) chez une patiente atteinte d'une glycogénose de type Ia (patiente n°1, image Pr Pruvot)

(f) Tableau résumé des caractéristiques radiologiques des HNF et des Adénomes hépatocellulaires

Le tableau suivant résume les caractéristiques radiologiques des tumeurs bénignes hépatocytaires.

Examens radiologiques	HNF typique	AH typique	AH inflammatoire
Échographie et doppler	Effet de masse, contours lobulés Homogène++ Iso ou Hypoéchogène Cicatrice centrale hyperéchogène Signal artériel central	Lésion bien limité, hétérogène++ Hyperéchogène (hypo: nécrose) 50% des cas: absence vascularisation Vascularisation veineuse intratumorale, mixte (A+V) périphérique	
Échographie de contraste	Prise de contraste précoce Remplissage centrifuge en rayon de roue à partir d'une étoile vasculaire centrale Hyper ou isoéchogène au tps tardif Cicatrice: hypoéchogène au tps tardif	Prise de contraste franche < HNF Remplissage centripète Prise de contraste persistante au tps portal puis iso ou hypoéchogène au tps tardif Capsule hyperéchogène, absence de cicatrice centrale	
TDM			
Phase sans injection	Hypo- ou isodense	Toutes densités visibles	
Phase artérielle	Réhaussement intense fugace, bien limité, cicatrice: hypodense, artère centrale visible	Prise de contraste hétérogène	
Phase portale	Iso- ou hyperdense	Iso- ou hypodense	
Phase tardive	Isodense, Cicatrice: iso- ou hyperdense	Prise de contraste persistante	
IRM			
Séquence en T1	Iso- ou hyposignal, Homogène, absence de capsule Cicatrice: hypersignal	Iso- ou hypersignal, Hétérogène, Chute du signal en opposition de phase si stéatose	Hypersignal hétérogène
Séquence en T2	Iso- ou hypersignal, cicatrice: hypersignal	Hypersignal	Hypersignal intense
Phase artérielle	Prise de contraste intense, fugace, précoce	Réhaussement précoce	Prise de contraste d'allure enrubannée (périphérique en couronne)
Phase portale	Isosignal T1	Iso- ou hyposignal	Hypersignal
Phase tardive	Cicatrice: hypersignal T1	Iso- ou hyposignal	Prise de contraste persistante
IRM multihance			
Phase tardive	Iso- ou hypersignal, homogène ou hétérogène	Hyposignal homogène	Hyposignal homogène

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques radiologiques des tumeurs bénignes hépatocytaires.

j) Recommandations actuelles de prise en charge des AH

Valla et al¹³⁵ a formulé des recommandations de prise en charge des tumeurs bénignes du foie en 2009, avec les données communément admises par la communauté scientifique (SNFGE, 27^e Journées Nationales de Formation Continue en Hépto-gastro-entérologie) :

(1) 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. Néanmoins l'arrêt de la contraception orale est pratiqué par de nombreuses équipes, permettant aux patientes d'éviter une chirurgie en cas de régression des lésions.

(2) 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 d'adénomes porteurs d'une mutation de la β -caténine chez l'homme¹⁰⁸.

(3) Un adénome symptomatique doit être réséqué

Les adénomes à l'origine de douleurs, principalement par saignement intra-hépatique ou sous-capsulaire doivent 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 tamponnement péri-hépatique (packing), et d'effectuer la résection de façon différée (parfois de quelques mois), lorsque l'hématome s'est résorbé¹³⁶. Cette stratégie permet de limiter au maximum la taille de la résection ainsi que la morbi-mortalité.

(4) 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. De plus, en ce qui concerne le risque hémorragique, plusieurs études ont montré que des lésions de moins de 5 cm peuvent saigner, remettant en question le « dogme » des 5 cm.

(5) Un adénome porteur d'une mutation de la β -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.

(6) Les adénomes de moins de 5 cm de diamètre, sans mutation de la β -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 relativement prévisible en fonction de la taille de la tumeur. Les moyens d'imagerie actuels, non irradiants, très spécifiques et raisonnablement sensibles, permettent de surveiller les adénomes de petite taille et de détecter une éventuelle 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 de certitude du diagnostic de l'adénome et de son type, 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.

(7) Prise en charge chirurgicale : standards admis

Lorsque la résection chirurgicale est proposée, celle-ci doit se faire le plus souvent par coelioscopie dès que les lésions sont accessibles (segments II, III, IV, V, VI), la laparotomie étant réservée aux autres segments ou lorsque la proximité de gros pédicules vasculaires rend leur contrôle difficiles¹³⁷. Les gestes réalisables sont variés, allant de la simple biopsie jusqu'aux hépatectomies mineures (<2 segments) et majeures (≥ 3 segments). Les marges de résection en cas de tumeur bénigne du foie tendent à être nulles.

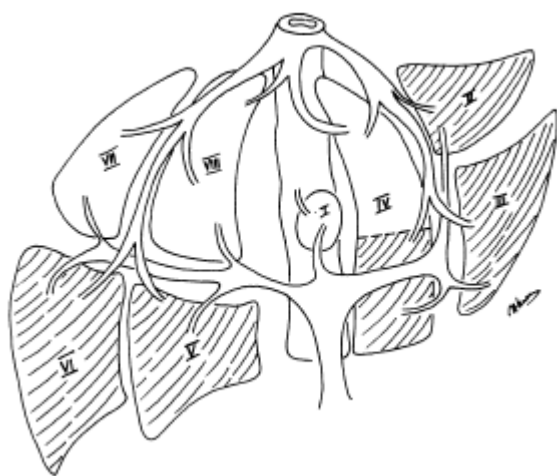


Figure 48: Schéma des segments antérolatéraux accessibles à la chirurgie laparoscopique. D'après Katkhouda et al¹³⁸.

2) Questions actuelles, diagnostiques et thérapeutiques

Un certain nombre de questions restent en suspens et ne sont toujours pas résolues :

- Dans quelle mesure est-il possible de faire le diagnostic non invasif des tumeurs bénignes du foie (performance diagnostique de la radiologie) ?
- Le sous-type d'adénome change-t-il quelque chose dans la prise en charge de ces tumeurs ?
- Pour les indications de résections des lésions, la taille seuil de 5cm est-elle valable pour toutes les situations?
- Une lésion hémorragique a-t-elle des chances de re-saigner ? Est-ce une indication de résection ?

II. PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patients pris en charge pour une tumeur bénigne hépatocytaire (soit adénome, soit hyperplasie nodulaire focale), dans 2 centres français de chirurgie digestive tertiaires : Grenoble (période du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2009, Clinique de chirurgie digestive et de l'urgence, Pr Letoublon), Lille (période du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2009, Service de chirurgie digestive et transplantation, Pr Pruvot).

Critère d'inclusion : patients opérés durant la période dont le résultat anatomopathologique définitif de la pièce de résection ou de la biopsie chirurgicale concluait à une tumeur bénigne hépatocytaire (soit AH, soit HNF).

Critères d'exclusion : tous les autres types de tumeurs bénignes (hémangiome, cystadénome, hyperplasie nodulaire régénérative, hyperplasie nodulaire focale-like) ou malignes (carcinome hépato-cellulaire, carcinome fibrolamellaire, cholangiocarcinome...); patients non opérés.

Le recueil des données s'est effectué à partir de l'analyse des dossiers médicaux papiers ou informatisés, et plus particulièrement :

- La feuille d'anesthésie
- Les comptes-rendus d'imagerie
- Le compte-rendu opératoire
- Le compte rendu de réanimation
- Le dossier de soins infirmiers
- Les courriers de sortie et de consultations

A Grenoble, les bases de données informatiques consultées étaient « 4D Clients © » (1993), « Cristalnet © » (module Gulper, depuis 2004) et remontaient jusqu'en 1995.

A Lille, nous avons interrogé la base de données de chirurgie hépatobiliaire « Prométhée © » mise en place depuis l'an 2000.

Tous les patients ont été opérés par des chirurgiens expérimentés en chirurgie hépatobiliaire. Les dossiers des patients ainsi que leurs examens radiologiques ont été présentés et discutés en réunion hebdomadaire de service.

1) Données liées aux patients

Les données collectées ont été : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), mode de contraception (prise d'une contraception orale (CO) au diagnostic ou antécédent de prise de CO), mode de présentation ayant conduit au diagnostic (douleurs ou inconfort, biologie perturbée, masse palpée, hémorragie fortuite). En cas d'hémorragie, il était précisé le type de saignement : type 1= hémorragie microscopique en anatomopathologie (intratumorale uniquement), type 2= hémorragie radiologique (hématome sous-capsulaire ou intra-hépatique, type 2a) ou macroscopique en examen anatomopathologique (hémorragie intra-tumorale, type 2b), et type 3= hémorragie clinique (tumeur rompue avec tableau d'hémopéritoine : anémie, choc...). Le nombre de tumeurs hépatocytaires sur l'imagerie préopératoire était noté et permettait de classer les patients : lésion unique, multiples (2 à 9 lésions), et >10 lésions.

2) Diagnostic para-clinique et imagerie

Les données collectées ont été : bilan biologique préopératoire (transaminases, GGT, PAL, Bilirubine, α -foetoprotéine et C-réactive protéine (CRP), bilan d'imagerie (échographie, doppler, échographie de contraste, TDM, IRM, IRM avec injection de Multihance®), les éventuelles biopsies percutanées et embolisations artérielles préopératoires. Les cas les plus récents de la série grenobloise comportant des imageries nouvelles (échographie de contraste ou IRM Multihance®) ont fait l'objet d'une relecture par un radiologue expérimenté.

3) Indications

Les patients ont été classés en fonction des indications chirurgicales en 3 groupes :

- Présence de symptômes (douleurs ou hémorragies ou masse palpée en l'absence de douleur ou d'hémorragie)
- Doute persistant à la fin du bilan diagnostique (entre AH ou HNF ou CHC ou autres)
- Autres : regroupe les patients qui ont été opérés pour des diagnostics de certitude de CHC ou d'AH.

En cas d'association d'indications (ex : symptômes + doute), la priorité était donnée au doute pour le codage.

4) Données opératoires

Les feuilles d'anesthésies et les comptes-rendus opératoires ont été analysés à la recherche des critères suivant : voie d'abord, nombre de trocarts utilisés (en cœlioscopie), durée opératoire, utilisation de l'échographie per-opératoire, utilisation d'aiguille à biopsie type Hépafix® (18G), nécessité d'un examen anatomopathologique extemporané, gestes réalisés avec 4 codages pour l'ensemble des gestes (anatomique : hépatectomie majeure (≥ 3 segments réséqués) ou mineure (< 3 segments réséqués, comprenant les sous-segmentectomies); non anatomique : tumorectomie, simple biopsie chirurgicale), clampage pédiculaire éventuel et durée de celui-ci.

5) Données anatomopathologiques

Le diagnostic de tumeur bénigne hépatocytaire a été confirmé par l'analyse anatomopathologique définitive de la pièce opératoire ou de la biopsie chirurgicale.

Tous les comptes-rendus d'anatomopathologie ont été relus rétrospectivement. Les cas douteux ont été revus par un anatomopathologiste expérimenté en hépatologie, et les tumeurs non classées selon les critères de Beaujon ont été relues.

Les HNF typiques n'étaient pas relues. Seules les HNF douteuses ou atypiques et les AH étaient relus, avec réalisation de marquages immuno-histochimiques spécifiques.

En cas de patient présentant plusieurs tumeurs en même temps : étaient classés dans le groupe « AH » les patients ayant au moins un adénome parmi d'autres tumeurs hépatocytaires, et en tant qu'« HNF » les patients ayant des HNF sans adénome (plus ou moins associées à d'autres tumeurs).

1. Analyse histologique

Les différents critères pris en compte sur les comptes-rendus anatomopathologiques, lorsqu'ils étaient présents, ont été :

- ◆ Variables quantitatives continues :
 - Taille (mm) et nombre des lésions réséquées, taille de la plus grosse lésion ;
 - Marges (mm) par rapport au foie non tumoral ou aux berges de section ;
- ◆ Variables qualitatives (codées présence ou absence) :
 - Capsule fibreuse périphérique entourant la lésion ;
 - Hémorragies microscopiques ;
 - Nécrose (de coagulation, hémorragique...) ;
 - Prolifération cholangiolaire, réaction ductulaire ;
 - Zones de congestion ou de dilatation sinusoidale, de péliose, de télangiectasies ;
 - Fibrose septale ;
 - Nodules hépatocytaires ;
 - Vaisseaux (artères) dystrophiques, à parois épaissies ;
 - Infiltrat inflammatoire ;
 - Fibrose péri-sinusoidale ;
 - Atypies cellulaires ou dysplasie ;
 - Stéatose intra-tumorale, évaluée si possible en %.
- ◆ Le foie non tumoral était si possible évalué :
 - Présence ou non de tous les éléments de la triade portale ;
 - Degré de stéatose (en %) ;
 - Présence de microadénomes, c'est-à-dire d'îlots tumoraux adénomateux de moins de 1 cm situés dans le parenchyme hépatique adjacent à la tumeur ;
 - Congestion sinusoidale ;
 - Fibrose portale (F1, F2, F3 ou F4) selon la classification Metavir (voir annexes) ;
 - Cirrhose.

2. Immunohistochimie

Les différents anticorps éventuellement utilisés en immunohistochimie ont été :

- Anti-LFABP : était considéré comme positif un marquage identique au foie non tumoral , comme négatif un marquage absent au niveau de la tumeur (perte d'expression), suggérant une mutation du gène HNF1 α ; témoin interne positif : marquage diffus du foie non tumoral.
- Anti- β caténine : considéré comme positif si le marquage était nucléaire ou cytoplasmique, avec une forte corrélation pour une mutation du gène de la β caténine ; négatif en cas de marquage membranaire en cadre des hépatocytes; témoin interne positif : marquage des cellules biliaires.
- Anti Glutamine synthétase (GS) : était considéré positif un marquage diffus, prédominant sur plus de 50% des cellules tumorales, comme négatif l'absence de marquage. En cas de marquage « en carte de géographie » diffus au niveau de la lésion, le diagnostic d'HNF était retenu. Témoin interne positif : marquage de 2 couches d'hépatocytes au contact des veines centrolobulaires.

- Anti SAA (Sérum Amyloïde A) : était considéré positif un marquage diffus, sur l'ensemble de la lésion, ainsi que les marquages focaux de certaines régions de la tumeur ; un type de marquage granuleux prédominant au niveau du pôle canaliculaire des hépatocytes était aussi considéré comme positif ; considéré comme négatif en l'absence de marquage. Témoin interne positif : aucun.

3. En biologie moléculaire,

Les mutations des gènes HNF1 α et β -caténine ont été recherchées par l'équipe du Pr Zucman-Rossi (INSERM unité U674, Génomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides), dans le cadre de l'étude GENTEP (Génétique des tumeurs hépatiques).

6) Transfusions et complications chirurgicales

La transfusion de culots globulaires ou de plasma frais congelé a été notée pour chaque patient, durant chaque hospitalisation en rapport avec la tumeur bénigne hépatocytaire.

Les complications opératoires, précoces (survenant durant la même hospitalisation) ou tardives (survenant après la sortie du patient), ont été évaluées selon la méthodologie de Dindo et Clavien¹³⁹⁻¹⁴¹. Celle-ci classe les complications en 7 grades (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, V) selon la gravité et le traitement mis en place. En cas de complications multiples, seul le grade le plus haut a été pris en compte.

GRADE	DEFINITION
I	Complication post-opératoire ne nécessitant pas de thérapeutique pharmaceutique spécifique ou de prise charge interventionnelle. <i>Traitements autorisés : antiémétiques, antalgiques, antipyrétiques, diurétiques, électrolytes, kinésithérapie, soins de cicatrice au lit du patient</i>
II	Nécessité de traitements pharmaceutiques spécifiques, transfusion sanguine, nutrition parentérale exclusive, pose de sonde (<i>urinaire, naso-gastrique</i>) ou drain au lit du patient.
III	Nécessité de thérapeutique interventionnelle (endoscopique, radiologique, chirurgicale) - IIIa : Pas d'anesthésie générale - IIIb : Anesthésie générale
IV	Nécessité d'une prise en charge en Réanimation (pronostic vital menacé) - IVa : Pas de défaillance multi-viscérale (<i>dialyse incluse</i>) - IVb : Défaillance multi-viscérale
V	Décès du patient

NB : Suffixe « d » (disability) : complication pouvant engendrer une incapacité durable. Nécessité d'un suivi post-hospitalier.

Tableau 3: classification des complications selon Dindo et Clavien¹⁴⁰.

Les durées d'hospitalisation étaient relevées et additionnées en cas d'hospitalisations multiples en rapport avec la tumeur bénigne du foie.

7) Suivi post-opératoire.

Les comptes-rendus de consultations postopératoires ainsi que les examens d'imageries de contrôle ont été pris en compte, ainsi que le délai en mois entre la chirurgie et la dernière consultation ou la dernière imagerie. Aucun patient n'a été revu de façon systématique spécifiquement pour cette étude. En cas de nodules hépatocytaires résiduels ou laissés en place, l'évolution de la tumeur a été notée (apparition ou augmentation en taille, stabilité, diminution ou régression).

8) Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages des modalités et les variables quantitatives par la moyenne encadrée des déviations standards. En analyse univariée, les caractéristiques ont été comparées à l'aide du test du χ^2 pour les variables qualitatives, remplacé par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5, et à l'aide du test t de Student pour les variables quantitatives continues.

Le seuil de significativité retenu était inférieur ou égal à 0,05. Les variables avec un $P < 0.2$ en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée. Une régression logistique pas à pas descendante a été réalisée pour identifier d'éventuels facteurs indépendants.

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Statview©, SAS, N.C. USA.

III. RÉSULTATS

1) Épidémiologie

a) Démographie

Au total, 144 patients ont été inclus dans l'analyse, 77 patients dans le groupe adénomes et 67 dans le groupe HNF. Quatre-vingt cinq nodules ont été réséqués dans le groupe AH, 87 dans le groupe HNF. Les données générales sont résumées dans le tableau n°4.

Douze patients porteurs d'une association d'AH et d'HNF ont été classés de fait dans le groupe des AH. 2 patients étaient porteurs des 3 types de tumeurs bénignes hypervasculaires (AH, HNF et hémangiomes hépatiques).

CARACTERISTIQUES*	AH (N=77)		HNF (N=67)		P
Age, années, moyenne \pm DS	38,1	9,1	38,7	11,6	0,7
Femme, nombre, (%)	69	89,6	58	86,5	0,57
Ville, nombre, %					
Grenoble	34	44,2	43	64,2	0,02
Lille	43	55,8	24	35,8	
Indice de Masse Corporelle, kg/m ² , moyenne \pm DS	24,8	4,5	24	4,7	0,34
ATCD de contraception orale OP+P*(sur 71 AH et 60 HNF), nombre, %	58	81,7	44	73,3	0,25
Durée de la contraception orale (n= 44 AH et 41 HNF), années, moyenne \pm DS	9,3	9,4	7,8	7,7	0,43
ATCD hépatiques (n=14), nombre, %:	7	7,8	7	8,9	0,8
Cirrhose	1	1,3	2	3	
Hémochromatose	0	0	4	6	
Hépatites (A, B, C)?	4	5,2	0	0	
CHC	1	7,1	1	7,1	
Glycogénose type 1a	1	1,3	0	0	
Tabac actif ou sevré, n (%)	26	34,2	15	22,7	0,13
Alcool >30g/j, n (%)	3	4	4	6	0,7

Tableau 4 : caractéristiques générales de la population.

(1) Âge

Les moyennes d'âges entre les 2 groupes sont de 38.1 ans et 38.7 ans respectivement pour les AH et les HNF (non significatif).

(2) Sexe

Les femmes représentent 88.2% (127/144) de l'effectif total. Par ville, elles représentent 90.9% et 85.1% pour Grenoble et Lille respectivement. Les moyennes d'âges liées au sexe sont de 37.9 ans pour les femmes, et 41.5 ans pour les hommes.

(3) Répartition selon les années

Les données concernant la répartition du nombre des tumeurs opérées à Grenoble et Lille sont inscrites dans la figure n°2 ci-dessous. Les données de Lille avant l'année 2000 sont manquantes

mais cela représente probablement peu de patients (l'activité de chirurgie hépatique a vraiment augmenté après 2000 dans le service).

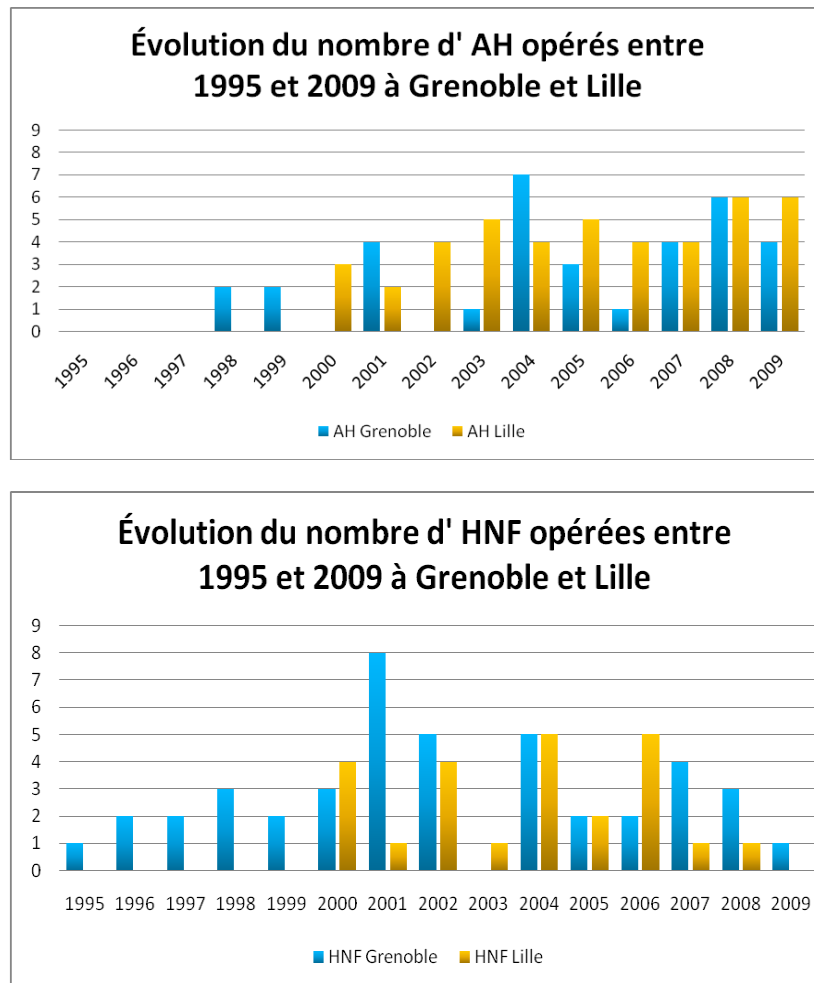


Figure 49: répartition par villes des patients porteurs d'AH et d' HNF.

(4) Ville

La répartition entre les AH et les HNF est significativement différente entre Grenoble et Lille ($p=0.02$), plus d'HNF ayant été opérées (mais l'intervention n'a pas toujours signifié résection), à Grenoble qu'à Lille (43 contre 24).

(5) Indice de Masse Corporelle (IMC)

Les moyennes d'IMC des groupes AH et HNF sont respectivement 23.5 (21.6-27.1) et 24.1 (20.4-27.1), non significatives ($p=0.75$), calculées sur des effectifs de 61/72 AH et 70/73 HNF. La comparaison globale entre les 2 villes a montré un IMC significativement plus élevé dans le groupe de patients de Lille (moyenne à 23.5 à Grenoble Vs 25.5 à Lille, $p= 0.013$).

(6) Contraception orale oestroprogestative (COOP) et durée de la contraception

Les patientes étant sous pilule oestroprogestative (ou progestative seule) au moment du diagnostic, ou ayant été à un moment de leur vie sous COOP, étaient au nombre de 102/131 (77.8%), avec 13 données manquantes. La durée moyenne d'exposition était de 9.3 ans dans le

groupe AH et de 7.8 ans pour les HNF ($p=0.43$). Une patiente était enceinte au moment du diagnostic (groupe AH). Aucun homme n'a été exposé à des stéroïdes anabolisants.

(7) Consommation d'alcool

Était évaluée une consommation d'alcool avouée nulle, inférieure ou supérieure à 30g/j (soit environ 3 verres/j). Les patients consommant plus de 30g/j étaient 3 dans le groupe AH, 4 du côté HNF ($p=0.7$).

(8) Tabac

Les patients fumant ou ayant fumé étaient 26(34.2%) dans le groupe AH, 15 (22.7%) dans le groupe HNF ($p=0.13$).

(9) Antécédents

- Néoplasie : 2 patientes avaient des antécédents de néoplasie (1 cancer du sein et 1 cancer du rein) dans le groupe AH, et 6 dans le groupe HNF (3 cancers du rein, 1 maladie de Hodgkin, 1 adénocarcinome peu différencié de primitif inconnu, 1 carcinome baso-cellulaire).
- Antécédents familiaux de tumeur bénigne du foie : 1 adénome chez la sœur d'une patiente du groupe AH et 1 HNF chez la sœur d'une patiente du groupe HNF.
- Hépatiques :
 - Hépatite A : 2 patients dans le groupe AH ont eu une hépatite A avant le diagnostic de TBF.
 - Hépatites B et C : 2 patients dans le groupe AH avaient des antécédents d'hépatite B ou C
 - Cirrhose : seul 2 patients sur 4 étiquetés cirrhotiques étaient porteurs d'une véritable cirrhose histologique (les 2 autres étaient porteurs d'une fibrose F4 ou d'un foie stéatosique à 40%) ; 3 dans le groupe HNF, 1 dans le groupe AH.
 - Carcinome hépato cellulaire (CHC) : 2 patientes ont été opérées de tumeur bénigne du foie (1 adénome et 1 HNF) peu de temps après avoir été opérées d'un CHC sur foie sain.
 - Hémochromatose ou « trait hémochromatosique » : 4 patients dans le groupe HNF (2 hommes et 2 femmes), 1 homozygote C282Y, 1 hétérozygote C282Y, 1 hétérozygote double C282Y et H63D, 1 non précisé.
- ATCD Particuliers :
 - Une patiente du groupe AH porteuse d'une Glycogénose de type Ia diagnostiquée à 3 semaines de vie (1 frère atteint) et comprenant une anémie microcytaire, une tubulopathie, des hypoglycémies fréquentes et une polyadénomatosose hépatique (patiente classée parmi « antécédents hépatiques : oui ») ;
 - Un cas de maladie de Rendu-Osler (télangiectasies, angiodysplasies du grêle et angiome hépatiques) chez une patiente porteuse d'AH ;

- Deux cas de retard mental dans le groupe AH (dont 1 dans le cadre d'une maladie rare touchant le chromosome 4) ;
- Une SPA (spondylarthrite ankylosante) dans le groupe AH ;
- Une maladie de Wegener chez un patient porteur d'une HNF ;
- Une SEP (sclérose en plaques) dans le groupe HNF ;
- Une spina bifida dans le groupe AH ;
- Une polykystose hépatorénale dans le groupe AH.

b) Mode de présentation et biologie pré-opératoire

Les données concernant le mode de présentation sont résumées dans le tableau n°5.

Mode de révélation, nombre, % :	AH (n=77)		HNF (n=67)		P
	n	%	n	%	
☒ Douleurs, inconfort (n=89)	53	68.8	36	53.7	0,06
☒ Masse palpée (n=12)	3	3.9	9	13.4	0,04
☒ Biologie perturbée (n=50)	32	41.5	18	26.9	0,06
☒ Hémorragie (n=31)	31	40.2	0	0	<0,0001
☒ Fortuite (n=77)	34	44,1	43	64.2	0,02

Tableau n°5 : mode de présentation des patients.

Plusieurs symptômes pouvaient être présents chez un même patient. Les douleurs étaient le mode de révélation le plus fréquent (89/150 soit 59.3%), les 2 groupes n'étant pas différents (59.5% dans le groupe AH contre 40.4% dans le groupe HNF, p=0.06).

Le critère « découverte fortuite » était associé aux patients chez qui les lésions étaient découvertes à l'occasion d'autres examens (ex : suivi de cancer du rein). Certains patients ayant eu des douleurs (ex : coliques néphrétiques) avaient eu un bilan radiologique qui avait mis en évidence une lésion hépatique, et qui ont donc été codés positif pour les 2 items. La découverte fortuite était rencontrée dans 53.8 % des cas, avec un nombre plus élevé de découvertes fortuites dans le groupe HNF (55.8% Vs 44.1%), p=0.02).

La complication la plus fréquente (hémorragie) était survenue dans 21.5% des cas (31 cas/144), exclusivement dans le groupe AH. Trois patientes étaient suspectées d'être des HNF hémorragiques, mais après relecture complète des dossiers, ce diagnostic avait finalement été écarté, faute d'arguments solides prouvant la causalité :

- une chez une patiente ayant eu un accident de la voie publique (AVP) une semaine avant le début de douleurs abdominales et scapulaires faisant découvrir un hématome sous-capsulaire du foie droit, avec une lésion hépatique hypervasculaire sous-jacente (cause ? conséquence ?) ;
- une chez une patiente ayant eu des douleurs abdominales mises sur le compte d'un épanchement péri-hépatique suspect au contact d'une lésion sous-capsulaire du segment IV. 24h après la première TDM, alors qu'il était prévu une ponction à visée diagnostique de l'épanchement, celui-ci avait disparu...

- Enfin, découverte d'une lésion hépatique chez une patiente ayant un hématome sous-capsulaire spontané du foie droit (pointe du segment VI) avec une lésion mise en évidence dans le lobe gauche (partie haute du segment II)...

Parmi les patients chez qui une masse était palpée, les ¾ des cas étaient dans le groupe HNF contre 25% des cas dans le groupe AH (p=0.04).

La biologie était perturbée au moment du diagnostic dans 34.7% des cas (64% dans le groupe AH, et 36% dans le groupe HNF, p=0.06).

Les données de biologie préopératoire sont résumées dans le tableau 6. Les données étaient classées pour chaque paramètre selon les normes des laboratoires, en normale vs. anormale (élevée, dès que les valeurs dépassaient les normes du laboratoire).

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES PRÉ-OPÉRATOIRES					
	Elevées	Testées	%	DM	P
ASAT (n=84)					
AH (n=77)	20	54	37	23	0,05
HNF (n=67)	5	30	16,6	37	
ALAT (n=89)					
AH (n=77)	29	56	51,8	21	0,0017
HNF (n=67)	6	33	18,2	34	
GGT (n=82)					
AH (n=77)	28	46	60,9	31	0,6
HNF (n=67)	24	36	66,6	31	
PAL (n=68)					
AH (n=77)	32	43	74,4	34	0,0018
HNF (n=67)	9	25	36	42	
AFP (n=54)					
AH (n=77)	1	33	3	44	NS
HNF (n=67)	1	21	4,7	46	
CRP (n=18)					
AH (n=77)	11	13	84,6	64	0,05
HNF (n=67)	2	5	40	62	

Tableau 6 : Biologie préopératoire. (ASAT= Aspartate Aminotransférase, ALAT= Alanine Aminotransférase, GGT= gamma glutamyl transférase, PAL= phosphatases alcaline ; AFP= Alpha-foeto-protéine, CRP= C-réactive protéine).

Un nombre important de données manquantes (DM) limite l'interprétation des résultats. Néanmoins, des différences significatives entre les 2 groupes AH et HNF ont été notées en ce qui concerne les transaminases (p=0.05 pour les ASAT et p=0.0017 pour les ALAT) et les phosphatases alcalines (PAL, p=0.0018).

c) Étapes du diagnostic

i. Imagerie

Les différents examens diagnostiques réalisés pour caractériser les nodules hépatiques sont résumés dans le tableau 7 (n=143).

Échographie (dont étude doppler)	Echographie de contraste	TDM	IRM	IRM Multihance®	Nombre moyen d'examens différents/patient
101 (43)	11	122	107	7	2.41666

Tableau 7 : nombre total d'examens d'imagerie réalisés.

Les 2 examens d'imagerie les plus pratiqués dans notre étude ont été le scanner (TDM) 122 fois et l'IRM dans 107 cas. L'échographie a servi d'examen de débrouillage dans 101 cas, dont 43 comportaient une étude doppler.

L'échographie de contraste avec injection de Sonovue® (11 cas) et l'IRM avec injection de Multihance® (7 cas) étant assez récentes et réalisées principalement à Grenoble, leur nombre est plus restreint et n'a pas pu faire l'objet d'une analyse statistique.

Un patient n'a pas eu d'imagerie préopératoire car il s'agissait d'une découverte per-opératoire fortuite au cours d'une intervention pour reflux gastro-œsophagien sous coelioscopie (groupe HNF).

Les données manquantes sont les examens non réalisés ainsi que les données non interprétables (non précisées sur les comptes-rendus d'examen ou non retrouvées sur les clichés).

(1) Échographie et doppler

Les caractéristiques des patients ayant eu une échographie et/ou un doppler sont résumées dans le tableau 8 :

ÉCHOGRAPHIE (n=101)	AH (n=77)		HNF (n=67)		P
Échogénicité décrite (n=71)	35	%	36	%	
Lésions iso-échogène (n=12)	2	5.7	10	27.7	0,01
Lésions hypo-échogène (n=33)	14	40	19	52.7	0,28
Lésions hyper-échogène (n=26)	19	54.3	7	19.4	0,0023
Lésions homogènes (n=20/55)	7/25	28	13/30	43.3	0,24
Cicatrice centrale visible (n=4/75)	0/35	0	4/40	10	0,11
Étude doppler (n=43)	15		28		
Présence d'une artère centrale (n=13/43)	2/15	13.3	11/28	39.3	0,095
Caractère hypervasculaire (n=25/43)	9/15	60	16/28	57,1	0,85
DIAGNOSTIC ÉVOQUÉ (n=101)	55		46		
AH	9	16,4	5	10,9	
HNF	4	7,3	9	19,6	
Autres	10	18,1	7	15,2	
Doute	32	58,2	25	54,3	

Tableau 8 : caractéristiques de l'échographie.

Les échographies avec un diagnostic « autres » comprenaient les échographies normales, les diagnostics d'angiomes, de CHC etc...

Le diagnostic « doute » signifie une échographie douteuse entre un AH et une HNF, une HNF et un CHC, un AH et un angiome etc... ainsi que les absences de diagnostic évoqué par le radiologue (pas de conclusion précise sur les comptes-rendus).

En échographie, les AH apparaissent le plus souvent hyperéchogènes (54.3% vs. 19.4%, $p=0.0023$), tandis que les HNF étaient le plus souvent hypo- ou isoéchogènes (80.5% des cas). Les HNF étaient plus homogènes que les AH, sans que la différence soit significative ($p=0.24$). Une cicatrice centrale était visible en échographie simple dans 4 cas d'HNF contre aucun cas d'AH. Le doppler confirme le caractère hypervasculaire de ces lésions (60% dans chaque groupe environ) et semble jouer un rôle dans la détection d'une HNF, notamment avec le repérage chez 40% des HNF étudiées en doppler d'une artère centrale évocatrice d'HNF, mais ces différences n'apparaissent pas significatives, probablement à cause des faibles effectifs dans chaque groupe.

(2) Échographie de contraste (SonoVue®)

Les données sont résumées dans le tableau 9 :

	AH (n=77)	HNF (n=67)
ÉCHO CONTRASTE (n=11)	6	5
Remplissage centrifuge en étoile	2	2
DIAGNOSTIC ÉVOQUÉ (n=11)		
AH	2	1
HNF	1	2
autres	1	0
doute	2	2

Le remplissage tumoral de façon centrifuge, du centre vers la périphérie, depuis une artère centrale, est un élément permettant de diagnostiquer une HNF avec une haute spécificité. Cependant dans notre étude ce caractère était présent dans 33.3% des AH (2/6) et dans 40% des HNF (2/5), ne permettant pas de les distinguer de façon précise. Les effectifs de cet examen étant restreints, il n'est pas possible de réaliser d'analyses statistiques univariées ni de réaliser les calculs de sensibilité et de spécificité. Une HNF a été diagnostiquée dans le groupe AH.

(3) Tomodensitométrie (TDM) multiphasique

Les données sont résumées dans le tableau 10 :

	AH (n=77)	%	HNF (n=67)	%	P
TDM (n=122)	67		55		
Nombre total de lésions hépatocytaires	224		128		
Taille en TDM, mm (moy, extrêmes)	72.2	10-220	51.6	13-150	0.0009
Lésions homogènes (34/114)	9/61	14.7	25/53	47.2	0,0001
Densité sans injection (n=114)	61		53		
Isodense (n=32)	13	21,3	19	35.8	0,085
Hypodense (n=69)	37	60.6	32	60.3	0,97
Hyperdense (n=13)	11	18	2	3,8	0,016
Temps artériel (n=120)	65		55		
Hyperdense (n=113)	60	92,3	53	96,4	0,45
Temps portal (n=108)	60		48		
Isodense (n=71)	38	63,3	33	68,7	0,55
Hypodense (n=16)	10	16,6	6	12,5	0,54
Hyperdense (n=21)	12	20	9	18,7	0,87
Temps tardif (n=73)	40		33		
Isodense (n=46)	25	62,5	21	63,6	0,92
Hypodense (n=16)	8	20	8	24.2	0,66
Hyperdense (n=11)	7	17.5	4	12.1	0,74
Présence d'une cicatrice centrale (n=26/119)	5/65	7.7	21/54	44.4	<0,0001
Présence de plages hémorragiques (n=26/119)	26/66	39.4	0/53	0	<0,0001
DIAGNOSTIC ÉVOQUÉ (n=122)	67		55		
AH	24	36,4	5	9,1	
HNF	4	6,1	13	23,6	
autres	9	13,4	8	14,5	
doute	30	44,7	29	52,7	

Tableau 10: caractéristiques des lésions en TDM.

Les lésions homogènes sont surtout rencontrées dans le groupe HNF.

Les lésions sont plus grosses dans le groupe AH (moyenne à 72.2mm versus 51.6mm dans le groupe HNF). Il y a plus de lésions hyperdenses spontanément sans injection dans le groupe AH (en faveur de probables saignements intra-tumoraux récents). Une hémorragie visible en scanner sous la forme de plage hyperdense spontanément (intra-tumorale, intra-hépatique ou sous-capsulaire, ou intra-péritonéale) était présente 26 fois dans le groupe AH, jamais dans le groupe HNF.

La cinétique de réhaussement des lésions est semblable pour chaque phase de l'injection, avec des effectifs comparables entre les 2 groupes, ce qui rend leur caractérisation difficile en TDM.

Une cicatrice centrale était visible dans 21 cas d'HNF et dans 5 cas d'AH, dont 11 cas prenaient le contraste au temps tardifs.

(4) Imagerie à Résonance Magnétique

Les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une IRM sont résumées dans le tableau 11.

	AH (n=77)		HNF (n=67)		P
IRM (n= 107)	61		46		
nombre nodules hépatocytaires	169		75		
Nombre de nodules moyen par patient (n=106), moy±DS	2,9	3,7	1,5	0,9	0,01
Cicatrice centrale visible (n=24/106), n (%)	9/59	15,2	15/47	32	0,041
Pondération T1 (n=104), n (%)	59		45		
Isointense (n=46)	22	37,3	24	53,3	0,1
Hypointense (n=35)	18	30,5	17	37,8	0,43
Hyperintense (n=23)	19	32,2	4	8,9	0,0045
Pondération T2 (n=106)	60		46		
Isointense (n=30)	15	25	15	32,6	0,38
Hypointense (n=12)	8	13,3	4	8,7	0,45
Hyperintense (n=64)	37	61,6	27	58,7	0,76
Temps artériel (n=102)	60		42		
Hyperintense (n=97)	56/60	93,3	41/42	97,6	0,64
Temps portal (n=94)	56		38		
Isointense (n=51)	24	42,8	27	71	0,0071
Hypointense (n=9)	8	14,3	1	2,6	0,08
Hyperintense (n=34)	24	42,8	10	26,3	0,1
Chute du signal entre phase/opposition de phase (n=18/48)	17/35	48,6	1/13	7,7	0,016
Capsule (n=17/94)	10/53	18,9	7/41	17,1	0,82
DIAGNOSTIC ÉVOQUÉ (n=107)					
AH	27	44,3	7	15,2	
HNF	7	11,5	8	17,4	
autres	11	18,3	3	6,5	
doute	16	26,2	28	60,8	

Tableau 11 : caractéristiques des lésions en IRM.

Parmi les 107 examens IRM ayant permis de porter un diagnostic, une pondération T1 était réalisée dans 104 cas, T2 dans 106 cas, un temps artériel était réalisé 102 fois et un temps portal 94 fois. Les séquences en phase et opposition de phase permettant de mettre en évidence une stéatose intra-tumorale ont été réalisées dans 48 cas.

Une cicatrice centrale était visible dans 15.2% des cas dans le groupe AH et dans 32% des cas dans le groupe HNF, p=0.041).

En pondération T1, les AH étaient plus souvent hyperintenses spontanément que les HNF (32.2% vs. 8.9% respectivement, p=0.0045). Il n'y avait pas de différence significative entre les aspects en pondération T2.

Une prise de contraste au temps artériel était visible dans 97 cas sur 102 (soit 95.1%), confirmant le caractère hypervasculaire de ces lésions.

Au temps portal, les patients du groupe HNF avaient des lésions isointenses dans 71% des cas vs. 42.8% pour ceux du groupe AH, cette différence étant statistiquement significative ($p=0.0071$).

La chute de signal lors des séquences dites « en phase » par rapport à celles dites « en opposition de phase », permet de souligner le caractère stéatosique de certaines lésions. Cette particularité était retrouvée dans 48.6% des cas dans le groupe AH contre 7.7% dans le groupe HNF ($p=0.016$).

(5) IRM avec injection de Multihance®

Les données concernant cet examen sont reportées dans le tableau 12. Les effectifs de cet examen étant restreints, il n'est pas possible de réaliser de statistiques en analyse univariée.

	AH (n=77)	HNF (n=67)
IRM MULTIHANCE (n=7)	3	4
hyposignal homogène au temps tardif	3(100%)	0
DIAGNOSTIC ÉVOQUÉ (n=7)		
AH	3 (100%)	0
HNF	0	3 (75%)
autre	0	0
doute	0	1 (25%)

Tableau 12: caractéristiques en IRM Multihance®.

La présence d'un hyposignal homogène au temps tardif (1h à 1h30 après l'injection) était notée dans les 3 cas du groupe AH et dans 0 cas sur 4 dans le groupe HNF, confirmant ainsi le diagnostic d'AH dans les 3 cas. Le cas douteux dans le groupe HNF est une prise de contraste persistante au temps tardif, hétérogène, avec un aspect en couronne (centre en hyposignal, périphérie réhaussée). Le diagnostic d'HNF dans ce cas a été confirmé a posteriori, après relecture des images (donc non comptabilisé comme exact).

(6) Diagnostic final imagerie

Les données concernant le diagnostic final en imagerie sont résumées dans le tableau suivant. Ce diagnostic final résume le diagnostic des différents examens d'imagerie (souvent identique aux données de l'IRM ou de la TDM). Un doute était souvent codé pour ce diagnostic final, surtout si les différents examens n'avaient pu faire isolément un diagnostic de certitude.

	AH (n=77)	%	HNF (n=67)	%	P
DIAGNOSTIC FINAL IMAGERIE (n=143)	77	%	66	%	
AH	35	45,4	10	15,1	
HNF	7	9,1	14	21,2	
autre	9	11,6	8	12,1	
doute	26	33,8	34	51,5	
Bon diagnostic imagerie	35	45.4	14	21.2	0,0011
Doute ou erreurs	42	54.5	52	78.7	

Tableau 13 : diagnostic final de l'imagerie.

Trente-cinq patients ont été correctement diagnostiqués porteurs d'au moins un AH. Quatorze patients porteurs d'HNF ont été correctement diagnostiqués par les moyens d'imagerie et

donc opérés en connaissance de cause. Parmi ceux-ci, 13 avaient présenté des symptômes (douleurs ou masse palpable) et 1 avait présenté une majoration de la taille et du nombre des nodules (passés de 2 à 4 en 5 ans dont 3 avec cicatrice centrale et 1 douteux avec un AH), laissant croire à une lésion évolutive, et faisant ainsi poser l'indication chirurgicale (doute). Donc au total, aucune HNF de la série n'a été opérée « à tort ».

(7) Performances des différents examens radiologiques

Pour chaque examen radiologique, le calcul des différents paramètres (sensibilité(Se), spécificité(Sp), valeur prédictive positive(VPP), valeur prédictive négative(VPN)) a permis d'évaluer leur performance diagnostique pour les adénomes et pour les HNF. Pour résumer les différents diagnostics évoqués, l'item « diagnostic final en imagerie » a été créé. Il s'agit du diagnostic le plus évoqué par les différents examens diagnostics. Il s'agit en quelque sorte de l'association des résultats diagnostiques de plusieurs examens radiologiques. En cas de faible nombre d'examens réalisés ou de diagnostics évoqués, le diagnostic de l'IRM (si réalisée) ou celui du scanner ont été pris comme référence pour cet item.

Ces données ont été comparées à l'anatomo-pathologie définitive (définition des diagnostics finaux) et à celles de la ponction biopsie hépatique préopératoire.

Les performances diagnostiques des différents examens d'imagerie réalisés sont résumées dans le tableau 14.

Diagnostic AH	n	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Echo + écho doppler	101*	16,3	89,1	64,3	47,1
TDM	122	35,8	91,1	82,8	54,2
IRM	107	44,3	84,8	79,4	53,4
Diagnostic final imagerie	143	45,4	84,8	77,7	57,14
PBH pré-opératoire	42	59,2	93,3	94,1	56
Diagnostic HNF	n	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Echo + écho doppler	101*	19,6	92,7	69,2	57,9
TDM	122	23,6	94	76,5	60
IRM	107	17,4	88,5	53,3	58,7
Diagnostic final imagerie	143	21,2	90,9	66,6	57,4
PBH pré-opératoire	42	26,6	96,4	80	71
* dont 43 études doppler					

Tableau 14 : Performances diagnostiques pour l'AH et l'HNF des différents examens radiologiques comparées à celles de la ponction biopsie hépatique préopératoire (Se= sensibilité, Sp= spécificité, VPP= valeur prédictive positive, VPN= valeur prédictive négative).

Les paramètres calculés dans le tableau 11 reprennent les diagnostics de certitude des différents examens radiologiques réalisés isolément.

- Pour le diagnostic d'adénome en imagerie, la meilleure VPP, spécificité et VPN est obtenue par le scanner. Seul l'IRM a une meilleure sensibilité que le scanner (44.3% vs. 35.8%). Par

contre, le scanner comme l'IRM restent bien en dessous des résultats de la PBH préopératoire.

- Pour le diagnostic d'HNF, le scanner est le meilleur examen pour tous les paramètres, mais il reste toujours inférieur aux valeurs de la PBH (VPP= 76.5% versus 80% pour la PBH, spécificité= 94% versus 96.4% pour la PBH).

(8) Concordance et coefficient kappa (κ)

La concordance a pour but d'apprécier s'il y a similitude ou non entre deux informations se rapportant au même objet.

La concordance brute (proportion observée de diagnostic concordants) et le calcul du coefficient kappa ont été réalisés pour les diagnostics d'AH et d'HNF avec chaque examen radiologique, comparés à l'anatomopathologie finale (AH ou HNF). Les résultats sont résumés dans le tableau15 :

EXAMENS	Concordance brute	Coefficient κ (-1 à 1)	Concordance finale
Échographie	0,66	0,39	médiocre
Échographie de contraste	0,66	0,39	médiocre
TDM	0,8	0,52	modérée
IRM	0,71	0,52	modérée
IRM avec Multihance	1	1	parfaite
Diagnostic d'imagerie final	0,74	0,51	modérée

Tableau 15: concordances entre examens d'imagerie et diagnostic final anatomo-pathologique.

La concordance brute paraissait bonne (entre 0.8 et 0.61) pour la TDM, l'IRM et le diagnostic final de l'imagerie, mais le coefficient kappa et la concordance finale était médiocre à modérée pour tous les types d'examen sauf pour l'IRM Multihance qui trouvait un coefficient kappa égal à 1 (concordance parfaite).

ii. PBH préopératoire percutanée radiologique

Celle-ci a été réalisée 43 fois dans notre série, à visée diagnostique (25 à Grenoble, 17 à Lille). Elle était réalisée sous échographie la plupart du temps, parfois sous échographie de contraste. Les résultats sont résumés dans les tableaux 16 et 17.

	AH (n=77)	HNF (n=67)
PONCTION BIOPSIE HÉPATIQUE PRÉ-OPÉRATOIRE (N=42)	27	15
AH	16	1
HNF	1	4
Doute	4	2
Autre	1	1
Non contributif	5	7

Tableau 16 : résultats des PBH.

Diagnostic AH	n	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
PBH pré-opératoire	43	57,1	93,3	94,1	53,8
Diagnostic HNF					
PBH pré-opératoire	43	26,6	96,4	80	71

Tableau 17: performances diagnostiques de la PBH préopératoire.

Les PBH préopératoires ont une sensibilité de 57.1% et 26.6% pour le diagnostic d'AH et d'HNF respectivement, 93.3% et 96.4% de spécificité respectivement, et une VPP de 94.1 et 80% respectivement.

Parmi les PBH, 2 comportaient des IHC à Grenoble, et 1 à Lille.

Une PBH a été compliquée d'une hémobilie avec création d'une fistule artério-porte et biliaire, traitée par embolisation.

iii. Examens extemporanés

Les résultats des différents examens extemporanés réalisés en fonction de la voie d'abord chirurgicale sont résumés dans le tableau 18.

EXAMENS EXTEMPORANÉS (n=53)	AH (n=77)	HNF (n=67)
Coelioscopie (n=15)	5	10
AH	1	1
HNF	0	8
doute	2	0
autre	1	0
Non contributif	1	1
Laparotomie (n=38)	17	21
AH	6	0
HNF	0	19
doute	7	2
autre	4	0
Non contributif	0	0

Tableau 18 : examens extemporanés

Les performances diagnostiques de l'examen extemporané sont résumées dans le tableau 19.

	n	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Performances diagnostiques extemporanés pour AH	53	30,4	96,7	87,5	66,6
Performances diagnostiques extemporanés pour HNF	53	87,1	100	100	84,6

Tableau 19 : performances comparées de l'examen extemporané pour le diagnostic de l'AH et de l'HNF.

On obtient 100% de spécificité et de VPP pour le diagnostic extemporané d'HNF. La sensibilité est médiocre pour le diagnostic d'adénome (30.4%).

Diagnostic AH	n	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
PBH pré-opératoire	43	57,1	93,3	94,1	53,8
examen extemporané	53	30,4	96,7	87,5	66,6
Diagnostic HNF					
PBH pré-opératoire	43	26,6	96,4	80	71
examen extemporané	53	87,1	100	100	84,6

Tableau 20 : Comparaison des performances des examens de la PBH préopératoire et de l'examen extemporané, pour les diagnostics d'AH et d'HNF.

iv. Artériographie et embolisation artérielle

Dans notre série, 3 patients ont bénéficié d'une artériographie préopératoire. Les indications étaient :

- Fistule artério-porte post-ponction biopsie hépatique écho-guidée (n=1) à J-30 jours de la chirurgie de résection ;
- Artériographie pour fuite active de produit de contraste en TDM : pas de fuite retrouvée donc pas d'embolisation réalisée (n=1) ;
- Embolisation artérielle pré-hépatectomie droite (J-1) pour suspicion de CHC hémorragique, finalement classé AH géant du groupe 2 (n=1).

d) Analyse histologique et explorations complémentaires

(1) Analyse histologique initiale

Toutes les pièces ont été étudiées avec les colorations standards en microscopie optique. Les critères d'HNF typiques de Beaujon ont été recherchés en priorité (4 critères majeurs : Prolifération cholangiolaire, fibrose septale, nodules pseudo-cirrhotiques, vaisseaux dystrophiques et 2 critères mineurs : fibrose périsinusoïdale, télangiectasies ou dilatations sinusoidales).

Le diagnostic d'HNF était « certain » lorsqu'il y avait 3 ou 4 critères majeurs réunis, et « possible » si 2 critères majeurs et 1 ou 2 critères mineurs étaient réunis.

Lorsque les tumeurs étaient considérées comme HNF typique après relecture, les études d'immunohistochimie (IHC) n'étaient pas réalisées. 13 HNF ont ainsi été écartées de l'IHC à Lille ; 4 à Grenoble.

Les données de l'analyse histologique sont résumées dans le tableau 21.

Caractéristiques	AH (n=77)		HNF (n=67)		p
	n	%	n	%	
Hémorragies microscopiques (n=52)	49	63.6	3	4.4	<0,0001
Prolifération cholangiolaire (n=89)	25	32.5	64	95.5	<0,0001
Télangiectasies (n=61)	50	64.9	11	16.4	<0,0001
Fibrose septale (n=92)	29	37.7	63	94	<0,0001
Nodules pseudo-cirrhotiques (n=53)	8	10.4	45	67.1	<0,0001
Vaisseaux dystrophiques (n=83)	40	51.9	43	64.2	0,066
Infiltrat inflammatoire (n=110)	55	71.4	55	82.1	0,038
Fibrose péri-sinusoïdale (n=11)	6	7.8	5	7.4	0,94
Atypies (n=10)	9	11.7	1	1.5	0,04
Stéatose présente (n=80)	48	62.3	32	47.7	0.11
Stéatose tumorale >50% (n=11)	11	14.3	0	0	0,0015
Foie non tumoral pathologique (n=21)	9	11.7	12	17.9	0,16

Tableau 21 : données de l'analyse histologiques en fonction du type de tumeurs.

La présence d'hémorragies microscopiques était associée aux AH ($p < 0.0001$). Les critères majeurs de Beaujon sont fortement associés aux HNF (prolifération cholangiolaire, nodules pseudo-cirrhotiques, dilatation des sinusoides ou télangiectasies, fibrose septale). La différence entre les 2 groupes pour le critère « vaisseaux dystrophiques » n'était pas significative ($p = 0.066$). En revanche, un infiltrat inflammatoire, des atypies cellulaires ainsi que la présence de stéatose étaient associés au groupe AH.

En analyse multivariée, les facteurs indépendants associés au fait d'être un AH étaient :

- La présence d'hémorragies microscopiques (OR= 60.2, IC95%=9.8-369.7, $p < 0.0001$) ;
- La présence de stéatose (OR= 8.78, IC95%=1.90-40.6, $p = 0.0054$) ;

- L'absence de fibrose septale (OR= 88.1, IC95%=5.67-1367.2, p=0.0014) ;
- L'absence de nodules (OR= 20.8, IC95%=4.7-92.3, p<0.0001).

(2) Analyses complémentaires

Sur les 77 patients du groupe AH de notre série, 15 (19.5%) n'ont pas eu d'analyse immunohistochimique ou de biologie moléculaire avec recherche des mutations (HNF1alpha et Béta-caténine) permettant de classer les lésions. Néanmoins l'aspect histologique fortement évocateur des lésions a permis de classer 9 patients dans les sous-groupes (ex : tumeur fortement stéatosique ou tumeur fortement inflammatoire et télangiectasique). Au final, 7 patients (9%) n'ont pas pu être classés dans un groupe pour l'analyse finale (= sous-groupe « AH doute »).

ANATOMO-PATHOLOGIE INITIALE (n=144)	AH	HNF
AH= 72	70	2
HNF= 72	7	65
Nombre IHC réalisées		
LFABP (n=60)	55	5
SAA (n=61)	55	6
B cat (n=61)	56	5
GS (n=65)	54	11
Nombre bio moléculaires réalisées (HNF1a n=26 et Béta caténine n=24)	24	2
ANATOMO-PATHOLOGIE CORRIGÉES	77 (+5)	67 (-5)

Tableau 22 : résumé des explorations complémentaires anatomopathologiques (IHC et biologie moléculaire, avant et après les résultats des IHC de Lille.

Les patients ayant été pris en charge sur une longue période (1955 à 2009), certaines données initiales d'anatomopathologie ont nécessité une remise à jour avec la réalisation d'études immuno-histochimiques, afin de classer le plus grand nombre de patients porteurs d'AH dans les différents sous-groupes décrits depuis 2006 et la nouvelle classification des adénomes hépatocellulaires.

Au total, le nombre d'IHC et le nombre d'études des mutations par biologie moléculaire réalisées dans notre série sont résumés dans le tableau 22.

Sur 77 adénomes, 15 n'ont pas pu avoir d'analyse en IHC ou en BM ou alors celle-ci était négative. Sur ces 15 patients supposés « inclassables » selon la nouvelle classification, 8 avaient un profil histologique typique permettant quand même de les classer (ex : AH très stéatosiques ou très inflammatoires ou télangiectasiques). Au final, 7 AH n'ont pas pu être inclus dans le classement en sous-types et forment donc le groupe des « AH non classés ».

(i) Reclassements

Grâce aux nouvelles données des IHC réalisées, 7 HNF ont été reclassées en AH et 2 HNF télangiectasiques présentant un marquage très positif de la glutamine synthase « en carte de géographie » ont été confirmées HNF (et non pas en AH).

Une patiente présentait une discordance entre l'IHC et la biologie moléculaire : en effet, le marquage par LFABP s'est avéré être négatif (donc permettant de la classer en sous-type 1 (stéatosique)) mais la recherche de mutation HNF1 α était elle aussi négative, avec un gène non muté, montrant ainsi une discordance entre l'étude IHC et l'étude génotypique. Cela pose le problème du polymorphisme génique sur le gène HNF1 α avec un nombre élevé de mutations possibles (>150¹⁴²) par rapport à un nombre limité de mutations recherchées. Le type exact des mutations recherchées par le Groupe d'étude Génétique des Tumeurs Hépatiques (Inserm), n'est pas connu.

Parallèlement, une patiente avait la coexistence de 2 sous-types d'AH différents sur 3 lésions réséquées : 1 lésion était LFABP négative (donc faisant partie du groupe 1 HNF1 α muté), 1 lésion était difficilement interprétable pour LFABP (positivité faible), et la troisième était clairement positive pour LFABP, ce qui classait la lésion dans le groupe 4. Dans un but de simplification, cette patiente a été classée dans le groupe 1.

(ii) Associations lésionnelles

Dans certains cas plusieurs tumeurs histologiquement différentes étaient associées :

- 12 AH + HNF
- 8 AH + hémangiomes
- 5 HNF + hémangiomes
- 2 AH + HNF + hémangiome (2 descriptions dans la littérature).
- 1 AH + HNF + angiomyolipome épithélioïde (aucune description dans la littérature à notre connaissance)
- 2 AH + CHC : 2 patients ont été opérés d'un CHC quelques mois avant de se faire opérer de leur tumeur bénigne du foie.

2) *Prise en charge chirurgicale*

a) Données générales

Au total, 85 adénomes et 87 HNF ont été réséquées, chez 77 patients du groupe AH et 67 du groupe HNF. Les indications chirurgicales ont été résumées dans le tableau 23.

Indications chirurgicales, n (%)	AH (n=77)		HNF (n=67)		P
Symptômes: douleurs, masse palpée ou hémorragie (n=60)	36	46.7	24	35,8	0,24
Doutes diagnostics (n=75)	32	41.5	43	64.2	0,01
Autres (n=9)	9	11.7	0	0	0.0038

Tableau 23: indications chirurgicales.

La majorité des patients a été opéré pour douleurs, hémorragies ou doute diagnostic.

Les 9 indications autres étaient les certitudes diagnostiques d'AH en imagerie ou en PBH pré-opératoire.

Toutes les HNF ont été opérées pour des symptômes (douleurs, gêne ou masse palpée) ou doute diagnostic.

La répartition des gestes est résumée dans le tableau 24 (plusieurs gestes différents ont pu être faits pour un même patient).

Prise en charge chirurgicale, n, % :	AH (n=77)		HNF (n=67)		P
Biopsie chirurgicale					
Coelioscopie	4	5,2	17	25,3	0,003
Laparotomie	2	2,6	8	12	0,001
Résection hépatique partielle					
Coelioscopie	24	31,2	33	49,2	
Laparotomie	53	68,8	34	50,7	

Tableau 24: répartition des gestes.

b) Voies d'abord : coelioscopie vs laparotomie

Les caractéristiques des patients en fonction de la voie d'abord sont résumées dans le tableau n°25 ci-dessous et en annexe.

Caractéristiques des 144 patients	Coelioscopie n=57 (%)		Laparotomie n = 87(%)		P
Indications chirurgicales, n (%)					
Symptômes (n=59)	13	22	46	77.9	0,0003
Doute (n=76)	36	47.4	40	52.6	0,043
Autres (n=9)	8	88.9	1	11.1	0,0018
Taille maximum en imagerie, mm, moyenne, DS	49,5	27,6	70,6	40,6	0,0008
Type de tumeurs, nombre, %					
AH	24	42,1	53	61	0,027
HNF	33	57,9	34	39	
Hémorragiques (n=31), nombre, %	3	9.7	28	90.3	<0,0001
☐ Type de résection, nombre, %:					
☐ Durée opératoire, min, médiane (25-75p), sur 56 et 79 cas	90	65-152,5	180	120-255	0.0001
☐ Clampage pédiculaire, nombre, %:	6	10,5	30	34,5	0,0012
Durée d'hospitalisation, jours, moyenne, DS	5	2,4	10	5,4	0.0001

Tableau 25: Caractéristiques des patients selon la voie d'abord.

La taille maximale des lésions vues en imagerie était différente entre les 2 groupes, avec des lésions plus petites dans le groupe coelioscopie ($p=0.0008$).

Soixante-trois pour cent des patients opérés pour doute diagnostique l'étaient par coelioscopie, alors que 49.4% des patients symptomatiques (douleurs) étaient opérés par laparotomie.

La taille maximale des lésions mesurée en imagerie était inférieure dans le groupe coelioscopie (49.5mm versus 70.6mm, $p=0.0008$).

Le type de tumeur était différent avec plus d'adénome opérés en laparotomie (61%) et plus d'HNF opérées en coelioscopie (57.9%), la différence étant significative ($p=0.027$).

Les lésions hémorragiques étaient majoritairement opérées par laparotomie (90.3%, $p<0.0001$).

Les types de gestes réalisés ont été les suivants, avec la possibilité de plusieurs gestes combinés par patient :

- 23 hépatectomies majeures (≥ 3 segments), dont 22 par laparotomie. Parmi elles, il y avait 5 hépatectomies droites élargies, 13 hépatectomies droites classiques, 3 hépatectomies gauches élargies, et 2 hépatectomies gauches classiques (dont 1 par coelioscopie) ;
- 63 hépatectomies mineures (< 3 segments), dont 18 coelioscopiques (voir détails dans tableau) ;
- 63 tumorectomies dont 18 par voie coelioscopique ;
- 24 biopsies simples (dont 17 par voie coelioscopique).
- 1 lésion a été traitée par radiofréquence en laparotomie de façon concomitante d'une sous-segmentectomie VI-VII pour adénome (avec à l'extemporané un diagnostic d'HNF téléangiectasique), sans récurrence locale à 11 mois.

Un clamage pédiculaire a été nécessaire pour 30 patients en laparotomie et 6 patients en coelioscopie. Les durées moyennes de clamage étaient semblables dans les 2 groupes. Une échographie per-opératoire a été réalisée dans 56 cas, dont 19 en coelioscopie.

Les durées opératoires moyennes sont de 90 min et 180 min en coelioscopie et en laparotomie, respectivement.

c) Cœlioscopies converties

Le nombre de cœlioscopies converties en laparotomie a été de 7 (soit 12.3%) : 3 pour hémorragies non contrôlables par cette voie d'abord, 3 pour incertitude de l'examen extemporané, et 1 pour difficultés techniques sans rapport avec la tumeur (lésion découverte au cours d'une coelioscopie pour cure de reflux gastro-œsophagien).

d) Complications et transfusion selon gestes

La mortalité per- et postopératoire est nulle, ainsi que pendant tout le suivi des patients. Au total, 62 patients sur 144 ont eu des complications chirurgicales ou des transfusions (43%).

Selon la voie d'abord utilisée, les complications chirurgicales ont été classées selon la classification de Dindo et Clavien, en 7 grades, de I à V, en fonction du traitement entrepris.

Aucun patient n'a eu de complication de grade IV b et plus.

Le détail des complications est résumé dans les tableaux suivants 26 et 27.

	Cœlioscopie (n=57)		Laparotomie (n=87)		p
Transfusion (n=15), nombre, %:	1	1.7	14	16.1	0,006
Complications (Dindo et Clavien) (n=62), nombre, %:	14	22.6	48	77.4	0,0003
☐ Grade I (n=31)	10	71,4	21	43,7	0,07
☐ Grade II (n=14)	2	14,3	12	25	0,49
☐ Grade IIIa (n=7)	0	0	7	14,6	0,33
☐ Grade IIIb (n=8)	2	14,3	6	12,5	NS
☐ Grade IVa (n=2)	0	0	2	4,2	NS

Tableau 26: Nécessité de transfusion et complications chirurgicales par stade en fonction de la voie d'abord utilisée.

Un seul patient opéré par coelioscopie a eu besoin de transfusion, et la fréquence des complications était moindre dans le groupe coelioscopie (24.5% vs. 55.2%, p=0.0003).

Gestes	Complications selon Dindo et Clavien (n=62)										total
	Grade I	%	Grade II	%	Grade IIIa	%	Grade IIIb	%	Grade IVa	%	
Hépatectomie majeures (n=23)	4	17.4	6	26	5	22	2	8,7	1	4.3	18/23=78,2%
Hépatectomies mineures (n=61)	17	27.9	7	11.5	2	3,2	4	6,5	0	0	30/61=49.2%
Tumorectomies (n=36)	7	19,4	1	2,7	0		1	2,7	1	2,7	10/36=27,7%
Biopsies (n=24)	3	12,5	0	0	0		1	4,2	0	0	4/24=16,6%
total (n=144)	31	21,5	14	9,7	7	4,9	8	5,5	2	1.4	62/144=43%

Tableau 27: Complications selon les gestes réalisés.

La fréquence des complications diminue en fonction de l'étendue du geste de résection (de 78.2% pour les hépatectomies majeures, à 16.6% pour les biopsies).

Les 2 complications grade IVa de notre série ont été une embolie pulmonaire post-opératoire et un infarctus du myocarde post-opératoire immédiat.

Les durées d'hospitalisations ont été en moyenne de 5 jours (extrêmes : 2-14 jours) dans le groupe coelioscopie, et de 10 jours (extrêmes : 4-35 jours) dans le groupe laparotomie (p<0.0001).

3) Sous-populations d'intérêt

a) Hémorragiques (voir détails en annexe)

Caractéristiques	Tumeur rompue ou hémorragique n =31		Tumeur non compliquée n=113		P
Age, années, moyenne, DS	34,9	8,9	39,3	10,5	0,035
ATCD hépatiques (n=14), nombre, %	2	6.4	12	85.7	0,48
Tabac (n=41), nombre, %	13	43.3	28	25	0.049
Ville, nombre, %					
Grenoble (n=77)	11	35.5	66	58.4	0.023
Lille (n=67)	20	64.5	47	41.6	
Douleurs (n=89), n (%)	30	96.7	59	52.2	<0,0001
Masse palpée (n=12), n (%)	1	3.2	11	9.7	0.46
Découverte fortuite (n=77), n(%)	5	16.1	72	63.7	<0,0001
Bio perturbée à l'admission (n=50), n(%)	17	54.8	33	29.2	0,0079
ASAT > normes (n=25)	17	54.8	8	13.7	<0,0001
ALAT > normes (n=35)	21	67.7	14	12.4	<0,0001
GGT > normes (n=52)	11	35.5	41	36.3	0,62
PAL > normes (n=41)	12	38.7	29	25.6	0,03
AFP > normes (n=2)	1	3.2	1	0.8	0.48
CRP > normes (n= 13)	3	9.7	10	8.8	NS
Taille maximum en imagerie (n= 143, 32 et 111), mm, moyenne ±DS	78.6	39.4	57.5	35.2	0.0048
Type de tumeurs, nombre, %:					
☐ HNF (n=67)	0	0	67	100	<0,0001
☐ AH (n=77)	31	40.2	46	59.7	
AH groupe 1 (n=20)	5	16.1	15	32.6	0,1
AH groupe 2 (n=4)	3	9.6	1	2.1	0.29
AH groupe 3 (n=38)	11	35.5	27	58.7	0,04
AH groupe 4(n=8)	6	19.3	2	4.3	0.054
AH groupe non classés (n=7)	6	19.3	1	2.1	0,015
Délai entre hémorragie et chirurgie, jours, moyenne, DS					
Chirurgie en urgence (<8jours)(n=6)	5	3.2			0,0122
Chirurgie programmée (n=25)	121.3	105.26			
Cœlioscopie (n=57), nombre, %:	3	9.7	54	47.8	0,0001
Laparotomie (n=87), nombre, %:	28	90.3	59	52.2	
Type de résection, nombre, %:					
Hépatectomie maj. (≥3 seg.), (n= 23), n(%)	12	38.7	11	9.7	0,0001
Hépatectomie min. (<3seg.)(n= 61), n(%)	15	48.4	46	40.7	
Tumorectomie (n= 36), n(%)	4	12.9	32	28.3	
Biopsie (n= 24), n(%)	0	0.0	24	21.2	

Durée opératoire (n=135), <i>moyenne, DS</i>	213.2	107.4	145.7	90,6	0,0008
Transfusion (n=15), <i>nombre, %:</i>	9	29	6	5.3	0,0007
Complications (selon Dindo et Clavien) (n=62), <i>nombre, %:</i>	20	64.5	42	37.1	0,0064
Grade I (n=31)	9	45	22	52.4	0,59
Grade II (n=14)	8	40	6	14.2	0,047
Grade IIIa (n=7)	3	15	4	9.5	0,67
Grade IIIb (n=8)	0	0	8	19	0,045
Grade IVa (n=2)	0	0	2	4.8	NS
Durée d'hospitalisation, <i>jours, moyenne, DS</i>	11,5	7.4	7	3,8	<0,0001

Tableau 28: caractéristiques des tumeurs selon le caractère hémorragique.

L'âge moyen entre les 2 groupes était statistiquement différent, avec des patients plus jeunes dans le groupe hémorragique (34.2 ans vs. 39.3, $p=0.035$).

Les patients du groupe hémorragique étaient plus souvent fumeurs (43.3% vs. 25%, $p=0.049$).

Quatre-vingt seize pour cent des patients qui ont saigné ont présenté des douleurs (30/31).

Six patients ont présenté des hémorragies de type 3 (avec hémopéritoine), les 25 restants étant des hémorragies de type 2, visibles en imagerie : 13 types 2a (hématome sous-capsulaire, intra-hépatique) et 12 de type 2b (saignement intra-tumoral).

La taille moyenne des lésions vues en imagerie était différente entre les 2 groupes (78.6mm vs 57.5mm, $p=0.0048$) avec des lésions hémorragiques plus grosses que les lésions non hémorragiques. La différence de taille des tumeurs mesurées en anatomopathologie n'était pas significative (77.2mm vs. 61.8mm, $p=0.08$). On remarque que pour les AH hémorragiques la taille moyenne en anatomopathologie comparé à celle en imagerie est plus petite (effet de l'hématome ?).

Trois patientes sur cinq porteuses de polyadénomatoze ont présenté un saignement de l'une de leurs lésions.

Toutes les tumeurs hémorragiques étaient des AH. Parmi elles, 11 (35.5%) étaient du sous-type 3 (inflammatoires), 5 (16.1%) étaient du sous-type 1, 6 (19.3%) étaient du sous-type 1, et autant étaient du groupe « non classable ».

Quatre-vingt dix pour cent des patients hémorragiques ont été opérés par laparotomie, ce qui représente environ 1/3 des laparotomies. Aucune des 3 coéloscopies réalisées dans le groupe hémorragique n'a nécessité de conversion en laparotomie.

En cas d'hémorragie, les gestes réalisés ont été 12 hépatectomies majeures, 15 mineures et 4 tumorectomies. Aucune biopsie n'a été réalisée.

Six patients du groupe hémorragique ont dû être opérés en urgence (dans les 8 jours suivant le diagnostic de leur lésion), les 25 restants ayant pu être programmés pour une chirurgie élective, au minimum 1 mois après leur diagnostic. Dans le groupe hémorragie, le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie était de 5 jours pour le groupe chirurgie en urgence, et de 123.8 jours dans le groupe chirurgie élective.

Neuf clampages pédiculaires ont été nécessaires dans le groupe des hémorragies.

Les durées opératoires moyennes étaient plus longues dans le groupe hémorragique (213.2 min vs. 145.7 min, $p=0.0008$).

Vingt-neuf pour cent des patients du groupe hémorragique ont été transfusés contre 5.3% ($p=0.0007$).

Soixante-quatre pour cent des patients du groupe hémorragie ont eu des complications ($p=0.034$), mais 45% de ces complications étaient de grade 1.

La durée moyenne d'hospitalisation était inférieure dans le groupe non hémorragique, 6.9 jours vs. 11.6 jours ($p<0.0001$).

En analyse multivariée, la taille de la lésion en imagerie était le seul facteur indépendant retrouvé favorisant l'hémorragie (OR=1.014, IC95%=1.004-1.025, $P=0.0083$).

b) Adénomes hémorragiques

Les données des AH hémorragiques comparées aux AH non hémorragiques sont inscrites dans le tableau ci-après (+ annexe pour les détails):

Caractéristiques AH total n= 77	Hémorragie (n=31)		Pas d'hémorragie (n=46)		p
Age, moyenne \pm DS	34,9	8,9	40.2	8.7	0,012
Douleurs (n=53), n (%)	30	96.8	23	50	<0,0001
ASAT élevées (n=54), n (%)	17	65.4	3	10.7	<0,0001
ALAT élevées, (n=56), n (%)	21	80.7	8	26.6	<0,001
Foie non tumoral pathologique (stéatose, fibrose, cirrhose) (n=76), n (%)	7	22.6	2	4.4	0,027
Hémorragie microscopique (n=49), n (%)	28	90.3	21	46.3	<0,0001
Atypies (n=9), n (%)	9	29	0	0	0,0001
Inflammation (n=55), n (%)	20	64.5	35	76.1	0,3
Télangiectasies (n=50), n (%)	18	58	32	30.4	0,29
Stéatose tumorale présente (n=48), n (%)	14	46.6	34	73.9	0,016
Stéatose tumorale >50% (n=11), n (%)	1	3.3	10	21.7	0,025
Sous-groupe d'AH, n (%)	28		49		
AH groupe 1 (n=20)	5	16.1	15	32.6	0.1
AH groupe 2 (n=4)	3	9.6	1	2.1	0,14
AH groupe 3 (n=38)	11	35.5	27	58.6	0,045
AH groupe 4 (n=8)	6	19.3	2	4.3	0,054
AH groupe non connu (n=7)	6	19.3	1	2.1	0.010

Tableau 29 : caractéristiques des AH en fonction du caractère hémorragique.

Les patients ayant un AH hémorragique sont statistiquement plus jeunes que ceux qui ont des AH non hémorragiques (34.9 ans vs. 40.2 ans, $p=0.012$). Des douleurs étaient présentes chez 30 patients des 31 du groupe hémorragique (96.8%). La taille maximale en imagerie et la taille maximale des lésions réséquées étaient concordantes mais leur différence n'était pas significative ($p=0.29$ et $p=0.84$ respectivement).

Chez les patients ayant présenté une hémorragie, un foie non tumoral pathologique était le plus souvent associé (22.6% vs. 4.4%, $p=0.027$) : 2 patients avaient une stéatose estimée à 80%, 1 avait une réaction fibro-inflammatoire des espaces portes d'allure réactionnelle, 1 avait un aspect de cholangite sclérosante secondaire à la compression tumorale, 2 avaient une fibrose type F1 et 1 F2 selon la classification Métavir (voir tableau 29 bis en annexe). Dans le groupe non hémorragique, les 2 foies pathologiques étaient : 1 type F3-F4, et une stéatose estimée à 60%.

Des hémorragies microscopiques étaient visibles chez 28 patients du groupe hémorragique, soit 90.3% des cas vs. 46.3% dans l'autre groupe ($p<0.0001$). La totalité des AH présentant des atypies cellulaires ont saigné.

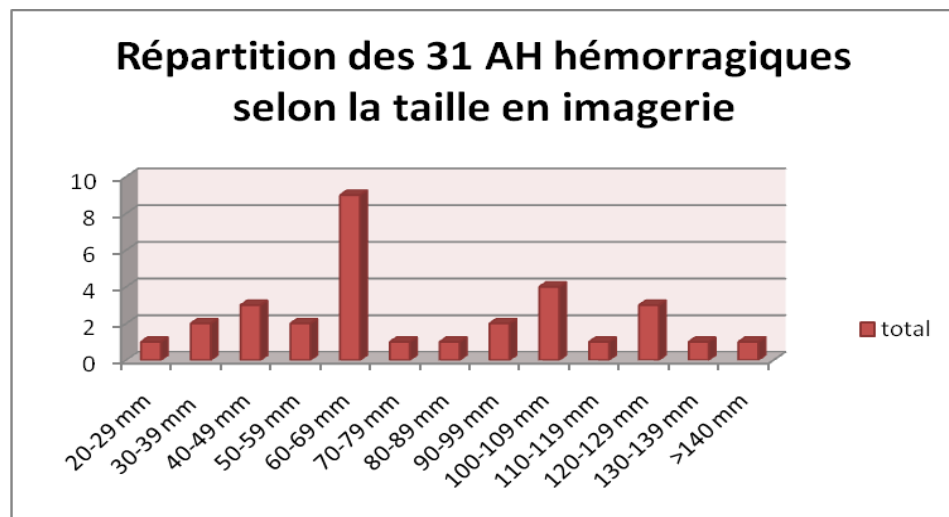


Figure 50: répartition des AH hémorragiques selon leur taille en imagerie.

En imagerie, les AH hémorragiques de moins de 5 cm étaient au nombre de 6, dont 3 de moins de 4 cm mais aucune de moins de 20mm.

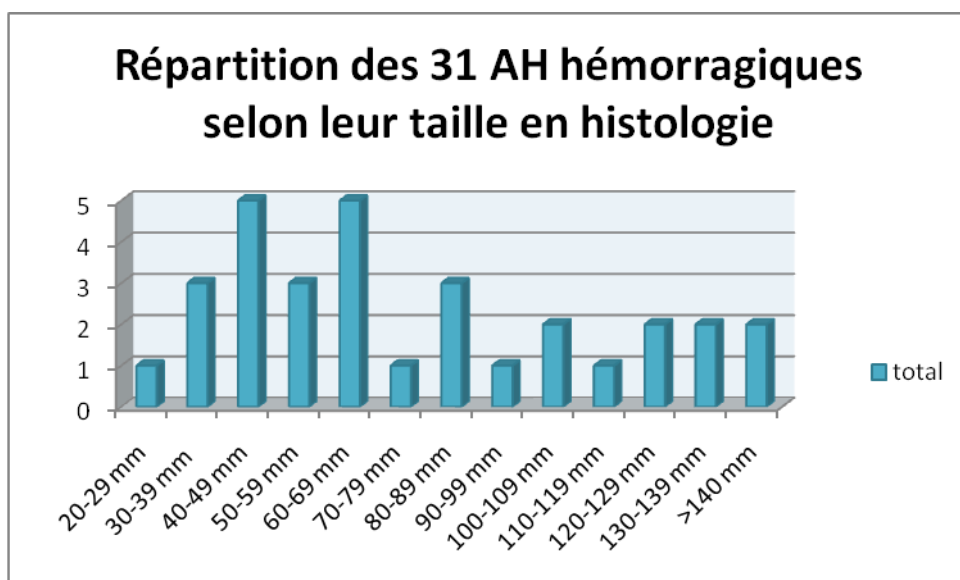


Figure 51: répartition des AH hémorragiques selon leur taille histologique.

Ainsi, 9 lésions de moins de 5 cm ont saigné : 5 entre 40 et 49 mm, 3 entre 30-39 mm, et 1 entre 20-29 mm.

Par contre, les adénomes des patients ayant saigné avait moins de stéatose comparée à ceux du groupe n'ayant pas saigné. Cette donnée va dans le sens de la proportion d'adénomes classés dans le sous-type 1 (adénomes stéatosiques) qui est deux fois plus élevé dans le groupe sans hémorragie (32.6% vs. 16.1%), sans être significatif pour autant ($p=0.1$). De la même manière, les AH du sous-type 3 (inflammatoires) sont proportionnellement plus nombreux dans le groupe non hémorragique (58.6% vs. 35.5%, $p=0.045$).

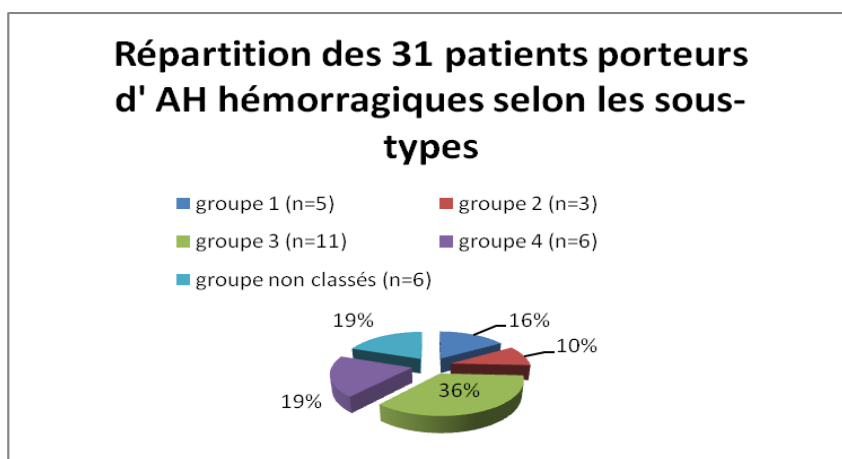


Figure 52: répartition des AH hémorragiques en sous-types

c) Par nombre de lésions

Afin de savoir si l'adénomatose hépatique (ou polyadénomatose) est une entité à considérer comme indépendante des adénomes, nous avons comparé certains critères que nous avons résumé dans le tableau 30 suivant :

Caractéristiques des patients du groupe AH en fonction de leur nombre en imagerie	Lésion unique (n=41)		P	2 à 9 lésions (n=31)		P	≥10 lésions (n=5)		P
Age, années, moyenne DS	36,5	10,3	0,12	40,2	6,7	0,08	37	10	0,78
Femme, nombre, (%)	34	82,9	0,04	30	96,8	0,13	5	100	NS
Ville, nombre, %									
Grenoble (n=34)	20	48,7	0,38	11	35,5	0,2	3	60	0,46
Lille (n=43)	21	51,2		20	64,5		2	40	
Indice de masse corporelle, kg/m ² , moyenne, DS	24,2	3,7	0,21	25,4	5,2	0,38	26,5	5,4	0,43
IMC>25 (n=50), n/n connus (%)	10/35	28,5	0,07	13/26	50	0,11	2/4	50	0,6
ATCD de contraception orale OP+P* (n=58), nombre, %	30	73,2	0,5	24	77,4	0,5	4	80	NS
Mode de révélation, nombre, % :									
Douleurs, inconfort (n=53)	30	73,2	0,38	20	64,5	0,5	3	60	0,65
Masse palpée (n=3)	3	7,3	0,24	0	0	0,27	0	0	NS
Biologie perturbée (n=32)	17	41,4	NS	13	41,9	NS	2	40	NS
Hémorragie type 2 ou 3 (n=31)	18	43,9	0,48	10	32,2	0,23	3	60	0,38
Taille max en imagerie, mm, moyenne, DS,	70,1	39,2	0,54	76	43,8	0,55	73,6	29	0,95
Sous-type d'adénomes, nombre, % :									
Groupe 1 (n=20)	10	24,3	0,7	8	25,8	NS	2	40	0,6
Groupe 2 (n=4)	2	4,9	NS	1	3,2	0,64	1	20	0,23
Groupe 3 (n=38)	19	46,3	0,57	18	58	0,2	1	20	0,35
Groupe 4 (n=8)	5	12,2	0,71	2	6,4	0,46	1	20	0,43
Groupe non classés (n=7)	5	12,2	0,44	2	6,4	0,69	0	0	NS

Tableau 30 : Caractéristiques des patients porteurs d'AH en fonction du nombre de lésions visibles en imagerie.

Il n'existe pas de différence significative entre les différents groupes pour les différents critères analysés. Le nombre restreint de polyadénomatoses ne permet pas de faire des statistiques univariées probantes.

d) Par taille des lésions

L'analyse des tumeurs par tailles est détaillée dans le tableau 31.

Caractéristiques (n=143*)	TAILLES MAXIMALES DES PLUS GROSSES LÉSIONS VUES EN IMAGERIE								
	≤19mm (n= 6)		p	20-49mm (n= 53)		p	≥50mm (n =84)		p
HNF, nombre, %:	4	6.1	0,41	33	50	0,003	29	43.9	0,0009
Type d'AH*, nombre, %:	2	2.6		20	26		55	71.4	
Groupe 1 (n=20)	1	50	0.45	6	30	0,63	13	23.6	0,46
Groupe 2 (n=4)	0	0.0	NS	1	5	NS	3	5.4	NS
Groupe 3 (n=38)	1	50	NS	13	65	0,10	24	43.6	0,11
Groupe 4 (n=8)	0	0	NS	0	0	0.1	8	14.5	0,096
Non classés (n=7)	0	0	NS	0	0	0.18	7	12.7	0,18
Age, moyenne ±DS	45.5	9.3	0,07	41	10,8	0,01	36	9,3	0,0016
Femmes, nombre, %	4	66.7	0,13	49	92,4	0,29	74	88,1	0,74
IMC, (n=129), moyenne ±DS	25,9	4,6	0,67	25	4,5	0,28	23,9	4,7	0,16
IMC>25 (n=50), n/n connus (%)	4	66.7	0.2	24/50	48	0.09	22/72	30.5	0.02
Douleurs (n=89), nombre, %	1	16.6	0,03	27	30.3	0,03	61	72.6	0,022
GGT élevées (n=82), nombre, %	1	100	NS	12	50	0,1	39	68.4	0,15
Cicatrice centrale visible en imagerie, n (%)									
TDM (n=26)	1	20	NS	7	26.9	0,27	18	25.3	0,26
IRM (n= 24)	1	20	NS	4	10.5	0,026	19	30.1	0,025
Caractère hétérogène en TDM (n=80), n (%)	1	20	0,06	19	47.5	<0,0001	60	86.9	<0,0001
Hémorragie, nombre, %:									
Macroscopique (imagerie) (n=31), n (%)	0	0	0.34	6	11.3	0.02	25	29.7	0.051
Microscopique (n=52), n (%)	1	16.6	0,41	11	22	0,0049	40	48.1	0.0014
Télangiectasies, dilatations sinusoidales, péliose (n=60), n (%)	2	33.3	0.7	15	29.4	0.015	43	51.8	0.0098
Atypies (n=10), nombre, %:	0	0	NS	0	0	0,013	10	12	0,0065
Stéatose (n=79), n (%)	4	66.7	0,7	29	55.8	0,84	46	56.8	0.99
Stéatose >50% (n=11), n (%)	1	16.6	0,39	4	7.6	NS	6	7.4	NS

Tableau 31 : Analyse des tumeurs par la taille de la plus grosse lésion mesurée en imagerie.

La proportion d'AH augmente avec la taille des lésions (33.3% de celles de moins de 19mm sont des AH, 37.7% de celles comprises entre 20 et 49mm, 65.4% de celles de plus de 50mm) tandis que celle des HNF diminue proportionnellement. La grande majorité des AH opérés font plus de 5 cm (71.4%).

Parmi les 2 lésions adénomateuses de moins de 19mm, une fait partie du sous-type 1, et l'autre du sous-type 3. Parmi les 20 dont la taille est comprise entre 20 et 49mm, 13 appartiennent au sous-type 3, 6 au sous-type 1, et une seule au sous-type 2. Enfin, tous les sous-types d'AH sont représentés parmi les adénomes de plus de 50mm, avec une majorité d'AH du sous-type 3 (43.6% des AH de plus de 50mm) et du sous-type 1 (23.6%). Tous les AH du sous-type 4 et les non classés font partie de ce groupe.

Les patients porteurs de lésions entre 20 et 49mm sont les plus âgés avec une moyenne d'âge pour ce groupe à 41 ans ($p=0.01$). Les patients ayant des lésions > 5 cm ont moins souvent un IMC > 25 (30.5% des cas, $p=0.02$).

Plus les lésions augmentent en taille et plus la proportion de patients ayant présenté des douleurs est importante : 16.6% quand la lésion était inférieure à 19mm, 72.6% quand elles faisaient plus de 50mm ($p=0.022$).

L'hétérogénéité des lésions en TDM et le caractère hémorragique des lésions (macroscopique ou microscopique), augmentent proportionnellement avec la taille des lésions. La proportion de la péliose (ou dilatation sinusoidale ou encore télangiectasie) semble augmenter avec la taille des lésions, jusqu'à toucher plus de la moitié des lésions de plus de 5 cm (51.8%).

Aucune tumeur de moins de 19mm en imagerie n'a saigné. Le nombre des lésions de 20 à 49mm en imagerie ayant saigné est de 6 (11.3%), soit 19.3% des lésions hémorragiques, et la proportion monte jusqu'à 29.7% dans le groupe de celles de plus de 5cm. Quatre-vingt pour cent des lésions hémorragiques faisaient plus de 5cm.

Une seule lésion de moins de 19mm présentait des hémorragies microscopiques, tandis que la proportion était de 22% ($p=0.0049$) entre 20 et 49mm et de 48.1%($p=0.0014$) quand elles faisaient plus de 50mm.

De la même manière, des télangiectasies étaient présentes dans 2 cas de lésions de moins de 20mm, dans 29.4% des lésions de 20 à 49mm ($p=0.015$), et dans 51.8% des lésions de plus de 50mm ($p=0.0098$).

Toutes les lésions présentant des atypies cytologiques faisaient plus de 50mm de diamètre ($p=0.0065$).

Le tableau suivant est une corrélation entre les tailles maximales extrêmes en imagerie et les tailles maximales extrêmes en anatomo-pathologie des lésions.

Tailles maximales extrêmes en imagerie (mm), n=143		
	Hémorragique	Non hémorragique
AH	20-220	12-200
HNF	0	13-120
Tailles maximales extrêmes en anatomo-pathologie (mm), n= 120		
	Hémorragique	Non hémorragique
AH	20-230	10-240
HNF	0	15-120

Tableau 32: corrélation imagerie / anatomopathologie pour les tailles maximales extrêmes des lésions hémorragiques ou non hémorragiques.

e) En fonction des sous-types d'adénome

Au total, 77 patients porteurs d'adénomes ont été étudiés. Parmi eux, 15 étaient théoriquement non-classables car les IHC et/ou les recherches de mutations (HNF1 α et β -caténine) n'étaient pas disponibles. Malgré tout, sur ces 15 patients, 8 avaient un aspect histologique assez typique pour permettre de les classer quand même parmi les sous-types de la nouvelle classification des adénomes. Donc seulement 7 patients n'ont pas été classés et ont donc été rangés dans le sous-type « non classés ».

Les données des patients en fonction du sous-type d'AH sont résumées dans le tableau 33.

Caractéristiques	SOUS-TYPES D'ADENOMES (N=77)														
	Groupe 1 (LFABP- ou muté HNF1 α) (n =20)		P	Groupe 2 (β caténine/GS+ ou muté β caténine) (n =4)		P	Groupe 3 (SAA+ ou inflammatoire) (n =38)		P	Groupe 4 (inclassables) (n =8)		P	Non classés (n=7)		P
Age, moyenne \pm DS	38,8	8,8	0,65	31,7	7,8	0,15	40,1	7,6	0,05	35,7	13	0,57	31,1	9,6	0,033
Femme (n=69), n (%)	18	90	NS	2	50	0,05	35	92,1	0,71	8	100	0,59	6	85,7	0,55
IMC, kg/m ² , moyenne \pm DS	25	4	0,84	27,4	4,5	0,32	25	5	0,17	24,9	4,5	0,44	22,5	1,6	0,23
IMC>25 (n=50), n/n connus (%)	8/18	44,4	0,5	2/3	66,6	0,5	14/25	56	0,5	1/6	16,6	0,4	0	0	0,15
GGT élevée (n=28), n (%)	3	15	0,013	2	50	NS	17	44,7	0,14	4	50	0,63	2	28,5	NS
CRP élevée (n=11), n (%)	3	15	NS	0	0	NS	6	15,7	0,48	2	25	NS	0	0	NS
Nombre de nodules uniques (n=41), n (%)	10	50	0,73	2	50	NS	19	50	0,57	5	62,5	0,7	5	71,4	0,4
Taille moyenne histologique des plus gros nodules réséqués (n=120), mm, moyenne \pm DS	72,7	51,2	0,9	106,2	85,2	0,15	66,8	40,9	0,2	83,5	44,3	0,53	84	35,3	0,54
Stéatose en IRM (n=17), n (%)	8	40	0,12	2	50	0,22	6	15,7	0,12	1	12,5	NS	0	0	NS
Foie non tumoral pathologique (stéatose, fibrose, cirrhose) (n=9), n (%)	1	5	0,43	3	75	0,0045	3	7,8	0,49	2	22,2	0,23	0	0	0,6
Hémorragie radiologiques (n=31), n (%)	5	25	0,1	3	75	0,29	11	32,1	0,045	6	75	0,05	6	85,7	0,01
Hémorragie microscopique (n=49), n (%)	9	45	0,04	3	75	NS	25	65,7	0,69	5	65,5	NS	7	100	0,043
Inflammation (n=55), n (%)	9	45	0,002	3	75	NS	33	86,8	0,0031	6	75	NS	4	57,1	0,4
Atypies (n=9), n (%)	1	5	0,43	2	50	0,06	2	5,3	0,15	2	22,2	0,23	2	28,5	0,18
Télangiectasies (pélioïse) (n=), n (%)	9	45	0,03	3	75	NS	30	78,9	0,01	6	75	0,7	2	28,5	0,04
Stéatose tumorale >50% (n=11), n (%)	10	50	<0,0001	0	0	NS	1	2,6	0,007	0	0	0,6	0	0	0,6
LFABP négatif (n=15), n (%)	15	75	<0,0001	0	0	NS	0	0	<0,0001	0	0	0,09	DM	DM	DM
SAA+ (n=37), n (%)	5	25	0,003	0	0	NS	31	83,8	<0,0001	1	12,5	0,001	DM	DM	DM
GS+ (n=17), n (%)	5	25	0,98	0	0	NS	10	26,3	0,74	2	25	NS	DM	DM	DM
β -caténine + (n=1), n (%)	0	0	NS	0	0	NS	1	2,6	NS	0	0	NS	DM	DM	DM
Mutation HNF1 α (n=6), n (%)	6	30	0,0002	0	0	NS	0	0	0,06	0	0	NS	DM	DM	DM
Mutation β -caténine (n=6), n (%)	0	0	0,26	4	100	0,0021	2	5,3	NS	0	0	NS	DM	DM	DM

Tableau 33 : caractéristiques des patients en fonction des sous-types d'AH (NS= non significatif, dm= données manquantes).

Une patiente possède 2 types différents d'adénome parmi 3 tumeurs (1 tumeur groupe 1 (LFABP négative), 1 tumeur douteuse (LFABP douteux), et 1 tumeur groupe 4 (LFABP positive) ; celle-ci à été classée au final dans le groupe 1 (afin de simplifier les statistiques).

Les patients du sous-type 3 étaient en moyenne plus âgés que les autres et ceux du groupe « non classés » étaient plus jeunes.

Cinquante pour cent des patients du sous-type 2 étaient des hommes ($p=0.05$). Le nombre de patients avec des BMI>25 n'était pas plus important dans un sous-type par rapport à un autre.

Le parenchyme non tumoral pathologique était plus souvent retrouvé chez les patients du sous-type 2 (3/4, $p=0.0045$). Il s'agit d'une stéatose hépatique à 80% et de 2 fibroses F1.

Les hémorragies radiologiques étaient plus souvent présentes dans les sous-types 2,3,4 et non classés (respectivement 75%, 32.1%, 75% et 87.5%, la différence n'étant pas significative pour le groupe 2). Il existait une proportion plus faible d'hémorragies microscopiques dans le sous-type 1 (45%, $p=0.04$).

Un infiltrat inflammatoire et des télangiectasies étaient présentes surtout dans les AH du sous-type 3 (86.8% ($p=0.0031$) et 78.9% ($p=0.01$) respectivement), ces caractéristiques étant plus souvent absentes dans les AH du sous-type 1 (45% ($p=0.002$) et 45% ($p=0.03$) respectivement).

Une stéatose intra-tumorale supérieure à 50% était présente dans 50% des AH du sous-type 1 ($p<0.0001$), et un seul patient du sous-type 3 en avait une ($p<0.007$).

Un marquage LFABP négatif dans la tumeur était présent dans 75% des AH du sous-type 1 ($p<0.0001$) et dans aucun AH du groupe 3 ($p<0.0001$).

Un marquage SAA positif était présent chez 83.8% des AH du sous-type 3 ($p<0.0001$) contre seulement 25% des patients du sous-type 1 ($p=0.003$) et 12.5% des AH du sous-type 4 ($p=0.001$).

Deux patients du sous-type 3 présentaient aussi une mutation du gène de la β -caténine, dont un avait un marquage β -caténine positif (nucléaire et cytoplasmique) en IHC.

Trente pour cent des patients du sous-type 1 ont un gène HNF1 α muté ($p=0.0002$).

Onze patients ont eu des IHC positives de façon concomitante pour SAA et pour GS (sans avoir l'aspect en carte de géographie) : se pose alors le problème de leur classement (Sous-type 2 ou sous-type 3 ?).

Trois patients ont eu des micro-adénomes détectés autour de la lésion principale. Ils appartiennent tous au groupe 1 (muté HNF1 α).

Le nombre d'AH selon leur type et selon leur taille mesurée en radiologie est représenté sur le schéma ci-dessous :

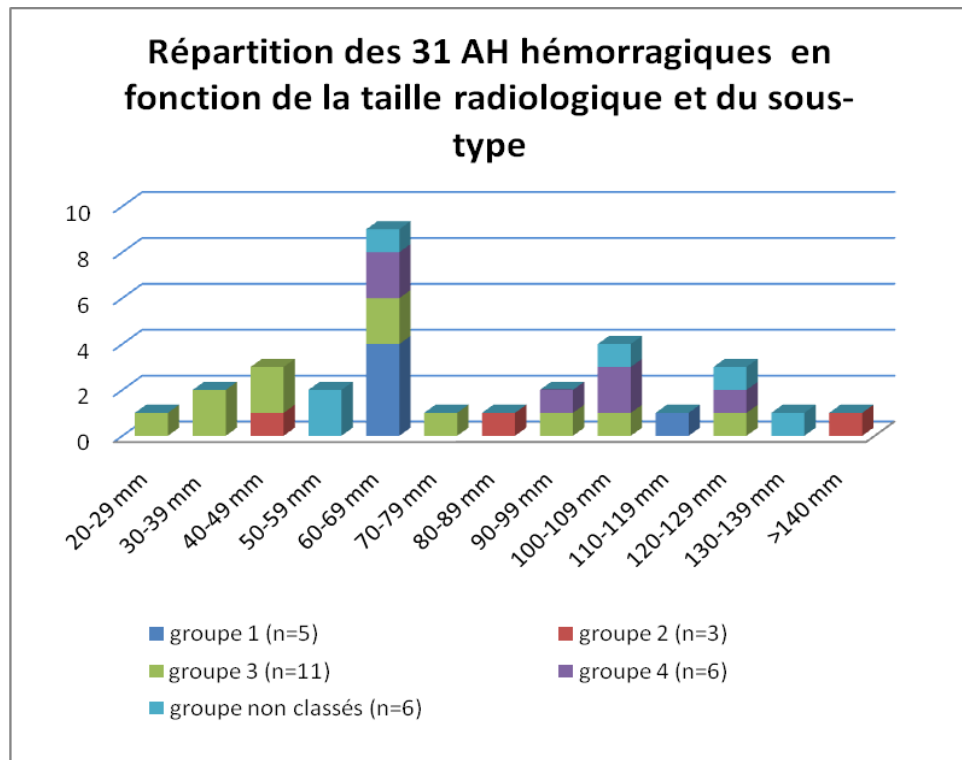


Figure n°53: répartition des AH hémorragiques en fonction de leur taille radiologique et de leur sous-type.

Six lésions ayant saigné ont une taille < 50 mm, et 3 étaient < 40 mm. Cinq AH sur 6 faisant moins de 50 mm appartenaient au sous-type 3 (AH inflammatoires).

Lorsque l'on regarde la taille des lésions réséquées mesurée en anatomo-pathologie, on obtient la figure suivante :

Les sous-types correspondant à ces lésions sont illustrés dans la figure ci-dessous :

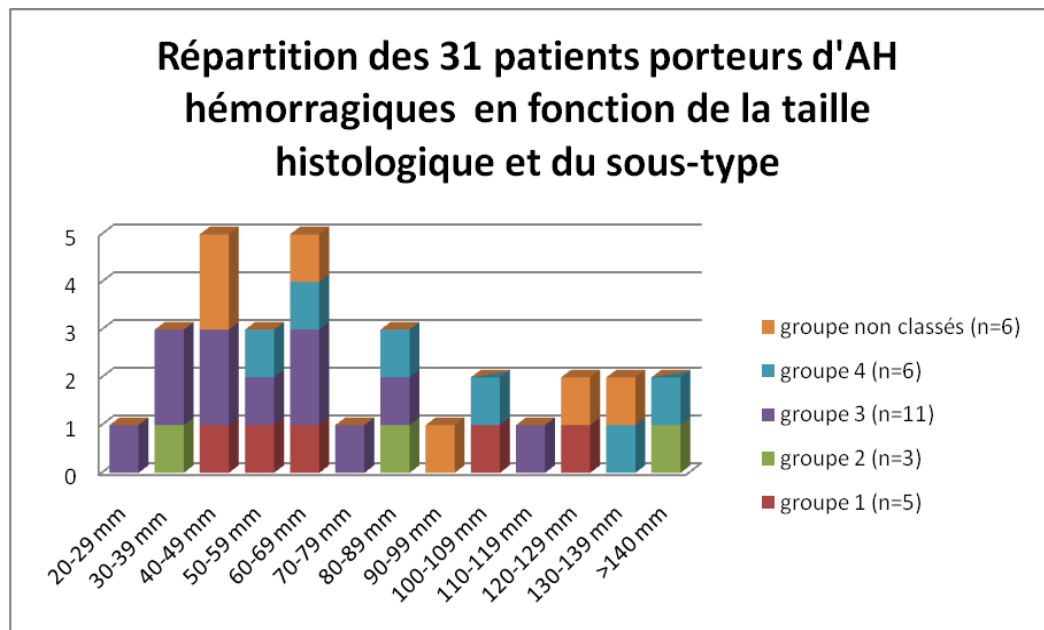


Figure 54: répartition des sous-types d'AH hémorragiques selon leur taille mesurée en histologie.

Parmi les 9 AH hémorragiques de moins de 5 cm, 5 sont du sous-type inflammatoire, 1 est du sous-type muté β -caténine, 1 est du sous-type muté HNF1 α , et 2 sont du groupe non classés.

f) Sous groupes des reclassements : anatomopathologie initiale formelle ?

Parmi les HNF qui ont été reclassées en adénome (n=7), il existait un doute diagnostique dans 4 cas (2 suspicion d'HNF télangiectasique, 2 HNF hémorragique dont 1 atypique sur foie hypersidérosique). Le diagnostic final comprend 4 AH de sous-type inflammatoire (dont 1 hémorragique), 2 de sous-type muté HNF1 α (comprenant 1 hémorragique et 1 suspicion d'HNF télangiectasique), et 1 sous-type 4 (suspicion initiale d'HNF télangiectasique).

Deux HNF de type télangiectasique (donc théoriquement appartenant au groupe AH) ont été reclassées en HNF après IHC du fait d'un marquage à la glutamine synthase (GS) positif, avec un aspect typique en carte de géographie. Faut-il alors considérer que ces HNF soient de vraies HNF télangiectasiques ? Ces lésions contenaient des zones de péliose dans 1 cas, et des zones d'hémorragie microscopique dans l'autre cas.

g) Sexe

Dans notre série, il y a 17 hommes (9HNF, 8 AH) pour 127 femmes. Parmi les 8 AH, 2 sont du sous-type 1, 2 du sous-type 2 (50% de l'effectif de ce sous-type), 3 du sous-type 3. Les hommes sont plus âgés que les femmes en moyenne mais la différence est non significative (41.5 ans vs. 37.9, p=0.17). Ils présentent plus souvent des antécédents hépatiques (29.4% vs. 7.1%, p=0.013), avec parmi ceux-ci 2 cirrhoses, 2 hémochromatoses, 1 hépatite C. Cinq patients (29.4%) ont eu une complication hémorragique, tous du sous-type 2. Trois patients sur 8 porteurs d'AH appartiennent au sous-type 3 (37.5%). Les données concernant ce groupe sont résumées dans le tableau.34 (voir annexe).

h) Suivi

Le suivi moyen des patients était de 15.3 mois (\pm 18.7mois) dans le groupe AH (sur 67 patients) et de 17.6 mois (\pm 20.3 mois) dans le groupe HNF (sur 46 patients).

Les patients porteurs d'HNF résiduelles sont au nombre de 5 dans le groupe AH, et 12 dans le groupe HNF ; et 20 patients ont un ou plusieurs AH résiduels dans le groupe AH.

Présence d'AH résiduels (20/77)	AH uniques (n=1/41)	2-9 AH (n=14/31)	> 10 AH (n=5/5)
Progression ou apparition (n=1)	0	1	0
Stabilité (n=11)	0	7	4
Régression ou disparition (n=0)	0	0	0
Évolution inconnue (n=8)	1	6	1

Tableau 35: évolution des AH résiduels

Lors du suivi :

- Parmi les 20 AH résiduels, 11 sont stables en taille et en nombre, un seul a augmenté de volume, aucun n'a disparu ou régressé, et 8 ont eu une évolution inconnue (perdus de vue).
 - o Parmi ceux-ci, 1 patiente était classé en AH unique car plusieurs nodules n'avaient été vu qu'en échographie (et pas en TDM ni IRM), et il persiste un doute sur 3 lésions potentiellement adénomateuses (suivi de 1 mois).
 - o Une patiente porteuse d'une polyadénomatoose a été perdue de vue et n'a pas été suivie après son opération (terrain psychiatrique).
 - o 6 patients porteurs d'AH multiples ont une évolution inconnue de leurs AH résiduels.
- Parmi les HNF résiduelles, 6 sont stables, 2 ont augmenté de volume, 1 a diminué de volume et 8 ont une évolution inconnue.

Aucun décès n'est à déplorer dans notre étude durant toute la durée du suivi. A notre connaissance il n'y a pas eu non plus de récurrence locale après résection.

IV. DISCUSSION

Après avoir mis en évidence les différentes insuffisances de notre étude, nous nous pencherons sur les différents aspects originaux de notre série, en accordant une importance particulière à la complication hémorragique des AH.

1) Biais, limites et difficultés de l'étude

a) Biais liés au type d'étude

- Notre série est une étude rétrospective, bicentrique, avec une durée d'étude s'étalant sur 14 ans au maximum, et qui comporte en soi de nombreux biais dûs à ce genre d'étude : données réparties sur 2 centres, plusieurs chirurgiens différents, plusieurs radiologues différents, évolution des techniques d'imagerie (produits de contraste, résolution des appareils etc...), évolution des techniques opératoires (coelioscopie), nombre important de données manquantes ;
- Nombre important de dossiers radiologiques absents car rendus aux patients ;
- Pas de consensus de prise en charge standardisée ou prise en charge ayant évolué au fil des années (ex : HNF télangiectasiques) ;
- Analyse anatomo-pathologique évolutive (apparition des immuno-histochimies (IHC)) et incomplète (20.7% d'analyses par IHC ou biologie moléculaire manquantes) ;
- Dosage des contraceptifs oraux non connu pour la plupart des patientes ;
- Suivi médiocre (moyenne de suivi de 15.3 mois pour les 67 AH suivis/77, et de 17.6 mois pour les 46 HNF suivies/67, soit 31 perdus de vue; pas de recherche de récurrences éventuelles ;
- Absence de rappel des patients et d'enquête téléphonique systématique ;
- Absence de recensement de la localisation précise des lésions au sein du parenchyme hépatique (et de leur caractère sous-capsulaire ou non) ;

b) Biais de sélection

- Absence de données sur la 2^{ème} complication potentiellement létale des AH : la dégénérescence en CHC. Ceci du fait d'un important biais de recrutement dès l'inclusion des patients : pas d'inclusion des patients porteurs de CHC dégénérés sur adénome (car nos critères d'inclusion étaient les résultats d'anatomo-pathologie définitive à type d'AH ou d'HNF), possibilité d'avoir « manqué » des AH dégénérés;
- Difficulté à classer les patients en découverte fortuite ou non : en effet, comment prendre en compte l'association d'une douleur abdominale et de la découverte d'une lésion focale du foie, et leur lien de causalité éventuel ? pour cette raison les patients ont été analysés selon le critère « douleurs » ou « absence de douleur », beaucoup plus facile et fiable à analyser que le critère « découverte fortuite » ou non,
- Absence de suivi des tumeurs asymptomatiques ;
- Pas de suivi longitudinal des tumeurs non opérées ; Notre série étant une série chirurgicale de patients opérés ;

c) Autres difficultés

- Le classement AH/HNF a été réalisé en nombre de patients par groupe et non en nombre de tumeurs réséquées par groupe, celui-ci étant difficile à coder du fait d'associations multiples AH + HNF vues en imagerie mais pas forcément réséquées.
- En IHC, certaines associations de marqueurs positifs ont été difficiles à interpréter (ex : patients GS+ intense diffus et SAA+ dans le même temps (10 cas): comment les classer ? comment interpréter les GS + faibles diffus ?
- Absence de lecture prospective en double aveugle des examens radiologiques, chaque examen radiologique faisant référence à l'examen pratiqué antérieurement ;
- Nombre faible d'examens de dernière génération (Multihance® et échographie de contraste) et données monocentriques (Grenoble uniquement);
- Absence d'objectifs précis de l'étude au départ, d'où un nombre important de paramètres étudiés (>120) ;

2) Généralités

Nos données épidémiologiques sont conformes à celles de la littérature, avec la nette prédominance féminine de notre population (127/144 soit 88.2%), et la prépondérance de la prise de contraceptifs oraux (102/131 patients, soit 77.8% et 13 données manquantes).

Les motifs de découverte ont été principalement les douleurs (surtout pour les AH mais la différence n'est pas significative (68.8% vs. 53.7%, $p= 0.06$). Les découvertes fortuites étaient plus nombreuses dans le groupe HNF du fait de tumeurs moins symptomatiques (notamment sur le plan hémorragiques).

Seulement 2 patients étaient porteurs d'une vraie cirrhose, ce qui confirme le fait que ce type de lésion n'apparaît principalement sur foie sain. De plus, 4 patients porteurs d'HNF avaient une hémochromatose ou un trait hémochromatosique (hétérozygotes). Holher et al¹⁴³ en 2000 ont montré un cas d'une HNF ayant progressée en taille (passée de 3 à 9 cm en 8 ans) chez un patient porteur d'une hémochromatose (homozygote C282Y). Cette évolution a été possiblement favorisée par une surcharge en fer du parenchyme hépatique qui aurait entraînée un index de prolifération (Ki-67) plus élevé que dans les cellules d'HNF habituelles. Dans notre étude l'index de prolifération des cellules n'a pas été mesuré mais on pourrait se demander si le même mécanisme n'a pas eu lieu.

Plusieurs associations lésionnelles de types histologiques différents ont été retrouvées dans notre étude :

- Douze patients présentaient une association AH + HNF (soit 8.3%). Huit patients présentaient une association AH + hémangiome (soit 5.5% de l'effectif total et 10.3% du groupe AH) et 5 l'association HNF + hémangiome (soit 3.5% de l'effectif total et 7.5% de l'effectif du groupe HNF).
- De plus, notre série retrouve 2 patients avec une association des 3 tumeurs bénignes hypervasculaires, à savoir les HNF, les adénomes et les hémangiomes. Cette association

semblait très rare, puisqu'il n'existe dans la littérature que 2 publications^{14, 15} (case report) à ce sujet. Le fait de retrouver 2 cas d'association de ce type dans une série de 144 patients peut suggérer une éventuelle origine commune vasculaire.

- Par ailleurs, une patiente présente une association originale d'un AH, d'une HNF et d'un angiomyolipome, association encore jamais décrite dans la littérature (1 cas d'association HNF, Angiome, angiomyolipome et adénome biliaire décrit par Langner et al¹⁴⁴ en 2001).
- Enfin, 2 patientes avaient été opérées pour un AH qui s'est avéré être un CHC, les 2 cas étant associés à une lésion bénigne, un AH de type 4 (LFABP +, SAA-, β -caténine -, GS + diffus mais peu intense) et une HNF (LAFABP+, SAA-, β -caténine -, GS + en carte de géographie). Cette association illustre les difficultés diagnostiques qui existent parfois entre HNF, AH et CHC, les uns pouvant prendre les aspects des autres. Les CHC réséqués seraient à soumettre à une relecture afin de dépister une éventuelle transformation d'AH (non fait).

3) Diagnostic des tumeurs bénignes hépatocytaires : AH ou HNF ?

Beaucoup de tumeurs bénignes du foie sont découvertes de façon fortuite chez des patients asymptomatiques, et il est crucial d'établir un diagnostic correct car l'histoire naturelle et la prise en charge de ces tumeurs sont complètement différentes. Bien que les nouvelles techniques d'imagerie soient en amélioration permanente pour le diagnostic de tumeur bénigne hépatocytaire, un diagnostic histologique est souvent requis. Malgré tout, des doutes peuvent subsister entre un carcinome hépatocellulaire bien différencié et un adénome, en imagerie comme en histologie.

Concernant les patients symptomatiques, la principale difficulté est d'être certain du lien de causalité entre la lésion et les symptômes, et ceci surtout pour les tumeurs révélées par des douleurs abdominales hautes. Ceci est d'autant plus vrai pour les tumeurs de type hémangiome ou kyste biliaire. Globalement, on a tendance à dire que plus les lésions sont petites et moins elles ont de chance de devenir symptomatiques. Notre étude montre que même de petites lésions peuvent se mettre à saigner.

a) Non invasif : diagnostic radiologique

L'objectif de l'imagerie est de faire le diagnostic de certitude d'HNF, qui conduit à une abstention thérapeutique. Il est crucial d'éliminer les autres diagnostics nécessitant une prise en charge plus poussée.

Les examens d'imagerie utilisés dans cette étude ont été les mêmes que pour la plupart des études de la littérature (échographie, TDM, IRM), et sur Grenoble ont été utilisées en plus l'IRM avec injection de Multihance® (n=7) et l'échographie de contraste avec le Sonovue® (n=11).

Les performances diagnostiques des examens radiologiques classiques sont conformes aux données de la littérature :

- La sensibilité et la spécificité de l'échographie associée au doppler sont dans notre série, estimées à 16.3% et 89.1% respectivement, confirmant son rôle d'examen de « débrouillage ». Les chiffres retrouvés dans la littérature restent faibles (sensibilité <70%)⁵².
- Le scanner multiphasique a dans notre série une sensibilité faible pour l'AH (35.8%), mais sa spécificité est de 91.1%. Pour l'HNF, la TDM semble être le meilleur examen diagnostic,

surpassant l'IRM en sensibilité, spécificité, VPP et VPN, alors que l'IRM est l'examen le plus performant dans la littérature. Dans la littérature, on retrouve des chiffres de sensibilité de 60-67% et 100% de spécificité pour le diagnostic d'HNF en TDM^{145, 146}.

- En IRM, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'HNF était de 17.4% et 88.5% respectivement, ce qui est beaucoup plus faible que les données de la littérature : Cherqui et al² ont trouvé en 1995 une sensibilité de 70% et une spécificité de 98% pour l'IRM dans le diagnostic d'HNF. Laumonier et al¹³¹ ont montré en 2008 chez 50 patients que l'IRM pouvait faire le diagnostic de 2 sous-types d'AH : stéatosique (Se= 86.7%, Sp=100%, le critère diagnostic étant la chute du signal entre les séquences en phase et celles en opposition de phase) et inflammatoire (Se=85.2%, Sp=87.5%, le critère diagnostic étant un hypersignal T2 marqué et un réhaussement persistant des lésions en phase tardive). Le problème reste la fréquence de la stéatose dans les sous-types. Pour Laumonier et al¹³¹, 14 des 15 AH du sous-type 1 avaient de la stéatose visible en IRM, et seulement 3 AH inflammatoire sur 27, et aucun parmi les sous-type 2 et 4.
- En échographie de contraste, nos résultats sont assez décevants (seulement 2 diagnostics corrects). Ceci peut s'expliquer par le fait que cet examen est très « opérateur dépendant ». Le repérage préalable des lésions est parfois difficile (surtout quand les lésions sont iso-échogènes), du fait d'une cinétique de réhaussement qui est très précoce et fugace (durée 1 à 2 s). Cet examen nécessite donc une parfaite coordination entre l'injection et le repérage. Les faibles effectifs ainsi que certaines difficultés à coder les résultats (patients avec plusieurs tumeurs associées, HNF associée à d'autres lésions peu caractérisables ou douteuses) font que les résultats paraissent moins bons qu'ils ne le sont probablement en réalité. Par exemple, chez un patient avec un AH et une HNF associés, chez qui on retrouve par détection en échographie de contraste une HNF et un doute sur l'autre lésion (qui s'avère être un AH), le diagnostic échographique sera « doute » alors que le patient sera classé dans le groupe AH (bien que le diagnostic soit correct pour le nodule d'HNF caractérisable).
- Grazioli et al⁷¹ en 2005 avaient montré une sensibilité et une spécificité de 96.9% et 100% respectivement pour l'IRM Multihance. Dans notre série, 7 patients ont bénéficié d'une IRM avec Multihance en pré-opératoire (3 dans le groupe AH, 4 dans le groupe HNF) ; les 3 patients du groupe AH avaient des lésions hypointenses au temps tardif (100%), et les 4 patients du groupe HNF avaient des lésions iso- ou hyperintenses au temps tardif (100%) ce qui témoigne d'une grande performance diagnostique de cet examen aussi bien pour les AH que pour les HNF. Ces données demandent à être confirmées par des études prospectives incluant un plus grand nombre de patients, mais elles semblent confirmer que l'injection de Multihance et l'interprétation de son réhaussement à la phase tardive en IRM (au moins 1h30 après injection), est l'examen le plus performant pour distinguer AH et HNF : à chaque fois qu'était visualisé un nodule hypointense il s'agissait d'un AH, et dans 3 cas sur 4 les nodules avec réhaussement persistant était des HNF. Le 4ème patient présentait un nodule hétérogène avec une couronne de réhaussement périphérique persistant, ne permettant pas de le classer ; de nos jours, après relecture, ceci évoque fortement une HNF (tout nodule non hypointense au temps tardif peut être une HNF, alors que 100% des AH sont hypointenses au temps tardif ; mais il existe des HNF hypointenses que l'on peut parfois être amené à biopsier).

Des données récentes (2010), soumises mais non publiées, de Bricault et al, apparaissent en faveur de l'IRM Multihance® dans la différenciation AH/HNF : trente-sept patients ont été analysés rétrospectivement pour la caractérisation de nodule(s) hépatique(s) d'allure hépatocytaire(s). Le diagnostic d'HNF a été retenu pour 59 nodules dont 16 seulement présentaient une cicatrice centrale caractéristique. L'IRM Multihance® a conforté le diagnostic pour 50 lésions en montrant un iso- ou un hypersignal homogène tardif. Seules 9 de ces HNF restaient atypiques après Multihance®, avec des zones en hyper et en hyposignal tardif (7 échographies de contraste complémentaires avec cinétique typique et 2 biopsiées). Par ailleurs dans la population figuraient 4 adénomatoses hépatiques et 9 AH qui présentaient systématiquement un franc hyposignal tardif après Multihance®. Les auteurs concluent que l'acquisition tardive après injection de Multihance® apporte un argument supplémentaire utile au diagnostic des lésions hypervasculaires bénignes (l'absence d'hyposignal homogène tardif permet d'appuyer le diagnostic d'HNF en excluant le diagnostic différentiel d'AH), et qu'elle permet, en complément éventuel de l'échographie de contraste, de conforter le diagnostic et d'éviter des biopsies voire des chirurgies inutiles. La principale limite de cette étude est une absence de confrontation histologique des diagnostics.

Pour essayer de diminuer les biais induits par la période d'étude et par le nombre important de radiologues différents ayant interprété les différents examens, nous avons relu avec un radiologue expérimenté les cas récents de patients ayant bénéficié de l'ensemble des examens diagnostiques disponibles en imagerie à Grenoble, comprenant notamment des IRM Multihance® et des échographies de contraste. Dix dossiers ont ainsi été relus (dont 4 IRM Multihance® et 5 échographies de contraste) : la concordance radio-pathologique était correcte pour 3 dossiers sur 10 (dont 2 parmi des lésions réséquées) et non concordante pour 7 dossiers. Le caractère hétérogène de certaines lésions en IRM Multihance® tardif a fait émettre des doutes quand à la nature hyperplasique de ces lésions. Avec l'expérience, la relecture a permis d'affirmer le caractère bénin des nodules en confortant le diagnostic d'HNF.

Ces données d'imagerie ont permis de schématiser une prise en charge diagnostique type. L'arbre décisionnel suivant est appliqué au CHU de Grenoble en cas de suspicion d'HNF :

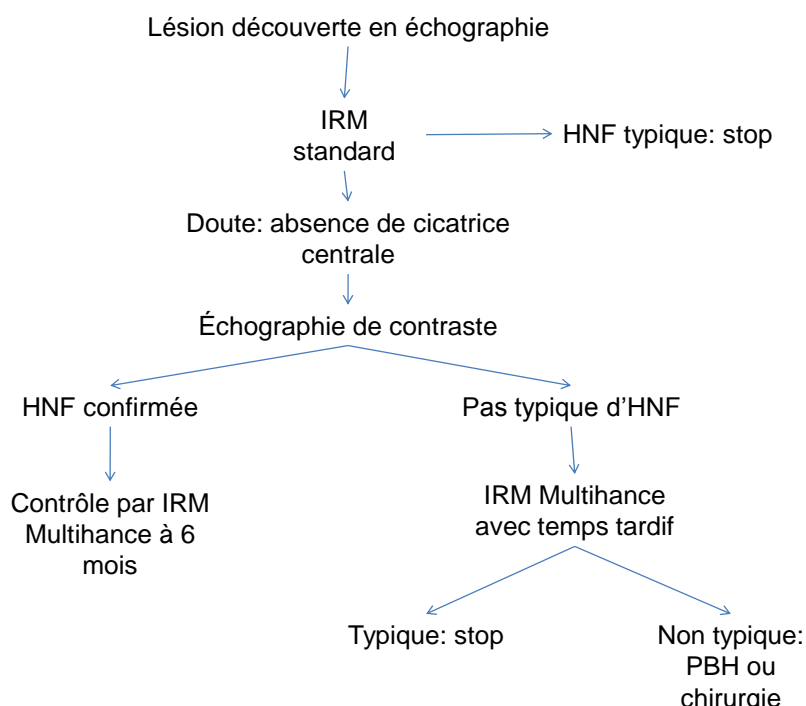


Figure 55: algorithme décisionnel devant une suspicion de lésion bénigne hépatocytaire.

En cas de lésion stéatosique, une surveillance par IRM Multihance® est réalisée si la lésion mesure moins de 4cm, sinon une PBH est réalisée :

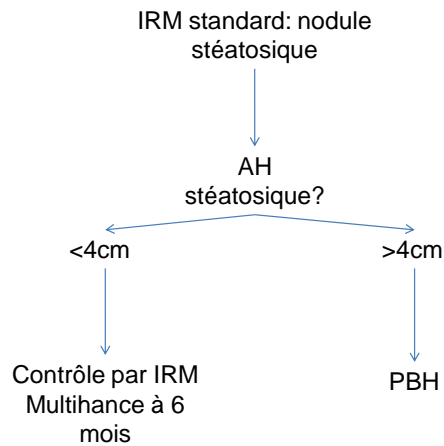


Figure 56: algorithme décisionnel en cas de lésion stéatosique.

b) Invasif : PBH et examens extemporanés

Lorsque l'imagerie est insuffisante pour faire le diagnostic de certitude entre adénome et HNF, et surtout si la suspicion d'AH est très forte, la PBH prend toute son importance.

(1) Intérêt de la PBH à l'aiguille fine dans la différenciation AH/HNF

La ponction biopsie hépatique (PBH) radioguidée (échographie ou TDM) est un examen utile au diagnostic mais qui comporte des risques propres (hémorragiques notamment), avec une morbidité de 0.57% selon une étude française multicentrique datant de 2000⁸⁰. Dans la présente étude, un seul cas de PBH s'est compliquée d'une hémobilie avec fistule artério-porte ayant nécessité une embolisation artérielle.

Les résultats de la PBH préopératoire dans notre série sont relativement bons malgré le faible nombre de biopsies analysées en IHC (4/42). La spécificité de la PBH est de 93.3% pour le diagnostic d'AH et de 96.4% pour le diagnostic d'HNF.

(2) Intérêt de l'examen extemporané

Les examens extemporanés sont une aide très utile au chirurgien, car ils peuvent guider une résection et surtout poser ou non une indication de résection. Ils ne sont réalisés que quand leur résultat modifie le geste envisagé, et sont souvent qualifiés de difficiles par les pathologistes qui les réalisent. Ils nécessitent une organisation particulière et une parfaite collaboration entre chirurgien et pathologiste.

Il n'existe aucune étude à notre connaissance portant sur le diagnostic de tumeur bénigne du foie en examen extemporané pour pouvoir comparer nos résultats.

Dans notre série, les performances des examens extemporanés pour le diagnostic d'AH (spécificité de 96.7%) et d'HNF (spécificité et VPP de 100%) permettent de faire confiance à ce type d'examen et de recommander son utilisation en cas de doute, sous réserve d'une compétence de l'anatomopathologiste.

(3) PBH avec IHC : modifie-t-elle la prise en charge ?

Depuis 2006, les adénomes hépatocellulaires sont classés en 4 sous-types en fonction des données de l'histologie, de l'immunohistochimie et éventuellement de la biologie moléculaire (type 1 : HNF1 α inactivé, type 2 : β -caténine activé, type 3 : inflammatoire, type 4 : non classable). L'analyse immunohistochimique réalisée sur le matériel de biopsie hépatique pourrait permettre de caractériser le sous-type d'AH et ainsi d'identifier de façon beaucoup plus précise un éventuel risque de rupture et de transformation maligne, ce qui permettrait de mieux guider la prise en charge chirurgicale. Ainsi, on peut imaginer qu'en cas de biopsie positive pour la β -caténine une indication chirurgicale serait posée quelle que soit la taille de la lésion, du fait du sur-risque de transformation maligne. Ou encore, une IHC Glutamine Synthase (GS) positive en carte de géographie (évoquant alors une HNF) permettrait d'éviter une résection inutile. Une étude multicentrique est actuellement en cours afin de déterminer les performances des IHC sur biopsie (étude prospective multicentrique française (SNFGE): validation de la performance diagnostique des immunomarquages).

Dans notre série, 42 PBH ont été réalisées en préopératoire, dont seulement 3 avec réalisation des IHC préopératoire, ne permettant pas de conclure à ce sujet.

4) Importance des complications des TBF dans la prise de décision

a) Hémorragie

Toutes les lésions hémorragiques de notre série sont des AH (31/31), confirmant l'absence de complication hémorragique des HNF, en accord avec la littérature qui ne retrouve qu'exceptionnellement des complications hémorragiques d'HNF (5 cas dans la littérature¹⁴⁷, avec parmi eux probablement une proportion non négligeable d'ex-HNF télangiectasiques, ces études étant publiées avant 2006).

(1) 3 types d'hémorragies

Nous proposons dans cette étude une classification en fonction du type d'hémorragie et de sa localisation :

- Type 1 : hémorragie microscopique visible uniquement sur pièce d'anatomo-pathologie ;
- Type 2 : comprend 2 groupes visibles en imagerie (ou en coupe macroscopique)
 - Type 2a : hémorragie extra-tumorale intra-hépatique (sous-capsulaire ou intra-hépatique) ;

- Type 2b : hémorragie intra-tumorale;
- Type 3 : hémorragie intra-péritonéale par rupture tumorale (hémopéritoine).

(2) Taille des adénomes et risque hémorragique

Plusieurs études existent dans la littérature à propos des lésions hépatiques hémorragiques, en particulier des adénomes. Cependant, ces études comportent un certain nombre de biais de recrutement (certaines équipes ont pratiqué des résections devant toute suspicion de lésion bénigne, la définition du caractère hémorragique varie d'une étude à l'autre etc...), limitant l'interprétation de ces résultats. Le tableau 36 suivant comprend les dernières études (comprenant au minimum 10 patients) sur le traitement des AH rompus depuis 1999: Le détail des traitements effectués dans ces séries est précisé plus loin.

Référence (premier auteur)	Année	Patients n	Adénomes rompus n (% du total)	Traitement	Complications %	Mortalité %	Recommandations de prise en charge
Terkivatan ¹⁴⁸	2001	12	12 (100)	Conservateur (4/12) Chirurgie en urgence (3/12) Chirurgie élective (5/12)	25	0	Stabilisation, mesures conservatrices, chirurgie seulement si indication
Toso ¹⁴⁹	2005	25	10 (40)	Chirurgie en urgence (0/10) Chirurgie élective (10/10) (1 EA pré-opératoire)	20	0	Stabilisation avec ou sans EA, chirurgie à froid
Erdogan ¹³⁶	2006	22	22 (100)	Conservateur (5/22) EA définitive (1/22) Chirurgie en urgence (6/22) Chirurgie élective (10/22)	14	0	Stabilisation, chirurgie seulement si indication
Van der Windt ¹⁵⁰	2006	48	13 (27)	Conservateur (8/13) EA définitive (2/13) Chirurgie élective (3/13) (1 EA pré-opératoire)	31	0	Stabilisation, mesures conservatrices, chirurgie seulement si indication
Stoot ¹⁵¹	2007	11 (25 AH)	17 (68)	EA définitive (9/11) Chirurgie élective (2/11) (2 EA pré-opératoires)	35	0	Stabilisation, EA, chirurgie seulement si indication
Cho ¹⁵²	2008	41	12 (29)	Chirurgie en urgence (n=12) (1 EA pré-opératoire)	9	0	Stabilisation avec ou sans EA, chirurgie en urgence
Deneve ¹¹⁸	2009	129	31 (25)	Chirurgie élective (n=31) (5 EA pré-opératoires, 1 RF préopératoire)	26	0	Stabilisation avec ou sans EA/RF, chirurgie élective
Dokmak ¹⁰⁴	2009	122	26 (21)	Chirurgie en urgence (n=6) Chirurgie élective (n=6) (12 EA pré-opératoires)	15	0	Stabilisation avec ou sans EA, chirurgie élective des AH > 5cm

Tableau 36 : D'après Huurman et al¹⁵³ (EA : Embolisation artérielle ; RF : radiofréquence).

Terkivatan et al¹⁴⁸ ont revu en 2001 12 cas d'AH hémorragiques. Parmi eux, 5 se sont présentés en état de choc hémorragique sur un hémopéritoine, 4 avec un hématome sous-capsulaire, 3 avec une hémorragie intra-tumorale. La taille médiane des lésions était 8cm (extrêmes : 4-20cm).

Toso et al¹⁴⁹ ont étudié les 25 AH opérés dans leur institution, dont 10 (40%) étaient rompus, à savoir 2 hémopéritoinies, 6 hémorragies intra-parenchymateuses et 2 hémorragies intra-tumorales. Aucun patient n'était en état de choc. La taille médiane des lésions était de 7 cm (extrêmes : 1.7-10 cm). Ils concluent à l'absence de lien entre la taille tumorale et la rupture, un AH de 1.7 cm ayant saigné.

Erdogan et al¹³⁶ proposent une série de 22 patients ayant présenté une hémorragie aiguë. 15 avaient une hémorragie intra-hépatique, et 5 un hémopéritoine. La taille moyenne des lésions était de 7.2cm (extrêmes : 2.2-15cm) et 2 lésions faisaient moins de 5 cm (2.2 et 4.5 cm).

Van der Windt et al¹⁵⁰ ont étudié de façon prospective 48 femmes porteuses d'AH. Treize présentaient un saignement clinique et 8 une hémorragie diagnostiquée à l'imagerie, soit 21 patientes au total (44%) présentant des lésions hémorragiques. La taille des lésions ayant saigné n'était pas précisée.

Stoot et al¹⁵¹ ont rapporté une série de 11 patients traités par embolisation artérielle pour AH hémorragiques. Huit patients étaient en état de choc à la prise en charge. Neuf patients présentaient un hémopéritoine. Toutes les lésions ont diminué de taille après embolisation (réduction médiane de la taille= 5 cm (extrêmes : 1-7 cm).

Cho et al¹⁵² ont étudié une série de 41 patients porteurs d'AH, dont 12 (29%) présentaient des signes d'hémorragie. Il y avait 3 hémopéritoinies, 3 hématomes sous-capsulaires et 6 hémorragies intra-tumorales. La taille médiane des lésions hémorragiques était de 10cm (extrêmes : 1-15 cm), avec 11 cas sur 12 de plus de 5 cm (et 1 seul de 1 cm). La différence de taille entre les 2 groupes n'était pas significative.

Deneve et al¹¹⁸ ont publié en 2009 une série multicentrique de 124 AH dont 31 (25%) présentaient une rupture. Quinze patients avaient une rupture intra-parenchymateuse et 16 un hémopéritoine. La taille moyenne des lésions rompues (10.5 cm±4.5) était statistiquement différente de celle des lésions non rompues (7.2 cm±4.8). Aucune lésion hémorragique ne mesurait moins de 5 cm.

Dokmak et al¹⁰⁴ ont publié en 2009 la plus grande série mondiale unicentrique de 122 adénomes opérés. Dans cette étude figurent 26 (21%) patients porteurs d'AH hémorragiques, dont 23 (88%) avaient des lésions de plus de 5 cm (et 3 entre 2 et 5 cm). L'étude par IHC des ces lésions hémorragiques a montré une majorité (30.3%) d'adénomes inflammatoire, 8.6% d'AH stéatosiques et 14.3% d'AH indéfinis ou non classés (p=0.032). De plus il existait des hémorragies microscopiques dans 13 lésions /268 de moins de 5 cm (4.8%), et dans 66 lésions /97 de plus de 5 cm (68%).

Enfin, l'équipe de Bordeaux menée par Bioulac-Sage et al¹⁰⁶, a publié son expérience chirurgicale de 128 AH dont 23 hémorragiques (17.9%). Le caractère hémorragique était indépendant du nombre d'AH. De plus, il n'y avait pas de différence entre les sous-types 1 et 3 en terme d'hémorragie (16% vs. 9%, p=0.27). Le nombre de nodules n'était pas non plus un facteur de risque d'hémorragie. Toutefois, la fréquence de la péliose était significativement plus élevée pour les sous-types 3 que pour les sous-types 1 (52% vs. 4%, p<0.01). Trois cas d'hématomes microscopiques ont été observés dans le groupe des AH inflammatoires, mais le « sur-risque » hémorragique dans ce groupe-ci n'a pas pu être affirmé. La taille des plus petits AH hémorragiques n'était pas précisée.

Dans la présente série, 31 patients sur 77 (soit 40.2%) ont présenté une complication hémorragique. Dans 6 cas il s'agissait du type 3 (hémopéritoine) et dans 25 cas du type 2 (macroscopique en imagerie, dont 13 hématomes intra-parenchymateux (2a) et 12 hémorragies intra-tumorales (2b)). Les sous-types les plus représentés parmi les AH hémorragiques étaient le sous-type 3 (11 cas, 35.5%), le sous-type 4, les AH non classés (6 cas dans chaque groupe, 19.3%), et enfin le sous-type 1 (5 cas, 16.1%). Des hémorragies microscopiques étaient présentes dans 90.3% des cas. Par ailleurs, 18 patients (58%) du groupe hémorragique avaient des lésions télangiectasiques

(vs. 30.4%) mais cette différence n'est pas significative ($p=0.29$). La taille moyenne des lésions visibles en imagerie n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. 6 patients (19.3%) ayant présenté une hémorragie macroscopique avaient une lésion de taille maximale < 5 cm. Le classement des patients par taille moyenne histologique des plus gros nodules hémorragiques réséqués a montré en fait 9 lésions de moins de 5 cm (alors qu'en imagerie il n'y en avait que 6, probablement à cause du volume de l'hématome qui majore la taille des lésions), dont 4 faisant moins de 4 cm. Ceci ne remet pas en cause le « dogme des 5 cm » qui considère qu'une lésion doit être réséquée à partir de 5 cm car elle présente un risque hémorragique augmenté, mais va plus loin en proposant la résection pour des lésions plus petites, à partir de 4 cm.

(3) Facteurs de risque d'hémorragie

Bioulac-Sage et al¹⁰⁶ ne trouvent pas de différence de risque hémorragique entre les AH du sous-type 1 et ceux du sous-type 3 (9% vs. 16% respectivement, $p=0.27$). La fréquence de la péliose était significativement plus grande dans le sous-type inflammatoire que dans le sous-type stéatosique (52% vs. 4%, $p<0.01$).

Dokmak et al¹⁰⁴ ont montré en ce qui concerne les hémorragies microscopiques que celles-ci étaient présentes dans 20% des cas de lésions de moins de 5 cm. On pourrait alors supposer que ces lésions sont « à risque » de saignement, mais l'étude du suivi des patients ayant des AH résiduels non opérés ne semble pas confirmer cette impression. La répartition de celle-ci n'a pas été étudiée par sous-type d'AH.

Dans notre série non plus la fréquence des hémorragies n'était pas significativement différente entre les sous-types 1 et 3 (25% vs. 28.9% respectivement, $p=0.75$). La fréquence des hémorragies microscopiques était de 45% (9/20) dans le sous-type stéatosique vs. 65.8% (25/38) dans le sous-type inflammatoire ($p=0.12$). Enfin, la fréquence de la péliose (ou télangiectasies) était significativement différente entre les 2 groupes (9/20 soit 45% dans le sous-type 1 vs. 30/38 soit 79% dans le sous-type 3, $p=0.0088$). De nouvelles données sont nécessaires pour évaluer si le risque hémorragique est identique ou non entre les 2 sous-types 1 et 3 et si la péliose constitue en soi un facteur de risque indépendant d'hémorragie.

En résumé, les résultats de notre série ne permettent pas de savoir si les données caractérisant les différents sous-types d'AH, peuvent être prises en compte dans la prise en charge clinique de ces patients. On ne peut pas, au vu de nos résultats, infléchir les indications en fonction des sous-types d'AH.

b) Dégénérescence des adénomes en CHC

Il n'existe pas d'études observationnelles d'AH dans la littérature pour déterminer le risque réel de dégénérescence maligne des AH, les recommandations usuelles étant de les réséquer. Cependant ce risque peut être estimé par les études anatomo-pathologiques des patients opérés d'AH. Dans les séries chirurgicales comprenant plus de 20 patients, la proportion d'AH avec transformation maligne est de 5% et ce chiffre semble être reproductible dans le temps (voir tableau 37).

Il faut bien réaliser qu'il ne s'agit que d'une estimation du risque de malignité, et ceci pour 2 raisons :

- Tous les patients présentant des AH ne sont pas opérés et le nombre de patients à risque n'est pas connu. Les recommandations actuelles étant de réséquer les lésions > 4-5 cm^{104, 118, 150}, les petites lésions sont exclues de ces analyses. Ces petites lésions apparaissent être à très faible risque car le suivi des patients porteurs de petits AH ou d'AH multiples avec AH résiduels n'a pas montré de transformation maligne dans les séries récentes. L'autre problème est que les patients porteurs de gros AH ne sont pas tous identifiés, car environ 50% des AH sont asymptomatiques et découverts fortuitement^{104, 106}. On peut donc supposer qu'une proportion inconnue d'AH, possiblement significative, n'est pas diagnostiquée. Au final, un probable biais de sélection existe dans la mesure où ces séries sont souvent issues de centres tertiaires de référence, où les AH gros et symptomatiques sont surreprésentés.
- Ce qui est en réalité mesuré n'est pas le risque de transformation maligne mais la proportion de patients présentant des caractéristiques de CHC au sein de leur AH. Cependant, la progression maligne ayant tendance à masquer la composante adénomateuse sous-jacente, celle-ci devient de moins en moins identifiable. Ces tumeurs ont donc très bien pu être considérées comme de purs CHC et donc exclus des séries regroupant les AH. Une approche intéressante serait ainsi d'essayer d'identifier parmi les patients porteurs de CHC ceux dont la tumeur s'est formée à partir d'un adénome.

Le tableau suivant résume les publications chirurgicales de plus de 20 patients et l'incidence de transformation maligne au sein d'AH.

Référence (premier auteur)	Année de publication	Patients avec AH			CHC au sein d'AH (nombre de patients)
		total	opérés	sexe ratio	
Kerlin	1983	23	17	21/2	2
Mathieu	1986	27	27	27/0	0
Leese ¹⁵⁴	1988	24	17	16/8	1
Total		74	61		3 (5%)
Arrive	1994	29	21	27/2	0*
Foster	1994	50	37	ND	1 ²
Nagorney	1995	24	19	22/2	1
Weimann	1997	44	39	39/4	2
Total		136	116		4 (4%)
Ichikawa ¹²⁹	2000	25	14	21/4	2
Reddy ⁹³	2001	25	25	25/0	1
Terkivatan ¹⁴⁸	2001	33	19	29/4	0
Toso ¹⁴⁹	2005	25	25	23/2	2
Van der Windt ¹⁵⁰	2006	48	16	48/0	2
Cho ¹⁵²	2008	41	41	38/3	2
Deneve ¹¹⁸	2009	124	119	116/8	5
Bioulac-Sage ¹⁰⁶	2009	128	128	116/12	6
Dokmak ¹⁰⁴	2009	122	122	108/14	10
Total		571	509		30 (6%)
*Dysplasie présente chez 3 patients, ² Hépatocholangiocarcinome					

Tableau 37 : D'après Farges et al¹⁵⁵

Ichikawa et al¹²⁹ ont montré dans leur série rétrospective de 25 AH 2 cas (8%) de dégénérescence à au sein d'AH. La taille des lésions n'était pas précisée.

Reddy et al⁹³ ont publié en 2001 une série de 130 tumeurs bénignes dont 25 AH. Un seul cas (4%) de malignité était décrit et sa taille non précisée.

Terkivatan et al¹⁴⁸ n'ont pas trouvé de dégénérescence au sein de leur 33 AH suivis.

Sur les 25 patients porteurs d'AH de la série de Toso et al¹⁴⁹, deux (8%) contenaient des zones de CHC, pour des lésions de 6.4 et 11.2cm de diamètre.

Van der Windt et al¹⁵⁰ ont quand à eux retrouvé 2 CHC (4.1%) parmi 48 AH. Leur taille n'était pas communiquée.

Cho et al¹⁵² ont trouvé dans leur série 2 cas (4.9%) de CHC dégénérés sur 41 AH (dont 1 de 5.7cm), et 2 cas d'AH en dysplasie.

Deneve et al¹¹⁸ ont montré 5 cas de malignité sur 124 AH (4%) et aucun ne mesuraient moins de 8cm (taille moyenne de 11.6cm).

Bioulac-Sage et al¹⁰⁶ ont publié en 2009 cinq cas de dégénérescence sur 128 AH (4%) et 1 cas de lésion borderline. Deux CHC ont été retrouvé dans le groupe SAA+ (sous-type 3, AH inflammatoires) et 3 dans le sous-type 2 (AH mutés β -caténine). Les auteurs suggèrent donc que le risque de CHC est lié au groupe β -caténine mutée γ compris quand la mutation survient dans des AH du groupe 3 (AH inflammatoire). Ils recommandent la résection des AH même de petite taille (<5cm) survenant chez les hommes. La taille des lésions n'était pas précisée.

En 2009 toujours, Dokmak et al¹⁰⁴ ont rapporté dans leur série de 122 adénomes 10 lésions (8.2%) malignes dont 50% survenaient chez l'homme, et seulement 20% étaient mutés β -caténine. Neuf AH malins sur 10 avaient une taille > 8cm et 1 seul mesurait moins de 5cm. Sept AH dégénérés sur 10 appartenaient au groupe 3 (AH inflammatoires).

Encore en 2009, un case report de Kim et al¹⁵⁶ a montré un CHC développé sur un AH de 45mm chez un homme non-cirrhotique sans facteur de risque de CHC. Le sous-type de l'adénome n'était pas précisé. Par contre, cette observation montre que même un nodule de petite taille (<5cm) peut dégénérer, remettant en cause le seuil de 8cm.

Au total il apparait à la lumière de ces différentes études que la transformation maligne survient dans 4 à 8% des cas. La taille seuil de 8cm semble être le « cut-off » pour le risque de transformation maligne. Le sous-type muté β -caténine et le sous-type inflammatoire semblent être les groupes à risque de dégénérescence, mais les effectifs sont à chaque fois limités.

Dans notre série, du fait d'un biais de sélection évident (pas de relecture des cas de CHC à la recherche d'éventuels cas d'AH dégénérés), aucune dégénérescence maligne d'adénome n'est à rapporter. Nous ne pouvons donc pas conclure à ce sujet.

c) Sous-types et complications : place des données nouvelles en histologie dans la gestion clinique quotidienne des tumeurs bénignes du foie

Les adénomes hépatocellulaires sont classés en 4 sous-types histologiques. Leur histoire naturelle n'est pas encore complètement connue, mais quelques données sont maintenant établies, notamment en ce qui concerne les complications éventuelles des adénomes. Seulement 2 études ont classé les AH en fonction de cette classification, celle de l'équipe de Bordeaux¹⁰⁶ et celle de l'équipe de Beaujon¹⁰⁴.

(a) Sous-type 1 (AH avec mutation HNF1 α)

Les patients appartenant à ce groupe d'AH présentent un nombre d'hémorragies modéré, 8.6% (3/35) pour Dokmak et al¹⁰⁴ et 4/46 (8.7%) pour Bioulac-Sage et al¹⁰⁶.

Pour la transformation maligne, aucun AH de ce groupe n'a présenté de dégénérescence en CHC dans ces 2 séries. Cependant dans l'étude originale ayant permis de proposer la nouvelle classification des AH¹⁰⁵, 1 cas sur 44 patients (2%) de ce sous-type avait présenté une dégénérescence. Le risque paraît donc faible pour les AH de ce groupe.

Dans notre étude, 25% des patients de ce groupe (5/20) ont présenté un saignement, ce qui paraît être plus important que dans les 2 principales séries publiées. Ce groupe correspond à 16.1% des AH hémorragiques (5/31).

(b) Sous-type 2 (AH avec β -caténine muté) : augmentation du risque de dégénérescence ?

Il semblerait que le nombre de patients présentant des AH dégénérés soit plus important dans ce groupe. En effet, selon Bioulac-Sage et al¹⁰⁶, 3 AH sur 7 (42.8%) du groupe 2 présentaient un CHC sur la pièce réséquée, contre 2 CHC et 1 lésion borderline (soit 3/63 donc 4.7%) dans le groupe 3. Pour Dokmak et al¹⁰⁴, 20% des AH malins étaient mutés β -caténine (soit 2/10). Le nombre d'AH muté β -caténine mais non malin n'était pas connu (aucune IHC β -caténine réalisée), car la recherche de mutation β -caténine n'était faite qu'en cas de dégénérescence.

Notre étude ne permet pas de répondre à cette question du fait d'une absence de lésion maligne dans notre série (biais de sélection).

(c) Sous-type 3 (AH inflammatoire) : augmentation du risque d'hémorragie ?

La fréquence des hémorragies rapportées dans le sous-type 3 était plus importante. Pour l'équipe de Bordeaux (Bioulac-Sage et al¹⁰⁶), 10 patients sur 23 ayant saigné appartenaient à ce sous-type (43.5%) et les AH hémorragiques dans ce sous-type représentaient 15.9% (10/63). Malgré tout, il n'y avait pas de différence en termes d'hémorragie avec le sous-type 1. Pour l'équipe de l'hôpital Beaujon (Dokmak et al¹⁰⁴), 20 cas sur 26 hémorragiques appartenaient à ce sous-type (77%) et 20/66 du sous-type 3 ont saigné (soit 30.3%), la différence entre les sous-types 1, 3 et 4 étant significative (P=0.032).

Dans notre étude, 11 patients sur 31 ayant saigné appartenaient au sous-type 3 (soit 35.5%), ce qui paraît inférieur aux chiffres des 2 séries principales, et 29% des patients du sous-type 3 ont présenté un saignement (11/38). Ces chiffres montrent donc une prédominance des AH

inflammatoires parmi les AH hémorragiques sans qu'un réel sur-risque puisse être mis en évidence, faute d'effectifs plus importants.

5) Prise en charge

a) Traitement chirurgical : gestes effectués et complications

Actuellement, le «Gold standard» du traitement des AH de plus de 5 cm ou compliqués (et des HNF symptomatiques) est la résection chirurgicale. Du fait des améliorations des techniques chirurgicales et de la prise en charge péri-opératoire, la morbidité postopératoire a été diminuée et le taux de mortalité d'une résection hépatique élective est de moins de 1%, même après hépatectomies majeures^{104, 157}. Par contre en cas d'hémopéritoine, celui-ci augmente jusqu'à 5-10%^{120, 152, 158, 159}.

D'une manière générale, en chirurgie élective, la chirurgie peut se faire classiquement par laparotomie ou bien par coelioscopie, cette voie d'abord apportant de nombreux avantages (diminution des douleurs, du risque d'éventration postopératoire, de la durée de l'iléus postopératoire, de la durée d'hospitalisation, du délai reprise d'une activité professionnelle, du coût etc...). La coelioscopie est envisageable pour les lésions des segments antérieurs et latéraux (II, III, IV, V et VI selon la classification de Couinaud).

Katkhouda et al¹³⁸ ont montré en 1999 la faisabilité de la chirurgie coelioscopique en cas de tumeur bénigne du foie chez 43 patients, dont 9 AH et 3 HNF. Ils ont décrit une technique à « 4 mains » (soit 2 opérateurs travaillant simultanément). Ils ont rapporté un taux de conversion de 7% et un taux de complications de 14%. Descottes et al¹⁶⁰ ont publié en 2003 une étude multicentrique européenne sur 87 patients opérés de lésions bénignes hépatiques par coelioscopie, dont 48 patients porteurs d'HNF et 17 d'AH. Le taux de conversion était de 10%, et leur taux de complications de 5%, sans mortalité. Cette approche laparoscopique était donc faisable et sûre pour des petites lésions situées dans les segments latéraux gauche ou antérieur du foie droit. Enfin en 2009, Bryant et al¹³⁷ ont publié leur expérience sur 166 résections coelioscopiques dont 66 pour tumeurs bénignes (23 AH et 19 HNF). Leur taux de conversion était de 9.6%, et avaient 15% de morbidité totale. Selon eux, les indications de résection pour tumeurs bénignes ne doivent pas être influencées par l'approche coelioscopique.

Notre étude rapporte 57 patients opérés par coelioscopie, 24 patients porteurs d'AH et 33 d'HNF. Nous rapportons un taux de conversion de 12.3% (7/57), conforme à la littérature, et un taux de complications en coelioscopie de 22.6%, principalement de grade I (10/14, soit 71.4%).

En cas d'hémorragie sur rupture tumorale, les techniques utilisées en traumatologie hépatique peuvent être utilisées, notamment le tamponnement péri-hépatique et la laparotomie écourtée^{161, 162}.

Les études suivantes portent sur les AH hémorragiques et soulignent les traitements réalisés par les différentes équipes :

- Dans l'étude de Terkivatan et al¹⁴⁸ de 2001 portant sur 12 cas d'AH hémorragiques, 8 patients ont été opérés, dont 3 patients ayant nécessité une laparotomie en urgence devant une persistance du saignement malgré la réanimation. Il y a eu 3 hépatectomies droites, 4

résections segmentaires et 1 tumorectomie. 4 patients ont été traités de manière conservatrice sans résection (dont 2 en choc à la prise en charge). La mortalité était nulle et la morbidité selon Dindo et Clavien comprenait un grade IIIa, un grade II et un grade I. Les auteurs concluent que la prise en charge initiale des AH rompus doit être la stabilisation hémodynamique. La résection est nécessaire en cas de re-saignement ou en cas de lésion de plus de 5cm. Un traitement conservateur est justifié en cas de régression d'un adénome asymptomatique.

- Pour Toso et al¹⁴⁹, qui ont opéré 25 AH dont 10 (40%) étaient rompus, tous les AH doivent être enlevés quelque soit leur taille. Tous les patients ont été opérés. Aucun patient n'était en état de choc. Chez les patients ayant saigné, il a été réalisé 5 hépatectomies droites dont 1 élargie, 3 hépatectomies gauches, et 2 tumorectomies. Deux patients ont été embolisés devant un saignement artériel actif. Tous les patients ont été opérés après une durée minimale de 4 jours. Les complications ont été 1 fistule biliaire et 1 embolie pulmonaire mais leur prise en charge n'étant pas détaillée, il est impossible de les classer selon Dindo et Clavien.
- Erdogan et al¹³⁶ proposent une série de 22 patients ayant présenté une hémorragie aiguë. Parmi eux, 9 étaient instables hémodynamiquement. Quatre patients instables ont eu un tamponnement péri-hépatique en urgence, et 1 patient a été embolisé. Six patients n'ont pas été opérés, et l'évolution des lésions chez ces patients a été 5 régressions (dont une de 6.2 à 0.6cm) et une stabilisation en taille. La taille moyenne des lésions était 7.2cm (extrêmes : 2.2-15cm) et 2 lésions faisaient moins de 5cm (2.2 et 4.5cm).
- Van der Windt et al¹⁵⁰ ont étudié de façon prospective 48 femmes porteuses d'AH. Les résultats sont 13 cas de saignement clinique et 8 hémorragies visibles en imagerie, soit 21 patientes hémorragiques au total (44%). Dix patientes sur 13 étaient stables hémodynamiquement et 3 ont bénéficié d'une embolisation artérielle. Parmi ces 3 patientes, 1 a du être opérée après quelques jours. Deux patientes ont été opérées « à froid », et 10 ont été surveillées. Il n'y a eu aucun cas de re-saignement. La taille des lésions ayant saigné n'est pas précisée.
- Stoot et al¹⁵¹ ont rapporté une série de 11 patients traités par embolisation artérielle pour AH hémorragiques. 8 patients étaient en état de choc à la prise en charge. 9 patients présentaient un hémopéritoine. Aucun patient n'a nécessité de chirurgie d'hémostase après embolisation. Seuls les 2 premiers patients de leur série ont été opérés secondairement car ils présentaient des lésions mesurant plus de 5 cm après embolisation (7 et 15 cm). L'analyse histologique ayant montré une nécrose complète des lésions, les auteurs ont décidé de ne plus opérer les lésions de plus de 5cm après embolisation mais de les surveiller. Toutes les lésions ont diminué de taille après embolisation (réduction médiane de la taille= 5 cm (extrêmes : 1 - 7 cm).
- Cho et al¹⁵² ont étudié une série de 41 patients porteurs d'AH, dont 12 (29%) présentaient des signes d'hémorragie. Parmi ceux-ci, 8 ont été opérés en urgence lors de la même hospitalisation et 4 ont eu une chirurgie élective. Il y avait 3 hémopéritoines, 3 hématomes sous-capsulaires et 6 hémorragies intra-tumorales. La taille médiane des lésions hémorragiques était de 10 cm (extrêmes : 1-15 cm), avec 11 cas sur 12 de plus de 5 cm. La

différence de taille entre les 2 groupes n'était pas significative. Un patient a été embolisé avant d'être opéré.

- Deneve et al¹¹⁸ ont publié en 2009 une série multicentrique de 124 AH dont 31 (25%) présentaient une rupture. 15 patients avaient une rupture intra-parenchymateuse et 16 un hémopéritoine. 21 patients ont été opérés en urgence, avec plus d'hépatectomies majeures réalisées dans ce groupe, et 10 ont eu une chirurgie élective. Cinq patients hémorragiques ont bénéficié d'une embolisation pré-opératoire, et 1 dans le groupe non-hémorragique. De plus 5 patients non hémorragiques ont eu une embolisation à visée curative, afin de diminuer la taille des lésions. Il y a eu 8 ablations par radiofréquence per-opératoire dans cette série, toutes pendant la résection de tumeurs controlatérales. La taille moyenne des lésions rompues ($10.5\text{cm}\pm 4.5$) était statistiquement différente de celle des lésions non rompues ($7.2\text{cm}\pm 4.8$). Aucune lésion hémorragique ne mesurait moins de 5 cm.
- Dokmak et al¹⁰⁴ ont publié en 2009 la plus grande série mondiale unicentrique de 122 adénomes opérés. Dans cette étude figure 26 (21%) AH hémorragiques, avec 6 interventions en urgence et 20 en différé, dont 12 embolisations. 23 (88%) patients avaient des lésions de plus de 5 cm. L'étude par IHC des ces lésions hémorragiques a montré une majorité (30.3%) d'adénomes du groupe 3 (sous-type inflammatoire).

Dans la présente série, 31 patients sur 77 (soit 40.2%) ont présenté une complication hémorragique. Dans 6 cas il s'agissait du type 3 (hémopéritoine) et dans 25 cas du type 2 (macroscopique en imagerie, dont 13 hématomes intra-parenchymateux (2a) et 12 hémorragies intra-tumorales (2b)). Tous les patients ont été opérés : 6 patients dans les 8 jours suivant l'hémorragie, les autres de façon différée. La morbidité dans le groupe des opérés en urgence n'était pas différente de celle en cas de chirurgie élective (66.6% vs. 64% respectivement, NS). Les AH les plus représentés parmi les hémorragiques étaient du sous-type 3 (11/31, 35.5%), du sous-type 4 et non classés (6/31, 19.3% pour les 2 groupes), puis du sous-type 1 (5, 16.1%). Des hémorragies microscopiques étaient présentes dans 90.3% des cas. Par ailleurs, 18 patients (58%) du groupe hémorragique avaient des lésions télangiectasiques (vs. 30.4% dans le groupe non hémorragique) mais cette différence n'était pas significative ($p=0.29$). La taille moyenne des lésions visibles en imagerie n'était pas significativement différente. Six patients (19.3%) ayant présenté une hémorragie macroscopique avaient une lésion de taille maximale inférieure à 5 cm. Le classement des patients par taille moyenne (en histologie) des plus gros nodules hémorragiques réséqués a montré 9 lésions de moins de 5 cm (alors qu'en imagerie il y en avait que 6, probablement à cause du volume de l'hématome qui majore la taille des lésions), dont 4 mesurant moins de 4 cm. Ceci ne remet pas en cause le « dogme des 5 cm » qui considère qu'une lésion doit être réséquée à partir de 5 cm car elle présente un risque hémorragique augmenté, mais va plus loin en proposant la résection pour des lésions plus petites, à partir de 4 cm.

b) Embolisation artérielle en tant que traitement à part entière?

L'embolisation artérielle (EA) avec des produits de chimiothérapie (chimio-embolisation) des lésions hépatique malignes est un traitement courant faisant partie de l'arsenal thérapeutique du clinicien^{163, 164}.

L'embolisation artérielle en cas de traumatisme hépatique, splénique, rénal ou osseux (bassin) est devenu pratique courante dans les « trauma centers »^{162, 165-167}. L'EA de lésions hépatiques hémorragiques (AH ou CHC) est une technique fiable et peu invasive permettant de stopper l'hémorragie dans la plupart des cas^{119, 168-170}.

Depuis quelques années, l'embolisation artérielle des lésions hépatiques bénignes est utilisée afin de faire diminuer la taille des lésions d'AH et peut-être, leur risque évolutif (hémorragique).

En 2001, Charny et al¹⁷¹ ont proposé que l'embolisation d'AH soit réalisée seulement chez les patients contre-indiqués à la résection. La diminution de la tumeur après embolisation peut être suivie d'un geste de résection chez certains patients sélectionnés.

En 2004, Lee et al¹⁷² ont publié un cas de chimio-embolisation d'un AH de 7 cm sur une adénomatose pris initialement pour un CHC. Le suivi à 2 ans a montré une décroissance en taille jusqu'à 5.5 cm.

En 2006, Huurman et al¹⁷³ ont montré un cas d'AH embolisé puis réséqué 6 mois plus tard chez une jeune femme de 35 ans ayant présenté une hémorragie du groupe 3 (hémopéritoine). Il n'existait plus aucune trace de tumeur sur la pièce opératoire, remplacée par de la nécrose. Le suivi à 22 mois n'a pas montré d'anomalie.

En 2007, Kim et al¹⁷⁴ ont montré la faisabilité de la chimio-embolisation (Lipiodol® + Adriamycine® ou Gelfoam® + mitomycine) dans les adénomes hépatocellulaires dans une série de 7 patients. Six régressions ont été notées (dont 2 disparitions complètes). Aucun patient a été opéré.

Stoot et al¹⁵¹ ont rapporté en 2007 une série de 11 patients traités par embolisation artérielle pour AH hémorragiques. Huit patients étaient en état de choc à la prise en charge. Neuf patients présentaient un hémopéritoine. Aucun patient n'a nécessité de chirurgie d'hémostase après embolisation. Seuls les 2 premiers patients de leur série ont été opérés secondairement car ils présentaient des lésions mesurant plus de 5 cm après embolisation (7 et 15 cm). L'analyse histologique ayant montré une nécrose complète des lésions, les auteurs ont décidé de ne plus opérer les lésions de plus de 5 cm après embolisation mais de les surveiller : toutes les lésions ont diminué de taille après embolisation (réduction médiane de la taille= 5 cm (extrêmes : 1-7 cm).

Erdogan et al¹⁷⁵ en 2007 ont montré 6 cas d'EA dont 4 à visée hémostatique (pour des hémopéritoines instables hémodynamiquement) et 2 afin de diminuer la taille tumorale (pour des hémopéritoines stables). Ces 2 derniers cas ont montré une régression de leur taille (7cm à 5.2cm et 5.5cm à 5.1cm) et 4 patients n'ont pas été opérés.

Enfin, en 2009, 2 cas d'adénomatose hépatique (une anémie aplasique et une glycogénose de type Ia) ont été traités par EA par l'équipe de Kobayashi et al¹⁷⁶. Les lésions faisaient 6x4 cm pour le 1^{er} cas et 4 cm pour le second. Le suivi post-embolisation n'a pas montré d'augmentation de taille des nodules. Ils suggèrent que l'embolisation artérielle est un traitement efficace pour l'adénomatose.

La question de la régression des lésions après embolisation peut poser des problèmes de suivi et surtout de prise en charge : faut-il réséquer une lésion hémorragique de 6 cm embolisée qui ne mesure plus que 3 cm après ? Quel est le risque de re-saignement après embolisation ?

Dans notre étude, un seul cas d'embolisation artérielle a été réalisé 24h avant la résection hépatique d'un volumineux AH de 23 cm pris initialement pour un CHC. Cette attitude est justifiée par le fait que diminuer l'apport artériel tumoral peut en faciliter la résection et diminuer les pertes sanguines per-opératoires. Les suites ont été marquées par une transfusion de 2 culots globulaires et une fistule biliaire qui s'est tarie spontanément au quinzième jour.

c) Radiofréquence (RF)

L'ablation par radiofréquence de lésions malignes primitives ou secondaires du foie est actuellement un traitement efficace, moins invasif que la résection chirurgicale¹⁷⁷, pour les petites lésions « bien situées ».

Atwell et al¹⁷⁸ ont montré en 2005 à propos de 3 patients porteurs d'AH avec un recul de 3, 11 et 17 mois, que l'ablation par radiofréquence de petits AH était sûre et efficace.

Fujita et al¹⁷⁹ en 2006 ont rapporté la première observation de patients porteurs d'AH traités efficacement par radiofréquence et résection chirurgicale dans le même temps opératoire.

Rocourt et al¹⁸⁰ ont montré un cas d'AH traité de façon peu invasive de radiofréquence chez un sujet pédiatrique de 13 ans.

Enfin, Van der Sluis et al¹⁸¹ ont publié en 2009 une étude coût-efficacité des différentes stratégies thérapeutiques des AH. L'ablation par radiofréquence de petits AH était la technique qui avait la meilleure balance coût-efficacité. En cas d'impossibilité de RF, la stratégie optimale était la surveillance.

Dans notre étude a été effectuée une seule radiofréquence per-opératoire d'un AH inflammatoire du segment II concomitante d'une résection des segments VI et VII pour AH inflammatoire. Il n'y avait pas de récurrence à 11 mois.

d) Transplantation hépatique¹⁸²

Cent trois cas de transplantation hépatique orthotopique (THO) pour adénome hépatocellulaire ou polyadénomatoïse ont été recensés dans la littérature à travers 2 bases de données, UNOS (United Network of Organ Sharing) et ELTR (European Liver Transplant Registry) entre 1989 et 2008 et 1968 et 2008 respectivement. Les indications sont très rares et sont limitées aux formes progressives symptomatiques d'adénomatoïse avec des adénomes multiples évolutifs chez des patients déjà multi-opérés, présentant des complications à répétitions, ou bien en cas de doute sur une dégénérescence maligne avec élévation de l' α -foetoprotéine. Dans ces cas précis, la transplantation hépatique orthotopique doit être considérée comme l'ultime option thérapeutique.

Dans notre série il n'y a eu aucune THO.

e) Arbre décisionnel

La prise en charge des tumeurs bénignes du foie que nous proposons est résumée dans l'arbre décisionnel suivant :

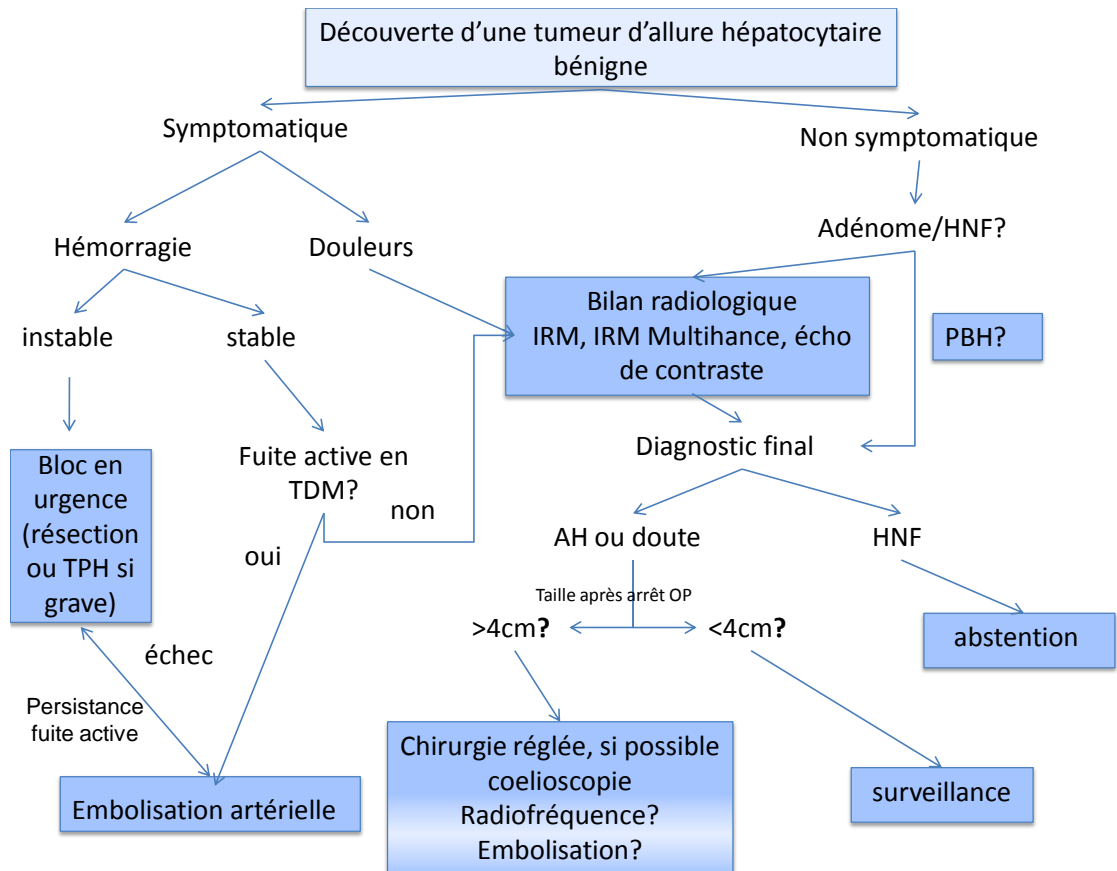


Figure 57: Algorithme de prise en charge d'une tumeur hépatocytaire bénigne.

V. CONCLUSIONS

THÈSE SOUTENUE PAR : **Romain RIBOUD**

TITRE : Tumeurs bénignes hépatocellulaires du foie. Prise en charge dans 2 centres chirurgicaux français. Étude rétrospective à propos de 144 patients opérés.

V. CONCLUSIONS

Le diagnostic de certitude des tumeurs bénignes hépatocytaires est anatomopathologique. Les indications chirurgicales diffèrent selon la nature de la tumeur (adénome hépatocytaire, AH ou hyperplasie nodulaire focale, HNF), la symptomatologie et la taille des lésions. L'exérèse chirurgicale des AH est modulée par le risque de complication hémorragique et de transformation maligne de ces tumeurs. Le but de notre étude est de proposer une stratégie diagnostique et de prise en charge en fonction des données préopératoires. Une classification nouvelle des AH en 4 sous-types pourrait améliorer la décision thérapeutique vis-à-vis de ces tumeurs, en raison du risque différent de complications.

Cette étude est rétrospective et bi-centrique (Grenoble, Lille) portant sur 144 patients, tous opérés d'une tumeur bénigne hépatocytaire, définie sur la base de l'anatomopathologie définitive. Soixante-dix sept patients étaient porteurs d'au moins un AH (groupe AH), 67 patients d'au moins une HNF (groupe HNF). Douze patients du groupe AH présentaient aussi des HNF et 5 avaient une polyadénomatoïse. Parmi les 69 femmes du groupe AH, 58 avaient reçu une contraception orale (84%). Un certain flou dans la définition des hémorragies nous a conduits à différencier systématiquement les hémorragies microscopiques (n=49), les hémorragies intra-parenchymateuses ou intra-tumorales visibles en imagerie (n= 25), et les hémorragies intra-péritonéales (n=6).

Au total, la radiologie a classé correctement 49 patients sur 143 (34 %). Pour le diagnostic d'AH, l'examen le plus sensible était l'IRM (Se=44%), le plus spécifique la TDM multiphasique (Sp=91%). Pour le diagnostic d'HNF, la TDM possédait les meilleures performances diagnostiques (Se= 24%, Sp=94%, VPP= 76%, VPN=60%). Deux examens récents ont été utilisés rarement : l'échographie de contraste (11 cas) a été décevante. En revanche, l'IRM avec injection de Multihance et acquisition au temps tardif (7 cas) paraît très performante pour le diagnostic d'HNF. Une ponction biopsie préopératoire a été réalisée dans 42 cas. La VPP était de 94.1% pour le diagnostic d'AH et de 80% pour le diagnostic d'HNF. Des analyses extemporanées, considérées comme difficiles, ont été réalisées 15 fois en coelioscopie et 38 fois en laparotomie. Leur VPP était de 87% pour le diagnostic d'AH et de 100% pour le diagnostic d'HNF.

Cinquante-sept patients ont été opérés par coelioscopie (1 hépatectomie majeure, 19 mineures, 20 tumorectomies et 17 biopsies), et 87 par laparotomie (22 hépatectomies majeures, 42 mineures, 16 tumorectomies, 7 biopsies). Le taux de conversion des coelioscopies était de 12%. La mortalité était nulle, et la morbidité selon Dindo et Clavien était de 43% (62 patients dont 21% de complications de grade I). Le suivi moyen des patients était de 15±19 mois dans le groupe AH et 18±20 mois dans le groupe HNF.

Quatre facteurs histologiques indépendants étaient associés aux AH : la présence d'hémorragie microscopique (p<0.0001), la présence de stéatose (p=0.005), l'absence de fibrose septale (p=0.001), et l'absence de nodules pseudo-cirrhotiques (p<0.0001). Les analyses immuno-histochimiques et les données de biologie moléculaire récentes ont été

réalisées chez 79% des patients (61/77) du groupe AH. Elles ont permis de reclasser 9 patients (7 HNF en AH et 2 HNF télangiectasiques en HNF) et de connaître les sous-types d'AH. Les AH étaient classés en 5 sous-types selon la classification de Zucman-Rossi : 20 types 1 (AH stéatosiques, LFABP-), 4 types 2 (AH mutés β -caténine), 38 types 3 (AH inflammatoires, SAA+), 8 types 4 (AH inclassables), et 7 non classés.

Les hémorragies ont concerné 40% des AH. Le seul facteur prédictif indépendant en analyse multivariée était la taille radiologique des lésions ($p=0.008$). Neuf lésions hémorragiques mesuraient moins de 5 cm en histologie, dont 4 de moins de 4 cm. Ce qui fait mettre en doute le seuil actuellement proposé de 5 voire 6 cm. Le risque hémorragique n'était pas significativement différent entre les sous-types 1 et 3 (25% vs. 29%, $p=0.75$), contrairement à ce qui a été évoqué dans la littérature. Les hémorragies microscopiques n'étaient pas statistiquement plus fréquentes dans le sous-type AH inflammatoires (25/38) que dans le sous-type AH stéatosiques (9/20) (66% vs. 45%, $p=0.12$). Enfin, la fréquence de la péliose était significativement plus importante dans le sous-type AH inflammatoire (79% vs. 45%, $p=0.009$).

La fréquence des dégénérescences en CHC n'a pas pu être évaluée dans notre étude du fait d'un biais de sélection.

D'autres traitements moins invasifs que la chirurgie, l'embolisation artérielle et l'ablation par radiofréquence, sont discutés. Ces techniques n'ont pas été évaluées dans notre étude.

Ces résultats amènent à reconsidérer l'attitude de résection systématique de toute tumeur autre que l'HNF. Mais le seuil de 5 cm actuellement proposé dans la littérature pour poser l'indication chirurgicale en cas d'AH semble insuffisant. A la lumière de notre étude, nous proposons de discuter la résection chirurgicale des AH dès 3 cm en prenant en compte la simplicité de l'éventuelle intervention. Il est possible que l'utilisation des sous-types d'AH permette de dégager des facteurs de risque d'hémorragie sur des effectifs plus importants, mais ce n'était pas le cas dans notre travail. Dans ce domaine, comme dans celui du rapport β -caténine-dégénérescence, une étude prospective multicentrique française ou européenne serait certainement utile.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

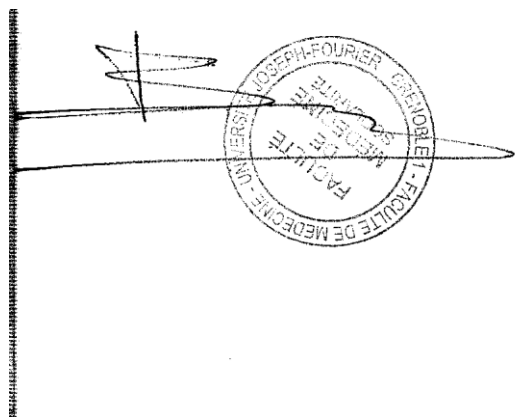
Grenoble, le 24/09/2010

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur Bernard SELE

Professeur Christian LETOUBLON



CHU de Grenoble
Département de Chirurgie Digestive
et de l'Urgence
Pr Ch. Létoublon
Chef de Département

VI. ANNEXES

WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours		Others	
Benign		Miscellaneous Tumours	
Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹	Solitary fibrous tumour	8815/0
Focal nodular hyperplasia		Teratoma	9080/1
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0	Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0	Carcinosarcoma	8980/3
Biliary papillomatosis	8264/0	Kaposi sarcoma	9140/3
Malignant		Rhabdoid tumour	8963/3
Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3	Others	
Intrahepatic cholangiocarcinoma	8160/3	Haemopoietic and lymphoid tumours	
(peripheral bile duct carcinoma)		Secondary tumours	
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3	Epithelial abnormalities	
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3	Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Hepatoblastoma	8970/3	Large cell type (large cell change)	
Undifferentiated carcinoma	8020/3	Small cell type (small cell change)	
Non-epithelial tumours		Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Benign		Low-grade	
Angiomyolipoma	8860/0	High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0	Bile duct abnormalities	
Haemangioma	9120/0	Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Infantile haemangi endothelioma	9130/0	Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Malignant		Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/1	Miscellaneous lesions	
Angiosarcoma	9120/3	Mesenchymal hamartoma	
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3	Nodular transformation	
Rhabdomyosarcoma	8900/3	(nodular regenerative hyperplasia)	
		Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (542) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.

TYPE OF CONTRACEPTIVE		
CONDITION	CATEGORY I=Initiation C=Continuation	CLARIFICATIONS/ EVIDENCE
CONDITION	Condition classified from 1 to 4 The categories for fertility awareness-based methods and surgical sterilization are described at the beginning of the relevant section.	Clarifications and evidence regarding the classification

NA denotes a condition for which a category was not given by the Working Group but for which clarifications have been provided.

1.	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method.
2.	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks.
3.	A condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method.
4.	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used.

CONDITION	COC/P/R		CIC	POP	DMPA NET-EN		LNG/ETG Implants		Cu- IUD		LNG-IUD	
I = Initiation , C = Continuation, BF = Breastfeeding												
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS					I	C			I	C		
People with systemic lupus erythematosus (SLE) are at increased risk of ischemic heart disease, stroke and venous thromboembolism. Categories assigned to such conditions in this guidance should be the same for women with SLE who present with these conditions. For all categories of SLE, classifications are based on the assumption that no other risk factors for cardiovascular disease are present; these classifications must be modified in the presence of such risk factors.												
a) Positive (or unknown) antiphospholipid antibodies	4		4	3	3	3	3	3	1	1		3
b) Severe thrombocytopenia	2		2	2	3	2	2	2	3*	2*		2*
c) Immunosuppressive treatment	2		2	2	2	2	2	2	2	1		2
d) None of the above	2		2	2	2	2	2	2	1	1		2
GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE												
a) Decreasing or undetectable β-hCG levels	1		1	1	1		1	1	3			3
b) Persistently elevated β-hCG levels or malignant disease	1		1	1	1		1	1	4			4
VIRAL HEPATITIS												
	I	C	I	C								
a) Acute or flare	3/4*	2	3	2	1	1	1	1	1	1		1
b) Carrier	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1
c) Chronic	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1
CIRRHOSIS												
a) Mild (compensated)	1		1	1	1		1	1	1			1
b) Severe (decompensated)	4		3	3	3		3	3	1			3
LIVER TUMOURS												
a) Benign	2		2	2	2		2	2	1			2
I) Focal nodular hyperplasia												
II) Hepatocellular adenoma	4		3	3	3		3	3	1			3
b) Malignant (hepatoma)	4		3/4	3	3		3	3	1			3
ANTIRETROVIRAL THERAPY												
									I	C	I	C
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	1*		1	1	DMPA=1 NET-EN=1		1	1	2/3*	2*	2/3*	2*
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	2*		2*	2*	DMPA=1 NET-EN=2*		2*	2*	2/3*	2*	2/3*	2*
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	3*		3*	3*	DMPA=1 NET-EN=2*		2*	2*	2/3*	2*	2/3*	2*

* Please consult the relevant method chapter for clarification for this classification

Caractéristiques des 144 patients	Cœlioscopie n=57 (%)		Laparotomie n = 87(%)		P
Age, années, moyenne, DS	39,5	10,1	37,6	10,4	0,29
Femme, nombre, %	52	91,2	75	86.2	0.58
IMC, kg/m ² , moyenne, DS	24	4,1	24,7	4,9	0,39
IMC>25 (n=50), n (%)	17/53	32	33/76	43.4	0.2
Ville, n (%)					
Grenoble (n=77)	36	46.7	41	53.2	0.06
Lille (n=67)	21	31.3	46	68.6	
Indications chirurgicales, n (%)					
Symptômes (n=59)	13	22	46	77.9	0,0003
Doute (n=76)	36	47.4	40	52.6	0,043
Autres (n=9)	8	88.9	1	11.1	0,0018
Taille maximum en imagerie, mm, moyenne, DS	49,5	27,6	70,6	40,6	0,0008
Nombre de tumeurs en imagerie*, médiane (25-75p), 1 DM (découverte per-op)	56		87		
Unique	35	62,5	47	54	0,32
2 à 9	20	35,7	35	40,2	0,59
>10	1	1,8	5	5,7	0,25
Type de tumeurs, nombre, %					
AH	24	42,1	53	61	0,027
HNF	33	57,9	34	39	
Hémorragiques (n=31), nombre, %	3	9.7	28	90.3	<0,0001
Données opératoires					
☑ Type de résection, nombre, %:					
☑ Hépatectomie maj. (≥3 seg.) (n=23)	1	4.3	22	95.6	
o Hépatectomie droite élargie	0		5		
o Hépatectomie droite	0		13		
o Hépatectomie gauche élargie	0		3		
o Hépatectomie gauche	1		1		
☑ Hépatectomie min. (<3seg.) (n=61)	19	31.1	42	68.8	
o Lobectomie gauche	10		15		
o Hépatectomie centrale	0		1		
o Uni ou bi-segmentectomie	8		29		
☑ Tumorectomie (n=36)	20	55.5	16	44.4	

☐ Biopsie (n=24)	17	70.8	7	29.1	
☐ Autres (radiofréquence)			1		
☐ Durée opératoire, min, médiane (25-75p), sur 56 et 79 cas	90	65-152,5	180	120-255	0.0001
☐ Clampage pédiculaire, nombre, %:	6	10,5	30	34,5	0,0012
☐ Durée clampage, min, moyenne, DS (sur 56 et 86 patients respectivement)	35,8	19,6	32,5	21,7	0,75
☐ Échographie per-opératoire, nombre, %:sur 57 et 87 pat	19	33.3	37	42,5	
Conversion , nombre, %:	7	12.3			
Durée d'hospitalisation, jours, moyenne, DS	5	2,4	10	5,4	0.0001

Tableau 25: caractéristiques des patients selon la voie d'abord

Caractéristiques	Tumeur rompue ou hémorragique n=31		Tumeur non compliquée n=113		P
Age, années, moyenne, DS	34,9	8,9	39,3	10,5	0,035
Femme, nombre, %:	26	83.9	101	89.4	0.39
IMC (n= 28 et 102), kg/m ² , moyenne, DS,	25,6	4.9	24,1	4,5	0,13
IMC>25 (n=50), n/n connus (%)	13/27	48.1	37/102	36.2	0.26
Contraception orale OP+P (n=102), nombre %	21	67.7	81	71.6	0.42
ATCD hépatiques (n=14), nombre, %	2	6.4	12	85.7	0,48
Tabac (n=41), nombre, %	13	43.3	28	25	0.049
Alcool > 30g/j (n=7), nombre, %	0	0	7	100	0,34
Ville, nombre, %					
Grenoble (n=77)	11	35.5	66	58.4	0.023
Lille (n=67)	20	64.5	47	41.6	
Douleurs (n=89), n (%)	30	96.7	59	52.2	<0,0001
Masse palpée (n=12), n (%)	1	3.2	11	9.7	0.46
Découverte fortuite (n=77), n(%)	5	16.1	72	63.7	<0,0001
Bio perturbée à l'admission (n=50), n(%)	17	54.8	33	29.2	0,0079
ASAT > normes (n=25)	17	54.8	8	13.7	<0,0001
ALAT > normes (n=35)	21	67.7	14	12.4	<0,0001
GGT > normes (n=52)	11	35.5	41	36.3	0,62
PAL > normes (n=41)	12	38.7	29	25.6	0,03
AFP > normes (n=2)	1	3.2	1	0.8	0.48
CRP > normes (n= 13)	3	9.7	10	8.8	NS
Taille maximum en imagerie (n= 143, 32 et 111), mm, moyenne ±DS	78.6	39.4	57.5	35.2	0.0048
Nombre de tumeurs hépatocytaires visibles en imagerie (n=143), moyenne, DS					
☐ Unique (n=82)	18	58.1	64	57.1	NS
☐ 2 à 9 (n=55)	10	32.6	45	40.2	0.42
☐ >10 (n=6)	3	9.7	3	2.7	0.08
Type de tumeurs, nombre, %:					
☐ HNF (n=67)	0	0	67	100	<0,0001
☐ AH (n=77)	31	40.2	46	59.7	
AH groupe 1 (n=20)	5	16.1	15	32.6	0,1
AH groupe 2 (n=4)	3	9.6	1	2.1	0.29
AH groupe 3 (n=38)	11	35.5	27	58.7	0,04
AH groupe 4(n=8)	6	19.3	2	4.3	0.054
AH groupe non classés (n=7)	6	19.3	1	2.1	0,015
Chirurgie en urgence (<8jours) (n=6), nombre, %	6	19.4			
Intervention programmée (n=25), jours, %	25	80.6			

Délai entre hémorragie et chirurgie, jours, <i>moyenne, DS</i>					
Chirurgie en urgence (<8jours)(n=6)	5	3.2			0,0122
Chirurgie programmée (n=25)	121.3	105.26			
Cœlioscopie (n=57), <i>nombre, %:</i>	3	9.7	54	47.8	0,0001
Laparotomie (n=87), <i>nombre, %:</i>	28	90.3	59	52.2	
Type de résection, <i>nombre, %:</i>					
Hépatectomie maj. (≥3 seg.), (n= 23), n(%)	12	38.7	11	9.7	0,0001
Hépatectomie min. (<3seg.)(n= 61), n(%)	15	48.4	46	40.7	
Tumorectomie (n= 36), n(%)	4	12.9	32	28.3	
Biopsie (n= 24), n(%)	0	0.0	24	21.2	
Durée opératoire (n=135), <i>moyenne,DS</i>	213.2	107.4	145.7	90,6	0,0008
Clampage pédiculaire (n=36), <i>nombre, %:</i>	9	29.0	27	23.9	0.55
Conversion (n=7) , <i>nombre, %:</i>	0	0.0	7	12.3	NS
Taille max réséqué (n=120), <i>mm, moyenne, DS(n=118)</i>	77.2	44.1	61.8	41.7	0.08
Transfusion (n=15), <i>nombre, %:</i>	9	29	6	5.3	0,0007
Complications (selon Dindo et Clavien) (n=62), <i>nombre, %:</i>	20	64.5	42	37.1	0,0064
Grade I (n=31)	9	45	22	52.4	0,59
Grade II (n=14)	8	40	6	14.2	0.047
Grade IIIa (n=7)	3	15	4	9.5	0,67
Grade IIIb (n=8)	0	0	8	19	0.045
Grade IVa (n=2)	0	0	2	4.8	NS
Durée d'hospitalisation, <i>jours, moyenne, DS</i>	11,5	7.4	7	3,8	<0,0001

Tableau 28: caractéristiques des patients selon le caractère hémorragique des tumeurs.

Caractéristiques AH total n= 77	Hémorragie (n=31)		Pas d'hémorragie (n=46)		p
Age, moyenne \pm DS	34,9	8,9	40.2	8.7	0,012
Femme (n=69), n (%)	26	83.8	43	93.5	0.17
IMC, kg/m ² , (n=64) moyenne \pm DS	25.6	5	24.3	4	0.24
IMC>25 (n=50), n/n connus (%)	13/27	48.1	12/38	31.5	0.17
Contraception orale (n=71), n (%)	21	72.4	37	88.1	0.09
ATCD hépatiques (n=6), n (%)	1	16.6	5	83.3	0,4
Ville, n (%)					
Grenoble (n=34)	11	35.5	23	50	0,2
Lille (n=43)	20	64.5	23	50	
Douleurs (n=53), n (%)	30	96.8	23	50	<0,0001
ASAT élevées (n=54), n (%)	17	65.4	3	10.7	<0,0001
ALAT élevées, (n=56), n (%)	21	80.7	8	26.6	<0,001
GGT élevées (n=46), n (%)	11	68.7	17	56.7	0,42
Taille max imagerie, moyenne \pm DS, (extrêmes)	78.6	39.4 (20-220)	68.7	40.7 (12-200)	0,29
Taille des plus gros nodules réséqués (n=76), mm, moyenne \pm DS, (extrêmes)	77,2	44,1(20-230)	71.4	48(10-240)	0,84
Foie non tumoral pathologique (stéatose, fibrose, cirrhose) (n=76), n (%)	7	22.6	2	4.4	0,027
Hémorragie microscopique (n=49), n (%)	28	90.3	21	46.3	<0,0001
Atypies (n=9), n (%)	9	29	0	0	0,0001
Inflammation (n=55), n (%)	20	64.5	35	76.1	0,3
Télangiectasies (n=50), n (%)	18	58	32	30.4	0,29
Stéatose tumorale présente (n=48), n (%)	14	46.6	34	73.9	0,016
Stéatose tumorale >50% (n=11), n (%)	1	3.3	10	21.7	0,025
Sous-groupe d'AH, n (%)	28		49		
AH groupe 1 (n=20)	5	16.1	15	32.6	0.1
AH groupe 2 (n=4)	3	9.6	1	2.1	0,14
AH groupe 3 (n=38)	11	35.5	27	58.6	0,045
AH groupe 4 (n=8)	6	19.3	2	4.3	0,054
AH groupe non connu (n=7)	6	19.3	1	2.1	0.010

Tableau 29: Caractéristiques des adénomes hémorragiques

Grade de fibrose			Grade d'activité (nécrose)			
	Metavir	Ishak	Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	F1/F2	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	F3	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	F4	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	F5/F6	A0	A1	A2	A3

Tableau : classification Metavir du grade de fibrose.

Caractéristiques	SOUS-TYPES D'ADENOMES (N=77)														
	Groupe 1 (LFABP- ou muté HNF1α) (n =20)		P	Groupe 2 (β caténine/GS+ ou muté β caténine) (n =4)		P	Groupe 3 (SAA+ ou inflammatoire) (n =38)		P	Groupe 4 (inclassables) (n =8)		P	Non classés (n=7)		P
Age, moyenne ± DS	38,8	8,8	0,65	31,7	7,8	0,15	40,1	7,6	0,05	35,7	13	0,57	31,1	9,6	0,033
Femme (n=69), n (%)	18	90	NS	2	50	0,05	35	92,1	0,71	8	100	0,59	6	85,7	0,55
IMC, kg/m ² , moyenne ± DS	25	4	0,84	27,4	4,5	0,32	25	5	0,17	24,9	4,5	0,44	22,5	1,6	0,23
IMC>25 (n=50), n/n connus (%)	8/18	44,4	0,5	2/3	66,6	0,5	14/25	56	0,5	1/6	16,6	0,4	0	0	0,15
GGT élevée (n=28), n (%)	3	15	0,013	2	50	NS	17	44,7	0,14	4	50	0,63	2	28,5	NS
CRP élevée (n=11), n (%)	3	15	NS	0	0	NS	6	15,7	0,48	2	25	NS	0	0	NS
Nombre de nodules uniques (n=41), n (%)	10	50	0,73	2	50	NS	19	50	0,57	5	62,5	0,7	5	71,4	0,4
Taille moyenne histologique des plus gros nodules réséqués (n=120), mm, moyenne ± DS	72,7	51,2	0,9	106,2	85,2	0,15	66,8	40,9	0,2	83,5	44,3	0,53	84	35,3	0,54
Stéatose en IRM (n=17), n (%)	8	40	0,12	2	50	0,22	6	15,7	0,12	1	12,5	NS	0	0	NS
Foie non tumoral pathologique (stéatose, fibrose, cirrhose) (n=9), n (%)	1	5	0,43	3	75	0,0045	3	7,8	0,49	2	22,2	0,23	0	0	0,6
Hémorragie radiologiques (n=31), n (%)	5	25	0,1	3	75	0,29	11	32,1	0,045	6	75	0,05	6	85,7	0,01
Hémorragie microscopique (n=49), n (%)	9	45	0,04	3	75	NS	25	65,7	0,69	5	65,5	NS	7	100	0,043
Inflammation (n=55), n (%)	9	45	0,002	3	75	NS	33	86,8	0,0031	6	75	NS	4	57,1	0,4
Atypies (n=9), n (%)	1	5	0,43	2	50	0,06	2	5,3	0,15	2	22,2	0,23	2	28,5	0,18
Télangiectasies (pélioïse) (n=), n (%)	9	45	0,03	3	75	NS	30	78,9	0,01	6	75	0,7	2	28,5	0,04
Stéatose tumorale >50% (n=11), n (%)	10	50	<0,0001	0	0	NS	1	2,6	0,007	0	0	0,6	0	0	0,6
LFABP négatif (n=15), n (%)	15	75	<0,0001	0	0	NS	0	0	<0,0001	0	0	0,09	DM	DM	DM

SAA+ (n=37), n (%)	5	25	0,003	0	0	NS	31	83,8	<0,0001	1	12,5	0,001	DM	DM	DM
GS+ (n=17), n (%)	5	25	0,98	0	0	NS	10	26,3	0,74	2	25	NS	DM	DM	DM
β-caténine + (n=1), n (%)	0	0	NS	0	0	NS	1	2,6	NS	0	0	NS	DM	DM	DM
Mutation HNF1α (n=6), n (%)	6	30	0,0002	0	0	NS	0	0	0,06	0	0	NS	DM	DM	DM
Mutation β-caténine (n=6), n (%)	0	0	0,26	4	100	0,0021	2	5,3	NS	0	0	NS	DM	DM	DM

Tableau 33: caractéristiques des patients porteurs d'adénome en fonction du sous-type d'adénome.

Sexe	Homme (n=17)	%	Femme (n=127)	%	p
HNF, n (%)	9	52,9	58	45,7	0,57
AH, n (%)	8	47	69	54,3	
Sous-type 1	2	25	18	26,1	NS
Sous-type 2	2	25	2	2,9	0,051
Sous-type 3	3	37,5	35	50,7	0,71
Sous-type 4	0	0	8	11,6	0,58
Sous-type nc	1	12,5	6	8,7	0,55
Age, moyenne \pm DS	41,5	14	37,9	9,6	0,17
IMC, moyenne \pm DS	25,3	3,6	24,3	4,7	0,44
ATCD hépatiques, n (%)	5	29,4	9	7,1	0,013
Douleurs, n (%)	7	41,2	82	64,5	0,062
Hémorragie, n (%)	5	29,4	26	20,4	0,36
ASAT élevées, n (%)	5	55,5	20	26,6	0,12
ALAT élevées, n (%)	5	50	30	37,9	0,5
GGT élevées, n (%)	6	75	46	62	0,7
AFP élevées, n (%)	0	0	2	4,4	NS
Taille max, moyenne \pm DS	66,3	50,7	61,6	35,2	0,63
Nbre nodules, n (%)					
unique	12	75	70	55,1	0,13
2 à 9	4	25	51	40,1	0,24
>10	0	0	6	4,7	NS
Indications, n (%)					
symptômes	8	47	52	40,9	0,63
doute	8	47	67	52,7	0,65
autres	1	5,8	8	6,2	NS
Geste, n (%)					0,4
HM	5	29,4	18	14,2	
Hm	7	41,1	54	42,5	
tum	3	17,6	33	26	
biopsies	2	11,8	22	17,3	
Complications, n (%)	10	58,8	52	40,9	0,16
Atypies, n (%)	2	11,7	8	6,4	0,34

Tableau 34 : caractéristiques selon le sexe.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Edmonson H. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Atlas of tumor pathology 1958; 7(25).
2. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, 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(6):1674-81.
3. Pain JA, Gimson AE, Williams R, Howard ER. Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 1991; 32(5):524-7.
4. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenomas: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 2010; 27(1):24-31.
5. Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 2001; 5(1):17-42, v.
6. Mathieu D, Zafrani ES, Anglade MC, Dhumeaux D. Association of focal nodular hyperplasia and hepatic hemangioma. *Gastroenterology* 1989; 97(1):154-7.
7. Bouyn CI, Leclere J, Raimondo G, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003; 97(12):3107-13.
8. Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, et al. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003; 229(1):75-9.
9. Rodes J, Benhamou JP, Blei A, et al. Textbook of Hepatology: from basic science to clinical practice. 2007(Third edition).
10. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5(6):1194-200.
11. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, et al. 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(5):456-62.
12. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008; 48(1):163-70.
13. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Cubel G, et al. Over-expression of glutamine synthase in focal nodular hyperplasia (part 1): early stages in the formation support the hypothesis of a focal hyper-arterialisation with venous (portal and hepatic) and biliary damage. *Comp Hepatol* 2008; 7:2.
14. Di Carlo I, Urrico GS, Ursino V, et al. Simultaneous occurrence of adenoma, focal nodular hyperplasia, and hemangioma of the liver: are they derived from a common origin? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2):227-30.
15. Buc E, Dupre A, Golffier C, et al. Positive PET-CT scan in hepatocellular adenoma with concomitant benign liver tumors. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34(4-5):338-41.
16. Turowski C, Feist H, Alzen G, et al. Conversion of a neonatal hepatic hemangioma to focal nodular hyperplasia. *Pathol Int* 2009; 59(4):251-4.
17. Haber M, Reuben A, Burrell M, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with hemihypertrophy and vascular malformations. *Gastroenterology* 1995; 108(4):1256-62.
18. Everson RB, Museles M, Henson DE, Grundy GW. Focal nodular hyperplasia of the liver in a child with hemihypertrophy. *J Pediatr* 1976; 88(6):985-7.
19. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004; 25(5):348-55.
20. Libbrecht L, Cassiman D, Verslype C, et al. Clinicopathological features of focal nodular hyperplasia-like nodules in 130 cirrhotic explant livers. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10):2341-6.
21. Sudour H, Mainard L, Baumann C, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(2):127-32.
22. Benz-Bohm G, Hero B, Gossmann A, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in longterm survivors of neuroblastoma How much diagnostic imaging is necessary? *Eur J Radiol* 2010; 74(3):e1-e5.

23. Kapp N, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception* 2009; 80(4):387-90.
24. D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, et al. [Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25(11):1008-10.
25. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000; 118(3):560-4.
26. Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, et al. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998; 352(9141):1679-80.
27. Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3(4):194-200.
28. Scalori A, Tavani A, Gallus S, et al. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(2):195-7.
29. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2009; 4th ed.
30. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al. 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(12):1441-54.
31. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997; 21(9):983-90; discussion 990-1.
32. Becker YT, Raiford DS, Webb L, et al. Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 1995; 61(3):210-4.
33. Saul SH, Titelbaum DS, Gansler TS, et al. The fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. Its association with focal nodular hyperplasia. *Cancer* 1987; 60(12):3049-55.
34. Chen TC, Chou TB, Ng KF, et al. Hepatocellular carcinoma associated with focal nodular hyperplasia. Report of a case with clonal analysis. *Virchows Arch* 2001; 438(4):408-11.
35. Cucchetti A, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Simultaneous presence of focal nodular hyperplasia and hepatocellular carcinoma: case report and review of the literature. *Tumori* 2003; 89(4):434-6.
36. Colle I, de Beeck BO, Hoorens A, Hautekeete M. Multiple focal nodular hyperplasia. *J Gastroenterol* 1998; 33(6):904-8.
37. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 2004; 24(1):3-17; discussion 18-9.
38. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, et al. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 2002; 35(2):414-20.
39. Lepreux S, Laurent C, Balabaud C, Bioulac-Sage P. FNH-like nodules: Possible precursor lesions in patients with focal nodular hyperplasia (FNH). *Comp Hepatol* 2003; 2(1):7.
40. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009; 29(3):459-65.
41. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. "World Health Organization (WHO) Classification of tumours of the digestive system". 2010 (in press); 4th edition.
42. Paradis V, Laurent A, Flejou JF, et al. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26(4):891-5.
43. Paradis V, Benzekri A, Dargere D, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004; 126(5):1323-9.
44. Paradis V, Bieche I, Dargere D, et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124(3):651-9.
45. Paradis V, Champault A, Ronot M, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007; 46(1):140-6.

46. 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(4 Pt 1):927-35.
47. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005; 128(5):1211-8.
48. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, et al. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(19):2649-54.
49. Laumonier H, Trillaud H. Imagerie des tumeurs bénignes du foie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 2009; Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive.(33-520-A-30).
50. Terkivatan T, Hussain SM, De Man RA, Ijzermans JN. Diagnosis and treatment of benign focal liver lesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006(243):102-15.
51. Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an ultrasound study. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(7):345-50.
52. Nisenbaum HL, Rowling SE. Ultrasound of focal hepatic lesions. *Semin Roentgenol* 1995; 30(4):324-46.
53. Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A, et al. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. *Eur Radiol* 1997; 7(9):1410-5.
54. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology* 2007; 242(1):162-74.
55. Kim TK, Jang HJ, Burns PN, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1):58-66.
56. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. *J Radiol* 2009; 90(1 Pt 2):123-38; quiz 139-40.
57. Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, et al. [Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study]. *J Radiol* 2009; 90(1 Pt 2):109-22.
58. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, et al. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001; 219(1):61-8.
59. Carlson SK, Johnson CD, Bender CE, Welch TJ. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(3):705-12.
60. Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz MM, Kugler C, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma of the liver: differentiation with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(6):1493-8.
61. Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16(2):369-88.
62. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19(2):453-71.
63. Marti-Bonmati L, Casillas C, Dosda R. Enhancement characteristics of hepatic focal nodular hyperplasia and its scar by dynamic magnetic resonance imaging. *Magma* 2000; 10(3):200-4.
64. Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001; 11(2):202-12.
65. Morteale KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, et al. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(3):687-92.
66. Terkivatan T, van den Bos IC, Hussain SM, et al. Focal nodular hyperplasia: lesion characteristics on state-of-the-art MRI including dynamic gadolinium-enhanced and superparamagnetic iron-oxide-uptake sequences in a prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(4):864-72.

67. Paley MR, Mergo PJ, Torres GM, Ros PR. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(1):159-63.
68. Hamm B, Vogl TJ, Branding G, et al. Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP--initial clinical results in 40 patients. *Radiology* 1992; 182(1):167-74.
69. Martin DR, Semelka RC, Chung JJ, et al. Sequential use of gadolinium chelate and mangafodipir trisodium for the assessment of focal liver lesions: initial observations. *Magn Reson Imaging* 2000; 18(8):955-63.
70. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(3):397-401.
71. 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(1):166-77.
72. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008; 43(7):504-11.
73. Casarella WJ, Knowles DM, Wolff M, Johnson PM. Focal nodular hyperplasia and liver cell adenoma: radiologic and pathologic differentiation. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131(3):393-402.
74. Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F, et al. The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med* 1993; 34(12):2105-10.
75. Schiepers C, Hoh CK. Positron emission tomography as a diagnostic tool in oncology. *Eur Radiol* 1998; 8(8):1481-94.
76. Kurtaran A, Becherer A, Pfeffel F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET features of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. *Liver* 2000; 20(6):487-90.
77. Bumsel F. Positron emission tomography (PET/CT) using fluro-choline allows to differentiate between adenoma and focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2007; 46(Supplement 1):433.
78. Magini G, Farsad M, Frigerio M, et al. C-11 acetate does not enhance usefulness of F-18 FDG PET/CT in differentiating between focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma. *Clin Nucl Med* 2009; 34(10):659-65.
79. Makhoulf HR, Abdul-Al HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. *Hum Pathol* 2005; 36(11):1210-6.
80. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000; 32(3):477-81.
81. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal. *Arch Surg* 2001; 136(9):1033-8.
82. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 2007; 46(3):521-7.
83. Pagani JJ. Biopsy of focal hepatic lesions. Comparison of 18 and 22 gauge needles. *Radiology* 1983; 147(3):673-5.
84. Weimann A, Mossinger M, Fronhoff K, et al. Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998; 351(9111):1251-2.
85. Deutsch GS, Yeh KA, Bates WB, 3rd, Tannehill WB. Embolization for management of hepatic hemangiomas. *Am Surg* 2001; 67(2):159-64.
86. Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni A, et al. Segmental transcatheter arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(10):995-9.
87. Bassel K, Lee M, Seymour NE. Focal nodular hyperplasia of the liver. *South Med J* 1994; 87(9):918-20.
88. De Carlis L, Pirotta V, Rondinara GF, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: diagnosis and criteria for treatment. *Liver Transpl Surg* 1997; 3(2):160-5.

89. Terkivatan T, Hussain SM, Lameris JS, JN IJ. Transcatheter arterial embolization as a safe and effective treatment for focal nodular hyperplasia of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25(5):450-3.
90. International, Working, Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22(3):983-93.
91. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 1995; 22(3):983-93.
92. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenomas: past, present, future. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34(6-7):355-8.
93. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, et al. Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg* 2001; 67(2):173-8.
94. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986; 39(2):183-8.
95. Socas L, Zumbado M, Perez-Luzardo O, 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(5):e27.
96. Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, 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(7):557-62.
97. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. 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(3):276-9.
98. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-Cell Adenomas Associated with Use of Oral Contraceptives. Vol. 294, 1976. pp. 470-472.
99. Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 2(7835):926-9.
100. Wanless IR, Medline A. Role of estrogens as promoters of hepatic neoplasia. *Lab Invest* 1982; 46(3):313-20.
101. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992; 12(2):73-9.
102. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *Jama* 1979; 242(7):644-8.
103. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:228-36.
104. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009; 137(5):1698-705.
105. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006; 43(3):515-24.
106. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009; 50(2):481-9.
107. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120:1763-1773.
- .
108. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010; 27(1):39-45.
109. Bedel R. Rationnel de l'utilisation thérapeutique du blocage de l'IL-6. *Réflexions Rhumatologiques* 2009; 118(13):179-182.
110. Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud 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(19):14437-46.
111. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46(3):740-8.

112. Pelletier L, Rebouissou S, Paris A, et al. Loss of hepatocyte nuclear factor 1alpha function in human hepatocellular adenomas leads to aberrant activation of signaling pathways involved in tumorigenesis. *Hepatology* 2010; 51(2):557-66.
113. Sa Cunha A, Blanc JF, Lazaro E, et al. Inflammatory syndrome with liver adenomatosis: the beneficial effects of surgical management. *Gut* 2007; 56(2):307-9.
114. Flejou JF, Barge J, Menu Y, et al. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89(5):1132-8.
115. Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, Gores GJ. Management of liver adenomatosis: results with a conservative surgical approach. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(5):388-98.
116. Chiche L, Dao T, Salame E, et al. Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management: eight new cases and review of the literature. *Ann Surg* 2000; 231(1):74-81.
117. Vetelainen R, Erdogan D, de Graaf W, et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int* 2008; 28(4):499-508.
118. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(3):640-8.
119. Ault GT, Wren SM, Ralls PW, et al. Selective management of hepatic adenomas. *Am Surg* 1996; 62(10):825-9.
120. Shortell CK, Schwartz SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(5):426-31.
121. Davis M, Portmann B, Searle M, et al. Histological evidence of carcinoma in a hepatic tumour associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1975; 4(5995):496-8.
122. Tao LC. Are oral contraceptive-associated liver cell adenomas premalignant? *Acta Cytol* 1992; 36(3):338-44.
123. Tao LC. Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma. Cytomorphology and mechanism of malignant transformation. *Cancer* 1991; 68(2):341-7.
124. Gordon SC, Reddy KR, Livingstone AS, et al. Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1986; 105(4):547-9.
125. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97(2):425-40.
126. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49(3):851-9.
127. Dietrich CF. Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2004; 51 Suppl:S9-17.
128. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21(4):877-92; discussion 892-4.
129. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology* 2000; 214(3):861-8.
130. Mathieu D, Bruneton JN, Drouillard J, et al. Hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia: dynamic CT study. *Radiology* 1986; 160(1):53-8.
131. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008; 48(3):808-18.
132. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, et al. Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(2):303-8.
133. Paulson EK, McClellan JS, Washington K, et al. Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(1):113-6.
134. Arrive L, Flejou JF, Vilgrain V, et al. Hepatic adenoma: MR findings in 51 pathologically proved lesions. *Radiology* 1994; 193(2):507-12.
135. Valla D. Tumeurs bénignes du foie: hyperplasie nodulaire focale et adénomes. *FMC gastro* 2009(Post U 2009):138-146.
136. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, et al. Management of spontaneous haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. A single centre experience. *Liver Int* 2006; 26(4):433-8.

137. Bryant R, Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Laparoscopic liver resection-understanding its role in current practice: the Henri Mondor Hospital experience. *Ann Surg* 2009; 250(1):103-11.
138. Katkhouda N, Hurwitz M, Gugenheim J, et al. Laparoscopic management of benign solid and cystic lesions of the liver. *Ann Surg* 1999; 229(4):460-6.
139. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111(5):518-26.
140. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
141. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):187-96.
142. Jeannot E, Mellottee L, Bioulac-Sage P, et al. Spectrum of HNF1A somatic mutations in hepatocellular adenoma differs from that in patients with MODY3 and suggests genotoxic damage. *Diabetes* 2010; 59(7):1836-44.
143. Hohler T, Lohse AW, Schirmacher P. Progressive focal nodular hyperplasia of the liver in a patient with genetic hemochromatosis--growth promotion by iron overload? *Dig Dis Sci* 2000; 45(3):587-90.
144. Langner C, Homayounfar K, Ruten B, et al. [Concomitant occurrence of angiomyolipoma, focal nodular hyperplasia, bile duct adenoma, and cavernous hemangioma in the liver]. *Pathologe* 2001; 22(6):417-23.
145. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB, Jr., et al. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000; 215(3):746-51.
146. Van Hoe L, Baert AL, Gryspeerdt S, et al. Dual-phase helical CT of the liver: value of an early-phase acquisition in the differential diagnosis of noncystic focal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(5):1185-92.
147. Koch N, Gintzburger D, Seelentag W, et al. [Rupture of hepatic focal nodular hyperplasia. About two cases]. *Ann Chir* 2006; 131(4):279-82.
148. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, et al. Treatment of ruptured hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2001; 88(2):207-9.
149. Toso C, Majno P, Andres A, et al. Management of hepatocellular adenoma: solitary-uncomplicated, multiple and ruptured tumors. *World J Gastroenterol* 2005; 11(36):5691-5.
150. van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, et al. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2006; 93(12):1495-502.
151. Stoot JH, van der Linden E, Terpstra OT, Schaapherder AF. Life-saving therapy for haemorrhaging liver adenomas using selective arterial embolization. *Br J Surg* 2007; 94(10):1249-53.
152. Cho SW, Marsh JW, Steel J, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10):2795-803.
153. Huurman VA, Schaapherder AF. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010; 27(1):56-60.
154. Leese T, Farges O, Bismuth H. Liver cell adenomas. A 12-year surgical experience from a specialist hepato-biliary unit. *Ann Surg* 1988; 208(5):558-64.
155. Farges O, Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature. *Dig Surg* 2010; 27(1):32-8.
156. Kim DH, Kim SU, Nam DH, et al. A case of hepatocellular carcinoma within hepatocellular adenoma in a non-cirrhotic male. *Korean J Intern Med* 2009; 24(2):147-52.
157. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg* 2009; 249(6):995-1002.
158. Belghiti J, Pateron D, Panis Y, et al. Resection of presumed benign liver tumours. *Br J Surg* 1993; 80(3):380-3.
159. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 2005; 7(3):186-96.

160. Descottes B, Glineur D, Lachachi F, et al. Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surg Endosc* 2003; 17(1):23-30.
161. Letoublon C. [Shortened laparotomy and the "art rules" of peripheral packing]. *Ann Chir* 2003; 128(10):734; author reply 734-5.
162. Arvieux C, Cardin N, Chiche L, et al. [Damage control laparotomy for haemorrhagic abdominal trauma. A retrospective multicentric study about 109 cases]. *Ann Chir* 2003; 128(3):150-8.
163. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapies. *Oncology* 2010; 78 Suppl 1:107-12.
164. Belghiti J, Carr BI, Greig PD, et al. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(4):993-1000.
165. Monnin V, Sengel C, Thony F, et al. Place of arterial embolization in severe blunt hepatic trauma: a multidisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(5):875-82.
166. Frevert S, Dahl B, Lonn L. Update on the roles of angiography and embolisation in pelvic fracture. *Injury* 2008; 39(11):1290-4.
167. Raikhlin A, Baerlocher MO, Asch MR, Myers A. Imaging and transcatheter arterial embolization for traumatic splenic injuries: review of the literature. *Can J Surg* 2008; 51(6):464-72.
168. Marini P, Vilgrain V, Belghiti J. Management of spontaneous rupture of liver tumours. *Dig Surg* 2002; 19(2):109-13.
169. Wagner WH, Lundell CJ, Donovan AJ. Percutaneous angiographic embolization for hepatic arterial hemorrhage. *Arch Surg* 1985; 120(11):1241-9.
170. Ngan H, Tso WK, Lai CL, Fan ST. The role of hepatic arterial embolization in the treatment of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 1998; 53(5):338-41.
171. Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001; 88(6):808-13.
172. Lee SH, Hahn ST. Treatment of multiple hepatic adenomatosis using transarterial chemoembolization: a case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(5):563-5.
173. Huurman VA, Stoot JH, van der Linden E, et al. Necrosis of a large hepatic tumor after hemorrhage and subsequent selective arterial embolization. *World J Gastroenterol* 2006; 12(37):6059-61.
174. Kim YI, Chung JW, Park JH. Feasibility of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic adenoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18(7):862-7.
175. Erdogan D, van Delden OM, Busch OR, et al. Selective transcatheter arterial embolization for treatment of bleeding complications or reduction of tumor mass of hepatocellular adenomas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(6):1252-8.
176. Kobayashi S, Sakaguchi H, Takatsuka M, et al. Two cases of hepatocellular adenomatosis treated with transcatheter arterial embolization. *Hepatol Int* 2009; 3(2):416-20.
177. Valls C, Ruiz S, Barrau V, et al. [Radiofrequency ablation of hepatic tumors]. *Radiologia* 2006; 48(2):53-69.
178. Atwell TD, Brandhagen DJ, Charboneau JW, et al. Successful treatment of hepatocellular adenoma with percutaneous radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(3):828-31.
179. Fujita S, Kushihata F, Herrmann GE, et al. Combined hepatic resection and radiofrequency ablation for multiple hepatic adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(8):1351-4.
180. Rocourt DV, Shiels WE, Hammond S, Besner GE. Contemporary management of benign hepatic adenoma using percutaneous radiofrequency ablation. *J Pediatr Surg* 2006; 41(6):1149-52.
181. van der Sluis FJ, Bosch JL, Terkivatan T, et al. Hepatocellular adenoma: cost-effectiveness of different treatment strategies. *Radiology* 2009; 252(3):737-46.
182. Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic tumors: a systematic review. *Dig Surg* 2010; 27(1):68-75.

