



HAL
open science

Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et LI-RADS pour le diagnostic non invasif du carcinome hépatocellulaire de petite taille

Olivia Fouque

► **To cite this version:**

Olivia Fouque. Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et LI-RADS pour le diagnostic non invasif du carcinome hépatocellulaire de petite taille. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01685895

HAL Id: dumas-01685895

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01685895>

Submitted on 16 Jan 2018

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 144

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et
LI-RADS pour le diagnostic non invasif du carcinome hépatocellulaire
de petite taille

Présentée et soutenue publiquement
le 3 octobre 2016
Par

Olivia FOUQUE
Née le 25 août 1987 à Angers (49)

Dirigée par M. Le Docteur Maxime Ronot

Jury :

Mme Le Professeur Valérie Vilgrain Président

Mme Le Professeur Valérie Bousson

M. Le Professeur Dominique Valla

Mme Le Docteur Violaine Ozenne



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Madame le **Professeur Valérie Vilgrain**, qui me fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Merci pour votre accueil au sein du service et pour votre enseignement « hors norme », vous rayonnez tant par votre travail que par votre savoir.

Recevez toute mon admiration et mon profond respect.

Au **Docteur Maxime Ronot**, qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Merci de m'avoir accordée ta confiance et ton soutien pour ce travail. Merci pour ton investissement, ta pertinence clinique, ta patience aussi. Je mesure la chance qui fut la mienne d'avoir pu travailler à tes côtés et ne saurais suffisamment te remercier.

A Madame le **Professeur Valérie Bousson**, qui me fait l'honneur de juger ce travail. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre engagement dans notre formation, votre rigueur et vos conseils. Merci de m'offrir l'opportunité d'intégrer votre équipe. Soyez assurée de ma reconnaissance et de l'importance que cela peut avoir pour moi.

A Monsieur le **Professeur Dominique Valla**, qui me fait l'honneur de juger ce travail. Recevez mes remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect pour votre travail en hépatologie, vous êtes, à vous seul, « une école ».

A **Violaine Ozenne**, qui me fait l'honneur de juger ce travail.

Une mention toute particulière pour toi, qui m'a fait découvrir et aimer cette belle spécialité qu'est l'hépatologie le temps d'un semestre, entre rupture de varices oesophagiennes et délirium tremens. Je l'ai finalement préférée en images. Je regrette déjà ce temps où je pouvais me cacher derrière mon statut de jeune médecin pour appeler « un vrai docteur » à la rescousse. Merci pour ta gentillesse et ces moments partagés, je n'oublierai pas.

A toi, Simon,

Merci pour ton aide précieuse, ce travail ne serait pas ce qu'il est sans toi.

Merci de m'avoir portée et supportée pendant toutes ces années, j'ai comme le sentiment d'avoir déjà fait trois fois le tour du monde à tes côtés. Merci de croire en moi, toi seul savais ce que signifiait réellement ce travail pour moi. Merci pour ta confiance, ton soutien et ton amour quotidien. Nous tournons cette page à deux.

A ma famille,

Mes parents,

Merci pour votre amour, votre soutien, votre optimisme, votre générosité, votre humilité. Merci pour tout et c'est pourtant peu dire. Vous êtes le plus bel exemple de vie.

Mon frère et ma sœur,

Merci à vous deux pour ces moments partagés. A nous trois, le cocktail est détonnant !

Mon grand-père,

Une attention particulière pour toi qui fut si présent. J'aurai tellement aimé que tu sois encore là, aujourd'hui.

Mon beau-frère, mes cousins, oncles et tantes, ma marraine et ses enfants, mon parrain, mes grand-parents

Ma Camille,

Tu t'es glissée dans la famille, non comme une surprise. Cette amitié, nous le savons n'a pas de prix. Nous avons choisi des voies professionnelles opposées : toi, artiste ; moi, médecin, avec toujours ce profond respect et cette admiration mutuelle qui nous habite et nous nourrit! Merci pour tes coups de pouce et ta créativité. Merci d'être là et d'avoir toujours été là !

A Michelle et Claude, ma deuxième famille,

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre gentillesse "hors pair", je ne saurais suffisamment vous remercier.

A Annie, Michel et Louise,

Merci pour votre accueil, bienveillance et encouragements pendant toutes ces années.

A Anne-go, Ju et Marine, mes acolytes angevines, avec qui je partage un certain nombre de valeurs et pour lesquelles j'éprouve une profonde admiration: Ju mon courage, Anne-Go ma douceur et Marine ma deuxième mère. Merci pour votre soutien. Loin des yeux mais près du cœur !

A Morgane, mon adversaire et co-équipière, nous nous sommes croisées sur le banc d'un court de tennis au grand désespoir de nos entraîneurs, nous avions à peine 10 ans. Merci pour tes encouragements et ces fou-rires. Ma plus belle rencontre sportive!

A Armelle et Marie-Anne, pour ce premier semestre et les souvenirs qui l'accompagnent, (nous, internes/toi, chef), le plus mémorable! Quelle chance d'avoir croisé votre chemin. Une de mes plus belles rencontres parisiennes.

A Laura, ma pédiatre, néonatalogue, réanimatrice, interne et marseillaise préférée! Tu m'impressionnes et m'impressionneras toujours.

A Bibine et Rebecca,

"Ma petite chinoise", merci pour ton énergie débordante, pour tes attentions et ces moments "réunionnais" plus intimistes, partagés. "Ma petite major", un mélange parfait entre intelligence et insouciance, nous avons skié cet internat en parallèle sans jamais nous croiser, un grand regret.

A Sabine, ce petit bout de médecin adoré, addictologue, addictive aux apéros-restos-soirées parisiennes.

A mes amis de longue date et/ou de tous les horizons : Marin, Benoit, Florette, Manu, Claire, Baptiste, Tim, Eva, Clémence, Tristan, Arthur, Majd, Leïla, Fabien, Johanne, Wicks, Diane, Alexis, Claire, Alex, Franklin, Greg, Nico, GAP, Jonas, Victor, Carole, Franky-No, Julien, Samir,...

Au Professeur Aubé, à Marie Bost et Maxime Esvan, pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A tous mes co-internes et rencontres pendant ce périple de cinq années dans les méandres de l'AP-HP : **Florence et Pauline**, pour ce semestre explosif à Beaujon à vos côtés ou quand une angevine rencontre une niçoise et une parisienne. **Jérémy**, mon co-interne haïtien, beninois, parisien, anapath avec qui j'ai beaucoup partagé pendant ce semestre à l'IGR. **Salim**, mon mentor après trois semestres à tes côtés et plus à venir. Clément, Anna, Nanxi, Margaux, Joseph, Sarah, Natalia, Maëlle, Jean Louis, Jil (ma petite belge préférée), Inès, Louise, Hasmik, Rahma, Rahma, Anne Marie.

A mes chefs qui m'ont beaucoup appris: Mathieu (merci pour toute l'énergie et l'investissement fournis pour notre formation et cela en toute humilité, mes respects et bonne continuation), Wassim (merci pour ton aide précieuse, tes conseils avisés, j'ai beaucoup appris à tes côtés), Elodie et Flore (un plaisir de travailler à vos côtés, mes modèles), Selma et Benjamin (merci pour votre confiance durant ce dernier semestre), Julie, Diane, Damien, Idan, Antoine, Laure, sans oublier, bien sûr, Jean Michel.

Au Professeur Laredo et toute l'équipe du service d'imagerie ostéo-articulaire de l'hôpital Lariboisière, qui me font l'immense joie de m'accueillir.

A Iori et Chiara, mes amours ...

TABLE DES MATIÈRES

RESUMÉ	8
ABSTRACT	9
MOTS CLES	10
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PARTIE I : GENERALITES	14
I. EPIDEMIOLOGIE	14
II. FACTEURS DE RISQUE	16
III. HISTOIRE NATURELLE DU CHC	18
1. HÉPATOCARCINOGENÈSE	19
A. Mécanismes moléculaires et cellulaires incriminés	19
B. Modifications pathologiques	20
a. Nodule cirrhotique ou nodule de régénération	20
b. Nodules dysplasiques	20
i. Nodule dysplasique de bas grade	21
ii. Nodule dysplasique de haut grade	21
C. CHC précoce ou « early HCC »	21
D. CHC avancé ou « progressed HCC »	22
E. CHC multifocal	23
2. ALTÉRATIONS CLÉS DURANT L'HÉPATOCARCINOGENÈSE	24
A. Angiogenèse et drainage veineux	24
B. Capsule tumorale et septas fibreux	25
C. Contenu tumoral	25
a. Contenu en graisse	25
b. Contenu en fer	26
D. Transporteurs protéiques : OATP (Organic anionic transporting polypeptides) et MRP (Multidrug resistance-associated proteins)	27
a. Transporteurs OATP	27
b. Transporteurs MRP	27
IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	31
V. DÉPISTAGE DU CHC	34
1. METHODE DU DEPISTAGE	34
2. PERSPECTIVES POUR LE DEPISTAGE	35
PARTIE 2 : DIAGNOSTIC DU CHC	36
I. DIAGNOSTIC « NON INVASIF »	38
1. CONSIDERATIONS TECHNIQUES	41
A. Agents de contraste extracellulaires	41
B. Agents de contraste IRM hépatobiliaires	42
2. NODULES PRECURSEURS ET LESIONS BENIGNES: ASPECT EN IMAGERIE	43
A. Nodule cirrhotique	43
B. Lésions et pseudo-lésions bénignes	45
a. Kystes biliaires et péri-biliaires	45
b. Hémangiome hépatique	45
c. Anomalies vasculaires	47
d. Troubles perfusionnels	48
e. Ilot de stéatose	50
f. Ilot d'épargne stéatosique	51
g. Fibrose focale ou confluyente	52

C. Nodules dysplasiques (bas et haut grades)	54
3. CHC : ASPECT EN IMAGERIE (TDM ET IRM)	57
A. Hypervascularisation ou « wash-in »	59
B. Lavage ou « wash-out »	61
C. Apport des produits de contraste hépatobiliaires en IRM	63
D. Signes ancillaires	64
a. Restriction de la diffusion	64
b. Graisse intra-lésionnelle	68
c. Hypersignal en pondération T2 faible à modéré	69
d. Epargne de graisse intra-lésionnelle	71
e. Epargne de fer intra-lésionnelle	72
f. Architecture en mosaïque	74
g. Capsule périphérique	76
h. Couronne de rehaussement péri-lésionnelle	78
i. Hypointensité ou hyposignal à la phase hépatobiliaire	80
E. Envahissement vasculaire	80
4. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TECHNIQUES D'IMAGERIE	86
II. DIAGNOSTIC INVASIF	87
1. PLACE DE LA BIOPSIE PERCUTANEE	87
2. PLACE DE LA CYTOPONCTION	88
<u>PARTIE 3 : SYSTÈMES DE STAGING : ENJEUX ET DEFIS</u>	89
I. EASL ET AASLD	91
II. LI-RADS (LIVER IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM)	92
<u>PARTIE IV : ETUDE</u>	97
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	97
II. MATERIEL ET METHODE	97
1. POPULATION ET DESIGN DE L'ETUDE	97
2. PROTOCOLES D'IMAGERIE	99
A. Scanner	99
B. IRM	100
3. ANALYSE DES IMAGES	100
A. Caractéristiques en imagerie et classification des nodules	100
B. Signes ancillaires utilisés dans le LI-RADS	101
4. DIAGNOSTIC FINAL	102
5. ANALYSE STATISTIQUE	103
III. RESULTATS	104
1. PATIENTS ET TUMEURS	104
2. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITERES AASLD	105
3. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITERES LI-RADS	106
4. SIGNES ANCILLAIRES DES NODULES CLASSES LR3	110
IV. DISCUSSION	115
<u>CONCLUSION</u>	119
<u>TABLE DES FIGURES</u>	120
<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	121
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	122

RESUMÉ

Objectifs de l'étude : Comparer les performances diagnostiques des critères de l'AASLD et LI-RADS pour le diagnostic non-invasif de CHC de petite taille et évaluer la valeur diagnostique des signes ancillaires utilisés dans les critères LI-RADS.

Matériel et méthode: Entre avril 2009 et avril 2012, les patients atteints de cirrhose et présentant au moins un nodule de taille comprise entre 10 et 30 mm étaient inclus de façon prospective, puis candidats à un scanner et une IRM. Les performances diagnostiques des critères AASLD et de la combinaison des catégories LI-RADS étaient représentées par la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) avec des intervalles de confiance à 95%. Les principales caractéristiques des nodules classés LR3 étaient relevées.

Résultats : Un total de 533 nodules ont été inclus (497 [341 CHC, 69%] en IRM et 468 [332 CHC, 71%] en scanner). Dans l'ensemble 44 (33%) et 47 (41%) LR3, 99 (65%) et 136 (70%) LR4, 194 (94%) et 140 (96%) LR5, et 4 (67%) et 9 (82%) LR5V étaient des CHC en IRM et scanner respectivement. La sensibilité, spécificité, VPP et VPN des critères AASLD étaient de 72,4%, 82,7%, 90,2% et 57,9% pour l'IRM, et 71,4%, 72,1%, 86,2%, 50,8% pour le scanner, respectivement. La sensibilité et la spécificité pour le diagnostic du CHC étaient variables en fonction de la catégorie LI-RADS. Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, VPP, VPN) pour la combinaison des nodules classés LR5V et LR5 étaient respectivement de 58,1%, 91%, 93,4%, 50,2% en IRM et 44,9%, 94,1%, 94,9%, 58,8% en scanner, et pour la combinaison des nodules LR5V, LR5 et LR4 étaient respectivement de 87,1%, 57,1%, 81,6%, 66,9% en IRM et 85,8%, 50,7%, 81%, 59,5% en scanner. La plupart des nodules LR3 était de taille <20mm (94% en IRM et 96% en scanner), avec respectivement 33% et 41% de CHC dans ce groupe. Une diminution significative de la spécificité était observée lorsqu'un nodule LR3 était finalement reclassé LR4 sur la présence d'au moins un signe ancillaire.

Conclusion : La version actuelle du système de classification LI-RADS, utilisant un agent de contraste IRM extracellulaire, et évaluée à un instant t donné, présente des performances diagnostiques inférieures à AASLD, pour le diagnostic non invasif du CHC de petite taille, chez les patients à risque, aussi bien en IRM qu'en scanner. En outre, l'utilisation des signes ancillaires dans le cadre défini par le système LI-RADS apparaît limitée.

ABSTRACT

Purpose: To compare the diagnostic performance of AASLD and LI-RADS criteria for the non-invasive diagnosis of small HCC and to evaluate the diagnostic value of ancillary features used in the LI-RADS criteria.

Materials and Methods: Between April 2009 and April 2012, patients with cirrhosis and at least one 10-30 mm nodule were prospectively enrolled and underwent CT and MR imaging. The diagnostic accuracy for AASLD and for LI-RADS categories combination, were described by sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive values (NPV) with 95% confidence intervals. Ancillary features for each LR3 nodules were reported.

Results A total of 533 nodules were included (497 [341 HCC, 69%] in MRI and 468 [332 HCC, 71%] by CT). Overall 44 (33%) and 47 (41%) LR3, 99 (65%) and 136 (70%) LR4, 194 (94%) and 140 (96%) LR5 and 4 (67%) and 9 (82%) LR5V were HCC on MR and CT, respectively. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of AASLD were 72.4%, 82.7%, 90.2%, and 57.9% for MRI, and 71.4%, 72.1%, 86.2%, 50.8% for CT, respectively. Sensitivity and specificity for the diagnosis of HCC varied according to the LI-RADS category. The diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV, NPV) for the combination of nodules LR5V and LR5 were respectively 58.1%, 91%, 93.4%, 50.2% on MRI and 44.9%, 94.1%, 94.9%, 58.8% on CT and for the combination of nodules LR5V, LR5 and LR4 were respectively 87.1%, 57.1%, 81.6%, 66.9% on MRI and 85.8%, 50.7%, 81%, 59.5% on CT. Most LR3 nodules were < 20mm (94% in MRI and 96% in CT), with 33% and 41% of HCC, respectively. Upgrading LR3 nodules to LR4 category with presence of ancillary features decreased significantly specificity.

Conclusion: The current version of the LI-RADS scoring system, using extracellular MRI contrast agent and set at a given time point, has lower diagnostic accuracy than AASLD, both in MRI and CT, for the non invasive diagnosis of small HCC in patients at risk. Furthermore, the use of ancillary signs appears limited.

MOTS CLES

AASLD

Carcinome hépatocellulaire

Cirrhose

EASL

Hypervascularisation

IRM

Lavage

Nodule

LI-RADS

Signes ancillaires

TDM

KEY WORDS

AASLD

Ancillary sign

Cirrhosis

CT

EASL

Hepatocellular carcinoma

LI-RADS

MRI

Nodule

Wash in

Wash out

ABBREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ACR : American College of Radiology

ADC : Coefficient apparent de diffusion

AFP : Alpha-foetoprotéine

APASL : Asian Pacific Society for the Study of the Liver

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DCP : Decarboxy Prothrombine

EASL : European Association for the Study of the Liver

IP : In phase

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JSH : Japanese Society of Hepatology

LI-RADS : Liver Imaging Reporting and Data System

MRP : Multidrug Resistance Associated Protein

OATP : Organic Anionic Transporting Polypeptid

OP : Out Phase

RR : Risque relatif

TDM : Tomodensitométrie

UH : Unité Housnfield

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Le CHC (carcinome hépatocellulaire) est le 6^{ème} cancer le plus fréquent, tous sexes confondus, et constitue la 2^{ème} cause de décès par cancer à travers le monde (1,2). Elle correspond à la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente et survient dans la grande majorité des cas sur cirrhose, secondaire à une hépatopathie d'origine virale (hépatite B ou C) ou d'origine alcoolique. D'importants progrès ces dernières années dans les domaines de la biologie moléculaire et de l'imagerie médicale, associés à la mise en place de programmes de surveillance, ont permis sa détection à un stade plus précoce, conduisant à une avancée importante dans sa prise en charge thérapeutique et dans la compréhension de son histoire naturelle. En effet, seule sa détection à un stade précoce semble offrir l'espoir d'un traitement curatif, soutenant le rôle crucial de ces stratégies de dépistage.

Le scanner et l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) jouent un rôle clé dans la prise en charge diagnostique du CHC. En effet, un diagnostic dit « non invasif », c'est-à-dire basé sur l'imagerie seule, est accepté et validé par différentes recommandations à l'échelle internationale, notamment en Europe, en Amérique du Nord et en Asie, et repose sur le profil vasculaire particulier du CHC (2-6). Pour un nodule hépatique mesurant plus de 10 mm, l'association d'une hypervascularisation au temps artériel et d'un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif présente une spécificité pour le diagnostic de CHC proche de 100% (5), permettant en l'état actuel des connaissances de sursoir à un prélèvement biopsique et une confirmation histologique. Néanmoins, tous les CHC et notamment ceux dits « précoces » ou de petite taille ne remplissent pas toujours ces critères en imagerie, expliquant leur sensibilité suboptimale.

Bien que l'imagerie apparaisse au centre de la prise en charge diagnostique, elle reste toutefois confrontée à un certain nombre de difficultés, résidant dans la grande diversité et complexité des mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'hépatocarcinogénèse, la grande variété de lésions (bénignes, pré-néoplasiques ou néoplasiques) rencontrées sur fibrose hépatique ou cirrhose pouvant coexister avec une telle tumeur, et enfin la grande variabilité du CHC lui-même. De plus, l'application de ces critères d'imagerie peut être sujette à une certaine variabilité inter-observateur basée sur le degré d'expertise du radiologue, la culture médicale locale et les différences dans l'interprétation (7). Il apparaît ainsi nécessaire d'optimiser et d'homogénéiser les pratiques en imagerie dans le diagnostic du CHC.

Dans un souci de standardisation de la terminologie et des critères d'interprétation en imagerie des lésions hépatiques découvertes en scanner et IRM, chez les patients présentant un risque augmenté de CHC, l'ACR ou « American College of Radiology », a récemment développé un algorithme diagnostique, le LI-RADS ou « Liver Imaging Reporting and Data System ». Il permet ainsi, de classer les nodules hépatiques de la catégorie LI-RADS 1 (définitivement bénin) à la catégorie LI-RADS 5 (définitivement considéré comme CHC), selon leur probabilité croissante d'être un CHC, et a pour objectif d'une part, d'aider les radiologues dans la classification des lésions hépatiques, et d'autre part, de guider les cliniciens dans leur compréhension des compte-rendus d'imagerie hépatique. Il fait appel à deux types de signes, à l'imagerie : des signes considérés comme critères majeurs du diagnostic de CHC et des signes considérés comme mineurs ou signes ancillaires. Toutefois, la validité d'un tel algorithme n'a fait l'objet que de peu d'études et nécessiterait d'être confirmée.

Nous avons donc cherché, à travers ce travail, à évaluer et comparer les performances de tels critères diagnostics comparativement aux critères actuellement utilisés en routine et recommandés des sociétés savantes AASLD (American Society for the Study of Liver Diseases) et EASL (European Association for the Study of Liver), dans le diagnostic non invasif du CHC de petite taille. Les généralités sur le CHC feront ainsi l'objet de la première partie de ce travail, avec un rappel sur les données épidémiologiques et facteurs de risque d'un tel cancer, une présentation de son histoire naturelle et de l'ensemble des altérations physiopathologiques sous-tendant l'hépatocarcinogénèse, une description non exhaustive de la stratégie thérapeutique et des différents traitements actuellement disponibles et enfin les modalités du dépistage. Dans une deuxième partie qui constitue l'objet principal de ce travail, nous aborderons les différents éléments du diagnostic de CHC « non invasif » puis invasif. Enfin, dans une troisième partie, seront présentés les résultats de notre étude originale menée dans le service de radiologie de l'hôpital Beaujon.

PARTIE I : GENERALITES

I. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du foie est le 6^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde (avec approximativement 750 000 nouveaux cas par an), représentant la 2^{ème} cause de décès par cancer et 6% des cancers tous types confondus dans le monde (1). Le carcinome hépatocellulaire représente, à lui seul, plus de 90% des tumeurs primitives malignes du foie, avec une incidence croissante depuis les années 1980, en particulier dans les pays économiquement développés, le positionnant comme un problème majeur de santé publique. La forte augmentation de son incidence ces trente dernières années est expliquée d'une part par l'augmentation de l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C, par l'émergence d'hépatopathies dites dysmétaboliques et d'autre part par le vieillissement de la population (8). Il intéresse plus fréquemment les hommes que les femmes avec un sexe ratio estimé en moyenne à 2,4 (1).

L'incidence du CHC est extrêmement variable sur le plan géographique, avec l'existence de zones géographiques de forte endémie, 85% des cas dans le monde étant concentrés en Asie du Sud Est, Afrique Sub-saharienne et Mélanésie (**Figure1**). Dans les pays développés, l'incidence du CHC est plus faible à l'exception des pays du Sud de l'Europe (France, Espagne, Italie, Suisse et Autriche) où l'incidence est significativement plus élevée que dans d'autres régions dites développées.

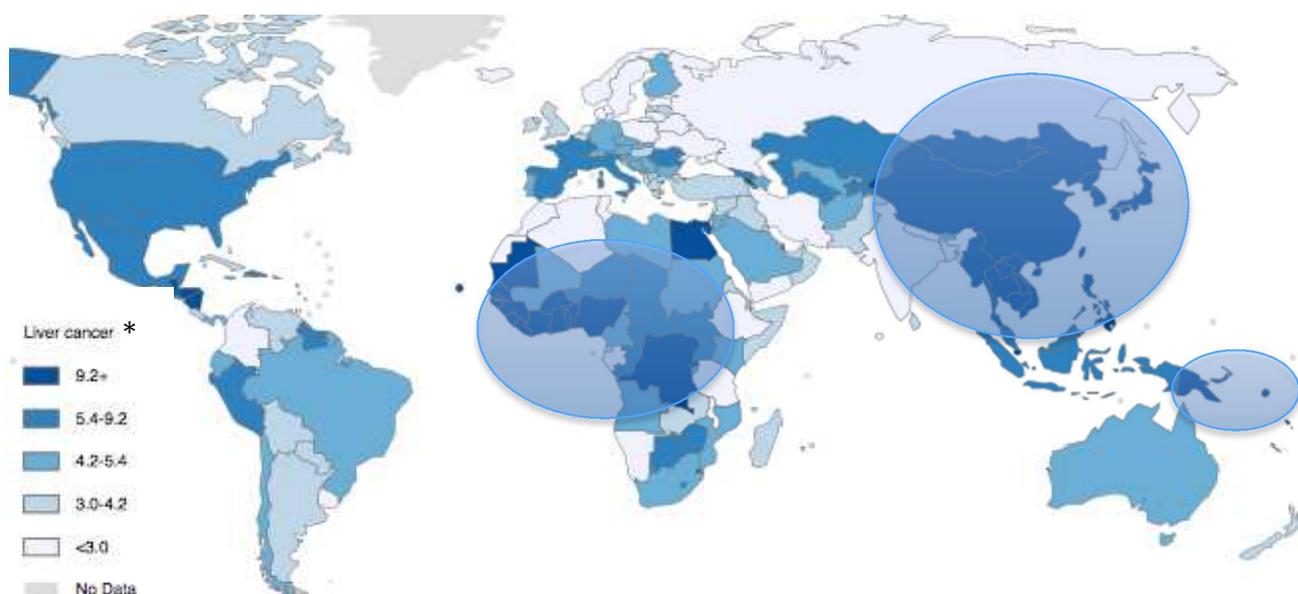


Figure 1 : Incidence estimée du CHC, tous sexes confondus, dans le monde en 2012
(source : International Agency for Research of cancer - World Health Organisation)

 Zones géographiques de forte endémie (Asie du Sud Est, Afrique Sub-saharienne et Mélanésie)

* Nombre de nouveaux cas/an pour 100 000 habitants

Cette variabilité dans la distribution géographique est probablement liée à l'hétérogénéité de l'exposition aux facteurs de risque selon les différentes régions du globe. Dans les régions endémiques, en Afrique et en Asie de l'Est, la survenue d'un CHC est principalement associée à des maladies chroniques du foie d'origine virale (hépatite B et hépatite C), la contamination survenant à la naissance ou lors des premières années de vie. A l'inverse, en Europe et aux Etats-Unis, considérés comme des zones d'endémie respectivement moyenne et faible, la survenue d'un CHC est principalement associée aux hépatopathies chroniques liées à une surconsommation d'alcool et aux stéatopathies causées par l'obésité et/ou le diabète. L'exposition à de tels facteurs survient plus tardivement au cours de la vie. Ceci explique une augmentation de l'incidence du CHC avec l'âge et la durée d'exposition aux facteurs de risque dans de tels pays développés. Il est également important de noter que l'incidence du sous-groupe de lésions de moins de 2 cm, est en constante augmentation dans les pays développés. Alors qu'il ne représentait que 5% des cas de CHC diagnostiqués en Europe, dans les années 1990, il représente actuellement plus de 30% des cas au Japon (2). Cette constatation pouvant être expliquée à la fois, par une politique de surveillance plus stricte, et à la fois, par une amélioration des technologies d'imagerie, ces dernières années.

II. FACTEURS DE RISQUE

La cirrhose est le principal facteur de risque de CHC et constitue l'évolution ultime d'une hépatopathie chronique dont l'origine peut être virale (hépatite B et C), toxique (exposition chronique à l'alcool), génétique (hémochromatose, déficit en alpha1 anti-trypsine), ou encore métabolique (stéatopathies ou hépatopathies dysmétaboliques) (**Figure 2**). L'incidence annuelle du CHC chez un patient atteint de cirrhose est estimée entre 2 et 8% en fonction de l'étiologie et de la sévérité de la cirrhose, du sexe, et de la région géographique. Ainsi, un tiers des cirrhoses verra son évolution naturelle se compliquer d'un CHC, avec une proportion plus importante survenant sur des cirrhoses secondaires à une hépatite d'origine virale. De même, la multiplicité des facteurs de risque et la co-infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) augmentent ce risque (9).

La part respective de ces différents facteurs et co-facteurs (hépatite B et C, consommation excessive d'alcool, exposition alimentaire à l'aflatoxine B1, stéatopathies) est variable selon les pays et les régions du monde. En effet, 54% des CHC dans le monde sont attribués à l'infection par le virus de l'hépatite B, 31% à l'infection par le virus de l'hépatite C et 15% des cas restants, aux autres facteurs. Cette forte proportion semble être liée pour partie, au fait que les hépatopathies virales puissent être responsables de l'apparition d'un CHC aussi bien au stade de cirrhose qu'au stade d'hépatopathie chronique sans cirrhose. En France, la cause la plus fréquente de CHC reste la surconsommation chronique d'alcool, responsable d'environ 50 à 60% des cas de CHC. Les stéatopathies sont également de plus en plus fréquentes dans les pays occidentaux, du fait d'une incidence croissante dans ces régions de l'obésité et du syndrome métabolique (10,11). Dans une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2003 évaluant l'influence du surpoids sur le risque de décès par cancer dans une population de 900 000 américains tous sexes confondus, il a été rapporté un sur-risque de développer un cancer du foie aussi bien chez l'homme que chez la femme lorsque l'indice de masse corporelle dépassait la valeur de 35 kg/m² (Risque Relatif (RR) de 1,68 chez la femme et RR de 4,52 chez l'homme)(11). Parmi les autres facteurs de risque, les patients atteints d'une cirrhose secondaire à une hémochromatose sont plus à risque de développer un CHC avec un RR évalué dans l'étude de Fracanzani A. et al à 1,9 (12). Ce chiffre est similaire à celui rapporté chez les patients porteurs d'une cirrhose développée dans le cadre d'un déficit en alpha1-antitrypsine. Par ailleurs, ce risque

semble plus faible dans le cadre de la maladie de Wilson. Dans une étude menée par Walshe JM et al. sur une cohorte de 159 patients suivis pour une maladie de Wilson sur une période de 10 ans, seuls 2 patients avaient développé un CHC (1,2%) (13,14).

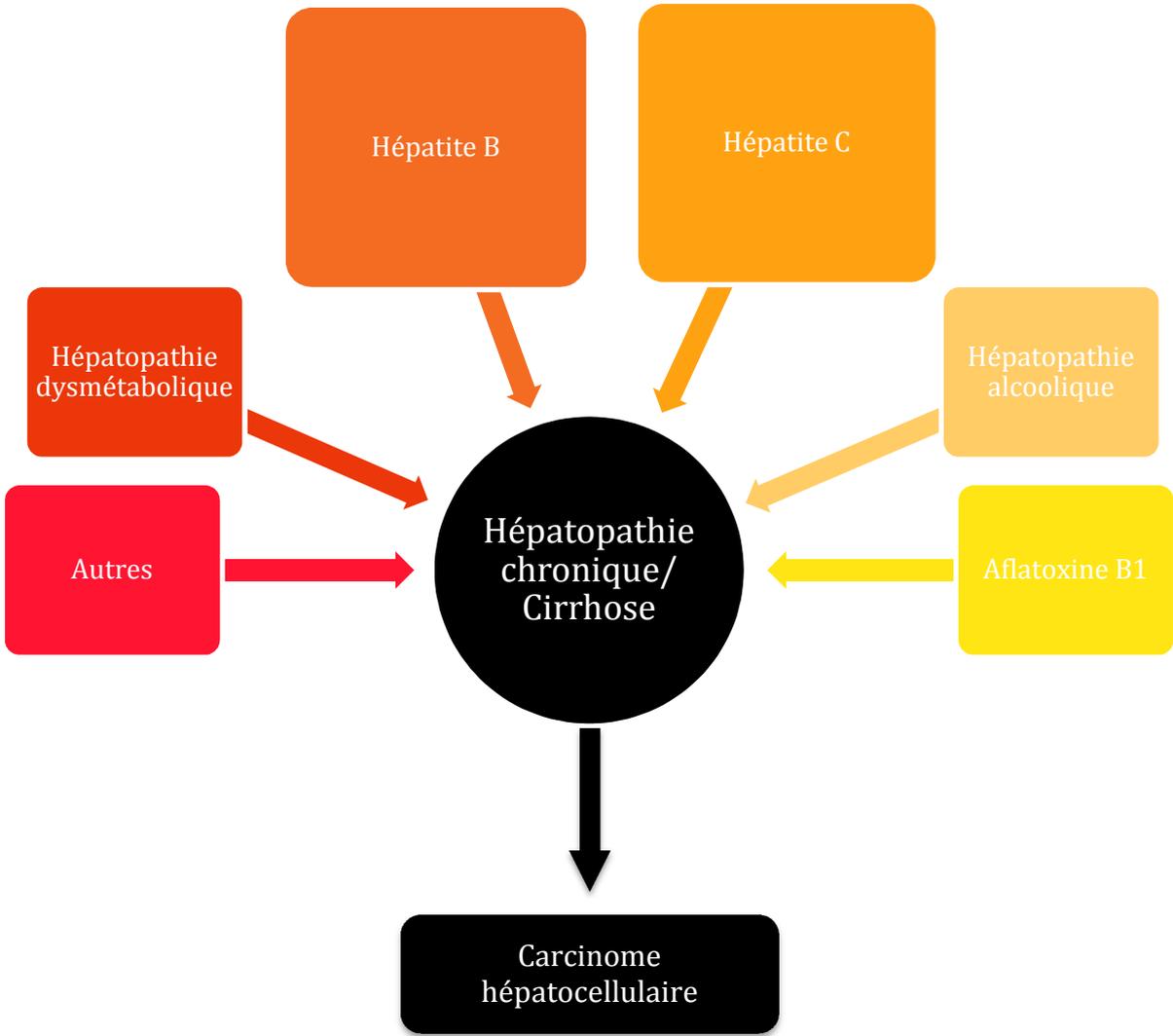


Figure 2 : Facteurs de risque de CHC

III. HISTOIRE NATURELLE DU CHC

Les progrès importants ces dernières années en terme de biologie moléculaire et d'imagerie associés à la mise en place de programme de surveillance, ont permis une détection à un stade plus précoce des CHC, conduisant à une avancée importante dans la compréhension de son histoire naturelle. Il est actuellement admis que l'histoire naturelle du CHC peut être divisée en trois phases successives : une phase « moléculaire », une phase « pré-clinique » et enfin une phase « clinique ou symptomatique » (15).

La phase « moléculaire » regroupe l'ensemble des altérations génomiques séquentielles aboutissant à la transformation cellulaire. La phase « pré-clinique » concerne à la fois une première période durant laquelle la tumeur est de trop petite taille pour être détectée par les techniques d'imagerie et une seconde période durant laquelle la tumeur est détectable mais reste asymptomatique. Finalement, la phase dite « symptomatique ou clinique » est définie par la survenue de symptômes expliqués par la progression tumorale. Chez des patients atteints d'hépatopathie chronique, le CHC semble devenir symptomatique à partir d'une certaine taille (comprise entre 4,5 et 8 cm).

1. HEPATOCARCINOGENESE

Le CHC est une tumeur épithéliale composée de cellules présentant des caractéristiques similaires aux hépatocytes normaux. L'hépatocarcinogénèse est un processus lent et complexe regroupant l'ensemble des étapes qui aboutiront à partir de cellules hépatocytaires normales à la genèse d'un carcinome hépatocellulaire. Elle est caractérisée sur les plans moléculaire et cellulaire par l'accumulation d'altérations épigénétiques et génétiques successives. Sur le plan macroscopique, ces altérations génomiques répétées vont progressivement altérer le phénotype hépatocellulaire se traduisant par l'évolution d'un nodule de régénération en lésion pré-néoplasique, dysplasique puis néoplasique.

A. Mécanismes moléculaires et cellulaires incriminés

Les mécanismes moléculaires et cellulaires aboutissant à l'émergence d'un CHC sont actuellement partiellement élucidés. Parmi ces mécanismes, l'inflammation chronique jouerait un rôle central par le biais d'altérations génétiques et épigénétiques de gènes contrôlant le cycle, la prolifération et la survie cellulaires. En effet, la répétition de telles altérations du génome cellulaire entraîne l'apparition de mutations et favorise l'émergence de clones hépatocytaires aberrants et dysplasiques. Ces derniers conservent à la phase initiale un phénotype normal et voient apparaître progressivement des atypies phénotypiques à l'origine d'une évolution vers la malignité.

Il est important de noter que les mécanismes d'altération génomique sous-tendant l'hépatocarcinogénèse sont multiples et hétérogènes, plusieurs combinaisons de gènes aberrants ou de voies de régulation pouvant être impliquées, expliquant ainsi la grande diversité du CHC sur le plan moléculaire. En effet, il existe non pas un seul mais plusieurs types de CHC, avec des propriétés de croissance et une évolution clinique différentes d'un individu à l'autre, d'une tumeur à l'autre chez un même patient mais également d'un contingent tumoral à l'autre au sein d'une même lésion (16). Par ailleurs, de nouvelles données de la littérature suggèrent que le CHC pourrait se développer non seulement à partir de la dédifférenciation d'hépatocytes matures mais également de la différenciation de cellules souches intra-hépatiques sous stimulation oncogénique. Ces derniers pourraient ainsi se différencier aussi bien en cholangiocytes qu'en hépatocytes, expliquant l'augmentation de l'incidence du CHC et du cholangiocarcinome sur foie de cirrhose (15).

Ces altérations moléculaires précèdent généralement de plusieurs années l'établissement de la cirrhose puis progressent parallèlement à l'évolution de la fibrose et de la cirrhose. Néanmoins, la plupart des CHC apparaît une fois la cirrhose établie, son développement étant généralement plus lent que celui de la cirrhose.

B. Modifications pathologiques

Au sein d'un foie de cirrhose, le CHC peut se développer :

- soit à partir d'hépatocytes malins transformés, sans précurseur histologique identifiable, on parlera dans ce cas d'« hépatocarcinogenèse de novo »,
- soit à partir de l'évolution et progression de lésions précurseurs ou pré-néoplasiques, sous-tendant un continuum entre nodule de régénération, nodule dysplasique de bas grade, nodule dysplasique de haut grade, carcinome in situ et CHC (17) **(Figure 3)**. Dans ce deuxième cas, l'hépatocarcinogenèse est caractérisée par la dédifférenciation progressive de lésions nodulaires dont le phénotype est anormal (17,18).

a. Nodule cirrhotique ou nodule de régénération

Le nodule cirrhotique ou nodule de régénération associé à la cirrhose est une lésion bénigne, hyperplasique, sans atypie cytologique ou architecturale, correspondant à une prolifération hépatocytaire réactionnelle à la nécrose hépatocellulaire liée à l'hépatopathie sous-jacente. Ils se présentent sous la forme d'innombrables plages nodulaires bien limitées, au sein d'un parenchyme cirrhotique, entourées de bandes fibreuses et mesurant typiquement 1 à 15 mm, indiscernables les uns des autres, tant sur le plan macroscopique que microscopique.

b. Nodules dysplasiques

Le nodule dysplasique correspond à une lésion nodulaire, mesurant habituellement entre 1 et 1,5 cm, détecté dans 25% des foies de cirrhose, sous forme d'un nodule macroscopiquement discernable du reste du parenchyme hépatique en terme de couleur, de taille et de texture tissulaire. Sur le plan moléculaire et histologique, ces nodules se présentent sous la forme d'une lésion mono ou poly-clonale, pouvant être le siège d'un degré variable d'atypies cytologiques et architecturales (15), permettant de les dissocier en nodules dysplasiques de bas grade et de haut grade. En d'autres termes, ils correspondent à des nodules cirrhotiques au sein desquels une augmentation de la prolifération cellulaire est habituelle, associée à la présence

d'anomalies architecturales, l'existence d'atypies cytonucléaires et la présence d'artères isolées.

i. Nodule dysplasique de bas grade

Les nodules dysplasiques de bas grade ont une architecture proche des nodules cirrhotiques. Les travées hépatocytaires sont peu épaissies, les atypies cytonucléaires sont discrètes et les formations pseudo-glandulaires sont absentes ou rares. Ils peuvent contenir du fer. Leur évolution vers le CHC est discutée dans la littérature et semble rare.

ii. Nodule dysplasique de haut grade

Les nodules dysplasiques de haut grade, se rapprochant des CHC bien différenciés, présentent des anomalies plus marquées, associant modifications architecturales diffuses ou focales avec des travées hépatocytaires épaissies et des atypies nucléaires. Peuvent exister des structures pseudo-glandulaires ainsi que des artères isolées. Ils peuvent être le siège de graisse mais rarement de fer. Leur évolution vers le CHC semble plus fréquente et augmente avec la taille (19). Malgré un certain nombre de critères histologiques bien définis (20), la distinction entre nodule dysplasique de haut grade et CHC bien différencié reste difficile, voire parfois impossible.

C. CHC précoce ou « early HCC »

Le CHC précoce ou « early HCC » est un équivalent du carcinome in situ ou carcinome micro-invasif d'autres organes, caractérisé par un remplacement progressif du parenchyme hépatique, notamment des travées d'hépatocytes normaux, entourant les espaces portes sans les détruire. Il se présente sous la forme d'une lésion pseudo-nodulaire, excédant rarement 2 cm, de contours mal définis, sans capsule périphérique, et habituellement bien différenciée. Ces lésions sont indiscernables des nodules dysplasiques de haut grade à l'examen anatomopathologique macroscopique. Les CHC précoces sont caractérisés à l'examen anatomopathologique microscopique, par la combinaison d'un certain nombre des critères histologiques principaux, suivants :

- une augmentation de la densité cellulaire supérieure à deux fois celle du parenchyme hépatique adjacent, avec une augmentation du ratio noyau/cytoplasme et une organisation en travées fines et irrégulières,

- un nombre variable d'espaces portes au sein du nodule (espaces portes intra-tumoraux),
- la présence de structures pseudo-glandulaires,
- la présence de graisse,
- un nombre variable d'artères isolées (21).

La présence de graisse est observée dans approximativement 40% des cas (22), sous forme d'une infiltration graisseuse diffuse. L'invasion stromale est caractéristique du CHC précoce, définie par l'infiltration par les cellules tumorales du tissu fibreux stromal entourant le nodule, à la différence des nodules dysplasiques. Néanmoins, il n'existe pas d'invasion vasculaire porte ou de métastases intra-hépatiques (23).

Il est considéré par certains auteurs, comme le précurseur du CHC dit « avancé » ou « progressed HCC », devant la constatation au sein d'une même tumeur de contingents tumoraux présentant les caractéristiques de CHC avancés bien différenciés (19).

D. CHC avancé ou « progressed HCC »

Le CHC avancé correspond lui à une lésion maligne aux potentiels d'invasion vasculaire et métastatique. Ses caractéristiques anatomopathologiques macroscopiques et histologiques sont variables, dépendant en partie de sa taille. On distingue ainsi, les petits CHC de taille < 2cm des grands CHC de taille > 2 cm.

Les CHC de taille < 2 cm correspondent généralement à des lésions nodulaires, aux contours bien limités, entourées d'une capsule et contenant des septas fibreux internes dont la croissance, à la différence des CHC précoces, va entraîner un envahissement et une compression progressive du parenchyme hépatique adjacent.

La majorité de ces CHC de petite taille présentent les caractéristiques d'une tumeur moyennement différenciée (80%), les 20% restants se composant à la fois de contingents tumoraux bien et moyennement différenciés. Une proportion significative de ce type de CHC s'accompagne d'une invasion vasculaire et de métastases (19).

Les CHC de taille > 2 cm présentent généralement des critères d'agressivité plus marqués avec notamment un grade histologique plus élevé, un taux plus élevé d'envahissement vasculaire et de métastases, ces éléments étant corrélés à un pronostic plus défavorable, justifiant ainsi la nécessité d'un diagnostic plus précoce des petits CHC.

Ils se présentent sous la forme de tumeurs expansives, de forme nodulaire, entourées d'une capsule périphérique. L'architecture histologique en mosaïque est

caractéristique, définie par la présence de multiples nodules intra-tumoraux, séparés par des septas fibreux et la présence de plages de remaniements hémorragiques, de nécrose voire de graisse (à un moindre degré que les CHC précoces). Les contingents nodulaires au sein d'une même tumeur peuvent présenter différents grades de différenciation, types d'architecture et types cellulaires. Approximativement 5% des cas de CHC de grande taille présentent un caractère infiltrant (15).

E. CHC multifocal

Dans approximativement 20% des cas, le CHC est dit multifocal, par la coexistence d'un ou de plusieurs nodules distincts de la tumeur principale. Ce caractère multifocal, semblerait être associé à une tumeur de grade élevé et présentant un faible degré de différenciation (24). La multifocalité pourrait être expliquée par deux théories : soit par le développement synchrone de plusieurs tumeurs indépendamment les unes des autres (hépatocarcinogénèse multicentrique) soit par le développement de métastases intra-hépatiques à partir d'une tumeur principale. Dans le premier cas, les lésions diffèrent les unes des autres en terme de grade histologique ou de degré de différenciation. Dans le deuxième cas, toutes les lésions correspondent à des lésions de CHC avancé avec un grade histologique élevé. Une telle distinction est importante, un CHC multifocal en raison de métastases intra-hépatiques étant de pronostic moins favorable qu'un CHC dit multicentrique, avec notamment, un temps de survie sans récurrence significativement plus long dans ce dernier groupe (25).

2. ALTÉRATIONS CLÉS DURANT L'HÉPATOCARCINOGENÈSE

Un certain nombre d'altérations physiopathologiques accompagnent l'hépatocarcinogénèse. L'ensemble de ces mécanismes, ainsi que leurs implications en imagerie sont résumés dans la **Figure 3** et le **Tableau 1**.

A. Angiogenèse et drainage veineux

Les modifications de la vascularisation au cours de l'hépatocarcinogénèse associent : la formation et le développement de néo-vaisseaux ou néoangiogenèse, une diminution des espaces portes ainsi qu'une modification du drainage veineux.

Sur le plan histologique, la néoangiogenèse est caractérisée par l'apparition d'artères dites « isolées », non accompagnées de veines ou de canaux biliaires et par la capillarisation des sinusoides, qui ressemblent progressivement aux capillaires systémiques par modification de leur endothélium. Ces artères anormales sont absentes des nodules cirrhotiques et retrouvées, dans de rares cas, au sein des nodules dysplasiques de bas grade. Leur nombre et taille augmentent progressivement au sein des nodules dysplasiques de haut grade puis des CHC. La capillarisation des sinusoides est secondaire à des altérations de leur endothélium, incluant une perte de la fenestration et l'apparition d'une membrane basale. Au même titre que l'apparition et la densification des artères isolées, la capillarisation des sinusoides s'accroît progressivement au cours de l'hépatocarcinogénèse.

Parallèlement, les espaces portes, contenant les veines portes et les artères hépatiques, diminuent progressivement jusqu'à disparaître. La diminution progressive des espaces portes entraîne une diminution de l'apport artériel et veineux portal au nodule, tandis que la néo-vascularisation tumorale artérielle se densifie. La balance est telle que, on observe :

- au cours des phases précoces de l'hépatocarcinogénèse, une nette diminution de l'apport artériel avec une relative préservation de l'apport veineux portal,
- et au cours des phases tardives de l'hépatocarcinogénèse, une diminution de l'apport veineux portal jusqu'à disparaître et une augmentation de l'apport artériel par le biais d'une néovascularisation.

Ainsi on distingue les nodules dysplasiques de bas grade qui conservent généralement un profil vasculaire similaire à celui des nodules cirrhotiques, des nodules dysplasiques de haut grade, CHC précoces et avancés, qui présentent une diminution progressive

voire une disparition de leur apport artériel et veineux portal, avec apparition concomitante d'une hypervascularisation artérielle indépendante.

Le drainage veineux au cours de l'hépatocarcinogenèse subit également un certain nombre de modifications, des veines hépatiques (nodules cirrhotiques, nodules dysplasiques et CHC précoces), vers les sinusoides (CHC avancés avec capsule fibreuse) puis les veines portales (CHC avancés sans capsule fibreuse). Cette évolution progressive du drainage veineux tumoral, des veines hépatiques vers le système veineux portal, semble expliquer au moins en partie, la capacité d'envahissement et de dissémination via le système porte, des CHC (26).

B. Capsule tumorale et septas fibreux

La présence d'une capsule et de septas fibreux constituent des caractéristiques du CHC avancé, observées dans approximativement 70% de ce type de lésion (27), alors qu'elles sont absentes des nodules cirrhotiques, nodules dysplasiques et CHC précoces. La capsule fibreuse, en périphérie de la tumeur, est constituée de deux couches : une couche interne fibreuse et une couche externe fibro-vasculaire contenant en plus du tissu fibreux des veinules portes, des canaux biliaires et des sinusoides (27,28). Ces sinusoides et veinules portales assurent le drainage veineux de la tumeur vers le parenchyme hépatique adjacent au travers de la capsule. Les septas fibreux constituent des bandes intra-tumorales de tissu fibreux, séparant soit des contingents tumoraux de grade de différenciation différent au sein d'une même tumeur, soit des plages de nécrose de tissu tumoral viable.

La présence d'une capsule périphérique continuerait limiterait l'extension et la dissémination tumorale, constituant ainsi un facteur de bon pronostic. En effet, la présence d'une capsule périphérique «intacte» ou continue est associée à une diminution significative du taux de récurrence, après résection ou après thérapie ablative percutanée, comparativement à son absence ou son caractère discontinu (29).

C. Contenu tumoral

a. Contenu en graisse

Au cours des premières phases de l'hépatocarcinogenèse, les hépatocytes accumulent progressivement de la graisse; les nodules cirrhotiques, dysplasiques et les CHC précoces devenant plus stéatosique que le parenchyme hépatique sain environnant. Cette charge intra-tumorale en graisse est maximale pour le CHC précoce n'excédant pas

1,5 cm - 40% des CHC précoces contenant de la graisse - et décroît progressivement avec l'augmentation de taille de la tumeur et le grade tumoral (19). Sa répartition est variable au sein de la tumeur, décrite comme focale ou diffuse. Ainsi, la présence de graisse est inhabituelle au sein de tumeurs de taille > 3 cm ou au sein de CHC avancés.

Les mécanismes d'accumulation intra-hépatocytaire de graisse, au début de l'hépatocarcinogénèse, sont encore mal compris. Pour certains, elle serait liée à des phénomènes ischémiques et/ou hypoxiques du fait d'une compensation insuffisante en apport, au cours des modifications vasculaires. En effet, la suppléance artérielle seule du fait de la néoangiogenèse tumorale, à un stade précoce, serait insuffisante comparativement aux apports artériel et veineux portal physiologiques (23). La densification de néo-vaisseaux accompagnant la progression tumorale va progressivement lever ces conditions d'hypoxie cellulaire, faisant ainsi régresser l'accumulation intra-hépatocytaire de graisse.

Une variante de CHC dite stéato-hépatitique, a été plus récemment décrite, se distinguant du CHC dit conventionnel par la présence de caractéristiques histologiques communes à la stéato-hépatite non tumorale. Ce sous-type surviendrait plus fréquemment dans un contexte de stéato-hépatite, de syndrome métabolique et correspondrait en majorité à un CHC peu différencié (30).

b. Contenu en fer

En l'absence d'hémochromatose ou d'hémosidérose systémique, les patients présentant une cirrhose hépatique peuvent accumuler localement du fer au sein de nodules cirrhotiques ou dysplasiques, communément appelés nodules sidérotiques (31). Le CHC et la majorité des nodules dysplasiques de haut grade sont dépourvus de fer, son absence au sein d'un nodule apparaissant comme un critère de malignité.

Son accumulation semblerait refléter la multiplication de clones hépatocytaires avides de fer, au sein des nodules. Au cours du processus de dédifférenciation accompagnant l'hépatocarcinogénèse, ces hépatocytes deviennent progressivement « résistant » à l'accumulation de fer. Cette « résistance » hépatocytaire serait attribuée soit à une utilisation plus importante du fer par les cellules tumorales, soit à une dilution de ces clones hépatocytaires avides de fer, au sein d'une prolifération importante d'hépatocytes tumoraux.

A l'inverse, au sein d'un foie cirrhotique siège d'une surcharge ferrique, la présence d'un nodule dépourvu de fer est fortement évocatrice de nodule dysplasique ou de CHC.

D. Transporteurs protéiques : OATP (Organic anionic transporting polypeptides) et MRP (Multidrug resistance-associated proteins)

a. Transporteurs OATP

Les récepteurs OATP sont une famille de protéines exprimées le long de la membrane sinusoidale des hépatocytes et impliquées dans le transport des sels biliaires. Parmi ces récepteurs, le sous-type de récepteurs OATP8 (ou OATP1B3) est impliqué, lui, dans la captation hépatocytaire de deux agents de contraste dits hépato-spécifiques, qui seront traités ultérieurement. L'expression de ces transporteurs membranaires diminue au cours de l'hépatocarcinogénèse et ce, avant les modifications vasculaires l'accompagnant (32). En effet, le niveau d'expression de ces récepteurs est élevé dans les nodules cirrhotiques et dysplasiques de bas grade alors qu'il est faible dans les nodules dysplasiques de haut grade, CHC précoces et avancés (33,34). En outre, le degré d'expression des récepteurs OATP 8 est inversement corrélé au grade tumoral du CHC. De façon paradoxale, une surexpression de ces récepteurs a été constatée dans approximativement 10% des cas de CHC moyennement et bien différenciés.

b. Transporteurs MRP

Les protéines MRP sont une famille de transporteurs exprimés à la surface des hépatocytes, dans des conditions physiologiques, et jouant un rôle important dans la formation de la bile et dans l'excrétion biliaire de substances toxiques. La présence d'une cirrhose hépatique entraîne une surexpression de ces transporteurs membranaires, afin de faciliter l'élimination d'un certain nombre de substances exogènes. Les produits de contraste hépato-spécifiques sont excrétés par les hépatocytes dans la bile par le biais de ces transporteurs et principalement par le sous-type MRP2, tandis que le sous-type MRP3, permet leur excrétion dans les sinusoides.

Il est important de noter que l'expression des MRP2 ne semble pas modifiée au cours de l'hépatocarcinogénèse, tandis que le niveau d'expression des MRP3 diminue progressivement, parallèlement à celui des transporteurs OATP8 (34).

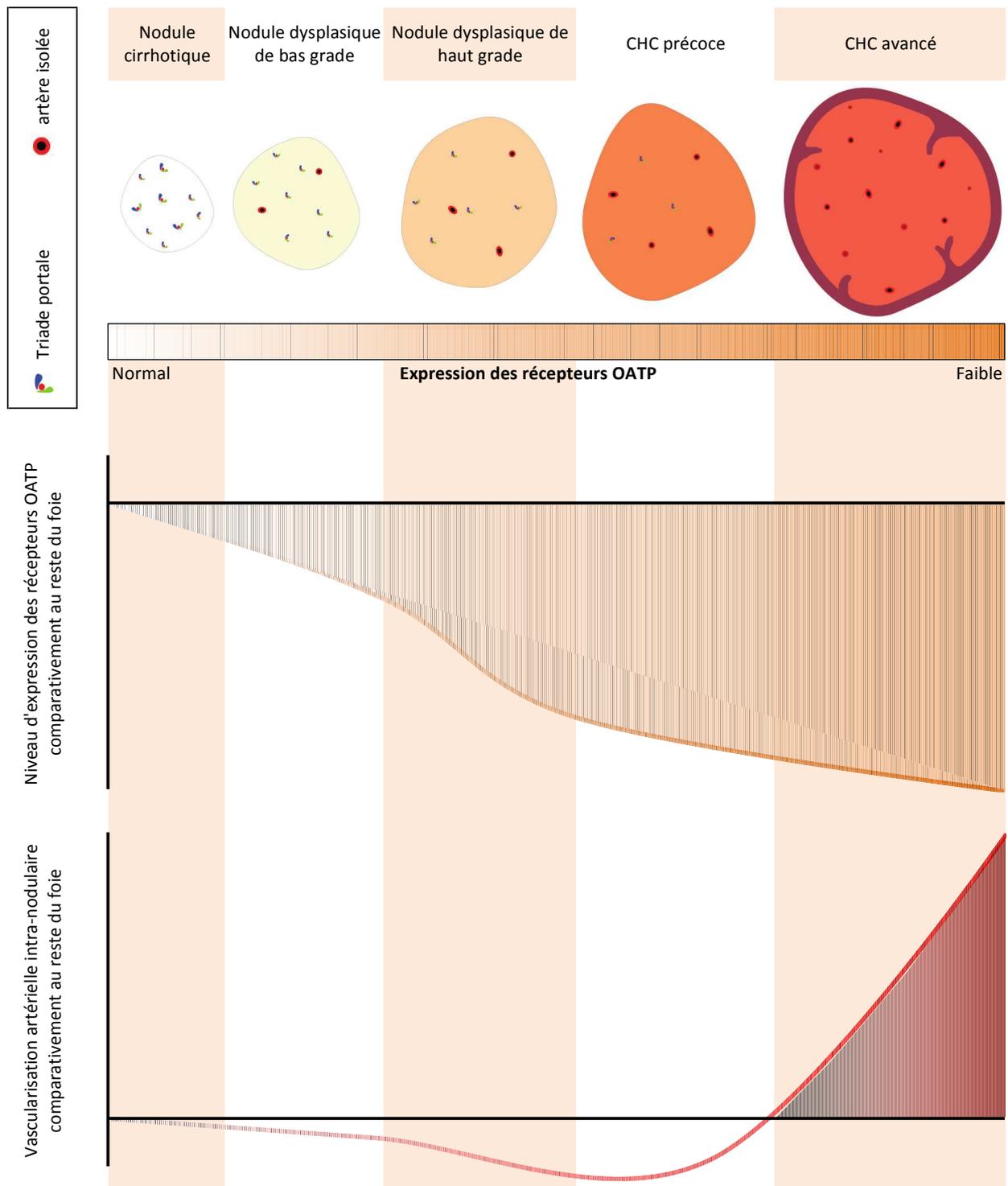


Figure 3. Altérations physiopathologiques au cours de l'hépatocarcinogénèse (adapté de Choi et al., Radiology 2014)

- (1) Apparition et densification du nombre d'artères anormales dites « isolées » au sein des nodules contribuant à une néo-vascularisation indépendante du nodule
- (2) Diminution jusqu'à disparition des espaces portes contenant veine porte, artère hépatique et canal biliaire ou « triade portale » aboutissant à une diminution de l'apport veineux portal et artériel hépatique physiologiques
- (3) Diminution progressive de l'expression hépatocytaire des récepteurs OATP

Tableau 1. Altérations clés durant l'hépatocarcinogénèse et leurs implications en imagerie

(adapté de Choi et al., Radiology 2014)

Altérations clés	Description	Implications/Aspects en imagerie (Scanner et IRM)
Angiogenèse	Augmentation progressive du nombre d'artères isolées, non appariées	<i>Les nodules dysplasiques de bas grade</i> présentent habituellement une vascularisation artérielle et une vascularisation veineuse portale semblables à celles des <i>nodules cirrhotiques</i> . Le rehaussement est parallèle et similaire sur les différentes phases après injection au reste du parenchyme hépatique. <i>Les nodules dysplasiques de haut grade et les CHC précoces</i> présentent une diminution des flux artériel hépatique et veineux portal. Ces nodules apparaissent habituellement hypodenses ou en hyposignal relatif comparativement au reste du parenchyme sur les différentes phases après injection. <i>Les CHC modérément différenciés, avancés</i> présentent une augmentation importante de leur vascularisation artérielle avec une vascularisation veineuse portale réduite voire absente. Ces nodules sont typiquement hypervasculaires au temps artériel et sont le siège d'un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif.
Réduction des espaces portes	Diminution progressive du nombre des espaces portes (contenant les vaisseaux portes et les artères hépatiques non tumorales)	Implications identiques à celles de l'angiogenèse
Drainage veineux	Evolution du drainage veineux portal des veines hépatiques (nodules cirrhotiques, nodules dysplasiques et CHC précoces) vers les sinusoides (<i>CHC avancés avec capsule fibreuse</i>) puis vers le système veineux portal (<i>CHC avancés sans capsule fibreuse</i>)	<i>Les CHC avancés hypervasculaires</i> peuvent être associés à une couronne de rehaussement péri-lésionnelle ou "corona enhancement" à la phase artérielle tardive ou veineuse portale précoce. Ce phénomène est attribué au passage de produit de contraste de la tumeur vers les sinusoides et les veinules portales périphériques de drainage. <i>Les CHC précoces</i> , ne présentent pas de couronne de rehaussement péri-lésionnelle. <i>Les CHC avancés</i> tendent à envahir les sinusoides et les veinules portales de drainage, expliquant l'apparition de métastases intra-hépatiques. Ces métastases se présentent fréquemment sous forme de nodules satellites au sein du parenchyme dont le drainage veineux dépend de la tumeur primitive.

Altérations clés	Description	Implications/Aspects en imagerie (Scanner et IRM)
Capsule tumorale et septas fibreux	Les CHC avancés présentent fréquemment une capsule ainsi que des septas fibreux. Ces éléments ne sont pas observés pour les nodules cirrhotiques, nodules dysplasiques ou encore CHC précoces.	La détection en imagerie d'une capsule est hautement suggestive de <i>CHC avancé</i> .
Contenu en graisse	La graisse peut s'accumuler au sein des hépatocytes durant les phases précoces de l'hépatocarcinogénèse (nodules dysplasiques et CHC précoces). Une régression du contenu en graisse est habituellement observée avec la progression tumorale.	Chez un patient présentant une cirrhose hépatique ou des facteurs de risque de CHC, un nodule contenant de la graisse est susceptible d'être un <i>nodule dysplasique</i> ou un <i>CHC précoce</i> . Toutefois, certains <i>CHC avancés</i> peuvent en contenir.
Contenu en fer	Le fer peut s'accumuler au sein des hépatocytes durant les phases précoces de l'hépatocarcinogénèse. Une régression du contenu en fer est habituellement observée avec la progression tumorale.	Chez un patient présentant une cirrhose hépatique ou des facteurs de risque de CHC, un nodule sidérotique est susceptible d'être un <i>nodule dysplasique</i> , mais pas un <i>CHC</i> . Le développement d'un nodule ne contenant pas de fer au sein d'un nodule sidérotique est suggestif du développement d'un <i>CHC</i> .
Transporteurs OATP	L'expression des transporteurs OATP diminue au cours de l'hépatocarcinogénèse: son degré d'expression est élevé pour les <i>nodules cirrhotiques</i> ainsi que les <i>nodules dysplasiques de bas grade</i> , alors qu'il est faible dans certains <i>nodules dysplasiques de haut grade</i> , pour les <i>CHC précoces et avancés</i> .	Chez un patient présentant une cirrhose hépatique ou des facteurs de risques de CHC, un nodule solide apparaissant hypointense ou en hyposignal à la phase hépatobiliaire sur les séquences en pondération T1 après injection d'un agent de contraste hépatospécifique, est susceptible d'être un <i>nodule dysplasique de haut grade</i> ou un <i>CHC</i> . Le diagnostic différentiel inclut des <i>nodules dysplasiques de bas grade</i> riche en fer et des <i>cholangiocarcinomes intrahépatiques</i> de petite taille. Erreur diagnostique: les <i>hémangiomes</i> et la <i>fibrose nodulaire focale ou confluente</i> apparaissent typiquement en hyposignal à la phase hépatobiliaire et peuvent être pris par erreur pour des <i>CHC</i> .

IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Parmi les différentes options possibles dans le traitement du CHC on distingue d'une part, les traitements dits curatifs regroupant la résection chirurgicale, les thérapies ablatives percutanées telles que la radiofréquence, les micro-ondes ou la cryothérapie, et la transplantation hépatique, et d'autre part, les traitements dits palliatifs avec la chimio-embolisation artérielle, la radio-embolisation et la chimiothérapie systémique par sorafénib.

La prise en charge thérapeutique du CHC repose actuellement sur l'algorithme proposé par le BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (**Figure 4**). Cette classification divise en trois grandes catégories les patients atteints de CHC, en fonction des facteurs pronostiques (stade tumoral, état de la fonction hépatocellulaire selon le score de Child Pugh et état général du patient) et oriente vers la thérapie la plus adaptée, avec schématiquement :

- les stades très précoces (0) et précoces (A) de la maladie pour lesquels un traitement curatif peut être envisagé, avec un effet bénéfique sur la survie globale démontré pour la résection chirurgicale, les traitements percutanés et la transplantation hépatique. Ils concernent des patients en bon état général, présentant une cirrhose Child-Pugh A, avec soit une tumeur unique < 2 cm (stade très précoce 0), soit une tumeur unique < 5 cm ou 3 nodules ou moins de taille < 3cm (stade précoce A). La survie globale à 5 ans est évaluée entre 70 et 80% pour la résection ou la transplantation hépatique, 70% pour les thérapies ablatives percutanées dans le sous-groupe 0, et entre 50 et 70%, quelque soit le type de traitement, dans le sous-groupe A.
- les stades intermédiaire (B) et avancé (C) pour lesquels un traitement curatif ne peut être envisagé, relevant des thérapies palliatives. Le stade dit intermédiaire (stade B) correspond à une atteinte hépatique multifocale sans extension extra-hépatique, ni envahissement vasculaire chez un patient présentant une fonction hépatique préservée (Score de Child-Pugh A ou B) et en bon état général. La médiane de survie spontanée dans ce sous-groupe a été évaluée à 16 mois. Les traitements locorégionaux, tels que la chimio-embolisation artérielle, constituent le traitement de première intention. Elle permettrait un allongement moyen de la survie médiane de 19 à 20 mois pouvant atteindre jusqu'à 36 à 45 mois pour les

meilleurs répondeurs. Le stade dit avancé (stade C) correspond à une ou des tumeurs présentant une extension extra-hépatique (ganglionnaire ou métastatique), un envahissement vasculaire macroscopique, ou survenant chez un patient avec altération de l'état général. La survie de ces patients est variable, dépendant de la fonction hépatique sous-jacente, évaluée entre 6 et 8 mois. Ces patients relèvent en théorie d'un traitement dit systémique ou d'un traitement locorégional par radio-embolisation.

- le stade terminal D de la maladie, caractérisé par une altération profonde de la fonction hépatique (Score de Child-Pugh C) et de l'état général avec une médiane de survie de 3 à 4 mois, relevant des seules thérapies symptomatiques (35).

On constate ainsi par le biais de cette classification à la fois pronostique et thérapeutique, la nécessité d'un diagnostic du CHC le plus précoce possible, le rendant accessible à une thérapie curative et améliorant significativement la survie globale de ces patients. En effet, seuls des patients en bon état général, avec une fonction hépatocellulaire préservée et présentant une tumeur unique de taille inférieure à 5 cm ou moins de trois tumeurs, de taille inférieure à 3 cm, seront éligibles à de tels traitements.

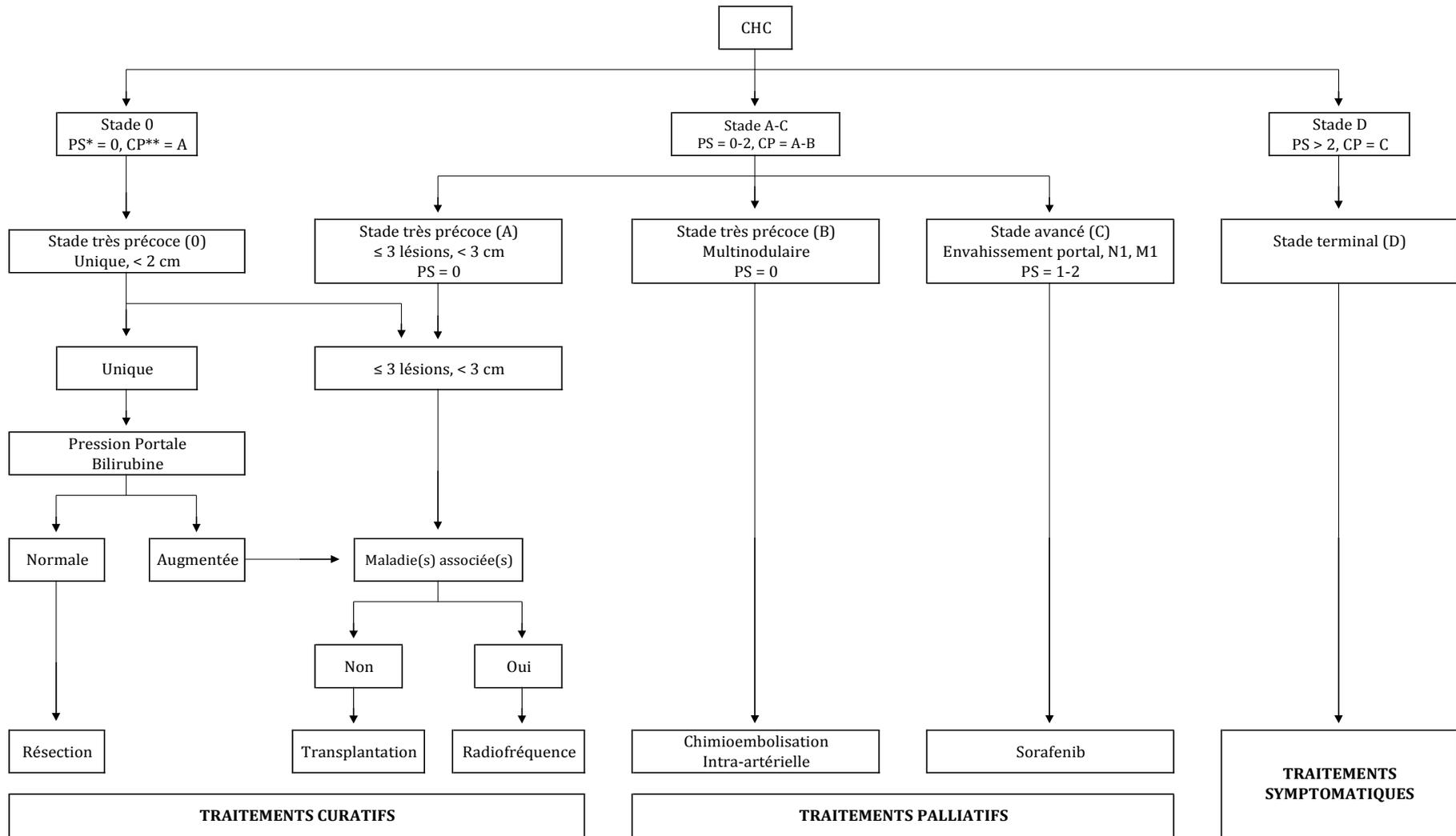


Figure 4. Classification pronostique et thérapeutique de la BCLC

* PS : Performans Status

** CP : Score de Child Pugh

V. DÉPISTAGE DU CHC

1. METHODE DU DEPISTAGE

Ce dépistage s'adresse aux patients présentant un risque élevé de développer un CHC, à savoir :

- les patients cirrhotiques,
- les patients non cirrhotiques porteurs d'une hépatite virale B active ou avec un antécédent familial de CHC, ou d'une hépatite virale C au stade de fibrose hépatique avancée (2).

Ce dépistage repose sur la réalisation d'une échographie hépatique tous les 6 mois, avec des performances diagnostiques acceptables: une sensibilité évaluée entre 58% et 89% selon les études et une spécificité proche de 90% (36,37).

La sémiologie échographique est variable. Toutefois, en pratique, tout nodule hépatique apparu chez un patient à risque de CHC doit être considéré comme tel jusqu'à preuve du contraire et exploré en conséquence.

Ce dépistage échographique semestriel permettrait une diminution de la mortalité d'environ 37% (38). Un intervalle de 6 mois espaçant deux examens échographiques, apparaît être un choix raisonnable étant donné les connaissances actuellement disponibles concernant le temps de doublement du volume du CHC. En effet, une étude ayant comparé un intervalle de 3 mois et 6 mois entre deux échographies de surveillance n'a montré aucun bénéfice à raccourcir cet intervalle de temps. Seule la détection de lésions focales hépatiques de plus petite taille différait de façon significative entre les deux groupes (39). De plus, des études coût-efficacité sur la fréquence de ce dépistage ont montré qu'une surveillance semestrielle améliorerait l'espérance de vie, et ce pour un coût admis comme raisonnable.

2. PERSPECTIVES POUR LE DEPISTAGE

L'échographie dans la surveillance des patients à risque présente toutefois un certain nombre de limites. Il s'agit tout d'abord d'un examen opérateur-dépendant, nécessitant un certain degré d'expérience dans sa réalisation. L'examen, pour des raisons liées à la fois au patient et à l'hépatopathie sous-jacente peut être suboptimal, avec une exploration du foie pouvant s'avérer incomplète. Ceci est particulièrement vrai pour les patients présentant un certain morphotype (obésité ou morphotype peu échogène) ou une stéatose hépatique marquée. Il est important de noter que l'échostructure du foie en cas d'hépatopathie chronique est souvent hétérogène, gênant la détection voire la caractérisation de certains nodules. Enfin, sa sensibilité reste faible, avec un nombre non négligeable de lésions focales qui ne sont pas détectées.

Une alternative au dépistage échographique a été proposée par diverses équipes américaines, ayant recours à l'IRM avec des protocoles d'acquisition réduits. En effet, l'étude de Marks et al. a montré que l'association d'une séquence pondérée en T2 spin-écho à une séquence pondérée T1 après injection d'un produit de contraste hépatospécifique à la phase hépatobiliaire, présentait une sensibilité évaluée entre 80 et 85%, une spécificité entre 91 et 95% et une valeur prédictive négative supérieure à 96% (40). De la même façon (41), Besa et al. ont montré que l'association d'une séquence de diffusion et d'une séquence pondérée T1 après injection d'un produit de contraste hépatospécifique présentait une valeur prédictive négative et une sensibilité équivalentes aux critères AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), pour la détection de CHC de taille supérieure à 1 cm. Ces études suggèrent ainsi la réalisation d'une IRM avec un protocole d'acquisition rapide en alternative à l'échographie dans la détection du CHC. Néanmoins, la comparaison de l'IRM utilisant de tels protocoles à l'échographie qui constitue la technique d'imagerie classique de surveillance n'a pas été réalisée.

Ainsi, l'imagerie semble jouer un rôle clé dans la prise en charge diagnostique puis thérapeutique du CHC, une détection la plus précoce possible permettant au patient de bénéficier de traitements curatifs.

PARTIE 2 : DIAGNOSTIC DU CHC

Comme beaucoup d'autres cancers, le carcinome hépatocellulaire, peut revêtir différents aspects en imagerie, dépendant du stade auquel il est découvert, de ses caractéristiques propres et du terrain sur lequel il survient. Aucun critère radiologique n'étant spécifique du CHC, son diagnostic reste basé sur une combinaison de plusieurs de ces critères.

On distingue actuellement deux circonstances principales de découverte d'un CHC. La première concerne la découverte, fortuite ou non, d'un nodule chez un patient sans hépatopathie chronique préexistante connue. Dans ce premier cas, le CHC est souvent diagnostiqué à un stade avancé, présentant à la fois un volume tumoral important et des caractéristiques à l'imagerie suffisantes pour évoquer fortement le diagnostic. Toutefois, le diagnostic ne repose pas sur l'imagerie seule et une biopsie est habituellement réalisée afin de le confirmer.

La deuxième concerne l'apparition chez un patient d'un nodule au cours de la surveillance d'une hépatopathie chronique connue et diagnostiquée (cirrhose ou fibrose hépatique avancée). C'est ce contexte qui nous occupe dans le cadre de ce travail. Dans ce cas une ou plusieurs lésions sont identifiées et leur caractérisation est généralement moins aisée du fait d'une plus petite taille et d'un certain nombre d'atypies. Le rôle de l'imagerie dans cette situation est alors déterminant, afin de différencier un CHC des multiples autres lésions ou pseudo-lésions bénignes (nodule de régénération, nodules dysplasiques de bas et haut grade, hémangiome, fibrose focale ou confluente, troubles perfusionnels) ou malignes (cholangiocarcinome intra-hépatique ou métastases hépatiques) pouvant accompagner une cirrhose hépatique.

En oncologie, le diagnostic de malignité nécessite systématiquement une preuve histologique. Toutefois, dans ce contexte bien défini d'une population à haut risque, le CHC est une exception car un diagnostic dit « non invasif » peut être établi au moyen de l'imagerie si la présence de critères stricts peut être affirmée (3,4,42). En effet, les critères d'imagerie doivent avoir une spécificité pour le diagnostic de CHC proche de 100% afin de ne pas sur-traiter des lésions. Dans tous les cas où ces critères sont absents, une biopsie est indiquée (2-4,43).

Si le CHC peut être exploré en pratique par diverses techniques d'imagerie, parmi lesquelles l'échographie-doppler hépatique, l'échographie de contraste, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), seules les

deux dernières techniques peuvent être utilisées pour poser un diagnostic de manière non-invasive. Les critères diagnostiques du CHC à l'imagerie sont l'association d'un rehaussement tumoral précoce, signe du caractère hypervasculaire de la tumeur, suivi d'un lavage progressif du produit de contraste aux temps veineux et/ou tardif (5,44-47). La visualisation et l'interprétation de ces signes à l'imagerie, requièrent une bonne connaissance à la fois des protocoles techniques d'acquisition et des performances diagnostiques de ces différentes modalités d'imagerie, seules ou combinées. Aux côtés de ces caractéristiques principales de rehaussement, qui ont fait la preuve de leur spécificité pour le diagnostic de CHC, un certain nombre de signes annexes, dits « ancillaires », ont récemment été décrits. Bien qu'aucun de ces signes, pris isolément, ne soit spécifique du diagnostic de CHC, leur présence permettrait d'augmenter la probabilité diagnostique d'une telle tumeur.

Seront ainsi successivement traités dans ce chapitre les éléments du diagnostic « non invasif » puis invasif de CHC. Dans un premier temps, il conviendra de rappeler les modalités techniques d'acquisition des images, afin d'obtenir un examen de qualité et optimisé pour répondre à la question posée. Dans un deuxième temps, seront abordés successivement les aspects en imagerie (TDM et IRM): des nodules précurseurs (nodules cirrhotiques et nodules dysplasiques), des lésions ou pseudo-lésions bénignes associées à la cirrhose puis du CHC. Dans un troisième temps, seront détaillées les performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie, s'appuyant sur les données tirées de la littérature. Enfin, dans un souci d'exhaustivité, il conviendra de rappeler les éléments du diagnostic invasif de CHC reposant sur la biopsie percutanée radioguidée, voire la chirurgie d'exérèse.

I. DIAGNOSTIC « NON INVASIF »

La notion de critères « non invasifs » pour le diagnostic de CHC a été introduite pour la première fois en 2001 à Barcelone par un panel d'experts appartenant au groupe européen EASL (European Association for the Study of the Liver). Ces critères dits « non invasifs » reposaient initialement sur la combinaison de données à la fois biologique, - le dosage sanguin de l'alpha-foetoprotéine - et radiologique - le rehaussement de la lésion au temps artériel.

Ils permettaient ainsi, pour les nodules de plus de 2 cm découverts sur foie de cirrhose, de porter le diagnostic de CHC :

- soit en présence de deux examens d'imagerie (parmi l'échographie de contraste, la TDM, l'IRM ou l'artériographie) concordants et positifs pour ce critère,
- soit en présence d'un seul examen d'imagerie positif, combiné à un dosage sanguin de l'alpha-foetoprotéine > 400 ng/mL.

Une biopsie était alors requise pour tous les nodules ne répondant pas à ces critères.

En 2005, le groupe d'experts européen EASL en partenariat avec l'AASLD adoptèrent une nouvelle définition radiologique du CHC reposant sur l'association: d'un rehaussement de la lésion au temps artériel suivi d'un lavage ou « wash out », aux temps veineux portal et/ou tardif. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine fut ainsi abandonné au profit des critères essentiellement radiologiques.

Le diagnostic de CHC était alors établi :

- soit par une technique d'imagerie (parmi l'échographie de contraste, la TDM et l'IRM) positive, pour un nodule > 2 cm,
- soit par deux techniques d'imageries positives et concordantes, pour les nodules de taille comprise entre 1 et 2 cm. **(Figure 5).**

Une actualisation de ces recommandations par l'AASLD, en 2011, proposera une seule technique d'imagerie positive (parmi la TDM et l'IRM) pour les nodules compris entre 1 et 2 cm **(Figure 6).**

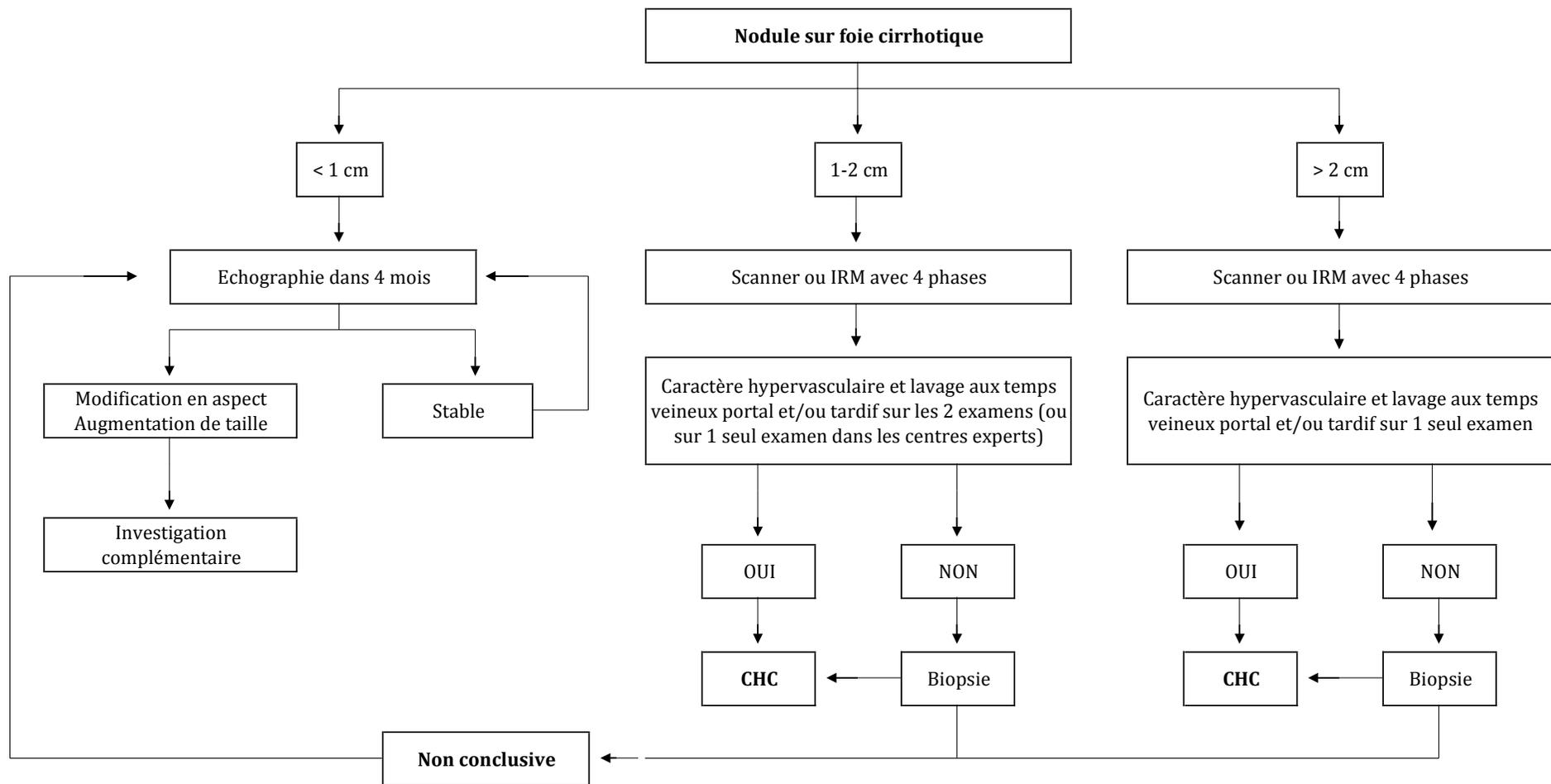


Figure 5. Recommandations EASL devant la découverte d'un nodule en échographie (adapté de EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines, Journal of hepatology 2012)

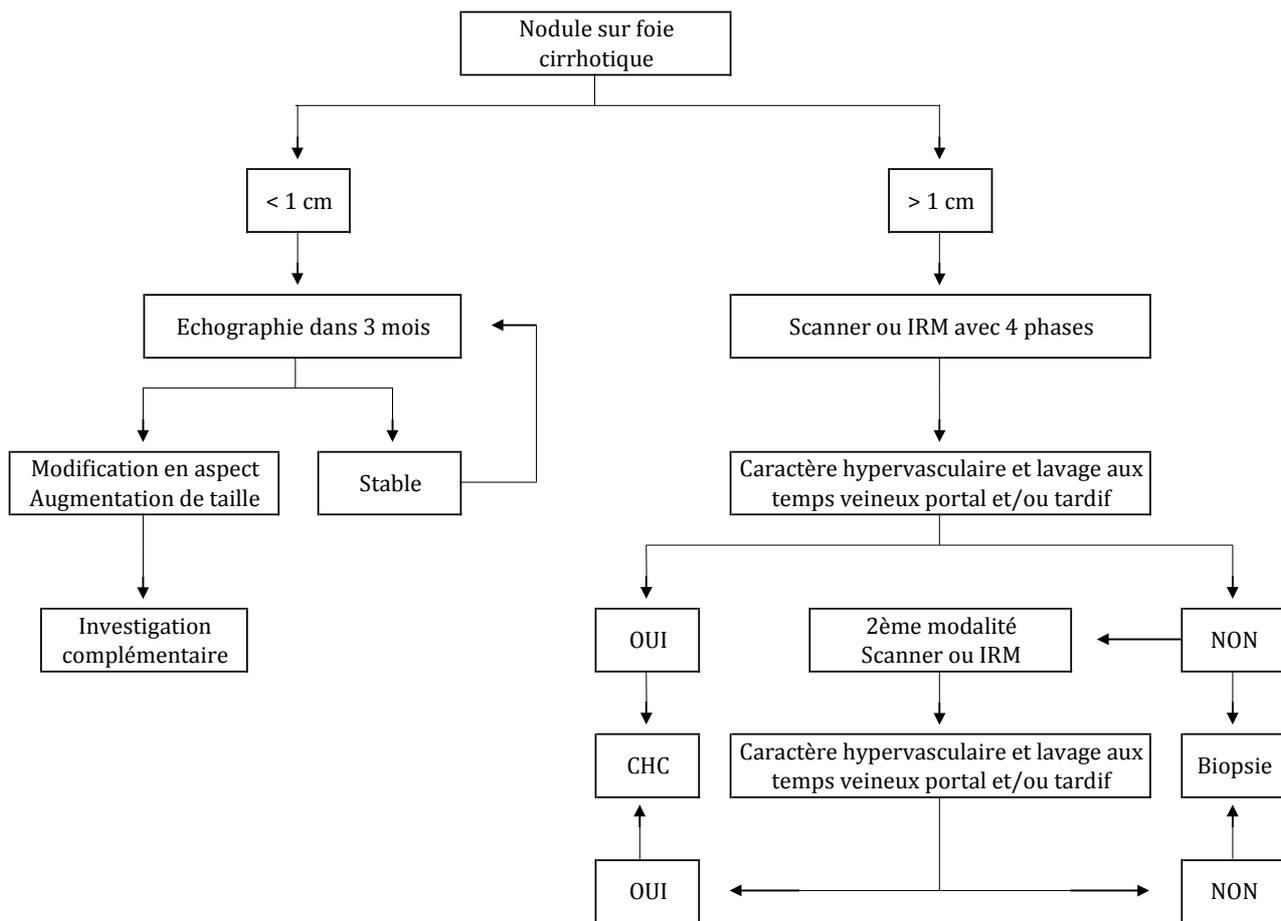


Figure 6. Recommandations de l'AASLD devant la découverte d'un nodule en échographie (adapté de Bruix et al., Hepatology 2011)

1. CONSIDERATIONS TECHNIQUES

Force est de constater que les critères en imagerie pour le diagnostic de CHC sont principalement basés sur les caractéristiques de rehaussement de la tumeur, l'optimisation de l'acquisition dans le temps apparaissant ainsi comme déterminante. L'IRM et la TDM permettent une étude dynamique du rehaussement lésionnel, à différents temps d'acquisition (acquisition multiphasique), définis a priori. Le rehaussement de la tumeur dépendra à la fois de la cinétique de l'agent de contraste et du protocole d'injection. Les produits de contraste peuvent être divisés en quatre groupes, en fonction de leur comportement vasculaire et extravasculaire: les agents de contraste extracellulaires, les agents de contraste IRM hépatobiliaires ou hépatosécifiques, les agents de contraste échographiques purement intravasculaires et les agents de contraste échographiques intravasculaires avec « Küpffer phase » (phagocytose du produit de contraste par les cellules de Küpffer). Seuls les deux premiers groupes de produits de contraste seront détaillés.

A. Agents de contraste extracellulaires

L'ensemble des agents de contraste extracellulaires, regroupant les produits de contraste iodés utilisés en TDM et la majorité des produits de contraste à base de chélates de Gadolinium utilisés en IRM présentent une cinétique similaire.

Après injection intraveineuse, ce type de produit de contraste est caractérisé par une phase dite « vasculaire » définissant la phase de mélange des molécules de l'agent avec le sang artériel et/ou veineux au sein du vaisseau. Progressivement les molécules diffusent du compartiment intravasculaire vers le compartiment extravasculaire, purement extracellulaire, sans pénétrer au sein des hépatocytes. Cette cinétique est analysée par le biais d'acquisitions dites multiphasiques, obtenues avant, pendant et après l'administration du produit de contraste.

La plupart des équipes utilisent trois phases de rehaussement: la phase artérielle, la phase veineuse portale et la phase veineuse tardive, chaque phase étant acquise à un temps donné après injection de l'agent de contraste. La première phase, caractérise le pic de rehaussement artériel de la tumeur. La phase veineuse portale correspond à la phase de rehaussement optimale du parenchyme hépatique. Chacune des modifications du signal de la lésion au cours des différentes phases de l'acquisition après injection est comparée de façon qualitative au signal de la lésion sur l'acquisition obtenue avant

injection. L'expression anglo-saxonne « wash-in » caractérise une lésion se rehaussant au temps artériel, tandis que l'expression « wash-out appearance » ou « wash-out » caractérise une lésion dont le rehaussement aux temps veineux portal et/ou tardif est inférieur au reste du parenchyme hépatique.

Il est important de noter que certaines lésions peuvent présenter un hypersignal en pondération T1 (sur la séquence avant injection de produit de contraste), rendant difficile l'interprétation du rehaussement de la lésion aux différentes phases après injection. Il est ainsi recommandé de réaliser des séquences dites « soustraites » (soustraction du signal obtenu sur la séquence pondérée T1 avant injection, au signal obtenu sur les acquisitions après injection, quelque soit la phase : artérielle, veineuse portale ou tardive) permettant ainsi d'évaluer le réel gain de signal obtenu par l'administration du produit de contraste.

Ces différentes acquisitions nécessitent une injection intraveineuse du produit de contraste à haut débit comprise entre 3 et 5 mL/s pour le scanner et 2 mL/s pour l'IRM, suivie d'une perfusion de sérum physiologique. En scanner, une dose de 2mL/kg rapportée au poids du patient est habituellement administrée. Par ailleurs, un produit de contraste présentant une concentration élevée en iode ($\geq 350\text{mg/mL}$) est préféré, ayant prouvé sa supériorité dans la détection des lésions. A noter que les protocoles d'acquisition sont différents entre le scanner et l'IRM, principalement pour la première phase. En effet, au scanner, la première acquisition est réalisée dans un délai fixe de 30 à 35 secondes après l'injection correspondant à une phase artérielle tardive. En IRM, un volume moins important de produit de contraste est administré (0,1mmol/kg) et un système de bolus tracking est actuellement préféré et recommandé. La plupart des équipes utilisent plusieurs phases artérielles, acquises au cours d'une seule ou de plusieurs apnées. L'acquisition entre 60 et 80 secondes après l'injection permet d'obtenir la phase veineuse portale, alors que l'acquisition entre 3 et 5 minutes permet d'obtenir la phase veineuse tardive.

B. Agents de contraste IRM hépatobiliaires

Les agents de contraste à excrétion dite hépatobiliaire actuellement utilisés en IRM ont un double potentiel vasculaire et biliaire, et sont employés aussi bien pour la caractérisation tissulaire que pour l'analyse morphologique de l'arbre biliaire. Ces chélates de gadolinium présentent une phase initiale vasculaire similaire à celle présentée par les agents de contrastes extracellulaires puis sont progressivement captés

par les hépatocytes fonctionnels par l'intermédiaire des transporteurs OATP détaillés ci-dessus (33). Plus tardivement, l'excrétion du produit de contraste dans les canalicules biliaires se fait au moyen de transporteurs appartenant au groupe des MRPs, principalement MRP2. Deux agents de contraste hépatobiliaires sont utilisés en pratique courante: le gadobenate dimeglumine ou Gd-BOPTA (Multihance, Bracco Imaging) et le gadoxetate disodique encore appelé acide gadoxétique ou Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer), ce dernier étant actuellement davantage utilisé. Le gadobenate dimeglumine est administré à une dose (0,1 mmol/kg) et à un débit (2mL/s) similaires aux agents de contraste extracellulaires, tandis que l'acide gadoxétique, lui, sera injecté à la dose de 0,025 mmol/kg mais à débit conservé. La captation du produit de contraste et son excrétion au sein des voies biliaires sont explorées par des phases dites « hépatospécifiques » venant s'ajouter aux trois phases précédentes et acquises 1 à 3 heures après l'administration du gadobenate dimeglumine et approximativement 20 minutes après celle du gadoxetate disodique.

La phase hépatobiliaire est facile à reconnaître du fait d'un rehaussement intense de l'ensemble du parenchyme hépatique et de l'arbre biliaire. Les vaisseaux portes et hépatiques (artères et veines), ainsi que les lésions non hépatocytaires ou pourvues d'hépatocytes altérés apparaissent en franc hyposignal. Ainsi, la plupart des CHC apparaissent en hyposignal à la phase hépatobiliaire alors que la majorité des nodules « non CHC » associés à la cirrhose sont en iso- ou hypersignal.

2. NODULES PRECURSEURS ET LESIONS BENIGNES: ASPECT EN IMAGERIE

A. Nodule cirrhotique

Le nodule cirrhotique typique, encore appelé nodule de régénération, est défini au sein d'un foie de cirrhose, par son caractère indiscernable, du fait d'une petite taille et d'une répartition uniforme, au sein du parenchyme hépatique.

En imagerie, ces nodules peuvent être visualisés ou non. Ils sont généralement mieux appréciés sur la séquence injectée au temps veineux tardif et apparaissent: de taille infra-centimétrique, isodenses ou discrètement hyperdenses en contraste spontané (TDM), en isosignal ou discret hypersignal en pondération T1, en isosignal ou discret hyposignal en pondération T2, en isosignal sur la séquence de diffusion (IRM) comparativement au reste du parenchyme. Le rehaussement de ces nodules est

généralement similaire au reste du foie, sur les différentes phases de l'injection (**Figure 7**).

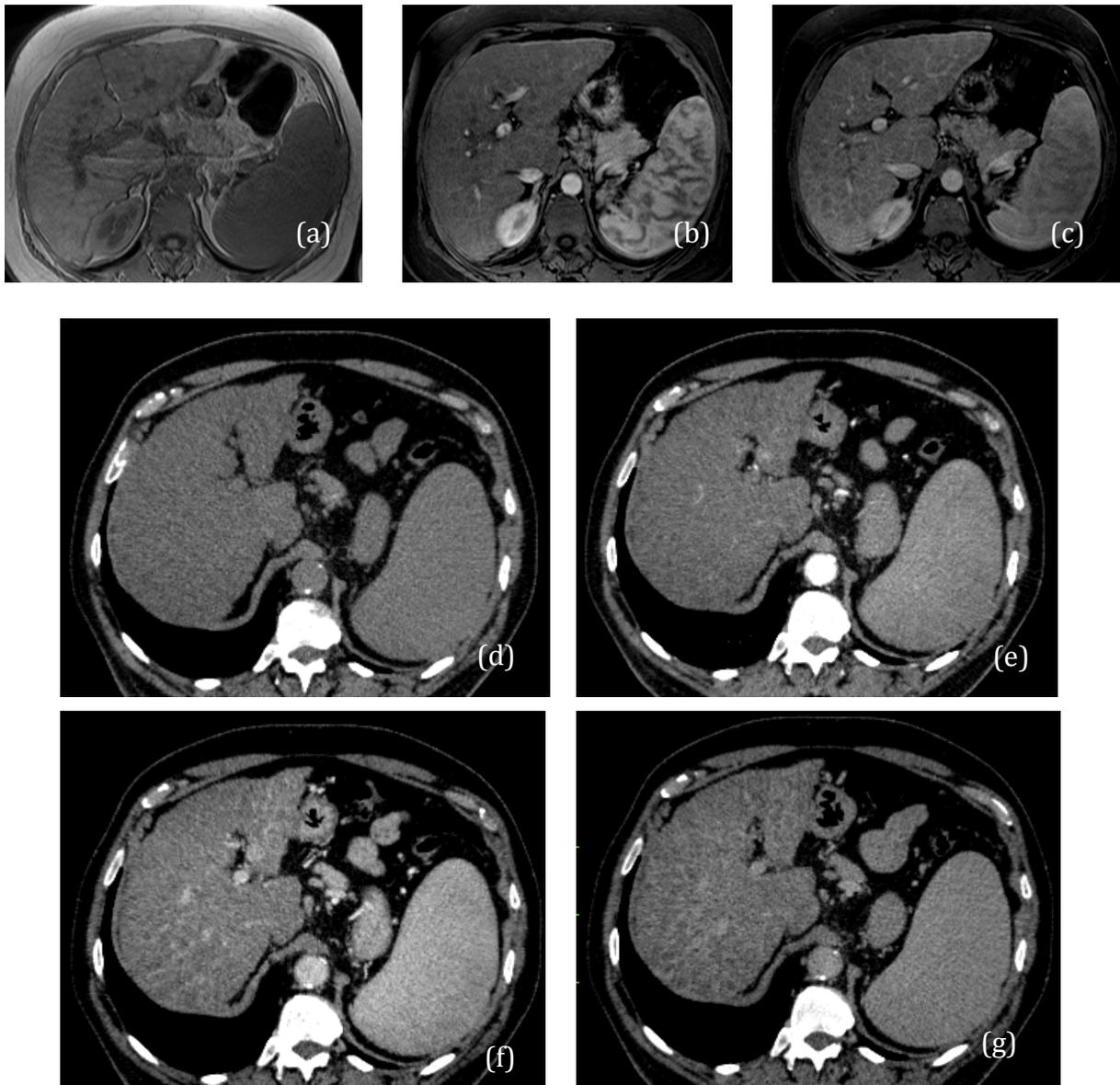


Figure 7. Nodules cirrhotiques ou nodules de régénération

IRM hépatique

(a) Sans injection, foie dysmorphique de structure multinodulaire et de contours bosselés

(b)(c) Après injection aux temps artériel et veineux portal, rehaussement hétérogène multinodulaire du parenchyme hépatique, en rapport avec des nodules de régénération ou nodules cirrhotiques

Scanner hépatique

(d) Sans injection, foie dysmorphique de contours bosselés avec atrophie du lobe hépatique gauche

(e)(f)(g) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, rehaussement hétérogène multinodulaire du parenchyme hépatique, en rapport avec de multiples nodules de régénération.

B. Lésions et pseudo-lésions bénignes

a. Kystes biliaires et péri-biliaires

Un kyste est une cavité liquidienne fermée, doublée d'un épithélium. En imagerie, ils apparaissent hypodenses en contraste spontané (TDM), en hyposignal en pondération T1, en hypersignal franc en pondération T2, sans restriction de la diffusion (IRM), non rehaussés après injection de produit de contraste.

Les kystes péri-biliaires sont associés à une cirrhose avancée. Ils correspondent à une dilatation kystique des structures glandulaires extra-murales du tissu conjonctif péri-ductal. Ils sont distribués parallèlement aux voies biliaires et ne doivent pas être confondus avec une dilatation de ces dernières (48) (**Figure 8**).

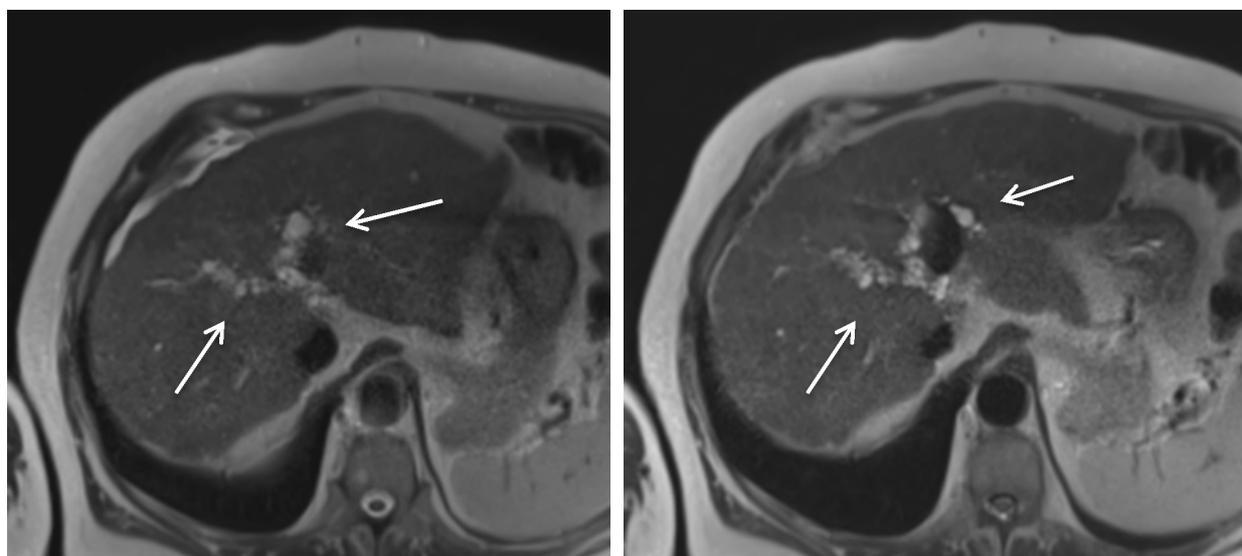


Figure 8. Kystes péri-biliaires

IRM hépatique

Séquence T2, formations microkystiques en hypersignal franc, de distribution péri-biliaire, en chapelet, en rapport avec des kystes péri-biliaires dans le cadre d'une cirrhose hépatique avancée

b. Hémangiome hépatique

L'hémangiome est une tumeur bénigne fréquente, constituée de capillaires sinusoides dilatés et bordés de cellules endothéliales. Ils sont moins fréquemment rencontrés sur foie de cirrhose. Les hémangiomes développés sur cirrhose présentent des critères typiques en imagerie (**Figure 9**) et sont aisément reconnus: rehaussement précoce (parallèle à celui de l'aorte), nodulaire, discontinu et périphérique, se remplissant progressivement de la périphérie vers le centre, des contours circonscrits, une forme ronde, ovale, ou lobulée, apparaissant hypodenses et en hyposignal en

pondération T1 en contraste spontané, en hypersignal franc en pondération T2, en hypersignal diffusion, sans baisse de l'ADC (Coefficient Apparent de Diffusion), en rapport en partie, avec un effet T2 ou « T2 shine through ». Toutefois, les hémangiomes développés sur fibrose hépatique ou cirrhose semblent de plus petite taille avec une taille moyenne de 13 mm contre 21,8 mm et un effet T2 sur la séquence de diffusion moins fréquemment observé (49) (**Figures 9 et 12**).

Certains hémangiomes peuvent présenter des critères d'atypie à l'imagerie, pouvant conduire à une interprétation et un diagnostic erronés. Parmi ces critères d'atypie, on relève : une perte du caractère circonscrit des contours, une perte de l'hypersignal franc en pondération T2 caractéristique, une diminution de taille voire une involution de l'hémangiome, l'apparition d'un anneau périphérique rehaussé au temps artériel et un remplissage incomplet au temps veineux tardif .

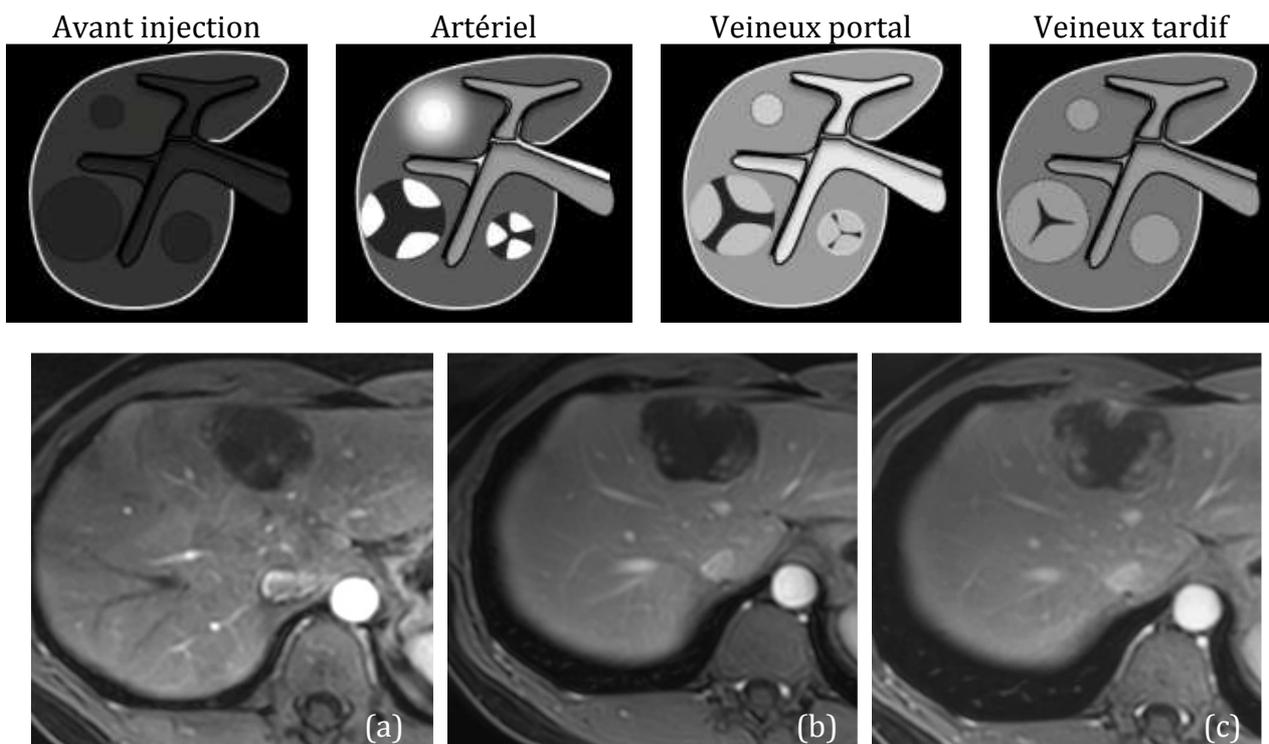


Figure 9. Hémangiome typique

IRM hépatique après injection d'un agent de contraste extracellulaire
 (a)Rehaussement précoce périphérique, nodulaire et discontinu au temps artériel de la lésion, (b)(c) suivi d'un remplissage progressif de la périphérie vers le centre aux temps veineux portal et tardif

c. Anomalies vasculaires

Les anomalies vasculaires correspondent à des communications anormales au sein du réseau vasculaire hépatique sous forme d'anomalies focales d'allure pseudo-tumorale avec fréquemment un rehaussement au temps artériel accompagné d'un rehaussement précoce de la veine porte ou hépatique adjacente. Les fistules artério-portes ou veineuses porto-hépatiques en sont des exemples. Ces anomalies peuvent survenir dans un contexte de biopsie hépatique par voie percutanée ou transjugulaire. Au sein d'un foie de cirrhose, les fistules intra-hépatiques spontanées peuvent simuler la présence d'une masse, mais ces dernières s'homogénéisent avec le parenchyme hépatique adjacent au temps veineux portal (48) (**Figure 10**).

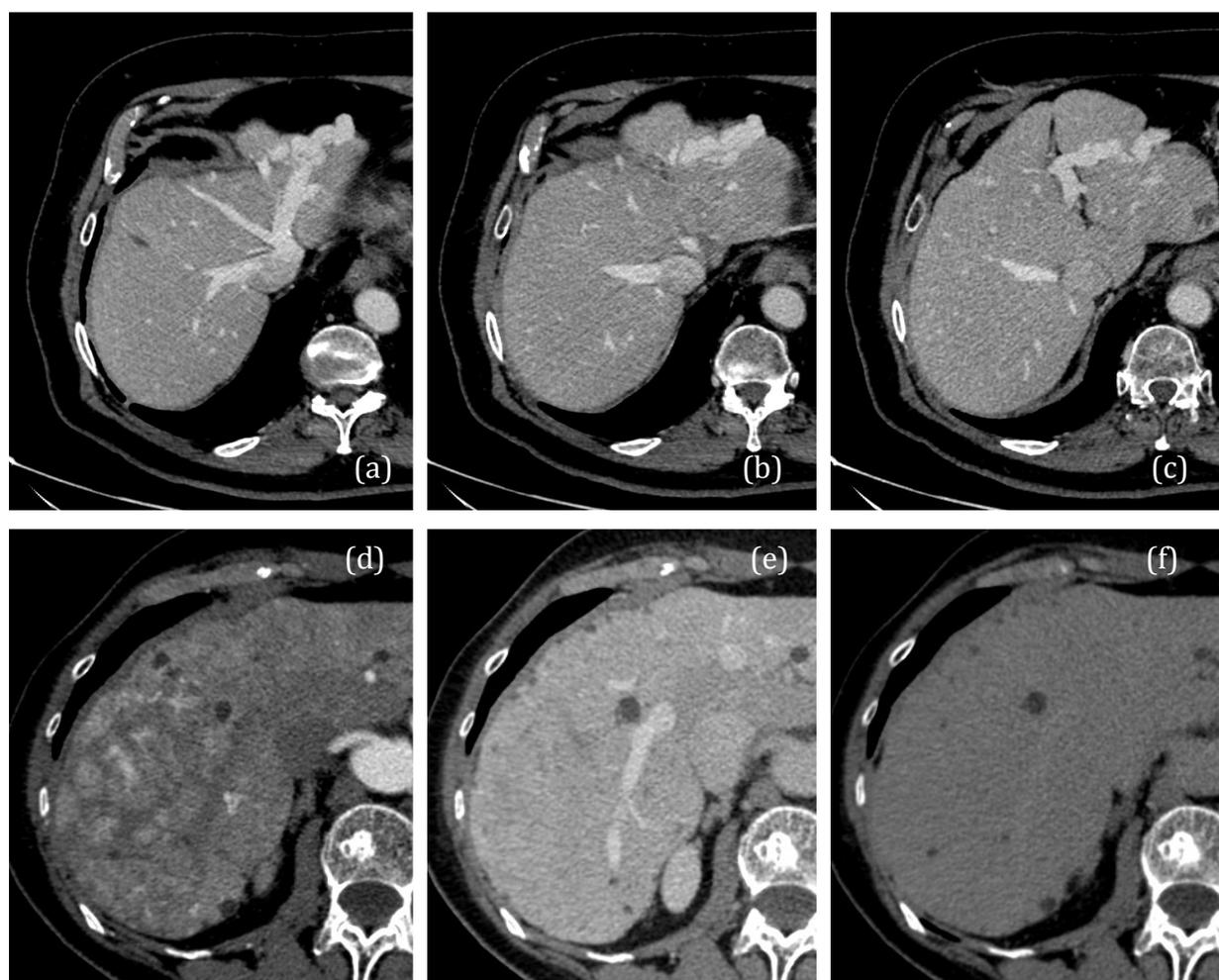


Figure 10. Anomalies vasculaires hépatiques

Scanner hépatique

(a)(b)(c) Après injection au temps veineux portal, communication entre la veine hépatique gauche et la branche porte gauche en rapport avec une fistule porto-hépatique

(d)(e)(f) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, chez un patient suivi pour une maladie de Rendu-Osler, présence de multiples fistules intra-hépatiques sous forme de prises de contraste pseudo-nodulaires focales au temps artériel, s'homogénéisant avec le reste du parenchyme aux temps veineux portal et tardif.

d. Troubles perfusionnels

Ces troubles dits perfusionnels correspondent à des plages géographiques de parenchyme hépatique, souvent bien définies, caractérisées par une hypervascularisation transitoire au temps artériel. Ils peuvent être secondaires à la présence de shunts artério-portes dans le cadre de la cirrhose, à une dilatation des voies biliaires, à la présence d'une tumeur bénigne ou maligne, à la présence d'une fistule artério-porte post-biopsique ou secondaires à un autre traumatisme voire à une obstruction d'une ou de plusieurs veines du système porte (avec mécanisme de compensation par le biais de la balance artério-porte). Ils sont caractérisés par une hypervascularisation au temps artériel, s'homogénéisant avec le reste du parenchyme hépatique aux temps veineux portal et tardif. Ils ne sont pas visualisés au scanner sur l'acquisition en contraste spontané, mais peuvent toutefois se présenter sous forme d'anomalie de signal sur les séquences morphologiques en pondération T1 et T2 en IRM, lorsqu'associés à un processus néoplasique (48) (Figures 11, 12 et 13).

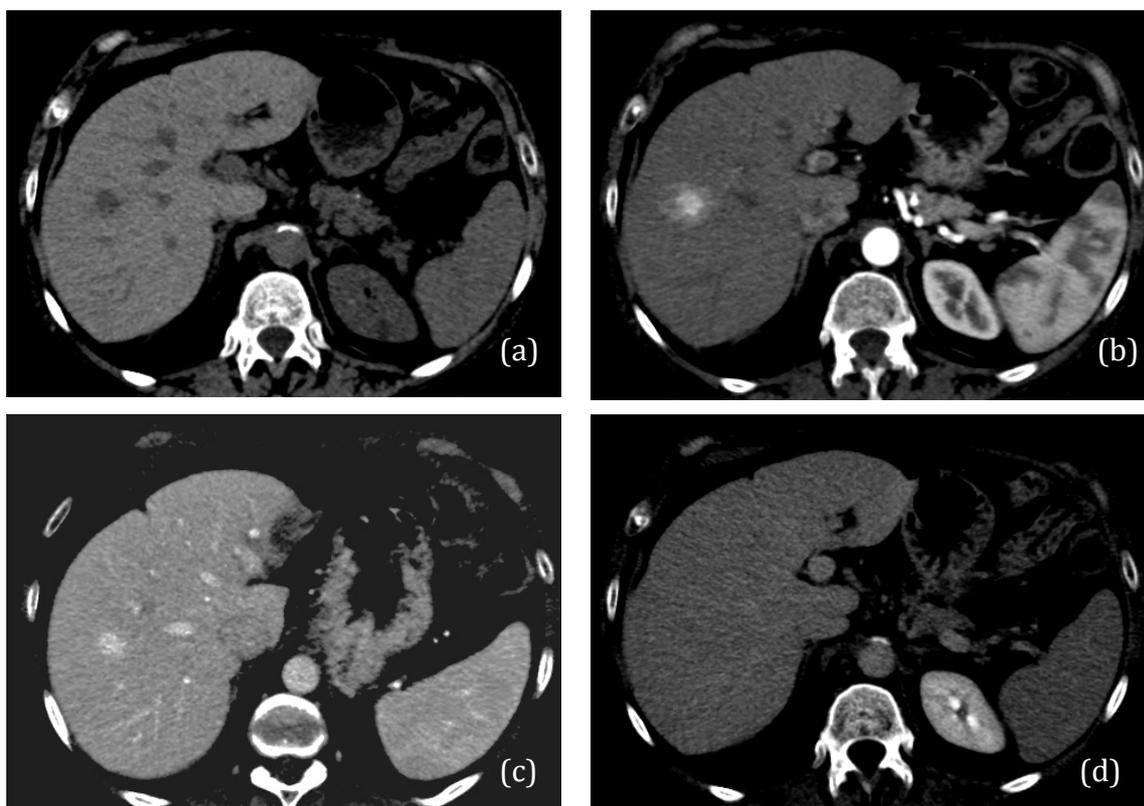


Figure 11. Troubles perfusionnels autour d'un hémangiome (1)

Scanner hépatique

(a) Sans injection, nodule hypodense comparativement au reste du parenchyme localisé dans le lobe hépatique droit. (b)(c)(d) Après injection aux temps artériel, veineux portal puis tardif, nodule hypervasculaire gardant le contraste au temps portal et s'homogénéisant avec le reste du parenchyme au temps veineux tardif en rapport avec un hémangiome. Prise de contraste annulaire péri-lésionnelle au temps artériel (b), s'homogénéisant au temps veineux portal (c), en rapport avec des troubles perfusionnels péri-lésionnels.

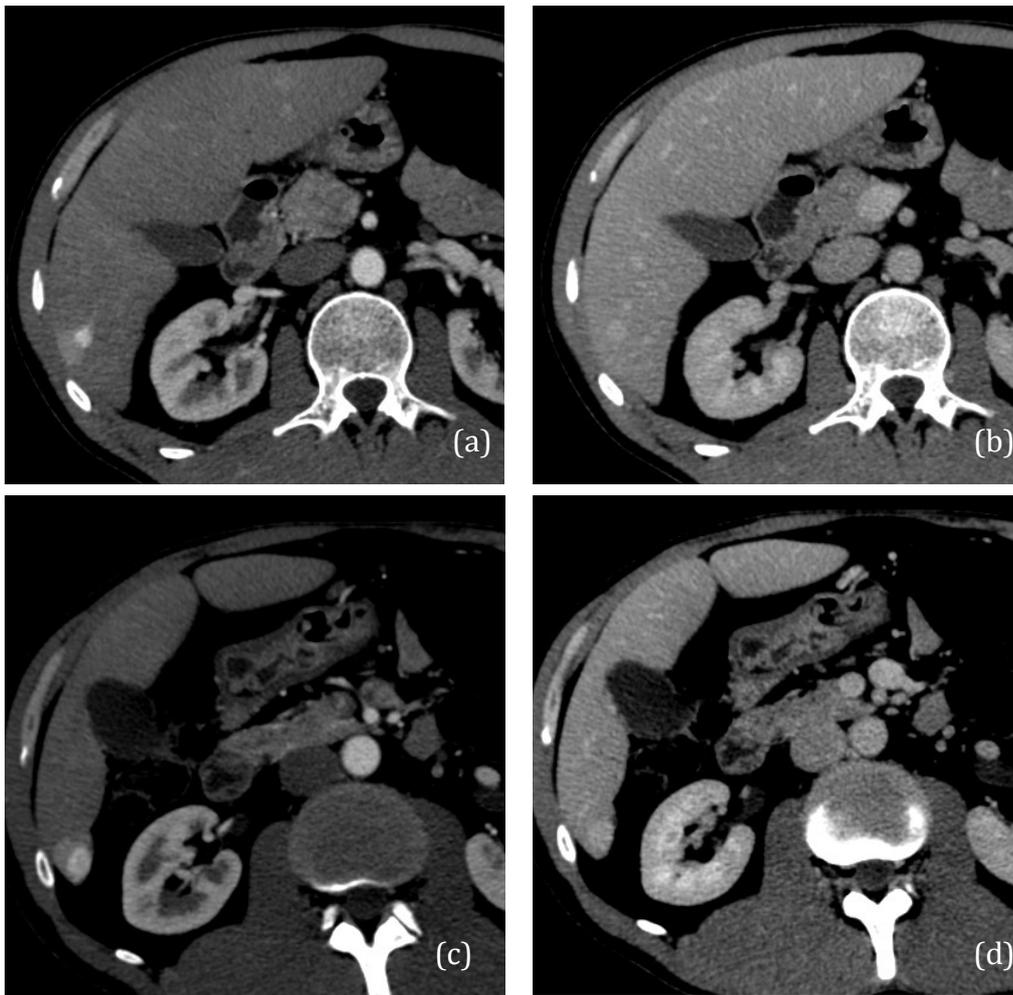


Figure 12. Troubles perfusionnels autour d'hémangiomes (2)

Scanner hépatique

(a)(b) Après injection aux temps artériel et veineux portal, hémangiome hypervasculaire présentant un rehaussement parallèle à celui de l'aorte associé à la présence d'un trouble perfusionnel sous forme d'une plage péri-lésionnelle hypervasculaire triangulaire (à base capsulaire et sommet hilaire) s'homogénéisant au temps portal
 (c)(d) Deuxième hémangiome présentant les mêmes caractéristiques que précédemment, avec trouble perfusionnel périphérique.

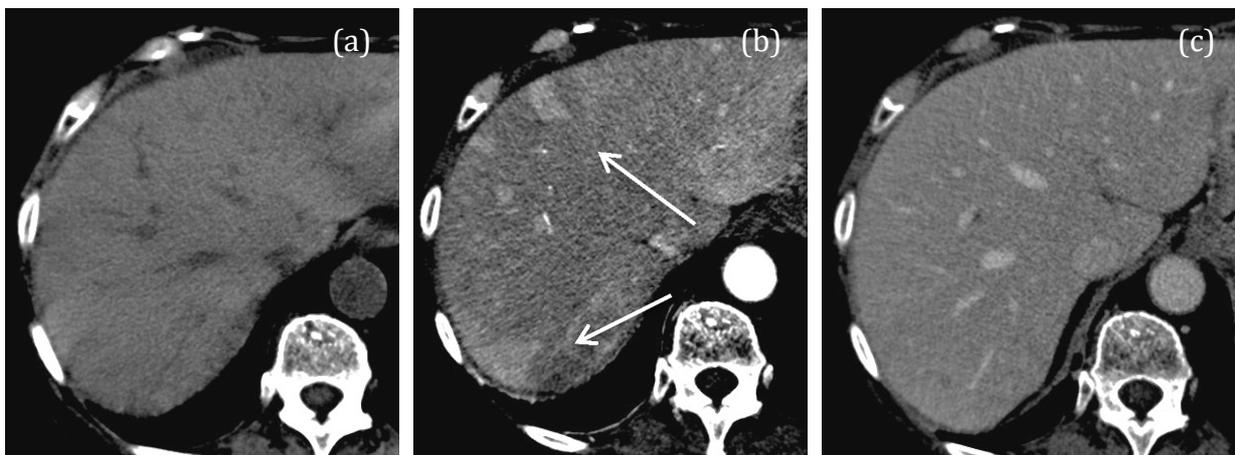


Figure 13. Troubles perfusionnels (3)

Scanner hépatique

(a)(b)(c) Sans puis après injection aux temps artériel et veineux portal, multiples prises de contraste au temps artériel de forme triangulaire (à sommet hilare et base capsulaire), de topographie sous-capsulaire s'homogénéisant au temps portal, en rapport avec des troubles perfusionnels.

e. Ilot de stéatose

L'îlot de stéatose correspond à la présence en excès de lipides au sein d'une plage de parenchyme hépatique. Ces plages de dépôts lipidiques peuvent être diffuses, focales ou multifocales et doivent être différenciées de la présence de graisse au sein d'une tumeur. L'IRM est plus sensible et spécifique que le scanner pour la détection de dépôts de graisse intra-hépatiques. En IRM, ils se présentent sous la forme d'une plage de parenchyme hépatique dont le signal chute soit sur la séquence en pondération T1 en opposition de phase comparativement à la séquence en phase, soit sur la séquence en pondération T1 après saturation de la graisse comparativement à la séquence sans saturation de la graisse (**Figure 14 et 15**). Au scanner, la présence de graisse peut être identifiée si la densité en contraste spontané ou sur les séquences après injection est mesurée inférieure ou égale à 40 UH (Unité Hounsfield), voire si la densité est d'au moins 10 UH inférieure à celle de la rate en contraste spontané (50). L'absence d'effet de masse sur le parenchyme hépatique adjacent et notamment sur les vaisseaux intra-hépatiques est un élément fort en faveur de ce diagnostic, de même que le parallélisme du rehaussement par rapport au reste du parenchyme hépatique. Les îlots de stéatose présentent généralement une distribution sous-segmentaire, de topographie principalement sous-capsulaire et des contours géographiques. Plus rarement, ils peuvent se présenter sous une forme ronde, simulant une masse. Les localisations préférentielles de ces types de dépôts sont la périphérie des vaisseaux portes, de la vésicule biliaire, du ligament falciforme et du ligament rond (**Figures 14 et 15**).

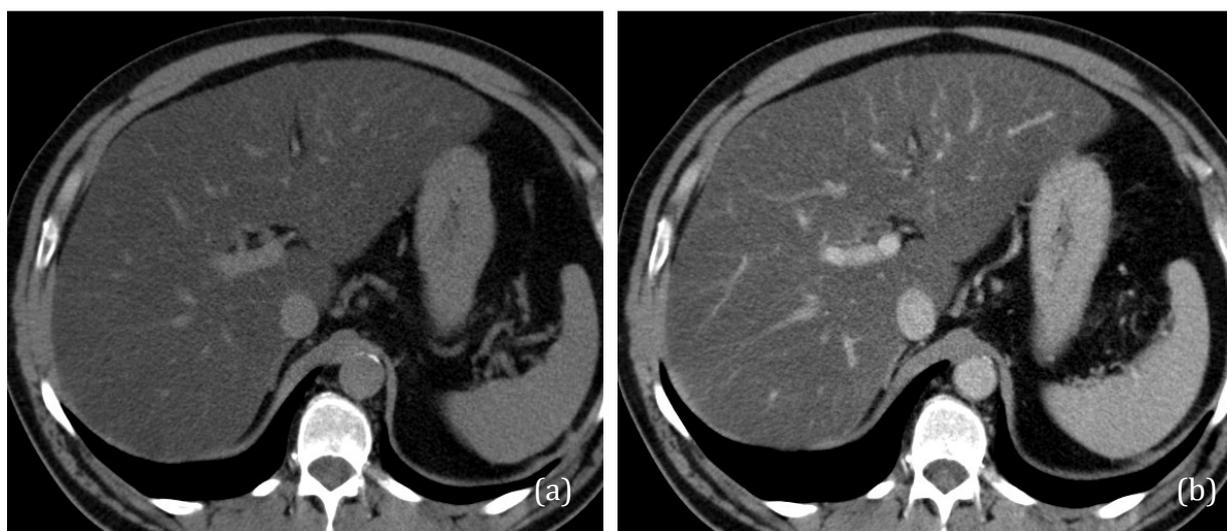


Figure 14. Stéatose hépatique diffuse

Scanner hépatique

(a)(b) Sans puis après injection au temps veineux portal, foie de parenchyme homogène, hypodense (densité très inférieure à celle de la rate) en contraste spontané et après injection

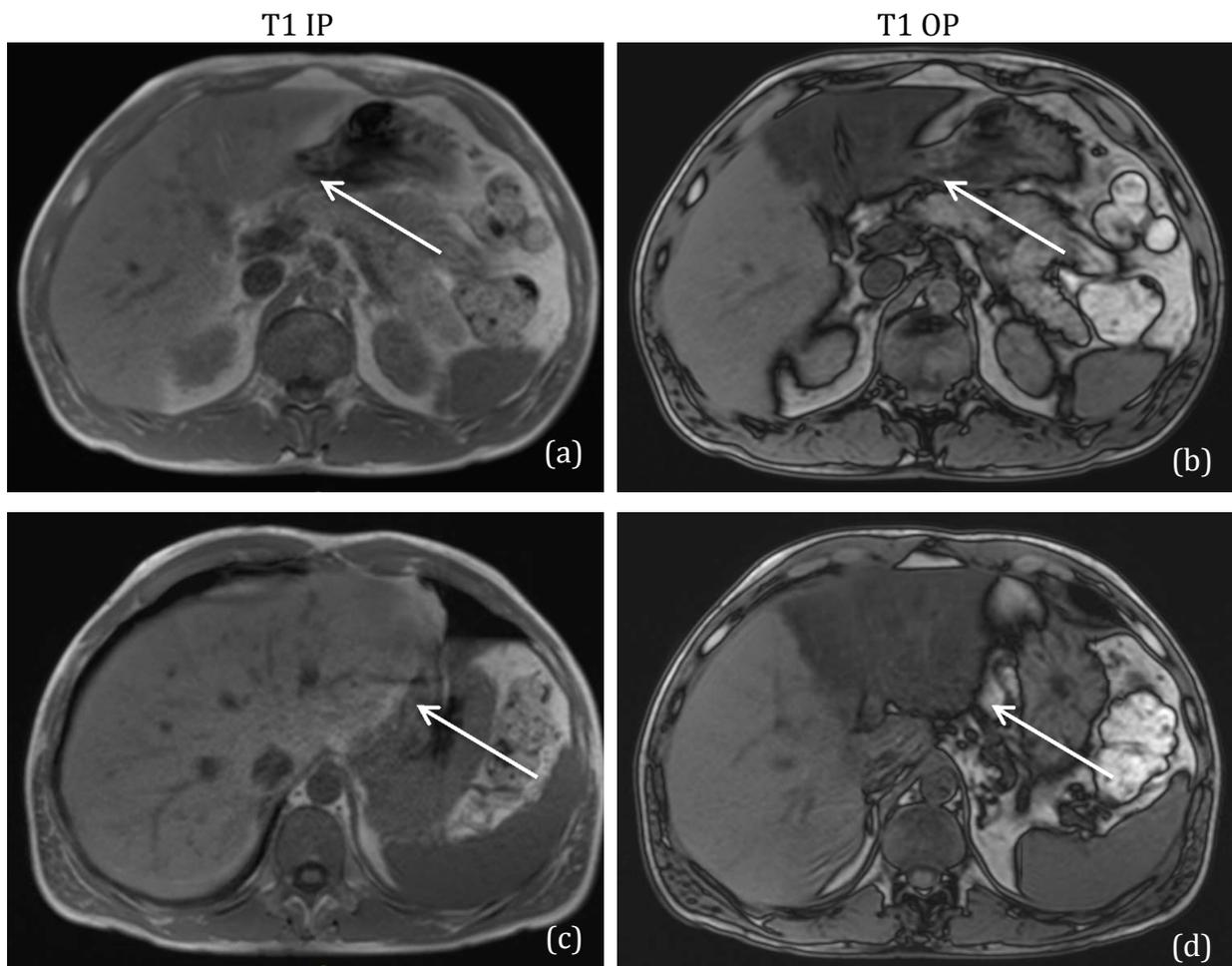


Figure 15. Plage de stéatose

IRM hépatique

(a)(c) Séquence en pondération T1 en phase

(b)(d) Séquence en pondération T1 en opposition de phase, chute du signal du foie gauche comparativement à la séquence en phase témoignant d'une plage de stéatose

f. Ilot d'épargne stéatosique

L'îlot d'épargne stéatosique correspond à l'épargne de lipides au sein d'une plage de parenchyme hépatique, développée sur foie de stéatose. L'IRM, de la même façon que pour la détection de dépôts de graisse intra-hépatiques, est la technique la plus sensible et la plus spécifique. Ces plages dites d'épargne stéatosique sont reconnues devant une chute du signal sur la séquence en pondération T1 en opposition de phase inférieure à celle du reste du parenchyme hépatique, comparativement à la séquence en phase, avec un profil identique sur les séquences en pondération T1 sans et après saturation de la graisse. En scanner, elles se présentent sous la forme de plages apparaissant denses en contraste spontané comparativement au reste du parenchyme hépatique hypodense, siège d'une infiltration stéatosique diffuse. Elles sont généralement de distribution focale et présentent une topographie préférentielle similaire à celle des plages de

stéatose. Ces plages d'épargne peuvent être retrouvées en périphérie d'une masse ou au sein de troubles perfusionnels d'origine veineuse portale. Ce phénomène pourrait être expliqué par le défaut d'apport de graisse par le biais du système veineux portal dans ces zones (**Figure16**).

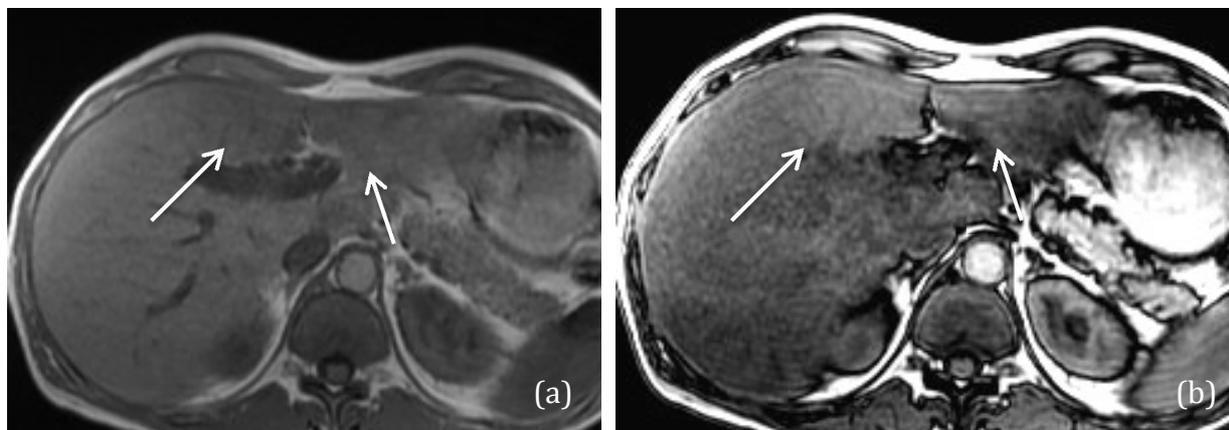


Figure 16. Plages d'épargne stéatosique

IRM hépatique

(a) Séquence en pondération T1 en phase et (b) séquence en pondération T1 en opposition de phase, plages d'épargne stéatosique de part et d'autre du ligament falciforme

g. Fibrose focale ou confluyente

Les lésions de fibrose surviennent dans des régions d'altération sévère du parenchyme hépatique et de destruction hépatocellulaire. Elle est plus fréquemment observée dans la cholangite sclérosante primitive, la cirrhose biliaire secondaire et la pathologie hépatique d'origine alcoolique que dans les hépatopathies virales. La fibrose focale confluyente correspond à des bandes ou plages, de signal ou d'atténuation anormal, de topographie sous-capsulaire, qui progressent et s'étendent avec le temps (51). L'aspect caractéristique de la fibrose en imagerie associe une élévation du signal sur les séquences en pondération T2 et une baisse du signal sur les séquences en pondération T1, comparativement au parenchyme hépatique adjacent. Sur l'acquisition sans injection au scanner, ces plages de fibrose sont généralement hypodenses. Elles présentent des frontières rectilignes et concaves. Une possible rétraction de la capsule hépatique peut être observée au contact de ces plages de fibrose (**Figure 17**). Sur les acquisitions après injection d'un agent de contraste extracellulaire, on observe un rehaussement progressif, maximal au temps veineux tardif. L'atténuation au scanner, l'intensité du signal en IRM et les caractéristiques de rehaussement de la fibrose peuvent se chevaucher avec celles du cholangiocarcinome intra-hépatique ou de certains CHC. Une rétraction focale de la capsule hépatique peut également être observée dans le cholangiocarcinome intra-hépatique (**Figure 18**). Des modifications

morphologiques et de rehaussement au sein d'une zone focale présumée de fibrose (notamment l'apparition d'une masse ou pseudo-masse), ainsi que l'apparition d'une atrophie lobaire en dehors de ces zones de fibrose doivent alerter sur le possible développement d'un cholangiocarcinome, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque.

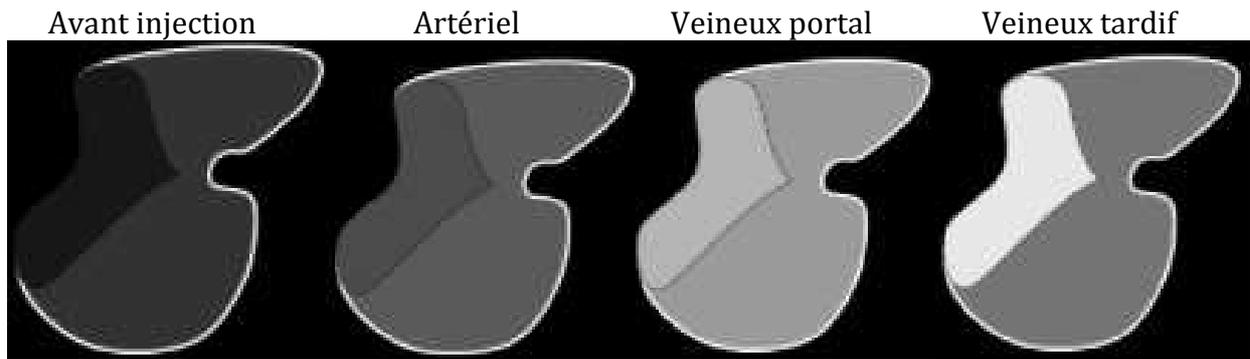


Figure 17. Fibrose focale ou confluente

Plage géographique de parenchyme hépatique hypodense en contraste spontané et au temps artériel comparativement au reste du parenchyme, se rehaussant progressivement aux temps veineux portal puis tardif avec un rehaussement maximal au temps tardif, accompagnée de modifications morphologiques à type de rétraction capsulaire et diminution de volume de tout ou partie du foie

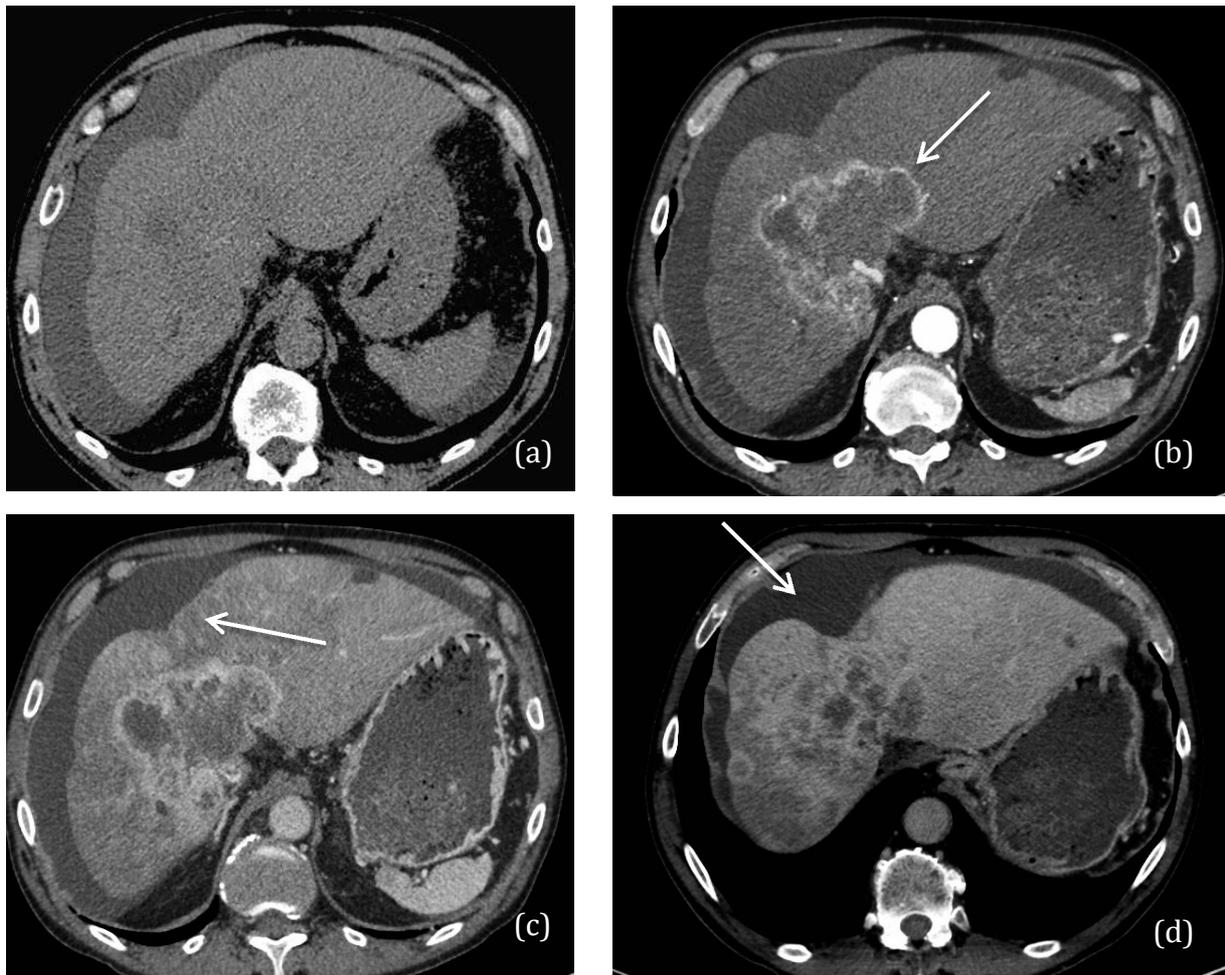


Figure 18. Cholangiocarcinome intra-hépatique

Scanner hépatique

(a) Sans injection

(b)(c)(d) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, masse se rehaussant en périphérie dès la phase artérielle, puis progressivement sur les phases veineuses portales et tardives
 Noter l'importante rétraction capsulaire et l'atrophie du lobe hépatique droit

C. Nodules dysplasiques (bas et haut grades)

Un nodule dysplasique est défini par une lésion mesurant au moins 1 mm de diamètre contenant des hépatocytes et représentant le siège d'une dysplasie de bas ou haut grade, sans critère histologique de malignité. Ces nodules dysplasiques sont retrouvés approximativement dans 15-25% des foies de cirrhose (52).

En imagerie, ces nodules apparaissent typiquement :

- iso- ou hypodenses sur les différentes acquisitions sans et après injection en TDM, en sachant que certains nodules dysplasiques de grande taille peuvent apparaître relativement denses en contraste spontané et devenir isodenses après injection ;

- en hypersignal en pondération T1 et en iso- ou hyposignal en pondération T2 en IRM.

Sur le plan histologique, la variabilité de l'aspect en imagerie de tels nodules peut être expliquée par la présence de matériel intra-lésionnel aux propriétés paramagnétiques, telles que le cuivre et/ou le fer, contribuant ainsi à l'élévation du signal sur les séquences en pondération T1. Certains de ces nodules, riches en fer, appelés « nodules sidérotiques » apparaissent discrètement denses en contraste spontané (TDM), en hyposignal plus ou moins marqué en pondération T2 et en hyposignal voire discret hypersignal en pondération T1, dépendant de la concentration intra-lésionnelle en fer (IRM). Il est important de noter également que certains nodules dysplasiques de haut grade, au même titre que certains nodules de régénération ou encore CHC, peuvent contenir de la graisse intracellulaire, en concentration plus importante que le reste du parenchyme. Ces derniers voient dans ce cas, leur signal chuter sur la séquence en pondération T1 en opposition de phase, comparativement à la séquence en phase. Néanmoins, la présence de graisse intra-lésionnelle reste plus fréquemment rencontrée dans les CHC débutants ou « early HCC » et ne doit donc pas, pour cette raison, constituer un élément du diagnostic en faveur d'un nodule dysplasique. Si certaines caractéristiques de signal ou d'intensité peuvent être communes aux nodules dysplasiques et certains CHC, il est intéressant de noter que certaines anomalies de signal ne sont jamais ou presque décrites, pour les nodules dysplasiques. Il s'agit essentiellement de l'hypersignal en pondération T2 et de l'hypersignal sur les séquences en diffusion à b élevé, témoignant d'une restriction de la diffusion.

A contrario, la présence de fer au sein d'un nodule suggérée par un hyposignal sur les séquences en pondération T2 conventionnelle et en pondération T2*, est en faveur d'une étiologie bénigne (nodule de régénération, nodules dysplasiques de bas ou haut grade) plutôt que d'un CHC, ce dernier étant typiquement pourvu d'hépatocytes altérés, devenus résistants à l'absorption du fer.

Les nodules dysplasiques de bas grade et la plupart des nodules dysplasiques de haut grade apparaissent habituellement isodenses ou en isosignal après injection au temps artériel. Néanmoins, certains nodules, siège d'une dysplasie de haut grade, peuvent se rehausser au temps artériel au même titre que le CHC, à la différence qu'ils ne présentent ni lavage, ni capsule périphérique aux temps veineux portal et tardif (**Figure 19**).

A la phase hépatobiliaire, tandis que certains nodules dysplasiques de haut grade peuvent présenter un hyposignal, les nodules dysplasiques de bas grade apparaissent toujours en iso/hypersignal, à la seule exception de certains nodules très riches en fer (effet de raccourcissement du T2* du fer), pouvant conduire à une erreur d'interprétation. L'hyposignal à la phase hépatobiliaire, apparaît ainsi comme un puissant prédicteur du caractère potentiellement pré-néoplasique ou malin d'une lésion nodulaire développée sur foie de cirrhose (53).

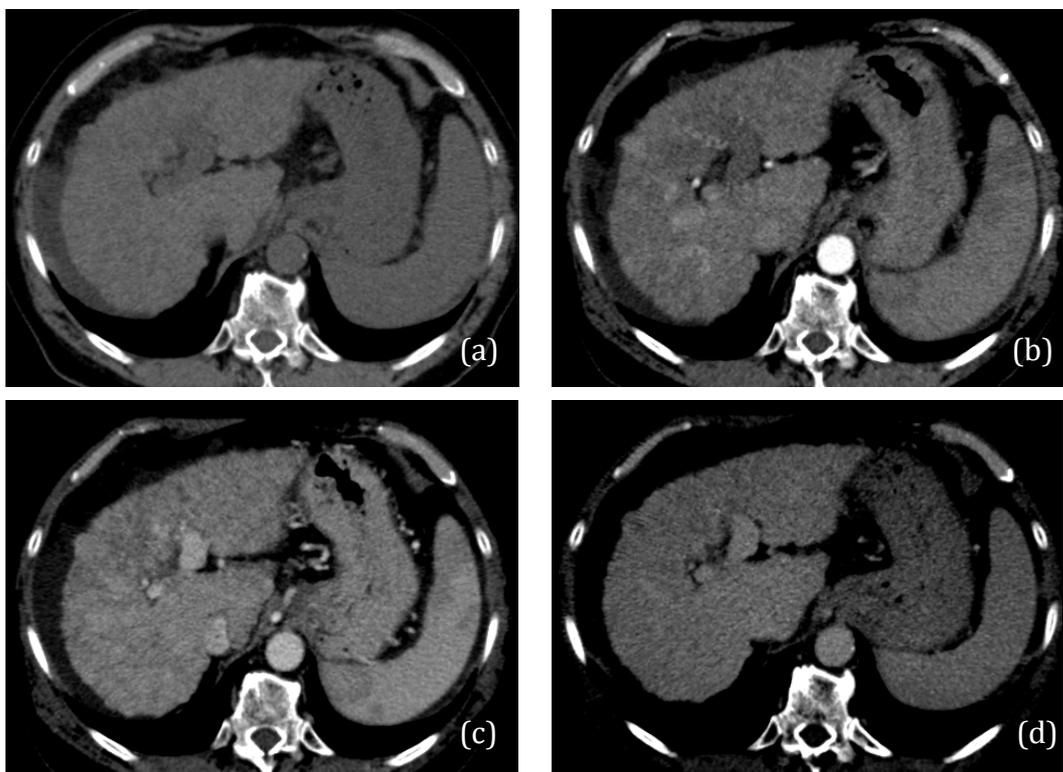


Figure 19. Nodules dysplasiques

Scanner hépatique

(a) Sans injection, dysmorphie hépatique associant des contours bosselés à une hypertrophie du segment I.

(b)(c)(d) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, hétérogénéité marquée du parenchyme hépatique siège d'une multitude de macronodules et micronodules, certains rehaussés au temps artériel, mais sans lavage aux temps veineux en rapport avec des nodules dysplasiques

3. CHC : ASPECT EN IMAGERIE (TDM ET IRM)

L'aspect typique du CHC associe un rehaussement au temps artériel ou « wash in », suivi d'un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif ou « wash out », après injection (**Figure 20**). La combinaison de ces critères de rehaussement permet d'établir le diagnostic de CHC chez des patients à haut risque, avec une spécificité proche de 100% pour les nodules de taille ≥ 2 cm et proche de 90% pour les nodules de taille comprise entre 10 et 19 mm (5,54,55). Cette combinaison apparaît ainsi très spécifique pour le diagnostic de CHC dans une population de patients cirrhotiques ou présentant des facteurs de risque de CHC (5).

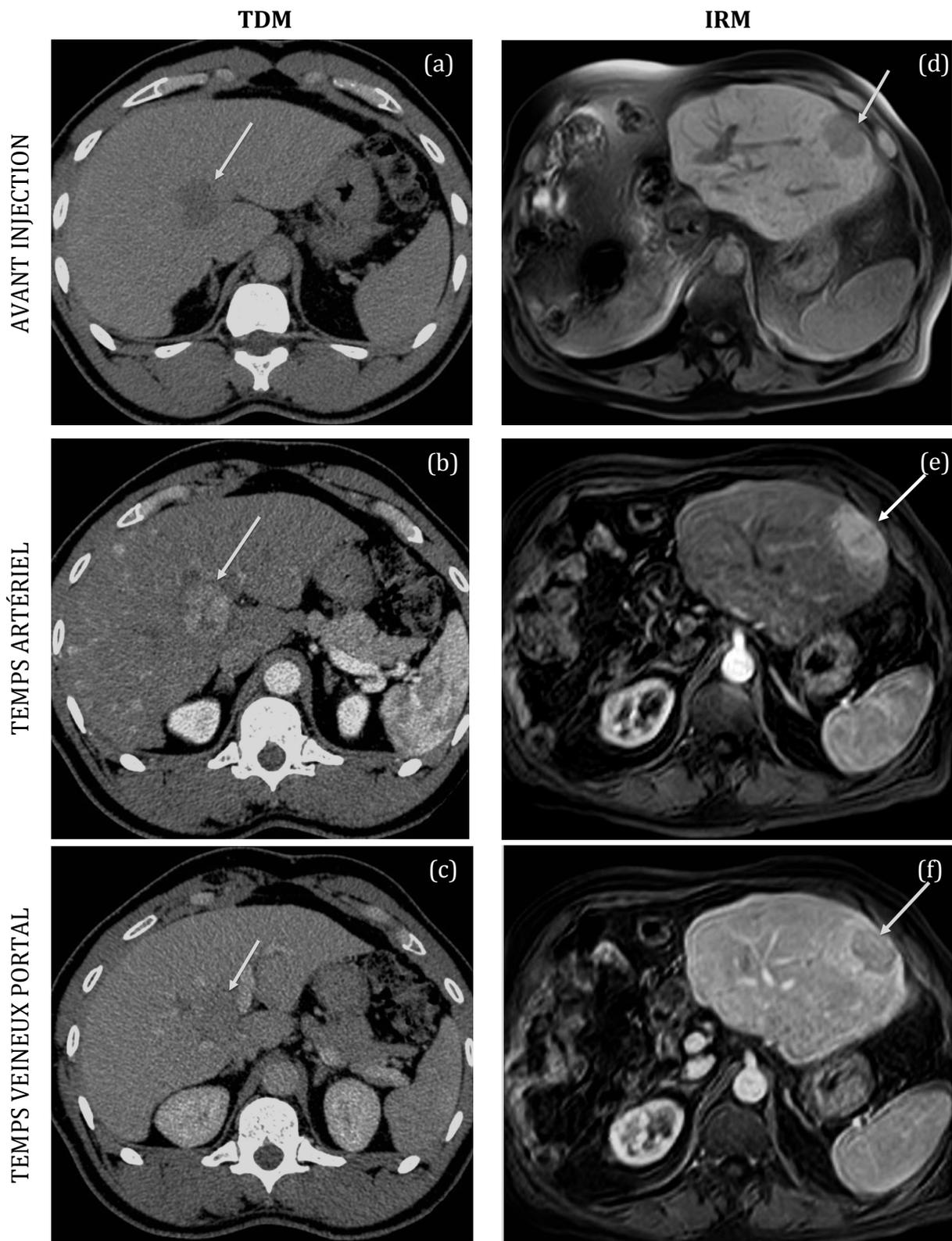


Figure 20. CHC typique en imagerie

Scanner hépatique (a)(b)(c) Sans injection et après injection aux temps artériel et veineux portal, nodule hypodense en contraste spontané, comparativement au reste du parenchyme, siège d'une hypervascularisation et se lavant au temps veineux portal (densité inférieure à celle du reste du foie)

IRM hépatique (d)(e)(f) Séquence en pondération T1 après saturation de la graisse sans puis après injection au temps artériel et portal mettant en évidence les mêmes caractéristiques de rehaussement que précédemment

A. Hypervascularisation ou « wash-in »

L'hypervascularisation ou rehaussement artériel d'une lésion, développée sur foie de cirrhose, est définie comme une prise de contraste supérieure au reste du parenchyme, et correspond historiquement au premier signe en imagerie décrit dans le CHC (**Figure 21**). Elle apparaît maximale à une phase artérielle dite tardive, une phase artérielle réalisée trop précocement pouvant sous-évaluer cette hypervascularisation. L'aspect dense ou en hypersignal en pondération T1 en contraste spontané de certains CHC, justifie la réalisation de séquences dites « soustraites », afin de mettre en évidence de façon objective ce critère. Elle correspondrait à une autonomisation progressive de l'apport artériel de la tumeur, par le biais d'une néoangiogenèse, expliquée par le recrutement de suppléances artérielles au cours de l'hépatocarcinogénèse.

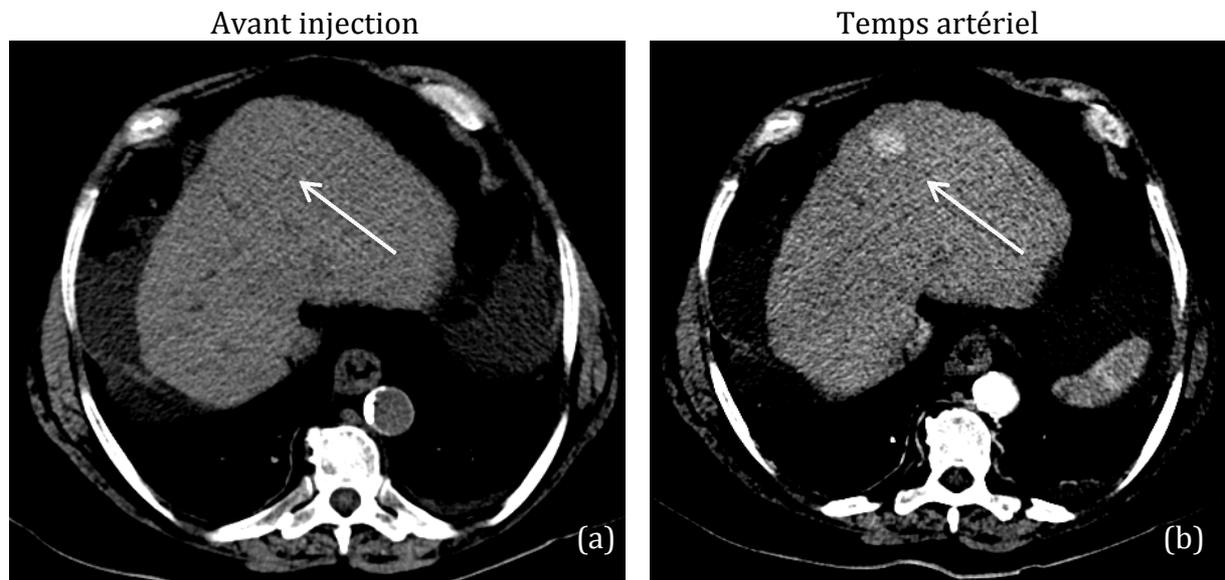


Figure 21. "Wash-in » ou hypervascularisation

Scanner hépatique

(a) Sans injection

(b) Après injection au temps artériel, nodule hypervasculaire, bien limité du segment IVa, non visualisé avant injection

Il est important toutefois de noter que ce signe pris isolément reste peu spécifique du diagnostic de CHC, sa prévalence pouvant être évaluée jusqu'à 35% sur foie de cirrhose. Dans une étude portant sur 16 patients présentant 45 nodules, de taille ≤ 2 cm hypervasculaires et non visibles sur les autres séquences en IRM, seuls 7% correspondaient à des CHC (prouvés histologiquement) (56).

En effet, nombreuses sont les étiologies d'une telle hypervascularisation sur foie de cirrhose parmi lesquelles, on retrouve : des lésions ou pseudo-lésions bénignes telles

que l'hémangiome, les troubles de perfusion, les shunts artério-portes, certains nodules dysplasiques de haut grade, voire des lésions malignes telles que les métastases hypervasculaires (de tumeurs neuroendocrine, du mélanome, du rein), ou le cholangiocarcinome intra-hépatique (**Figure 22**).

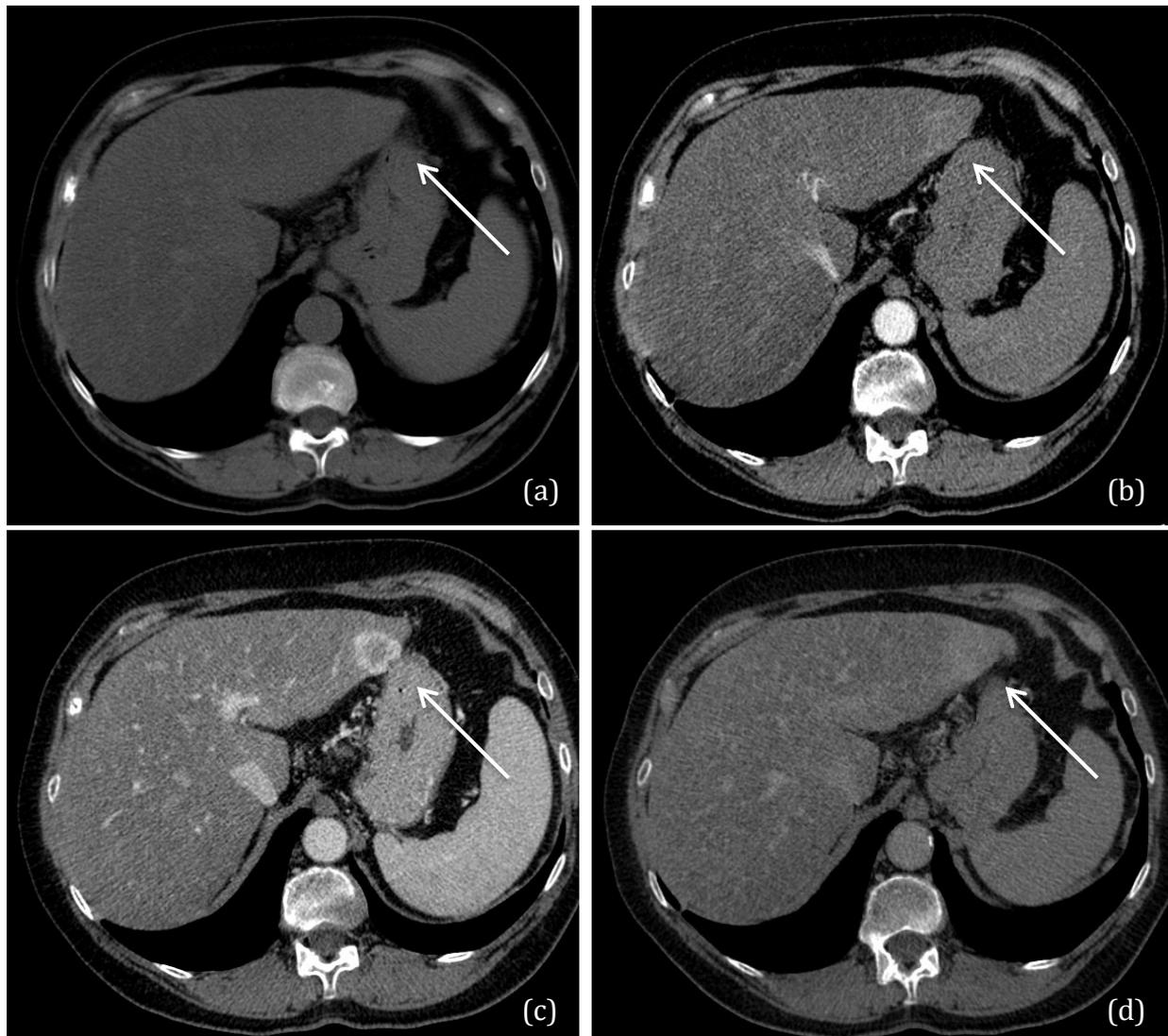


Figure 22. Cholangiocarcinome intra-hépatique

Scanner hépatique

(a) Sans injection

(b)(c)(d) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, lésion se rehaussant progressivement et visualisée dès le temps artériel précoce (caractère hypervasculaire de la lésion).

Inversement, tous les CHC ne sont pas rehaussés au temps artériel, l'hypervasularisation pouvant manquer dans approximativement 40% des cas. Parmi ces CHC qualifiés « d'hypovasculaires », on retrouve principalement les CHC précoces ou « early HCC », importants à diagnostiquer car éligibles à un traitement curatif (2).

B. Lavage ou « wash-out »

Du fait d'une faible spécificité du caractère hypervasculaire d'une lésion développée sur foie de cirrhose, l'adjonction d'un deuxième critère en imagerie, le « wash-out » sur les temps veineux portal et tardif, a permis d'améliorer considérablement la spécificité des examens d'imagerie pour le diagnostic de CHC.

Le lavage d'une lésion est défini comme une réduction visuelle de sa densité comparativement au parenchyme adjacent, apparaissant ainsi hypodense ou en hyposignal aux temps veineux portal et/ou tardif (**Figures 23 et 24**).

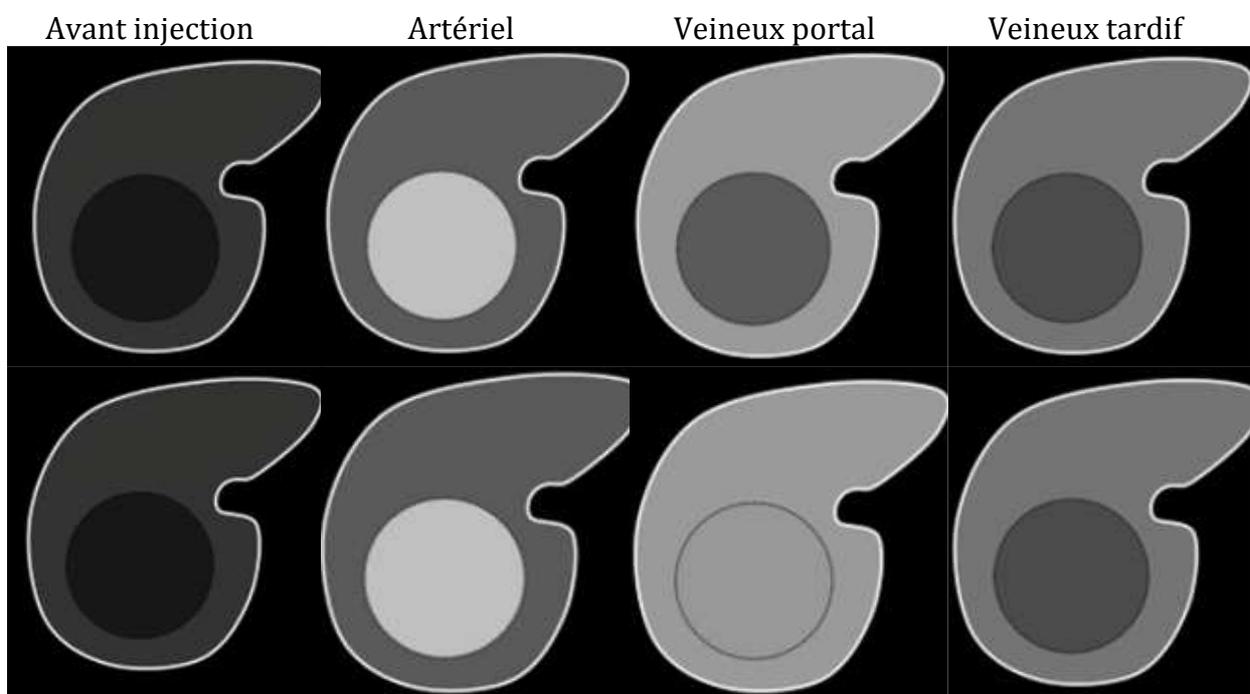


Figure 23. "Wash out" ou lavage aux temps veineux portal et/ou tardif

Exemple 1 (1^{ère} ligne) : Nodule hypodense en contraste spontané, hypervasculaire au temps artériel, se lavant aux temps veineux portal et tardif (sa densité ou son signal est inférieur au reste du parenchyme hépatique).

Exemple 2 (2^{ème} ligne) : Nodule hypodense en contraste spontané, hypervasculaire au temps artériel, s'homogénéisant au temps veineux portal et se lavant au temps veineux tardif uniquement.

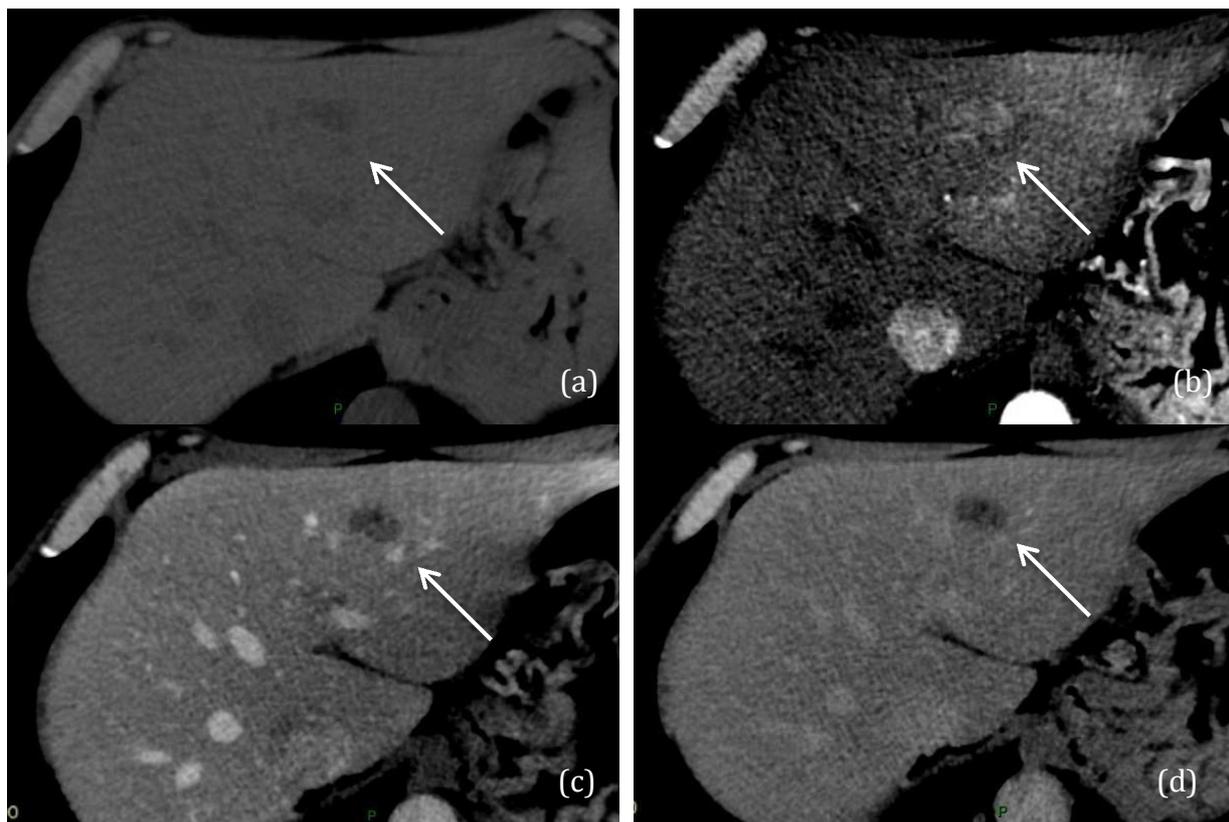


Figure 24. "Wash out" ou lavage aux temps veineux portal et tardif

Scanner hépatique

(a) Sans injection, lésion hypodense en contraste spontané du lobe hépatique gauche

(b) Rehaussement de la lésion au temps artériel, suivi d'un lavage ou « wash-out » aux temps veineux portal (c) et tardif (d)

Le lavage est en général mieux visualisé et parfois uniquement apprécié à la phase veineuse tardive. Les mécanismes aboutissant à cet aspect de lavage du CHC, semblent aujourd'hui partiellement élucidés, diverses théories étant discutées dans la littérature: la diminution de l'apport veineux portal comparativement au reste du parenchyme hépatique ; les modifications du drainage veineux ; la rétention de produit de contraste au sein du parenchyme hépatique siège d'une fibrose. Sa définition reste actuellement purement qualitative, basée sur la comparaison visuelle de la densité du nodule par rapport au parenchyme qui l'entoure.

Stricto sensu, l'expression « wash-out » doit être réservée aux lésions présentant initialement une hypervascularisation artérielle. Cependant, il est considéré par divers auteurs que le rehaussement de la lésion au temps artériel peut passer inaperçu du fait d'un délai d'acquisition à la phase artérielle trop précoce ou trop tardif, ne remettant ainsi pas en cause la réalité d'un tel lavage, préférant ainsi employer les termes de

« wash-out appearance » ou « aspect de lavage ». Ce signe reste néanmoins ni sensible ni spécifique s'il est pris isolément, sachant que :

- 40-60% des CHC ≤ 2 cm ne présentent pas de lavage (57,58),
- et que certains nodules de régénération et dysplasiques peuvent n'être visualisés que sur les phases veineuses portale et/ou tardive, sous la forme d'un nodule hypodense ou en hyposignal par rapport au parenchyme hépatique.

C. Apport des produits de contraste hépatobiliaires en IRM

La plupart des CHC apparaissent en hyposignal durant la phase hépatobiliaire, tandis que la plupart des nodules non CHC associés à la cirrhose sont en iso- ou hypersignal. En effet, dans une étude menée sur 108 nodules, parmi les 12 nodules dysplasiques aucun ne présentait un hyposignal à la phase hépatobiliaire, tandis que 29 des 30 CHC précoces (97%) et 61 des 66 CHC avancés (92%) apparaissaient en hyposignal à cette phase.

Récemment, l'équipe de Choi a montré que l'hyposignal à la phase hépatobiliaire était rencontré dans la grande majorité des CHC présentant des caractéristiques de rehaussement typiques aux autres phases de l'injection. Sur 218 CHC présentant l'association d'un « wash-in » au temps artériel et d'un « wash-out » aux temps veineux portal et/ou tardif, 212 apparaissaient en hyposignal sur la phase hépatobiliaire (97,2%), contre 62 sur 86 (72,1%) des nodules ne présentant pas ces caractéristiques. Par ailleurs, les nodules présentant seulement un aspect de lavage aux temps veineux portal et/ou tardif apparaissaient en hyposignal dans 96% des cas, à la phase hépatobiliaire. Cette dernière constatation met en évidence le bénéfice réel de l'utilisation en pratique de cette phase hépatobiliaire (59).

Les lésions du sous-groupe ne montrant ni un rehaussement au temps artériel, ni un hyposignal à la phase hépatobiliaire, constituent un véritable défi en terme de diagnostic, un certain nombre d'entre elles ne correspondant pas à un CHC, même précoce. Dans ce cas précis, la présence d'un hypersignal sur les séquences de diffusion à b élevé, témoignant d'une restriction de la diffusion permettrait d'améliorer la confiance diagnostic en faveur d'un CHC précoce.

Bon nombre de lésions non hépatocellulaires, telles que les métastases hépatiques ou le cholangiocarcinome intra-hépatique apparaissent toutefois également en hyposignal à la phase hépatobiliaire.

Le diagnostic de CHC ne pouvant reposer sur l'analyse seule des images à cette phase de l'injection, il est recommandé de la combiner aux différentes séquences conventionnelles après injection.

D. Signes ancillaires

Le diagnostic de CHC en imagerie est basé principalement sur l'évaluation de la vascularisation de la tumeur aux différentes phases de l'injection (artériel, veineux portal et tardif) voire à la phase hépatobiliaire lorsqu'un agent de contraste hépatobiliaire est administré. Il existe, en plus de ces critères majeurs de rehaussement, d'autres signes décrits en imagerie, appelés « signes ancillaires », en faveur de ce diagnostic. Aucun d'entre eux n'est spécifique du diagnostic, mais leur présence augmenterait la probabilité que le nodule soit un CHC. Ces signes ont été décrits en IRM et en scanner avec toutefois une majorité d'entre eux intéressant essentiellement l'IRM, ceci expliquant la nécessité d'un protocole d'acquisition optimisé dans la caractérisation des tumeurs, incluant des séquences en pondération T1 en phase et en opposition de phase, en pondération T2 FSE ou T2 SSFSE, et de diffusion avec cartographie ADC. Pour les séquences de diffusion, au moins 2 valeurs de b sont requises, avec au minimum une valeur de b faible (0-50 s/mm²) et une valeur de b intermédiaire à élevée (400-800 s/mm²). Les séquences de diffusion et en pondération T2 peuvent être acquises avant ou après injection d'agent de contraste, sans modification significative du signal. Ces signes sont actuellement intégrés dans le système LI-RADS, détaillé plus loin.

a. Restriction de la diffusion

Pour rappel, l'imagerie de diffusion permet d'évaluer les mouvements browniens stochastiques ou de diffusion propre des molécules d'eau extracellulaires au sein des tissus. Une analyse à la fois qualitative et quantitative de l'information est possible avec :

- une analyse qualitative de l'intensité du signal de la lésion, comparativement au reste du parenchyme hépatique, sur les différentes séquences de diffusion acquises à différentes valeurs de b (gradient de diffusion) : b faible (0-50 s/mm²), b intermédiaire (400-500 s/mm²) et b élevé (800-1000 s/mm²). Il est important de savoir qu'en cas de valeur de b faible, on obtient une image en pondération T2, sans imagerie de diffusion véritable et que plus la valeur de b est importante, plus on obtient une image en véritable pondération de diffusion, s'affranchissant de la pondération T2 et de la perfusion. L'image apparaîtra alors de moins bonne

résolution spatiale et de moins bon rapport signal/bruit,

- et une analyse à la fois quantitative et qualitative de l'ADC (coefficient apparent de diffusion) au moyen d'une séquence dite « cartographie ADC », mettant en évidence en cas de restriction de la diffusion une faible valeur d'ADC au sein de la tumeur (chiffrée en $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$), et un signal bas, comparativement au reste du parenchyme.

L'analyse conjointe des images de diffusion acquises à différentes valeurs de b et de la cartographie ADC est recommandée, afin de s'astreindre de l'effet T2 de la diffusion qui peut être la source d'une erreur d'interprétation (**Figure 25**). En effet, certaines tumeurs bénignes telles que les kystes biliaires et les hémangiomes hépatiques, du fait d'un signal élevé en pondération T2, peuvent montrer une persistance de l'hypersignal sur la séquence de diffusion à b élevé, liée à une augmentation et non une restriction de la diffusion. Dans ce cas précis, la cartographie ADC permet de redresser le diagnostic en mettant en évidence un hypersignal franc et une valeur d'ADC élevée, supérieure à celle du reste du parenchyme.

Ainsi, en présence d'un tissu très cellulaire (diffusion faible des molécules d'eau en raison d'une densité cellulaire importante), on parle de restriction de la diffusion, représentée par un hypersignal sur ces séquences à b élevé avec un ADC faible comparativement au parenchyme hépatique sain. A l'inverse, en présence d'un tissu peu cellulaire (diffusion importante des molécules d'eau en raison d'une faible densité cellulaire), on parle d'augmentation de la diffusion représentée par un hypersignal faible sur la séquence de diffusion et un ADC élevé.

Il est admis que la restriction de la diffusion est plus importante dans les tumeurs malignes, comparativement aux tumeurs bénignes, en raison de l'augmentation de la cellularité et de la vascularisation de ces tumeurs, sa présence favorisant ainsi le diagnostic de malignité. Dans l'étude de Vandecaveye et al., la plupart des CHC (80%) apparaissaient en hypersignal sur la séquence de diffusion (60).

L'adjonction de la diffusion au protocole d'acquisition IRM, permet ainsi d'augmenter le pouvoir de détection de cette modalité d'imagerie (**Figure 26**) et aide à la caractérisation en particulier de petites lésions. Par exemple, Piana et al ont montré une augmentation de la sensibilité des critères de rehaussement typiques dans le diagnostic du CHC, lorsque ils étaient associés à un hypersignal sur la séquence de diffusion avec des valeurs de sensibilité mesurées respectivement à 60% en l'absence d'hypersignal diffusion et à 85% en association avec un hypersignal diffusion. Par

ailleurs, la diffusion présenterait un intérêt tout particulier dans la détection de petits CHC, la sensibilité des critères typiques de rehaussement seuls pour les nodules de moins de 2 cm étant évaluée à 37,1% contre 71,4-74,3% lorsqu'associés à un hypersignal en diffusion (61). Cette constatation a été confirmée dans une étude plus récente menée par Park et al (62).

Par ailleurs, les CHC présentant un degré de différenciation histologique faible ou intermédiaire apparaissent plus fréquemment en hypersignal diffusion que les CHC bien différenciés, l'absence d'hypersignal sur cette séquence ne permettant pas d'exclure formellement le diagnostic de CHC. De plus, la valeur d'ADC mesurée, dans le cas de CHC prouvés histologiquement, est corrélée au grade tumoral, à l'invasion tumorale microvasculaire, à la présence de marqueurs de cellules progénitrices et à la récurrence précoce après résection. Ces données ne sont toutefois toujours pas appliquées en pratique, faisant l'objet de plus amples investigations (63).

Par la même occasion, la séquence de diffusion peut aider à différencier un envahissement porte ou hépatique de nature tumorale d'une thrombose de nature cruorique. Dans une étude de Catalano et al. portant sur les atteintes portes associées au CHC, les valeurs d'ADC mesurées au sein du thrombus et au sein du CHC, ont été comparées entre des atteintes présumées d'origine tumorale et cruorique, à partir du signal du thrombus comparativement au CHC et d'un ratio de valeurs d'ADC (ADC thrombus/ADC tumeur). La séquence de diffusion permettait ainsi de distinguer ces deux types d'atteintes lorsque ce ratio était < 2 et que le thrombus présentait un signal identique à celui de la tumeur.

En pratique, la présence d'une restriction de la diffusion est en faveur du diagnostic de CHC, la sensibilité de ce signe étant élevée, mais son absence ne doit pas l'éliminer. De plus, en raison de sa faible spécificité, le signal en diffusion d'une tumeur doit toujours être corrélé, à celui présenté sur les séquences morphologiques et dynamiques après injection.

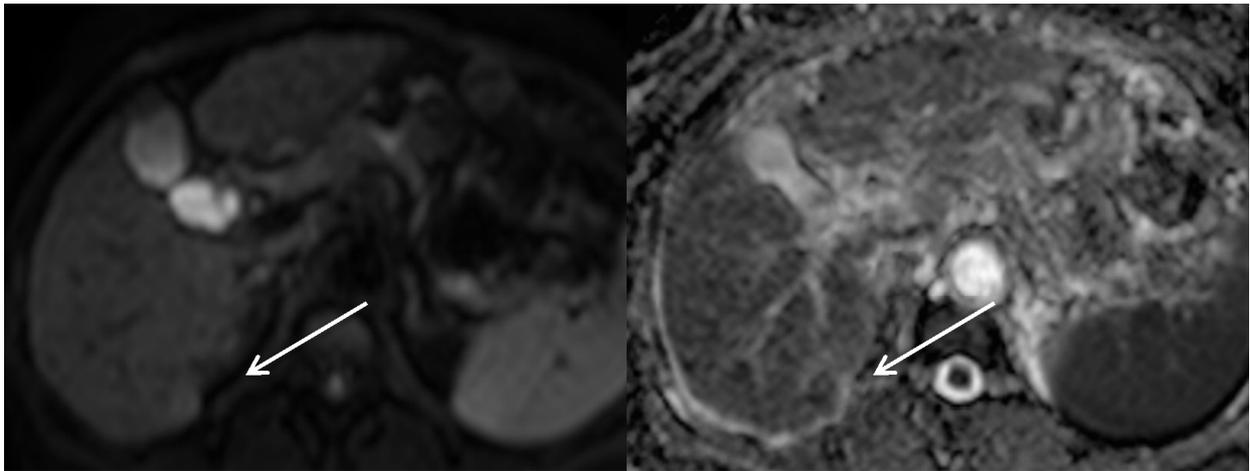


Figure 25. Restriction de la diffusion

IRM hépatique

(a) Séquence de diffusion ($b=500 \text{ s/mm}^2$), hypersignal focal sous-capsulaire du segment VI apparaissant en hyposignal sur la cartographie ADC (b), témoignant d'une restriction de la diffusion.

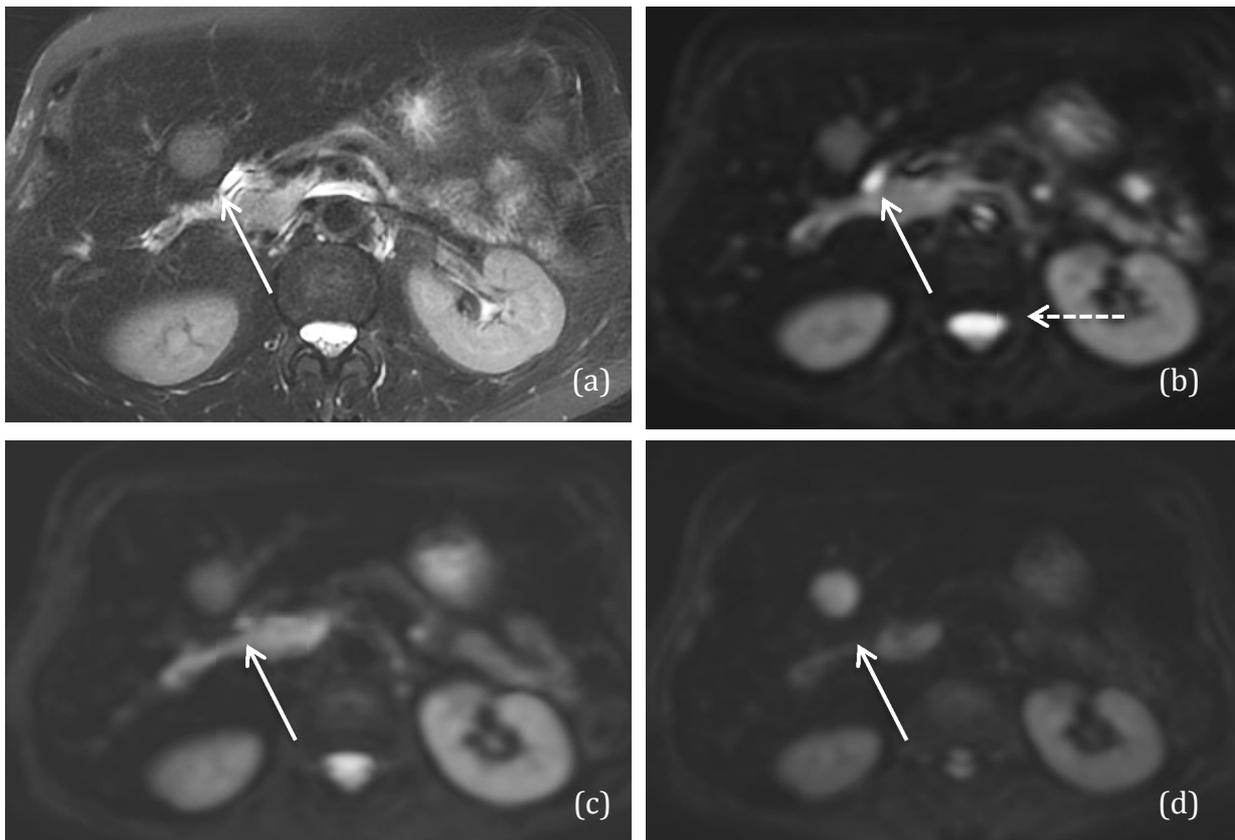


Figure 26. Hypersignal en diffusion

IRM hépatique

(a) Séquence en pondération T2, nodule hépatique du segment IV, en signal intermédiaire.

Séquences de diffusion ($b=0 \text{ s/mm}^2$) (b), ($b=50 \text{ s/mm}^2$) (c), ($b=600 \text{ s/mm}^2$) (d), majoration progressive du signal du nodule avec l'augmentation de la valeur de b

Sur la séquence en diffusion à $b=600 \text{ s/mm}^2$ (d), notez la diminution du signal des liquides (liquide cérébrospinal, flèche en pointillés) et l'augmentation du signal du nodule, mieux visualisé, comparativement aux séquences de diffusion à valeur de b inférieure.

b. Graisse intra-lésionnelle

La présence de graisse au sein d'une lésion est définie par un contenu en graisse de cette dernière, supérieur à celui du parenchyme hépatique environnant. Il est plus facilement apprécié en IRM qu'en scanner par le biais de séquences en pondération T1 en phase et en opposition de phase, comme détaillé précédemment (**Figures 27 et 28**).

Chez les patients cirrhotiques, la présence de graisse au sein d'une tumeur est hautement suggestive du diagnostic de CHC. Néanmoins, certaines autres lésions hépatocytaires bénignes telles que les adénomes, les angiomyolipomes ou encore les nodules dysplasiques et de régénération peuvent contenir de la graisse, témoignant de la faible spécificité de ce signe, évalué isolément (47).

Il est intéressant toutefois de noter que la graisse intra-lésionnelle est plus fréquemment rencontrée dans le cas de CHC dits précoces et non de CHC avancés, et apparait ainsi, indirectement, comme un marqueur de bon pronostic (64).

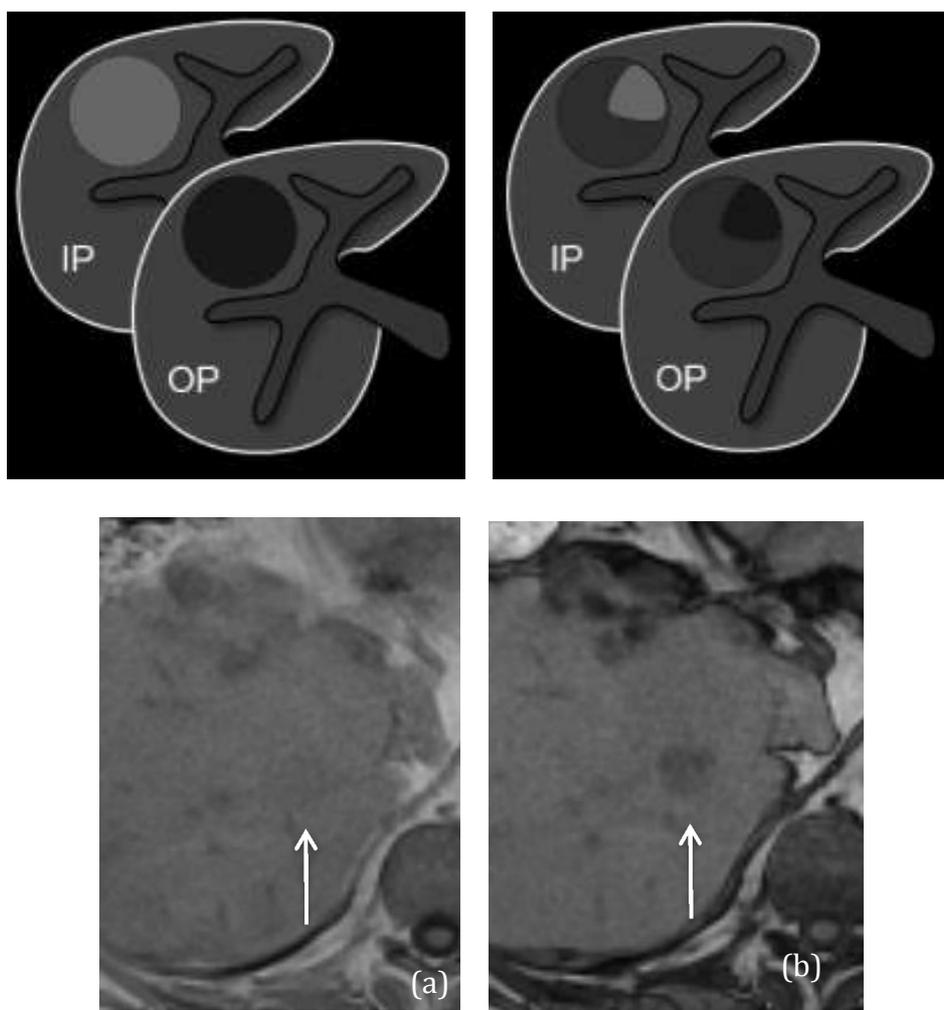


Figure 27. Graisse intra-lésionnelle (1)

IRM hépatique

Chute du signal du nodule visualisé sur la séquence en pondération T1 en opposition de phase (OP) (b), par rapport à la séquence en phase (IP) (a) et comparativement au reste du parenchyme.

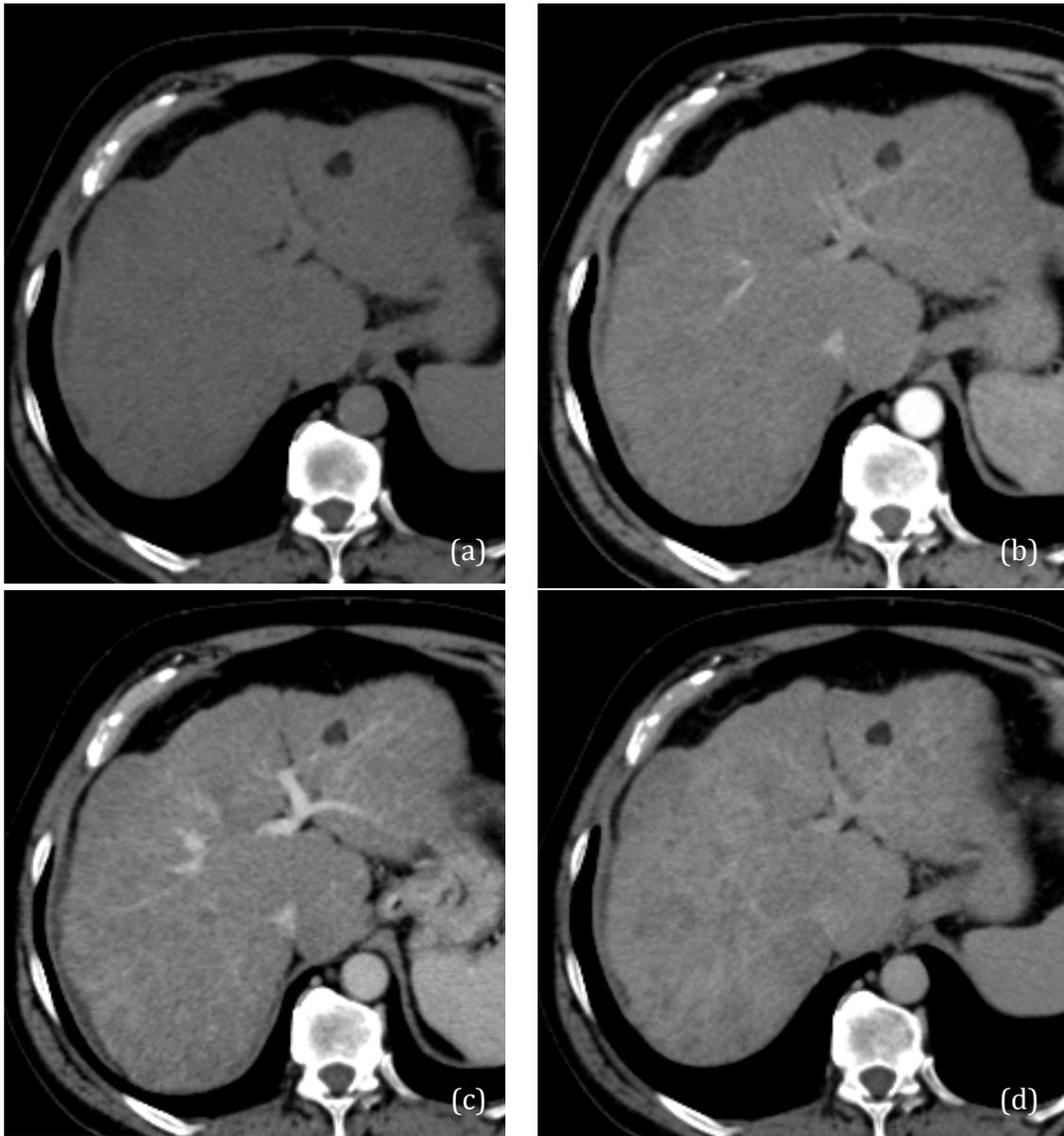


Figure 28. Graisse intra-lésionnelle (2)

Scanner hépatique

(a) Sans injection, nodule du lobe hépatique gauche hypodense, avec une densité mesurée à -32 UH, témoignant de la présence de graisse intra-lésionnelle

(b)(c)(d) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, absence de rehaussement du nodule, dont la composante majoritaire correspond à de la graisse

c. Hypersignal en pondération T2 faible à modéré

L'hypersignal en pondération T2 faible à modéré d'une lésion est défini par un signal supérieur à celui du foie de façon univoque et inférieur à celui des canaux biliaires ou autres structures de contenu purement liquidien (**Figure 29**). Ce signe est typique du CHC, décrit dans 77% des CHC de taille > 3 cm.

Ceci contrastant avec d'une part le signal en pondération T2 des nodules de régénération et nodules dysplasiques qui apparaissent fréquemment en iso- ou hyposignal et très rarement en hypersignal faible à modéré, et avec l'hypersignal en

pondération T2 franc et caractéristique des kystes biliaires et des hémangiomes. Ce signe semble ainsi très suggestif du diagnostic de malignité pour des lésions apparaissant sur foie de cirrhose. Dans le cas du CHC, l'hypersignal en pondération T2 serait corrélé à une augmentation de l'apport vasculaire artériel et à une diminution de l'apport veineux portal. Néanmoins, ce signe reste à la fois peu spécifique et peu sensible dans le diagnostic de CHC sachant que d'autres lésions malignes telles que le cholangiocarcinome ou les métastases hépatiques peuvent présenter ce type de signal et que les CHC moyennement ou bien différenciés apparaissent fréquemment en iso- ou hyposignal en pondération T2.

La valeur ajoutée de ce signe reste toutefois mal évaluée et controversée, la majorité des CHC apparaissant en hypersignal T2 faible à modéré présentant également les critères de rehaussement typiques aux différentes phases de l'injection (27).

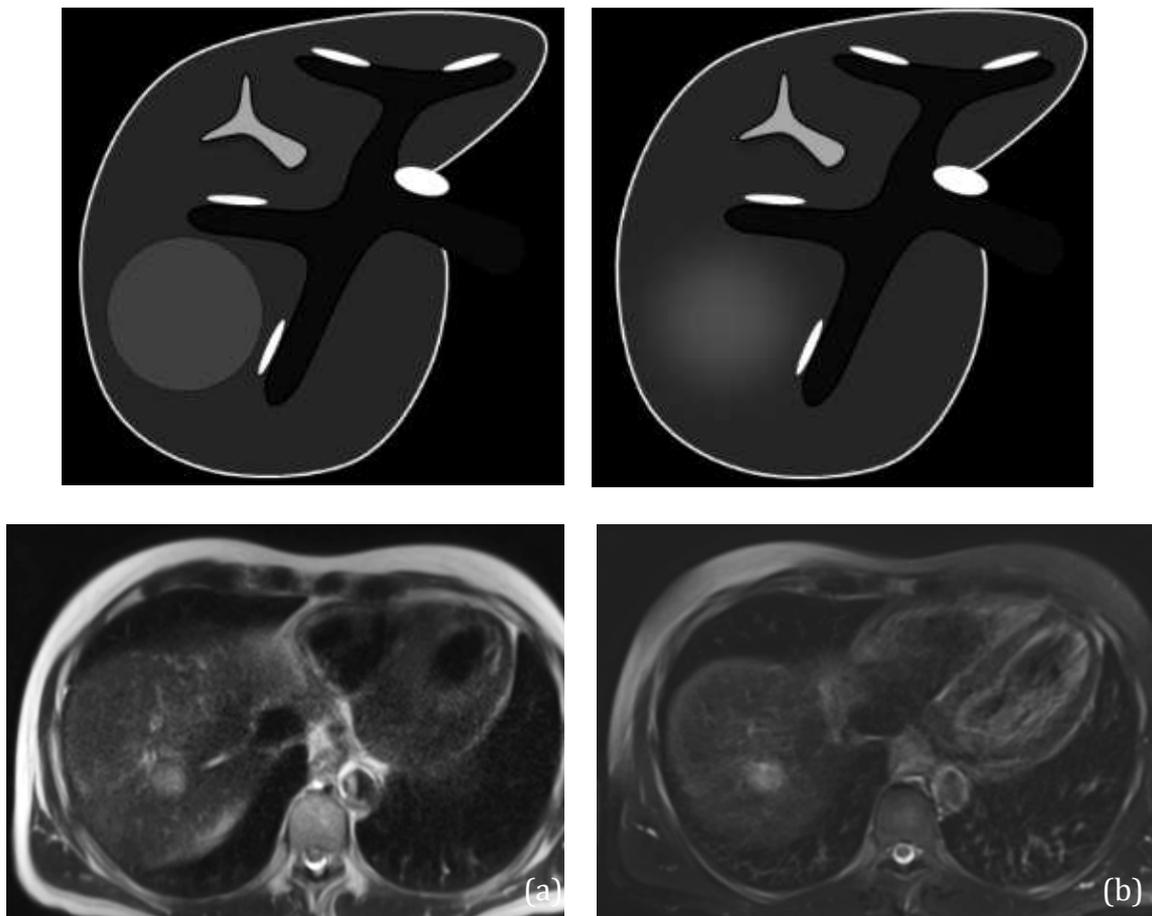


Figure 29. Hypersignal en pondération T2 faible à modéré

Schéma :

Nodule en hypersignal en pondération T2 faible à modéré de contours circonscrits ou flous

IRM hépatique

Séquence en pondération T2 sans saturation de la graisse (a) et avec saturation de la graisse (b), nodule en hypersignal dit « faible à modéré » inférieur au signal des structure biliaires du lobe hépatique droit.

d. Epargne de graisse intra-lésionnelle

L'épargne de graisse intra-lésionnelle est définie par un contenu lésionnel pauvre en graisse, inférieur à celui du parenchyme hépatique environnant, de façon univoque, survenant sur foie de stéatose (**Figure 30**). Elle doit être distinguée des plages d'épargne stéatosique, malgré une sémiologie commune à l'imagerie. Toutefois, la bonne connaissance des sites topographiques préférentiels de ces plages d'épargne, l'absence d'effet de masse, la configuration géographique, les contours mal limités ainsi qu'un rehaussement similaire ou inférieur au reste du parenchyme sont autant de signes qui permettront d'éviter une erreur d'interprétation. En IRM, une épargne de graisse intra-lésionnelle est le témoin de l'absence de chute du signal intra-lésionnel, sur la séquence en pondération T1 en opposition de phase par rapport à la séquence en pondération T1 en phase comparativement au reste du foie. En scanner, l'épargne de graisse est caractérisée par une atténuation supérieure à celle du reste du foie, ce dernier présentant une densité mesurée inférieure à 40 UH.

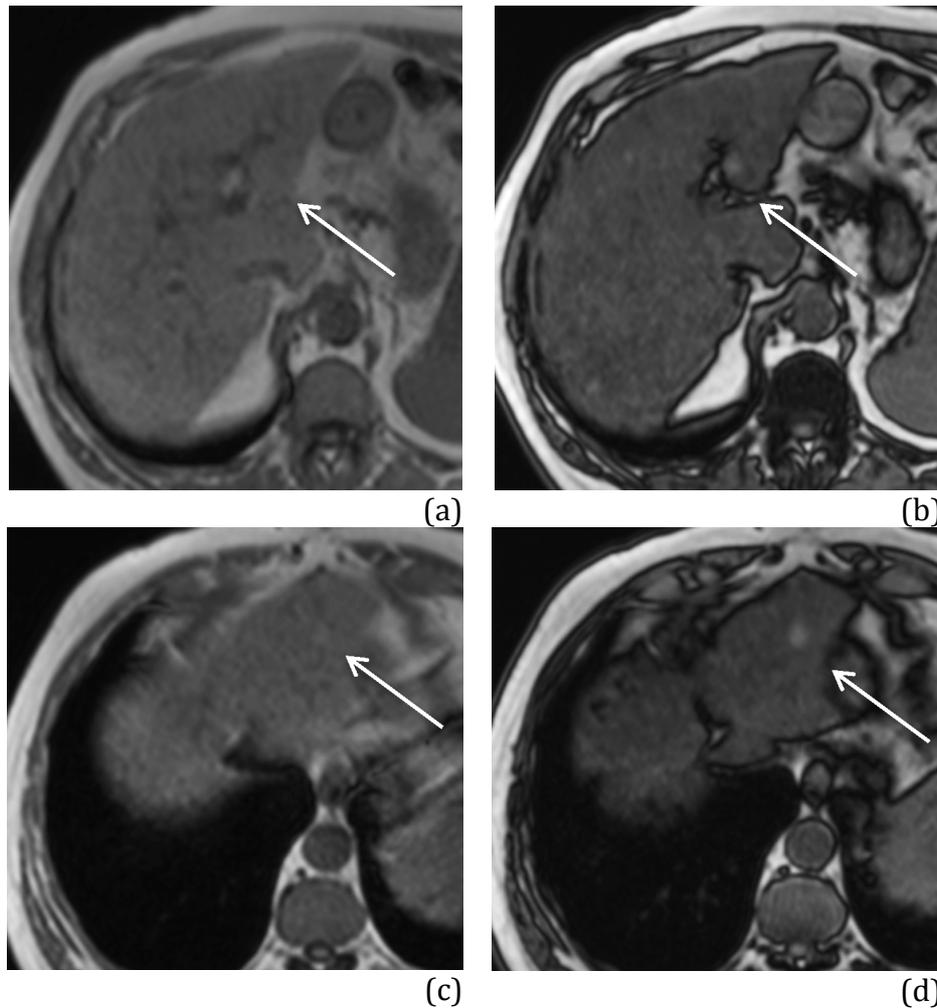


Figure 30. Epargne de graisse intra-lésionnelle

IRM hépatique

(a)(c) Séquence en pondération T1 en phase

(b)(d) Séquence en pondération T1 en opposition de phase, chute du signal de la totalité du foie en rapport avec une stéatose hépatique diffuse, et révélant la présence de deux nodules dont le signal ne chute pas témoignant d'une épargne intra-lésionnelle de graisse

e. Epargne de fer intra-lésionnelle

L'épargne de fer intra-lésionnelle est définie par un contenu lésionnel pauvre en fer, comparativement au reste du parenchyme hépatique, siège d'une surcharge ferrique. Ce signe est bien apprécié en IRM sur les séquences en pondération T2 et T2*, un nodule dépourvu de fer apparaissant en hypersignal en pondération T2 et T2* comparativement à l'hyposignal du parenchyme hépatique environnant (**Figure 31**). Inversement, un nodule riche en fer ou nodule sidérotique apparaîtra en franc hyposignal sur ces mêmes séquences. L'absence de fer au sein d'une lésion, développée sur foie de cirrhose, est hautement suggestive du diagnostic de nodule dysplasique de haut grade, voire de CHC, un certain degré de résistance à l'absorption du fer par les hépatocytes tumoraux, survenant et augmentant de façon graduelle au cours de

l'hépatocarcinogénèse. Néanmoins, ce signe rencontré dans d'autres tumeurs malignes telles que le cholangiocarcinome intra-hépatique ou les métastases hépatiques, manque de spécificité.

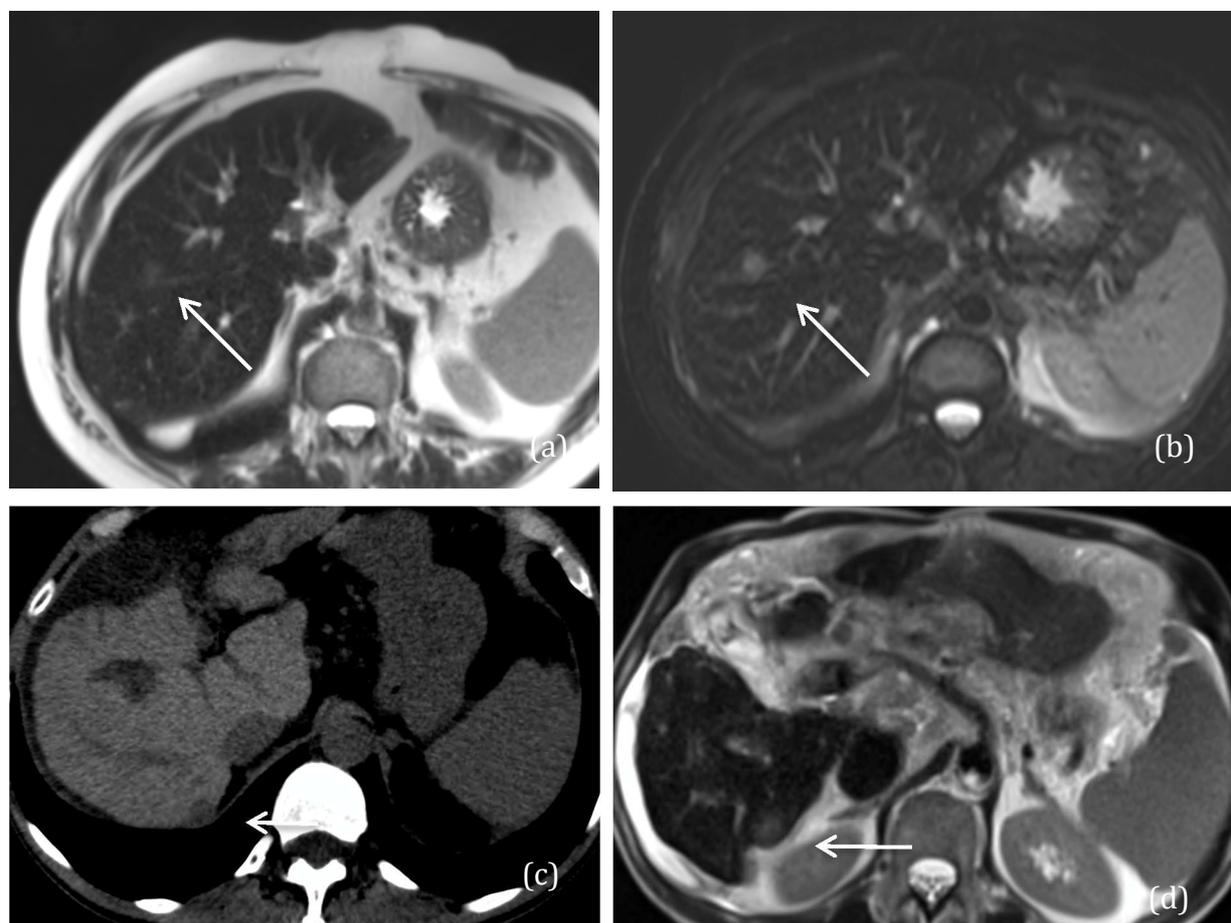


Figure 31. Epargne de fer intra-lésionnelle

IRM hépatique

Séquence en pondération T2 sans saturation de la graisse (a) et avec saturation de la graisse (b), nodule en hypersignal faible, mieux visualisé sur la séquence après saturation de la graisse, développé sur un foie en hyposignal T2 très marqué, témoignant d'une probable surcharge ferrique (analyse qualitative).

Scanner hépatique/IRM hépatique

(c) Scanner sans injection, nodule hypodense sous-capsulaire du lobe hépatique droit, de densité nettement inférieure à la densité spontanée du foie (mesurée > 75 UH), en rapport avec une surcharge hépatique en fer. (d) IRM avec séquence en pondération T2 sans saturation de la graisse, retrouvant le nodule objectivé au scanner apparaissant en hypersignal T2 faible, développé sur un foie en hyposignal très marqué, confirmant la surcharge ferrique.

f. Architecture en mosaïque

L'architecture en mosaïque est définie par l'association au sein d'une masse de plusieurs zones ou compartiments présentant des caractéristiques de rehaussement (aux différents temps de l'injection), d'atténuation, d'intensité, de forme et de taille différentes, souvent séparés par la présence de septas fibreux. Elle constituerait le reflet de la configuration dite « en mosaïque » constatée à l'examen anatomopathologique. On distingue principalement quatre sous-types d'une telle architecture : le nodule dans le nodule, de multiples nodules dans le nodule, un nodule multi-compartimenté, ou la présence de septas internes (**Figures 32 et 33**). Bien que l'hétérogénéité soit une caractéristique commune à différentes lésions hépatiques, l'architecture en mosaïque reste inhabituelle pour les tumeurs qui ne sont pas des CHC, ce signe pouvant aider à le différencier, par exemple, d'un cholangiocarcinome intra-hépatique. Ce signe, très spécifique du diagnostic, est considéré par certains auteurs comme un signe ancillaire majeur (65). Néanmoins, le fait qu'il soit fréquemment observé dans le cas de CHC de grande taille, ne posant généralement pas de problème diagnostique remet en cause son implication en pratique dans le diagnostic de petit CHC.

Un sous-type d'architecture en mosaïque semble important à connaître, il s'agit de l'aspect de « nodule dans le nodule ». Il correspond au développement d'un nodule au sein d'une masse de taille plus importante, suggérant l'émergence d'un CHC au sein d'une lésion préexistante. Ce nodule présente en règle générale les caractéristiques typiques de CHC avec une hypervascularisation au temps artériel, un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif, un hyposignal à la phase hépatobiliaire et un hypersignal en pondération T2 faible à modéré comparativement à la masse au sein de laquelle il est développé.

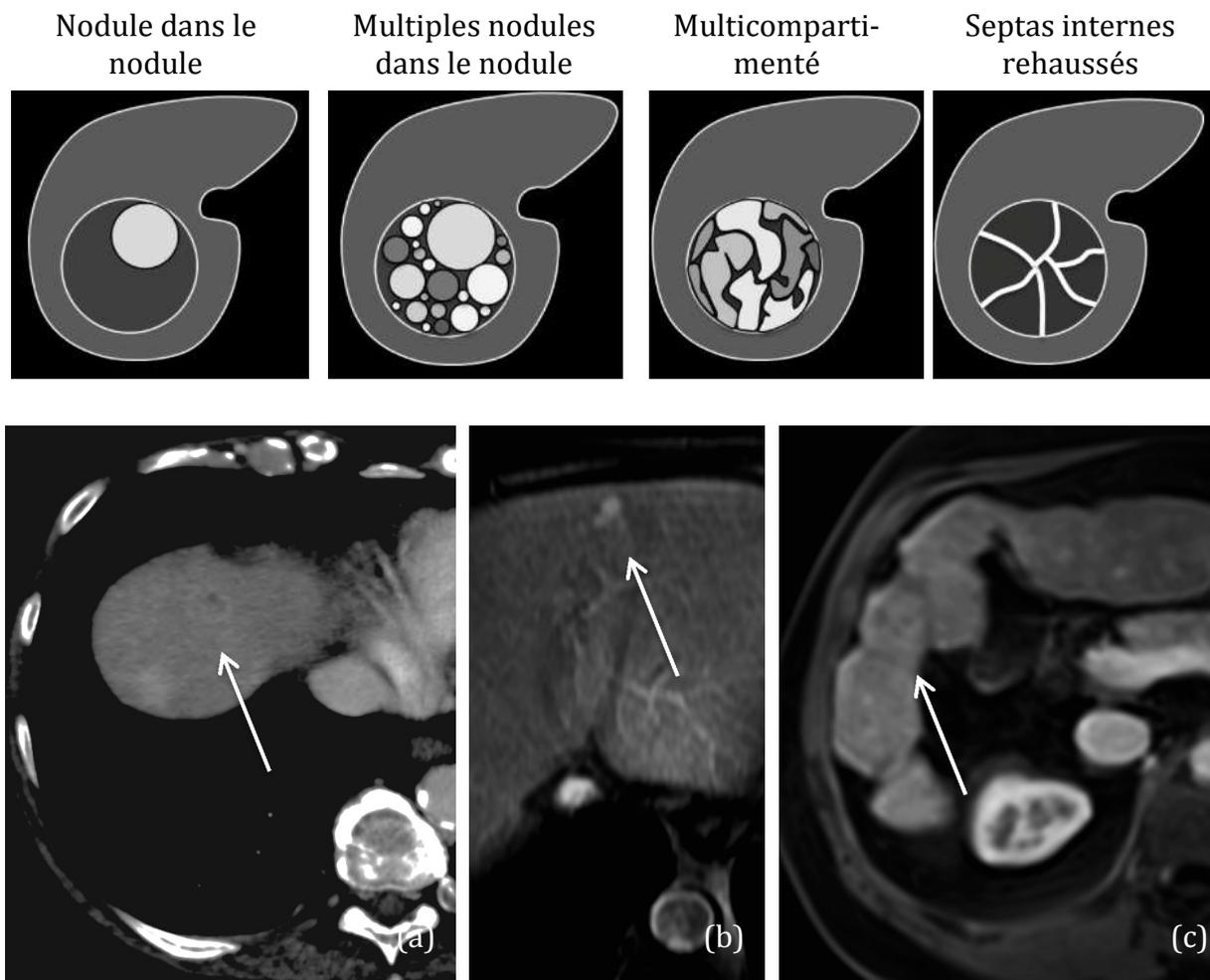


Figure 32. Architecture en mosaïque (1)

Scanner hépatique

(a) Après injection au temps veineux portal, rehaussement de septas au sein du nodule

IRM hépatique

(b) Après injection au temps artériel, rehaussement de type multinodulaire au sein d'un même nodule. (c) Après injection au temps veineux portal, aspect multicompartimenté du nodule

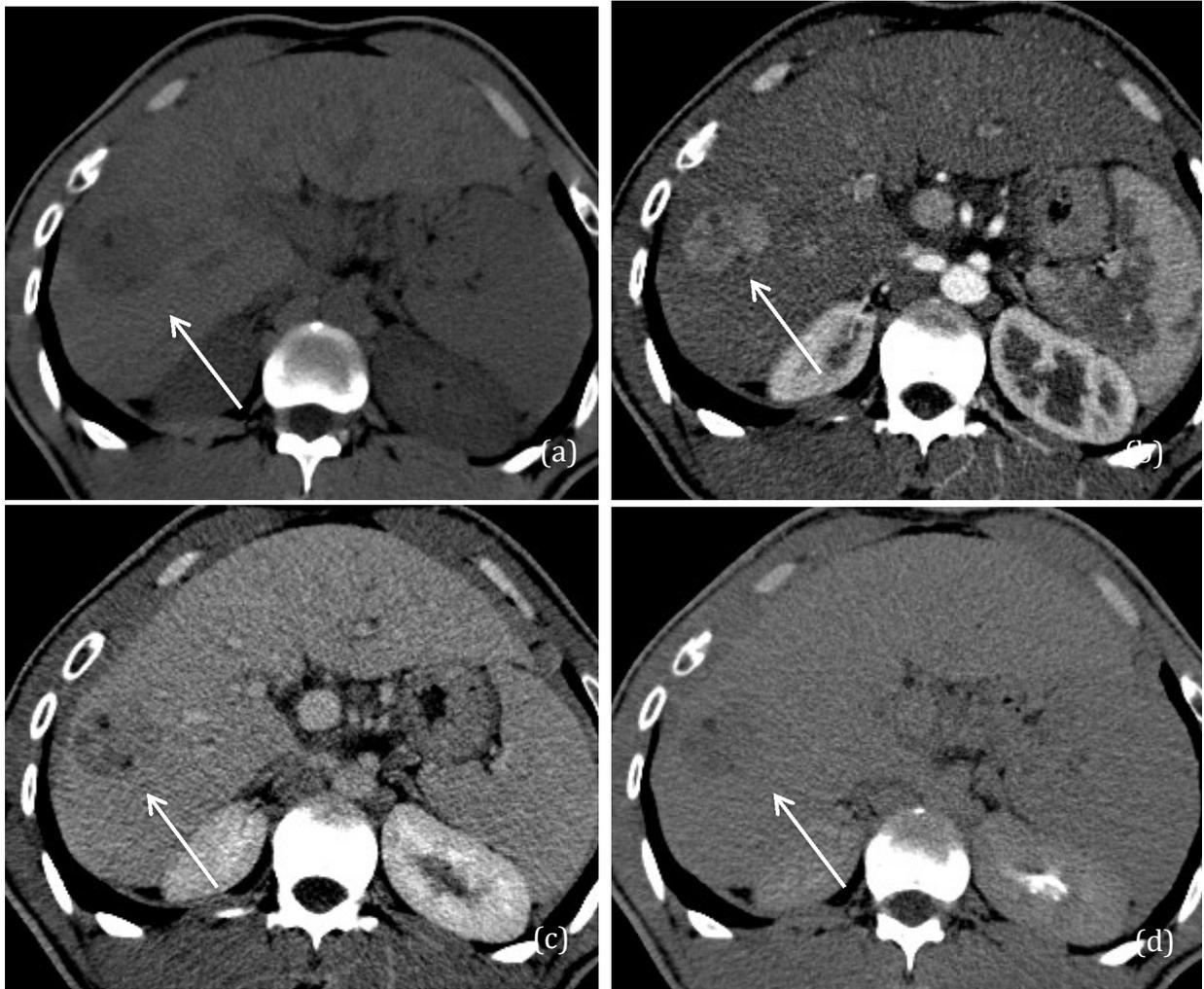


Figure 33. Architecture en mosaïque (2)

Scanner hépatique

(a) Sans injection, nodule du lobe hépatique droit, de densité hétérogène en contraste spontané, avec possible contingents graisseux

(b)(c)(d) Après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif, rehaussement très hétérogène du nodule avec des portions hypervasculaires se lavant aux temps veineux, d'autres s'homogénéisant avec le reste du parenchyme, témoignant de sa grande hétérogénéité

g. Capsule périphérique

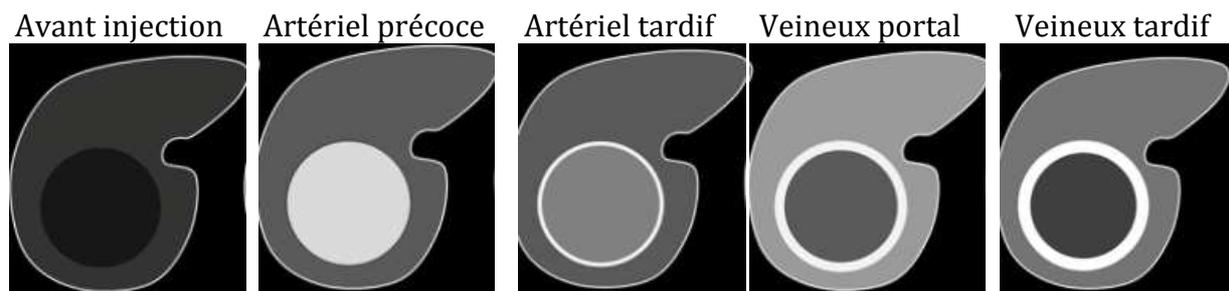
La capsule périphérique est un signe caractéristique des CHC avancés. Elle correspond à un rehaussement net et harmonieux en périphérie de la tumeur, apparaissant aux temps veineux portal et tardif. L'intensité du rehaussement est progressivement croissante pour devenir maximale au temps veineux tardif avec une supériorité du temps veineux tardif par rapport au temps veineux portal, dans sa détection (66) (**Figure 34**). Des études portant sur des CHC opérés ont montré une bonne corrélation entre la présence d'une image de capsule en imagerie et la présence d'une capsule fibreuse tumorale à l'examen anatomopathologique (28,67). Les termes « d'aspect de capsule » en imagerie doivent être préférés au terme de « capsule » lui-

même, 25% des CHC présentant une « pseudocapsule » constituée de l'association de tissu fibreux et de sinusoides dilatés à l'examen anatomopathologique (28). Le LI-RADS considère la capsule périphérique comme un critère majeur en imagerie au même titre que le lavage (68), considérant ainsi définitivement comme un CHC (LI-RADS 5):

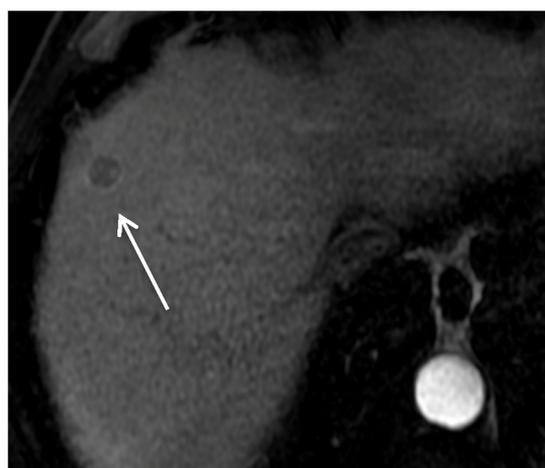
- un nodule de taille supérieure à 2 cm présentant un aspect de capsule et une hypervascularisation au temps artériel,
- ou encore un nodule de taille comprise entre 10 et 19 mm présentant une hypervascularisation artérielle, un « wash-out » aux temps veineux portal et/ou tardif et un aspect de capsule. Toutefois sa valeur ajoutée, en pratique, semble faible, « l'aspect de capsule » étant retrouvé dans la majorité des CHC présentant une sémiologie en imagerie typique (47).

Par ailleurs, il est important de garder à l'esprit deux sources potentielles d'erreurs d'interprétation:

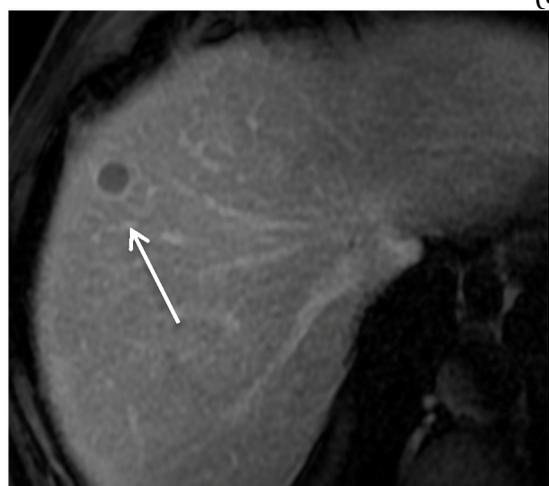
- la première concerne certains cholangiocarcinomes intra-hépatiques de petite taille, pouvant présenter un rehaussement périphérique ou un « aspect de capsule », visualisés sur les différents temps de l'injection. Le rehaussement apparaît toutefois maximal au temps artériel et a tendance à décroître sur les temps veineux portal puis tardif.
- La deuxième concerne la fibrose entourant les nodules cirrhotiques ou dysplasiques, pouvant simuler un « aspect de capsule » à la phase veineuse tardive. Un tel aspect est confirmé par la présence d'un rehaussement plus intense et d'épaisseur plus importante que le reste du parenchyme fibreux environnant.



(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 34. Capsule périphérique

IRM hépatique

(a) Sans injection, nodule hypodense du lobe hépatique droit

(b)(c)(d) Après injection, rehaussement net en périphérie de la lésion dès le temps artériel et se majorant progressivement en intensité et épaisseur sur les temps veineux portal puis tardif.

h. Couronne de rehaussement péri-lésionnelle

La couronne de rehaussement péri-lésionnelle ou « corona enhancement » est une autre caractéristique des CHC avancés hypervasculaires et correspond au rehaussement de l'aire de drainage veineux du parenchyme péri-tumoral faisant suite au lavage précoce d'une lésion hypervasculaire. Elle est définie comme une zone ou un

anneau péri-tumoral, rehaussé soit au temps artériel tardif soit au temps veineux précoce, dont le signal ou la densité va progressivement s'atténuer et s'homogénéiser avec le reste du parenchyme sur les temps veineux portal puis tardif (**Figure 35**). Elle peut être d'épaisseur variable, circonférentielle ou excentrée et témoignerait du passage rapide du produit de contraste de la tumeur au parenchyme hépatique environnant, du fait de modifications du drainage veineux, au cours de l'hépatocarcinogénèse. Sa présence pourrait aider à faire la distinction entre un CHC hypervasculaire de petite taille et une pseudo-lésion telle qu'un shunt ou une fistule artério-porte.

La couronne de rehaussement péri-lésionnelle semble avoir une valeur pronostique, certaines études ayant montré une association entre l'invasion microvasculaire et le caractère irrégulier de cette zone de rehaussement (69,70). Par ailleurs, il est important de ne pas confondre la couronne de rehaussement péri-lésionnelle et la capsule périphérique, considérées comme deux signes distincts correspondant toutes deux à des anomalies du rehaussement péri-tumoral. Pour le premier, le signal et/ou la densité doivent décroître sur les temps veineux portal puis tardif, tandis qu'ils s'intensifient progressivement dans le deuxième cas.

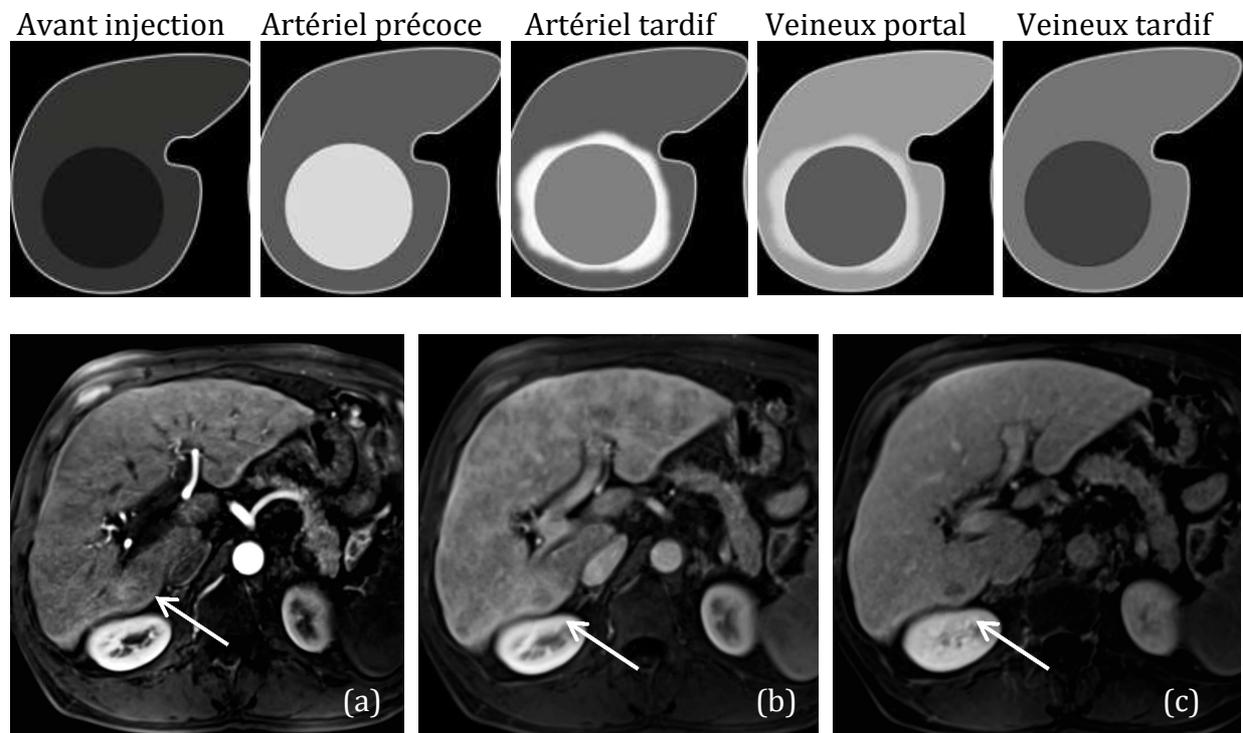


Figure 35. Couronne de rehaussement péri-lésionnelle ou "corona enhancement"

IRM hépatique

(a) Rehaussement d'un nodule sous-capsulaire du lobe droit au temps artériel précoce

(b)(c) Lavage du nodule au temps veineux portal précoce avec rehaussement d'une couronne péri-lésionnelle, s'homogénéisant sur le temps veineux tardif

i. Hypointensité ou hyposignal à la phase hépatobiliaire

L'hyposignal d'une lésion à la phase hépatobiliaire correspond à un signal lésionnel inférieur de façon univoque à celui du reste du parenchyme, après injection d'un agent de contraste hépato-spécifique et à un temps dit d'excrétion biliaire. Comme décrit précédemment, le signal de la lésion à cette phase va être régi par un système de récepteurs protéiques : les transporteurs membranaires OATP, permettant l'absorption intra-hépatocytaire du produit de contraste et MRP, permettant l'excrétion de celui-ci au sein des canalicules biliaires voire dans de rares cas au sein des sinusoides. Ces récepteurs membranaires sont exprimés de façon physiologique par des hépatocytes normaux dits « fonctionnels », tandis que les hépatocytes « non fonctionnels » ou altérés et les cellules non hépatocytaires, sont dépourvus de tels récepteurs. Ainsi, l'ensemble des lésions hépatiques pourvus soit de cellules non hépatocytaires, soit d'hépatocytes altérés, apparaissent en hyposignal à la phase hépatobiliaire par défaut de captation du produit de contraste. Le caractère hypointense d'une lésion à cette phase est donc évocateur de CHC, mais reste peu spécifique. De nombreuses études ont montré, en revanche, une sensibilité plus élevée de la phase hépatobiliaire pour le diagnostic de CHC comparativement au scanner et à l'IRM avec agent de contraste extracellulaire (55).

E. Envahissement vasculaire

L'envahissement vasculaire, c'est-à-dire la pénétration de cellules tumorales au sein de la lumière des vaisseaux est une caractéristique propre des CHC avancés. Il permet de distinguer le CHC des lésions secondaires hépatiques d'une autre origine, ces dernières envahissant exceptionnellement les vaisseaux intra-hépatiques. Les veines portes (branches portes intra-hépatiques et tronc porte) sont les plus fréquemment intéressées comparativement aux veines sus-hépatiques. Les artères hépatiques, elles, ne sont jamais envahies. On distingue deux types d'envahissement vasculaire : microscopique (visible seulement au microscope) ou macroscopique (visible à l'examen anatomopathologique macroscopique), tous deux de mauvais pronostic, associés au caractère multifocal du CHC, à la présence de métastases extra-hépatiques et à un taux de récurrence plus élevé après résection, ablation et transplantation hépatique. Les facteurs associés à l'invasion vasculaire comprennent une taille tumorale importante et un grade histologique avancé (53).

Un tel envahissement se présente généralement sous la forme d'un élargissement marqué du vaisseau envahi. Il peut revêtir plusieurs aspects: celui d'un thrombus

associé à une masse parenchymateuse contiguë, tous deux hypervasculaires au temps artériel; celui d'un thrombus hypervasculaire au temps artériel, mais isolé (le rehaussement pouvant apparaître hétérogène, sous forme de stries linéaires); ou encore celui d'un thrombus en hypo- ou isosignal/hypo- ou isodense au temps artériel sans masse parenchymateuse associée. Par ailleurs, l'hypothèse d'un envahissement veineux d'origine tumoral, comparativement au caractère cruorique d'une éventuelle thrombose, peut être conforté par la présence d'une restriction de la diffusion ou d'un hypersignal T2 faible à modéré de ce thrombus (**Figures 36, 37, 38 et 39**).

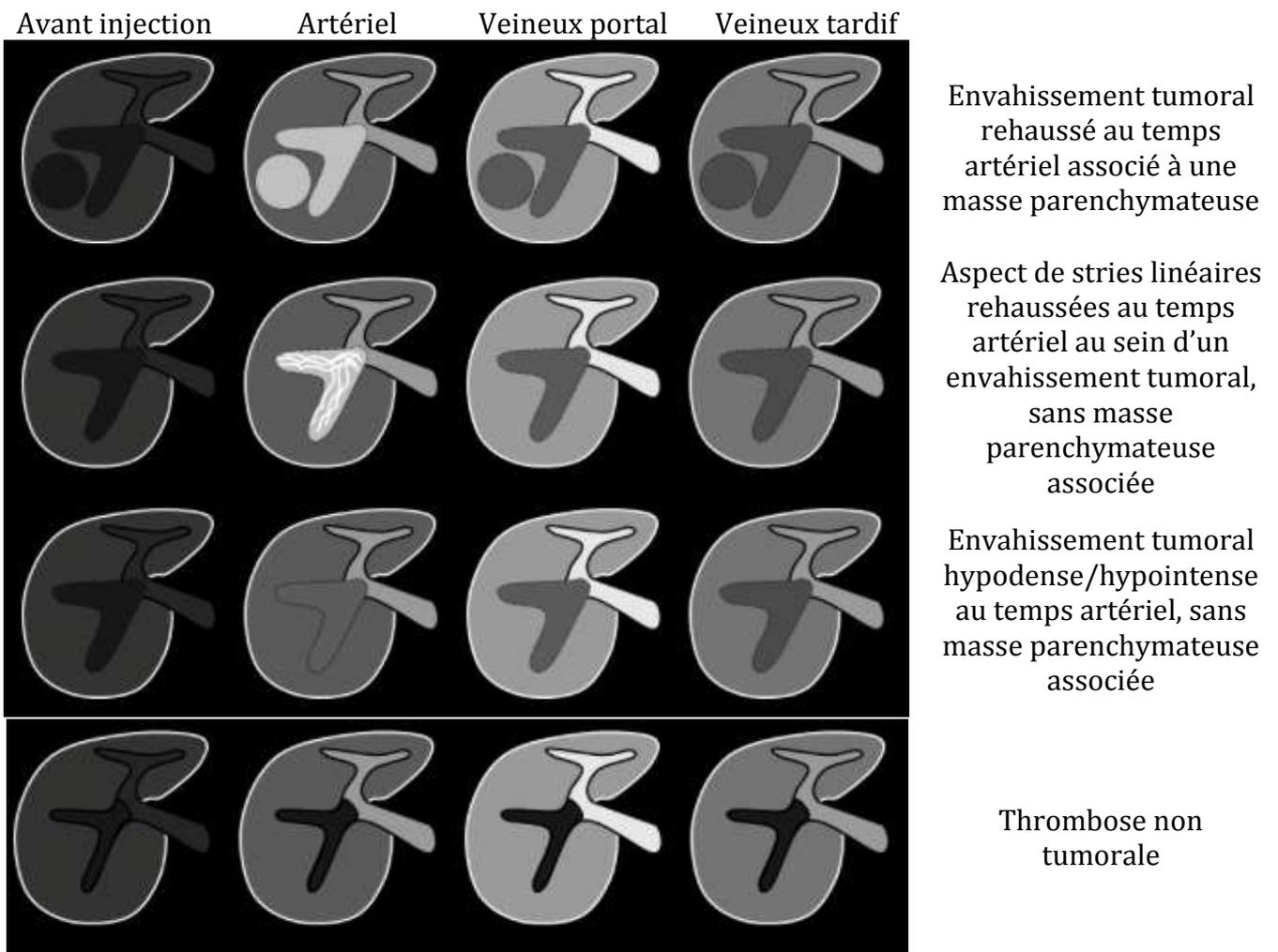


Figure 36. Envahissement tumoral versus thrombose non tumorale



Figure 37. Envahissement vasculaire tumoral (1)

Scanner hépatique

(a)(b) Après injection au temps artériel, volumineux thrombus hypervasculaire au sein de la branche porte droite étendu aux branches portes sectorielles antérieure et postérieure, avec aspect de stries linéaires
(c) Lavage du thrombus au temps veineux portal

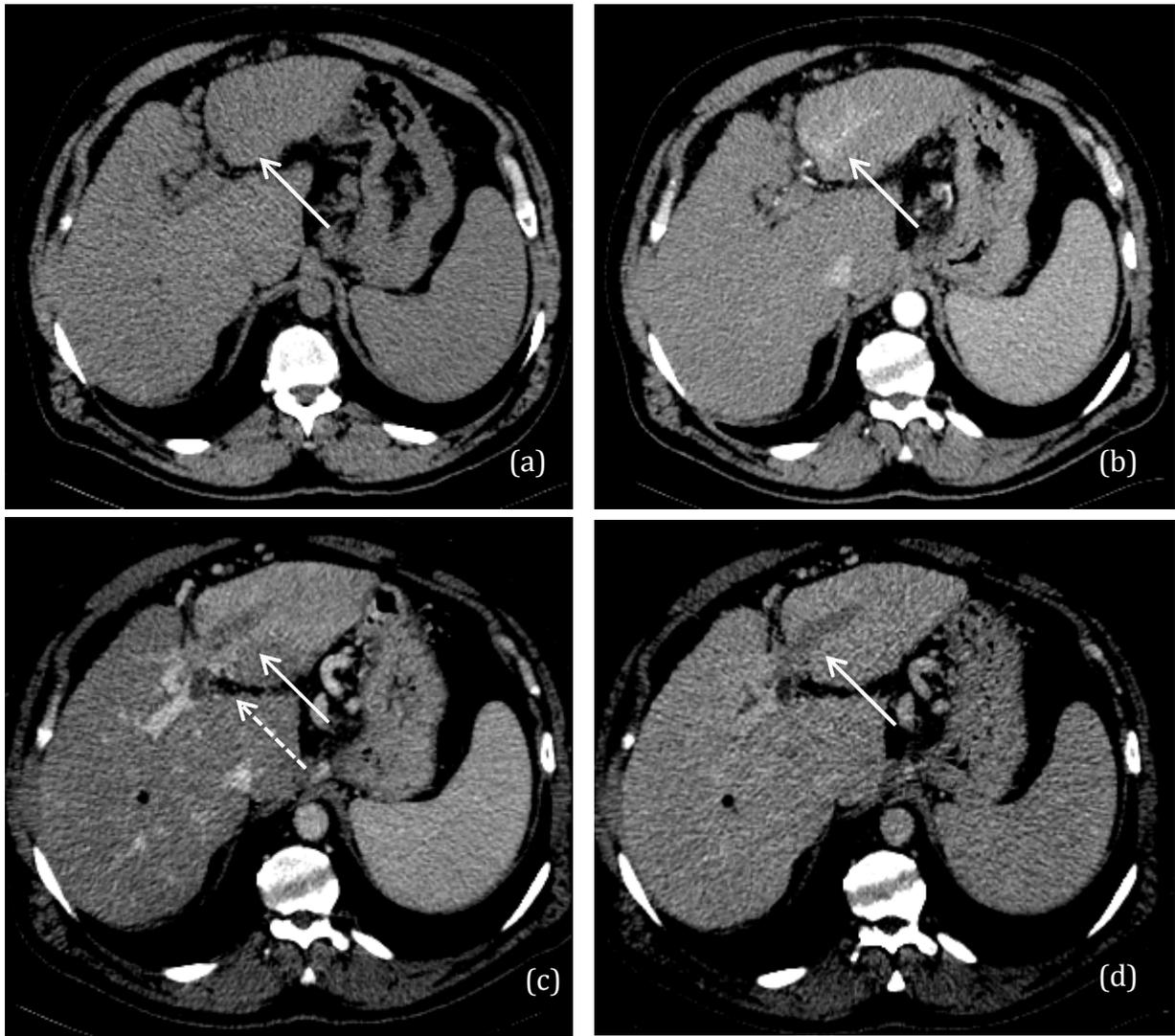


Figure 38. Envahissement vasculaire tumoral (2)

Scanner hépatique

(a) Avant injection.

(b)(c)(d) Après injection, rehaussement au temps artériel d'un thrombus porte gauche étendu en segmentaire, se lavant aux temps veineux portal et tardif (flèche pleine). A noter la présence d'un thrombus cruorique à son contact (flèche en pointillés)

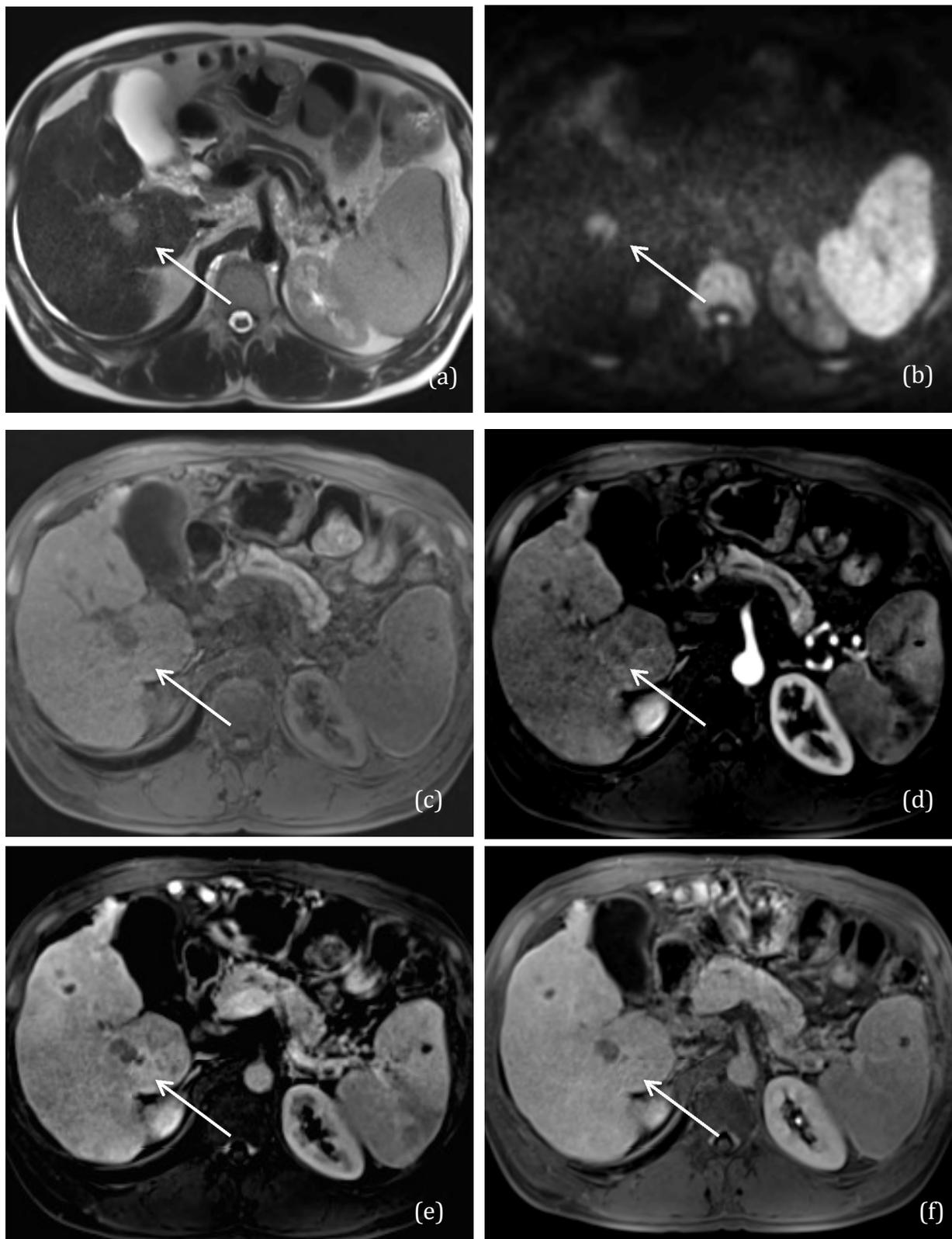


Figure 39. Envahissement vasculaire tumoral (3)

IRM hépatique

(a) Hypersignal modéré en pondération T2 d'un thrombus au sein de la branche porte sectorielle postérieure droite, apparaissant en hypersignal sur la séquence de diffusion (b)

(c)(d)(e)(f) Elargissement de la branche sectorielle postérieure droite en hyposignal en contraste spontané, non rehaussée après injection de gadolinium aux temps artériel, veineux portal et tardif

Type de Nodule	Scanner		IRM					
	IV-	T1 IP	T1 OP	T2	Diffusion	Phase artérielle	Phase veineuse portale ou tardive	Phase hépatobillaire
Nodule de régénération ou nodule cirrhotique	Isodense	Isosignal Rarement hypersignal	Pas de chute du signal	Isosignal Rarement hypersignal	Isosignal Rarement hypersignal	Isosignal	Isosignal Rarement hyposignal	Isosignal Rarement hypersignal
Nodule sidérotique	Hyperdense	Hypo- ou isosignal Rarement hypersignal	Pas de chute du signal	Hyposignal	Hyposignal	Hypo- ou isosignal Rarement hypersignal	Hyposignal	Hyposignal (effet T2*)
Nodule dysplasique de bas grade	Iso- ou hyperdense Hypodense en présence de graisse	Iso - ou hypersignal	Chute du signal en présence de graisse	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal	Isosignal
Nodule dysplasique de haut grade	Iso- ou hyperdense Hypodense en présence de graisse	Iso- ou hypersignal	Chute du signal en présence de graisse	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal Rarement hypersignal	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal
CHC précoce	Isodense Hypodense si graisse	Iso- ou hypersignal	Chute du signal en présence de graisse (très évocateur)	Iso-, hypo- ou hypersignal	Iso- ou hyposignal	Iso- ou hyposignal Rarement hyper	Iso- ou hyposignal	Hyposignal Rarement iso- ou hypersignal
CHC avancé	Iso- ou hypodense Rarement hyperdense	Iso- ou hypersignal	Chute du signal en présence de graisse (très évocateur)	Iso-, hypo- ou hypersignal	Typiquement hypersignal	Typiquement hypersignal	Typiquement hyposignal	Typiquement hyposignal Rarement iso- ou hypersignal

Tableau 2. Aspect en imagerie du CHC et des autres nodules développés sur foie de cirrhose (adapté de Choi et al., Radiology 2014)

4. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TECHNIQUES D'IMAGERIE

La sensibilité du scanner et de l'IRM, utilisant des agents de contraste extracellulaires, dans la détection du CHC, toutes tailles confondues, est évaluée entre 77% et 100%, et entre 68 et 91%, respectivement (2,3,5,54). Néanmoins, il est admis que les performances diagnostiques sont fortement corrélées à la taille de la tumeur, la sensibilité pour les lésions de plus de 2 cm étant proche de 100% pour les deux modalités d'imagerie, et passant approximativement à 45-80% (IRM) et 40-75% (TDM) pour les lésions de taille comprise entre 1 et 2 cm, voire moins pour celles de taille < 1 cm (55). Ainsi, bien que les caractéristiques de rehaussement d'un nodule puissent être spécifiques du diagnostic, la sensibilité reste très variable, l'adjonction au protocole de la phase hépatobiliaire permettant d'améliorer considérablement cette sensibilité (54,55,71). En effet, certains auteurs ont montré une augmentation de la sensibilité évaluée entre 5 et 15% avec le Gadoxetate disodique, et approximativement de 10% avec le Gadobenate dimeglumine. Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation d'agents de contraste hépatobiliaires permettrait de palier à ce défaut de sensibilité dans le cas des nodules de taille < 2cm.

II. DIAGNOSTIC INVASIF

1. PLACE DE LA BIOPSIE PERCUTANEE

Considérée comme la méthode diagnostique exclusive du CHC jusque dans les années 2000, la biopsie percutanée est maintenant associée à l'imagerie (2). Elle est actuellement recommandée en 2^{ème} intention par l'AASLD et l'EASL pour des nodules de taille supérieure à 1 cm, apparaissant sur foie de cirrhose, et découverts en échographie, en l'absence de critère typique à l'imagerie en coupes (scanner et/ou IRM) (**Figures 5 et 6**).

Cette méthode diagnostique présente toutefois un certain nombre de limitations, en rapport avec une inaccessibilité de certaines lésions (segments supérieurs et postérieurs), ou à d'éventuelles complications per ou post-biopsiques, hémorragiques (évaluées entre 0,4 et 1,7% selon les séries) (72-75), ou secondaire à un ensemenement sur le trajet de ponction (estimée < 2%) (76,77).

La biopsie hépatique ciblée percutanée, sous guidage échographique, est réalisée au moyen d'une aiguille dédiée, de calibre compris entre 16 et 18 Gauges et permet, à partir d'un fragment tissulaire, une analyse à la fois des critères cytologiques et architecturaux de la tumeur et d'en définir son grade histologique.

Les études ayant évalué les performances de la biopsie dans le diagnostic de CHC, rapportent une spécificité et une VPP de 100% ainsi qu'une sensibilité évaluée jusqu'à 90%, variant avec la taille de la tumeur, sa localisation (degré d'accessibilité de la tumeur) ainsi que le niveau d'expertise de l'opérateur (2). Il est important de noter que le diagnostic histopathologique est particulièrement complexe pour le sous-groupe de nodules de taille comprise entre 1 et 2 cm, particulièrement dans la distinction entre un nodule dysplasique de haut grade et un CHC précoce, la présence de critères spécifiques du CHC telle que l'invasion stromale pouvant être absents ou difficiles à identifier sur les seules carottes biopsiques. Ainsi, une première biopsie négative d'un nodule apparu de taille inférieure à 2 cm et ne présentant pas les critères typiques de CHC à l'imagerie doit conduire à la réalisation d'une seconde biopsie, une étude ayant montré un taux élevé de faux négatifs à la première biopsie (30%) (78). Dans une autre étude, le taux de faux négatifs, évalué à 10%, était expliqué par la difficulté d'accessibilité de certains nodules des segments postérieurs et supérieurs (24).

Outre son caractère invasif, la biopsie peut être par ailleurs responsable d'une sous-estimation du grade tumoral par échantillonnage de la lésion, expliquée par la

grande hétérogénéité tumorale, des contingents tumoraux de grades différents pouvant coexister au sein d'une même tumeur (79,80).

2. PLACE DE LA CYTOPONCTION

Aux vues des recommandations, la cytoponction n'a actuellement aucune place dans le diagnostic du CHC. Une étude de Pupulim et al, évaluant les performances diagnostiques de la cytoponction avec une analyse cytologique immédiate dans la détection et le typage des lésions malignes hépatiques et comparant ses performances à celles de la biopsie percutanée avec une analyse histologique différée, a montré des valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN élevées, comparables à celles de la biopsie percutanée avec respectivement 81%, 100%, 100% et 65,6% pour la cytoponction versus 84,1%, 100%, 100% et 69,6% pour la biopsie. De plus, la cytoponction permettait dans 90% des cas de typer correctement les lésions malignes. L'absence de faux positif de la cytoponction dans le diagnostic de malignité suggèrerait le caractère inutile d'une biopsie complémentaire dans certaines situations bien définies, notamment pour les cholangiocarcinomes et les lésions métastatiques de primitif connu. Il est important de noter que le diagnostic de CHC, par le biais de la cytoponction était plus difficile que celui de métastases hépatiques avec des valeurs de sensibilité sur cette série évaluées à 68% pour le CHC contre 85% pour les métastases hépatiques. La biopsie doit donc être pratiquée systématiquement en 2^{ème} intention, quelque soit le résultat, positif ou négatif de la cytoponction, afin de ne pas méconnaître un CHC et permettre de définir son grade histologique (81).

PARTIE 3 : SYSTÈMES DE STAGING : ENJEUX ET DEFIS

Comme détaillé précédemment, le diagnostic de CHC peut être établi devant la découverte d'un nodule d'au moins 10 mm présentant un profil vasculaire particulier, et ce, chez un patient présentant une hépatopathie chronique au stade de cirrhose. Ces critères de rehaussement, validés par différentes sociétés savantes, spécialisées dans les maladies du foie, ont montré une spécificité proche de 100% et sont actuellement utilisés en routine pour le diagnostic de CHC sous les termes de « critères non-invasifs ». Plusieurs recommandations et guidelines ont été publiées par ces sociétés savantes occidentales ou asiatiques. Ces recommandations diffèrent sur un certain nombre de points, fonction principalement de la disponibilité des modalités d'imagerie, des agents de contraste et du degré d'expertise du ou des radiologues (**Tableau 3**). Seules les recommandations « occidentales » seront exposées ci-après.

	RECOMMANDATIONS OCCIDENTALES			RECOMMANDATIONS ASIATIQUES	
	AASLD	EASL	LI-RADS	APASL (Asian Pacific Society for the Study of the Liver)	JSH (Japanese Society of Hepatology)
Applicabilité	Cirrhose, Hépatite B chronique	Cirrhose, Hépatite B chronique, Hépatite C chronique avec fibrose hépatique avancée	Cirrhose ou risque élevé de développer un CHC	Cirrhose (mais non défini clairement)	Cirrhose, Hépatite B chronique, Hépatite C chronique avec fibrose hépatique avancée
Marqueurs biologiques	Non	Non	Non	AFP (AlphaFoetoProtéine) DCP (Décarboxy Prothrombine)	AFP, AFP-L3, PIVKA-II
Critères majeurs	Hypervascularisation Lavage	Hypervascularisation Lavage	Hypervascularisation Lavage Capsule périphérique Croissance tumorale	Hypervascularisation Lavage	Hypervascularisation Lavage
1ère imagerie	Multiphasique TDM ou IRM	Multiphasique TDM ou IRM	Multiphasique TDM ou IRM	Multiphasique TDM ou IRM	Multiphasique TDM, IRM ou échographie de contraste
2ème imagerie	Aucune	Aucune	Aucune	Echographie de contraste (Sonazoid), IRM avec injection de SPIO	Echographie de contraste (Sonazoid), IRM avec injection de Gd- EOB-DTPA
Facteurs de stratification	Taille < ou > 1 cm	Taille <1 cm , 1-2 cm et > 2 cm	Rehaussement tumoral à la phase artérielle (lésion hypo- ou hypervasculaire) Et diamètre (< ou ≥ 2cm si hypo et < 10 mm, 10-19 cm, ≥ 20 mm si hyper)	Rehaussement tumoral à la phase artérielle (lésion hypo- ou hypervasculaire)	Rehaussement tumoral à la phase artérielle (lésion hypo- ou hypervasculaire)
Utilisation de signes ancillaires	Non	Non	Peuvent diminuer ou augmenter le risque de CHC	Non	Non

Tableau 3. Comparaison des différentes recommandations pour le diagnostic non invasif du CHC (adapté de Ronot et al., Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2014)

Les sociétés et associations « occidentales » regroupant les sociétés américaines et européennes ont régulièrement mis à jour, depuis les années 2000, les critères diagnostiques en imagerie du CHC chez des patients atteints de cirrhose (2,3). Ces recommandations présentent plusieurs similitudes, pouvant être considérées comme des variantes d'une même guideline et reposant sur la combinaison de deux caractéristiques à l'imagerie du CHC : l'hypervascularisation au temps artériel suivie du lavage aux temps veineux portal et/ou tardif. Les techniques d'imagerie recommandées sont, dans les deux cas, la TDM avec injection multiphasique de produit de contraste iodé et/ou l'IRM avec injection d'agents de contraste extracellulaires. Les agents de contraste hépatobiliaires ainsi que l'échographie de contraste ne sont actuellement pas recommandés. En effet, il a été montré que le cholangiocarcinome intra-hépatique dont l'incidence augmente chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique, pouvait présenter des caractéristiques en échographie de contraste communes avec le CHC, pouvant conduire ainsi à un certain nombre de faux positifs de cet examen. Néanmoins, son utilisation en pratique reste toujours débattue dans les guidelines européennes, et notamment allemande (82).

I. EASL ET AASLD

Ces algorithmes diagnostiques adaptent leur stratégie en fonction de la taille de la lésion. Les lésions de taille inférieure à 1 cm sont considérées comme trop petites pour être caractérisées et dans les deux cas, une échographie de suivi à 3 mois (AASLD) ou à 4 mois (EASL) est préconisée. En cas de croissance de cette lésion sur la ou les échographies de suivi, un certains nombres d'investigations complémentaires seront préconisées.

Le diagnostic des lésions de plus de 2 cm est basé sur les critères caractéristiques de rehaussement constatés sur une seule modalité d'imagerie (scanner ou IRM). Une deuxième technique d'imagerie est généralement réalisée en complément, en cas d'atypie.

En revanche, la différence s'opère entre ces recommandations pour les lésions de taille comprise entre 1 et 2 cm. Les recommandations américaines préconisent la même conduite diagnostique que pour les lésions de taille supérieure à 2 cm tandis que les recommandations européennes, préconisent, elles, la visualisation des critères typiques de rehaussement du CHC sur deux modalités d'imagerie consécutives. Le choix d'une

telle stratégie est expliquée par la constatation d'un taux élevé de faux positifs (> 10%), sur une série de patients transplantés, quand une seule technique d'imagerie était utilisée (83). Il est intéressant de noter que seuls les centres dits « experts » peuvent déroger à cette règle, bien qu'aucune définition claire et consensuelle du « centre expert » n'existe dans ces mêmes recommandations. Il est ainsi proposé d'appliquer ces termes aux centres hospitaliers présentant une importante activité et au sein desquels des équipes multidisciplinaires, incluant chirurgiens hépatobiliaires, hépatologues, radiologues et oncologues spécialisés dans la pathologie néoplasique du foie, coopèrent. Idéalement ces équipes inter et multidisciplinaires doivent pouvoir discuter de toutes les options thérapeutiques possibles. Finalement, la nécessité d'une biopsie dans le cas où la lésion ne répondrait pas aux critères typiques de CHC à l'imagerie est admise par les différentes recommandations occidentales.

II. LI-RADS (LIVER IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM)

Le LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), introduit par l'ACR (American College of Radiology) en 2011, a été conçu, dans un souci de standardisation et de normalisation de l'interprétation des examens d'imagerie hépatique afin de réduire la variabilité inter-observateur et faciliter la communication avec les cliniciens référents (84). Il a pour objectif de stratifier la probabilité qu'une lésion soit un CHC, afin que les cliniciens puissent juger des bénéfices et risques d'une procédure plus invasive ou d'une éventuelle surveillance simple. Il s'adresse aux patients présentant une cirrhose ou un risque plus élevé de développer un CHC, et concerne indépendamment la TDM et l'IRM. Cet algorithme va ainsi permettre de classer les lésions en cinq catégories, de LI-RADS 1 à LI-RADS 5, selon leur probabilité croissante d'être un CHC. Le groupe LI-RADS 1 correspond à des lésions définitivement bénignes, LI-RADS 2 à des lésions probablement bénignes, LI-RADS 3 à des lésions dont la probabilité d'être des CHC est intermédiaire, LI-RADS 4 à des lésions correspondant très probablement à des CHC et, enfin, LI-RADS 5 à des CHC certains. Les deux premières catégories du LI-RADS correspondent en pratique à des kystes biliaires ou des hémangiomes, pour lesquels le diagnostic ne fait pas trop de doute. Chaque lésion va être analysée individuellement, après avoir exclu les lésions typiquement bénignes (LI-RADS 1 et 2), les lésions malignes autres que le CHC (LI-RADS-M) et, enfin, les lésions avec envahissement veineux (LI-RADS 5V). Cette dernière catégorie (LI-RADS 5V) correspond à un envahissement veineux

d'origine tumorale et doit classer la lésion en CHC certain. Un tel envahissement se présente, généralement, sous la forme d'un élargissement marqué du vaisseau envahi (**Figure 40**). Dans cet algorithme, le diagnostic de CHC est basé, dans un premier temps, sur la combinaison de signes majeurs incluant :

- le rehaussement au temps artériel,
- la taille de la lésion,
- la présence d'un aspect de lavage aux temps veineux portal et/ou tardif,
- la présence d'une capsule périphérique,
- et la croissance tumorale (définie par l'augmentation du diamètre de la lésion d'au moins 5 mm par rapport à l'imagerie baseline et à une augmentation de sa taille soit $\geq 50\%$ en ≤ 6 mois, soit $\geq 100\%$ en > 6 mois).

Dans un deuxième temps, les signes ancillaires peuvent être appliqués afin de surclasser (jusqu'à la catégorie LI-RADS 4) ou sous-classer une lésion par rapport à son classement initial (**Figure 42**).

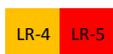
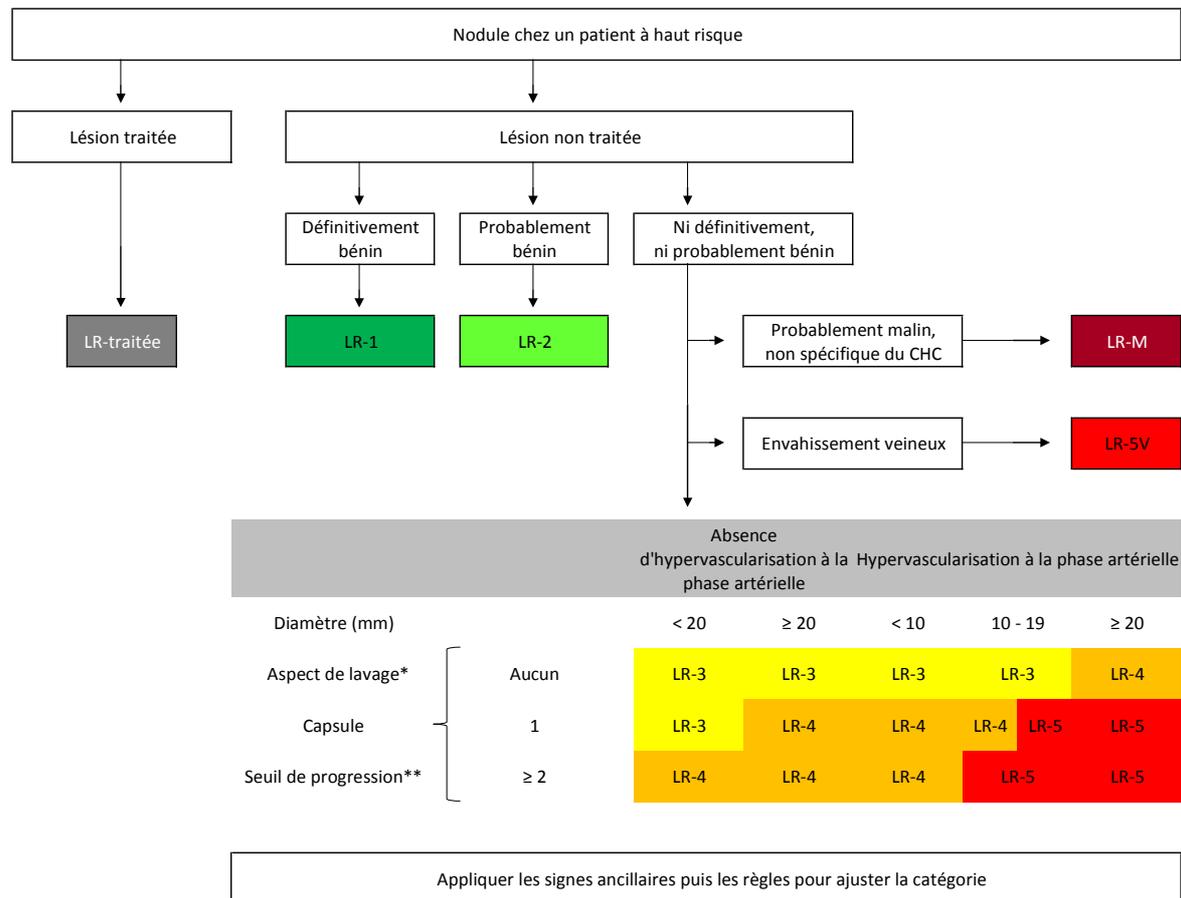
Les signes ancillaires favorisant la malignité sont :

- l'hypersignal en pondération T2 faible à modéré,
- la restriction de la diffusion,
- la couronne de rehaussement péri-lésionnelle (ou « corona enhancement »),
- l'anneau péri-lésionnel,
- l'architecture en mosaïque, comprenant l'aspect de nodule dans le nodule,
- la présence de graisse intra-lésionnelle,
- l'épargne de fer intra-lésionnelle,
- l'épargne de graisse intra-lésionnelle,
- la présence de remaniements hémorragiques,
- et une croissance de la lésion inférieure à la croissance tumorale décrite parmi les signes majeurs.

Inversement, les signes ancillaires décrits comme favorisant la bénignité, sont :

- l'isosignal à la phase hépatobiliaire,
- l'hypersignal franc en pondération T2,
- l'hyposignal marqué et homogène en pondération T2 ou T2*,
- la visualisation de vaisseaux traversant la lésion sans distorsion,
- le parallélisme du rehaussement de la lésion avec celui des structures vasculaires,
- et la diminution ou la stabilité en taille de la lésion sur plus de 2 ans.

L'algorithme diagnostique LI-RADS, les principes de la démarche de classification ainsi que la correspondance des différentes catégories LI-RADS sont présentés dans les Figures 40, 41 et 42.



Les lésions de cette cellule sont classées LR-4 à l'exception de :

- LR-5g, si son diamètre augmente de ≥ 50% en ≤ 6 mois
- LR-5us, si ce nodule était visible sur une échographie de surveillance antérieure et présente un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif

Figure 40. Algorithme diagnostique LI-RADS (version 2014)

* **Aspect de lavage** : correspond à une réduction relative dans le temps du rehaussement de la lésion comparativement au reste du parenchyme hépatique, aboutissant à un hyposignal/hypodensité du nodule soit à la phase veineuse portal et tardive, soit à la phase veineuse tardive seule. Au temps artériel, la lésion peut être hypo-, iso- ou hyperintense en IRM ou être hypo-, iso- ou hyperdense en scanner. Ceci diffère des recommandations EASL et AASLD définissant le « wash-out » comme le lavage d'une lésion initialement hypervasculaire.

** **Seuil de progression** : correspond à l'augmentation du diamètre de la lésion d'au moins 5 mm par rapport à l'imagerie baseline et à une augmentation de taille soit ≥ 50% en ≤ 6 mois, soit ≥ 100% en > 6 mois.

LI-RADS Categories

Concept et définition

LR-1	Définitivement bénin	Concept : Lésion bénigne à 100% Définition : Aspect typique en imagerie de lésion bénigne ou disparition en l'absence de traitement
LR-2	Probablement bénin	Concept : Lésion très probablement bénigne Définition : Aspect en imagerie suggestif de lésion bénigne
LR-3	Probabilité intermédiaire de CHC	Concept : Probabilité moyenne de CHC ou de lésion bénigne Définition : Aspect en imagerie de remplissant aucun des critères des autres catégories
LR-4	Probablement CHC	Concept : Probabilité élevée d'être un CHC Définition : Aspect en imagerie suggestif de CHC
LR-5	Définitivement CHC	Concept : CHC certain dans 100% des cas Définition : Aspect en imagerie typique de CHC ou CHC prouvé histologiquement
LR-5V	Définitivement CHC avec envahissement tumoral	Concept : CHC certain avec envahissement veineux Définition : Aspect en imagerie typique de CHC avec envahissement veineux
LR-M	Probablement malin, non spécifique de CHC	Concept : Lésion probablement maligne mais non spécifique de CHC Définition : Aspect suggestif de de lésion maligne mais non spécifique de CHC
LR-traitée	Lésion traitée	Concept : Lésion traitée localement Définition : Lésion ayant subi un traitement loco-régional

Figure 41. Concepts et définitions des catégories LI-RADS

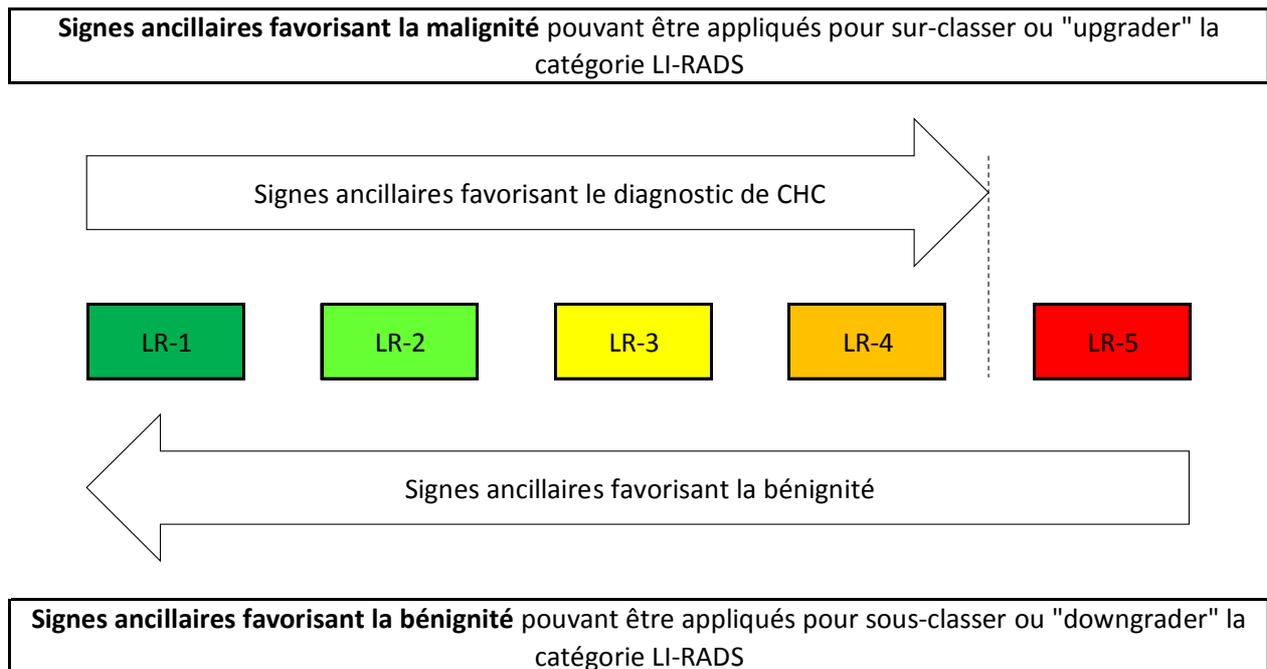


Figure 42. Règles de modification des catégories LI-RADS sur application des signes ancillaires

Des études récentes suggèrent que la catégorie LR5 (LI-RADS 5) présente une grande spécificité pour le diagnostic de CHC de petite taille (85). Les résultats apparaissent plus controversés pour la catégorie LR4, certaines études ayant démontré une spécificité quasi-similaire à celle de la catégorie LR5 (85,86), d'autres une spécificité beaucoup plus faible (87). En outre, on constate que 17% à 29% des nodules classés LR4 vont être sous-classés ou « downgradés » au cours du suivi (88,89). La question de l'utilisation par les radiologues des critères LI-RADS plutôt que ceux de l'AASLD ou de l'EASL pour le diagnostic non invasif de CHC dans une population à risque élevé, reste, à ce jour, toujours débattue. Peu d'études ont évalué les performances diagnostiques des critères LI-RADS et, encore moins les ont comparé aux critères AASLD ou EASL. Par ailleurs, ces études étaient monocentriques avec une analyse rétrospective des données et la comparaison était rarement opérée entre l'IRM et la TDM (85–87,90).

PARTIE IV : ETUDE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de cette étude prospective étaient, dans un premier temps, de comparer les performances diagnostiques, en IRM et TDM, des critères AASLD et LI-RADS pour le diagnostic non invasif de CHC de petite taille (comprise entre 10 et 30 mm); et, dans un deuxième temps, d'évaluer les performances diagnostiques de chacun des signes ancillaires de CHC utilisés dans l'algorithme LI-RADS.

II. MATERIEL ET METHODE

Cette étude ancillaire est basée sur les données d'une étude prospective multicentrique enregistrée sur clinicaltrials.gov. Tous les patients ont reçu une information orale et écrite, et ont fourni un consentement éclairé avant inclusion.

1. POPULATION ET DESIGN DE L'ETUDE

Les patients ont été inclus de façon prospective entre avril 2009 et avril 2012 dans 16 centres hospitaliers sur l'ensemble du territoire français. Pour être inclus au sein de l'étude, les patients devaient répondre aux critères suivants :

- être âgés de plus de 18 ans,
- présenter une cirrhose hépatique de score Child Pugh A ou B prouvée, soit sur des critères histologiques soit sur la combinaison de critères élastographiques et biologiques,
- et présenter jusqu'à trois lésions focales hépatiques avec un diamètre compris entre 10 et 30 mm découvertes en échographie, scanner ou IRM.

Les patients aux antécédents de CHC traité par résection chirurgicale ou par thérapie ablative percutanée pouvaient être inclus devant l'apparition d'un nodule distant d'au moins 2 cm de la zone précédemment traitée. En revanche, les patients présentant au moins un nodule de taille supérieure à 3 cm ou aux antécédents de chimio-embolisation intra-artérielle n'étaient pas inclus. Les patients présentant des nodules aux caractéristiques typiques en imagerie de lésions ou pseudo-lésions bénignes (hémangiome, shunt artério-veineux, kyste hépatique, plages d'épargne stéatosique ou

de stéatose hépatique), en rapport avec des lésions classées LI-RADS 1 (définitivement bénin) et LI-RADS 2 (probablement bénin) étaient exclus. Finalement, les patients présentant une contre-indication à l'injection intraveineuse d'un produit de contraste soit utilisé en échographie, soit à base d'iode ou de gadolinium, ou toute autre contre-indication à la réalisation d'un scanner ou d'une IRM étaient exclus.

Après inclusion, les patients étaient candidats à trois types d'imagerie hépatique successives: une échographie de contraste, un scanner et une IRM. L'ensemble de ces examens était réalisé dans un délai d'un mois. Pour la présente étude, seules les caractéristiques en scanner et en IRM des nodules ont été prises en compte. Les nodules visualisés uniquement sur l'échographie de contraste étaient exclus. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients inclus dans l'étude ont été recueillies (**Tableau 4**).

Un total de 620 nodules a été détecté chez 442 patients durant la période de l'étude. Parmi ces 620 nodules, 74 (12%) ont été exclus de l'analyse finale pour les raisons suivantes : 69 nodules sur des critères de taille (soit inférieure à 10 mm, soit supérieure à 30 mm), 5 nodules en raison de l'absence de diagnostic définitif, et 13 autres car visualisés essentiellement en échographie de contraste.

La population de l'étude était constituée au final de 533 nodules détectés chez 377 patients (311 hommes, 83%) (**Figure 43**).

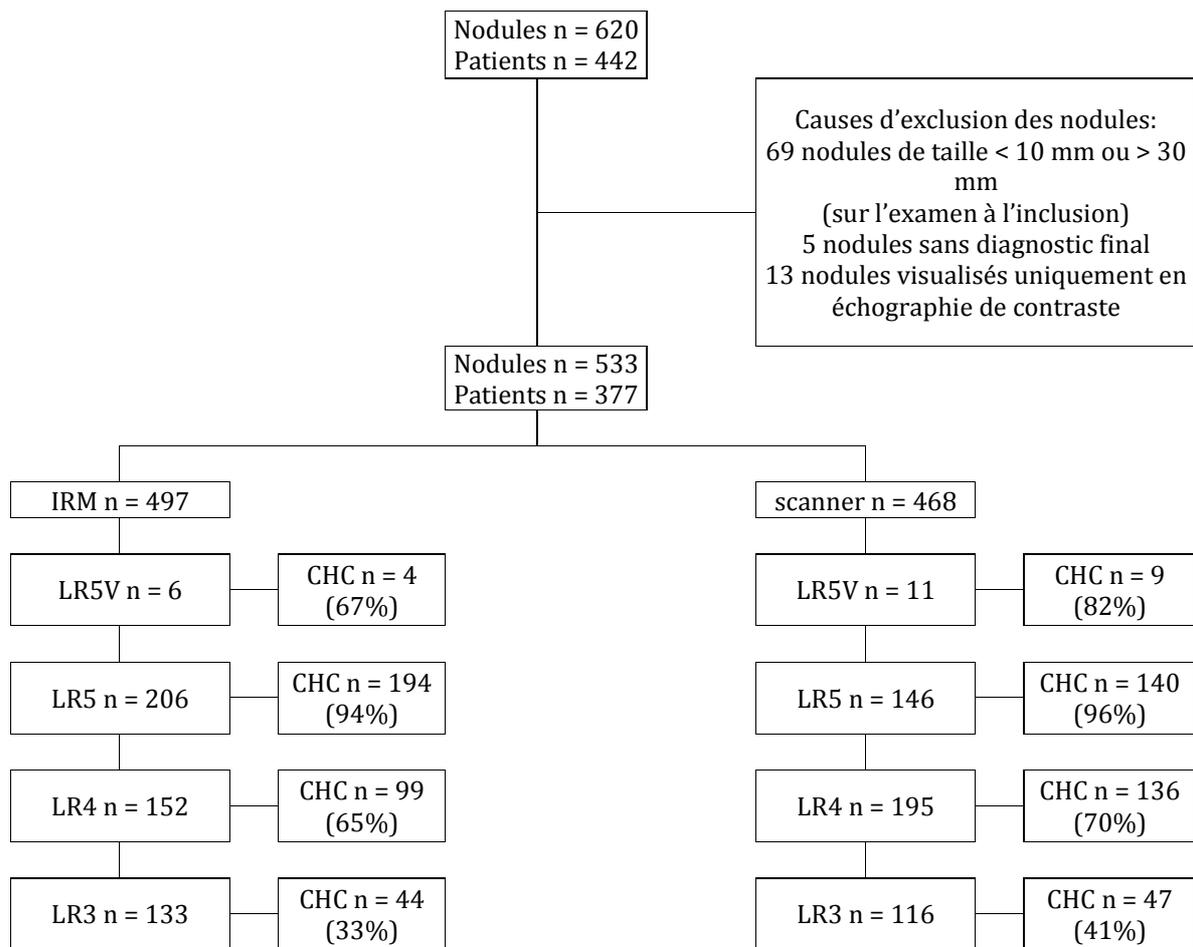


Figure 43. Organigramme

2. PROTOCOLES D'IMAGERIE

A. Scanner

Tous les examens tomodensitométriques étaient réalisés sur des scanners multi-détecteurs (16 à 64 détecteurs en fonction des différents centres). Le protocole d'acquisition était différent en fonction des centres, avec une collimation variant de 0,625 à 1,6 mm et une épaisseur de reconstruction de 0,625 à 3 mm. Tous les scanners comprenaient quatre phases, avec un champ d'acquisition s'étendant du diaphragme aux crêtes iliaques ou à la partie basse du foie droit : une phase avant injection puis trois phases après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (30 à 35 secondes), veineux portal (70 à 90 secondes) et veineux tardif (3 minutes). En moyenne, 1,5 à 2mL/kg de produit de contraste iodé, à une concentration d'iode de 350 g/L était

injecté, par voie intraveineuse, au moyen d'un injecteur, sans dépasser un total injecté de 150mL par patient à un débit de 3 à 4mL/sec.

B. IRM

Les examens IRM étaient réalisés par des appareils avec une puissance du champ magnétique de 1,5T dans 11 centres, 3T dans 2 centres et soit 1,5T, soit 3T dans 3 centres, utilisant des antennes en réseau phasé. Le protocole d'acquisition était variable mais tous les examens réalisés incluaient les séquences suivantes : une séquence en pondération T2 spin-écho avec saturation de la graisse, des séquences en pondération T1 en phase et en opposition de phase, une séquence de diffusion avec au moins une valeur de $b > 400 \text{ s/mm}^2$, des séquences en pondération T1 écho de gradient avec saturation de la graisse sans puis après injection intraveineuse de chélates de gadolinium extracellulaire, aux temps artériel, veineux portal et tardif. Le produit de contraste et le sérum physiologique étaient injectés au moyen d'un injecteur au débit de 2 mL/sec.

3. ANALYSE DES IMAGES

A. Caractéristiques en imagerie et classification des nodules

L'analyse des images au scanner et en IRM était réalisée dans chaque centre par des radiologues séniors et chaque examen était interprété indépendamment et en aveugle des autres examens d'imagerie ou de toute information clinique. Les items suivants étaient notés pour chaque nodule, en scanner et en IRM :

- 1/ la taille et la topographie suivant la classification anatomique de Couinaud,
- 2/ l'intensité du signal et/ou la densité sur les acquisitions sans puis après injection aux temps artériel, veineux portal et tardif. Un nodule était considéré en hyposignal ou hypodense, en isosignal ou isodense, en hypersignal ou hyperdense lorsque le signal ou la densité était inférieure, égale ou supérieure à celle du parenchyme hépatique environnant. Le terme « hypervascularisation » correspondait à une prise de contraste du nodule sur l'acquisition après injection au temps artériel. Un hyposignal ou le caractère hypodense sur les acquisitions après injection aux temps veineux portal ou tardif, d'un nodule hypervasculaire était défini comme un lavage ou « wash-out » pour les critères AASLD. Pour les critères LI-RADS, un lavage ou « aspect de lavage » était défini comme un hyposignal ou le caractère hypodense d'un

nodule après injection aux temps veineux portal ou tardif, qu'il soit hypervasculaire ou non au temps artériel.

3/ la présence d'une capsule définie par une prise de contraste périphérique du nodule aux temps veineux portal et/ou tardif

4/ la présence d'un envahissement veineux d'origine tumoral.

Les critères AASLD et LI-RADS (version 2014) étaient appliqués, en combinant ces différentes caractéristiques à l'imagerie, pour chaque nodule et pour chacune des modalités d'imagerie. Selon AASLD, les critères typiques de CHC à l'imagerie associaient une hypervascularisation suivie d'un lavage. Le système LI-RADS classait les nodules en LR3, LR4, LR5 et LR5V, selon une probabilité croissante d'être un CHC, les lésions et pseudo-lésions bénignes typiques, classées LR1 ou LR2 ayant été exclues a priori de l'étude (**Figure 43**). De plus, le modèle de croissance de la tumeur évalué sur deux examens à 6 mois d'intervalle, n'a pas été étudié. Bien que considéré comme un élément majeur du diagnostic de CHC par l'algorithme LI-RADS, l'objectif de cette étude était de comparer à un instant donné les performances pour le diagnostic non invasif de CHC des critères AASLD et LI-RADS.

B. Signes ancillaires utilisés dans le LI-RADS

La classification LI-RADS recommande l'utilisation d'un certain nombre de signes dits « ancillaires », autorisant le lecteur à surclasser ou « upgrader » une lésion jusqu'à la catégorie LR4. En pratique, ces critères peuvent être appliqués aux nodules classés LR3 ou de score inférieur. Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer la valeur ajoutée et le poids de ces signes ancillaires. Une relecture de l'ensemble des nodules classés LR3 en IRM et en scanner a été effectuée par un interne senior. En IRM, les signes suivants étaient recherchés : un hypersignal en pondération T2 faible à modéré, un hypersignal en diffusion à valeur de b élevée ($b \geq 400 \text{ s/mm}^2$), un anneau péri-lésionnel en pondération T2, une couronne de rehaussement péri-lésionnelle, une architecture en mosaïque, de la graisse intra-lésionnelle, une épargne de graisse intra-lésionnelle, une épargne de fer intra-lésionnelle et des remaniements hémorragiques. Seuls les six derniers cités étaient recherchés en scanner. Trois signes ancillaires inclus parmi les critères LI-RADS n'ont pu être évalués, il s'agit de l'hyposignal sur les phases dites de transition et hépatobiliaire, en raison du choix de l'injection d'un agent de contraste extracellulaire et de l'augmentation du diamètre, tel que mentionné ci-dessus.

4. DIAGNOSTIC FINAL

Un algorithme composite a été défini, étape après étape, pour obtenir un diagnostic final le plus précis et fiable possible, apparaissant comme le « gold standard » (**Figure 44**). L'objectif de cet algorithme était de pouvoir affirmer en définitive s'il s'agissait d'un CHC ou non, sans caractérisation des lésions non CHC, afin d'obtenir la meilleure spécificité possible. Dans un premier temps, le diagnostic de CHC était obtenu par histologie si le nodule était traité par chirurgie (résection ou transplantation hépatique) ou si une biopsie était réalisée. Les résultats de la chirurgie et de la biopsie du nodule étaient pris en compte seulement si elles étaient effectuées dans les six mois à compter du dernier examen d'imagerie. Dans un deuxième temps, si le diagnostic positif de CHC n'était pas confirmé par l'histologie, un nodule présentant des caractéristiques typiques de CHC à la fois sur le scanner et l'IRM (AASLD/ EASL) était alors considéré comme un CHC, sachant qu'une telle combinaison offre une spécificité proche de 100% (5). En présence d'atypies sur l'une ou l'autre, voire sur les deux modalités d'imagerie, un dosage de l'alphafoetoprotéine sérique supérieur à 200 ng/ml était ainsi considéré comme diagnostique. Enfin, si le diagnostic de CHC restait toujours incertain à ce stade, les modifications suivantes, dans les six mois, étaient considérées comme diagnostiques pour le CHC : une augmentation de taille de plus de 30% ou une modification des caractéristiques de rehaussement du nodule (notamment l'apparition secondaire du caractère hypervasculaire ou d'un lavage). A l'issue de ces différentes étapes, un nodule ne répondant à aucun des critères précédents pouvait alors être considéré comme non-CHC. Cet algorithme diagnostique a été conçu pour deux raisons : 1/ l'histologie est la technique de référence, mais n'est pas réalisable en pratique pour tous les nodules (devant l'existence par exemple de faux négatifs de la biopsie par difficulté d'accessibilité ou erreur d'échantillonnage) et 2/ l'excellente spécificité des caractéristiques typiques de CHC, sur deux imageries concordantes, en combinant le scanner et l'IRM.

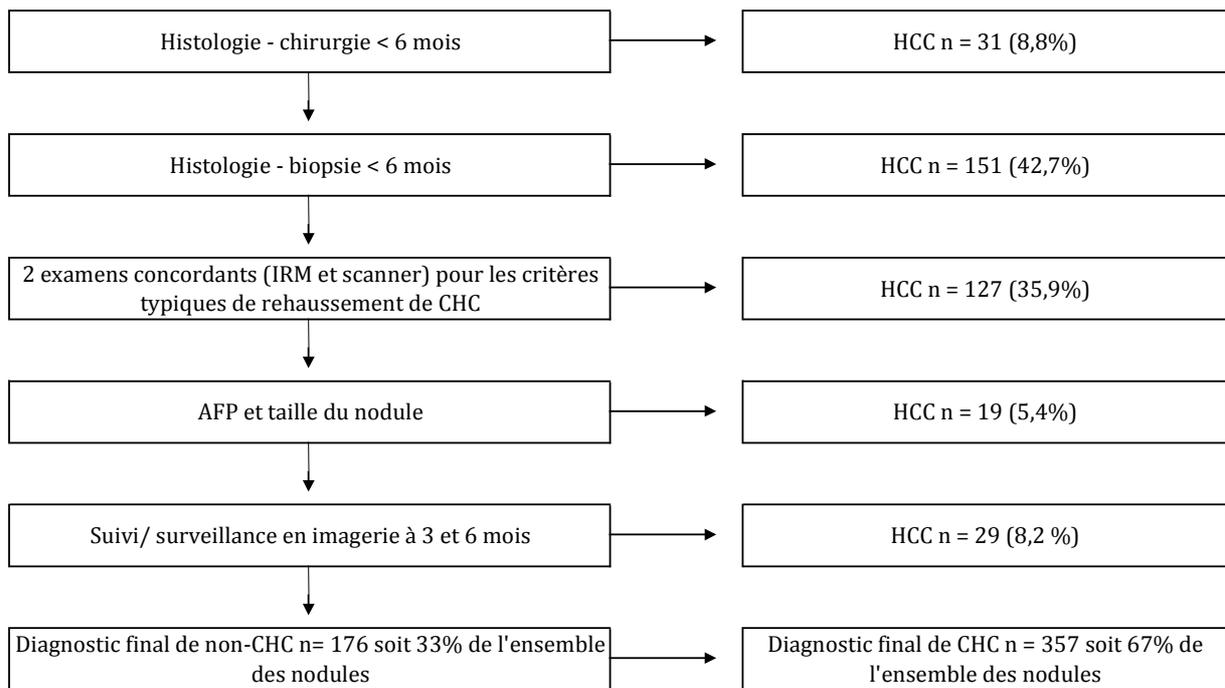


Figure 44. Diagnostic final

5. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyennes et d'écart-types. Lorsque les variables n'étaient pas distribuées normalement, elles étaient exprimées en médiane et intervalle interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles). Les variables qualitatives étaient présentées sous forme de nombre et de pourcentage.

Pour évaluer les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative) des critères AASLD, un nodule était considéré comme un CHC s'il présentait les caractéristiques typiques décrites ci-dessus, pour chaque examen d'imagerie. Pour le système LI-RADS, le pourcentage de CHC était calculé pour chacune des catégories suivantes : LR3, LR4, LR5 et LR5V pour chacune des deux techniques d'imagerie. Les performances des combinaisons de catégories suivantes étaient évaluées en considérant la positivité sur les critères : LR5V, puis LR5V + LR5, puis LR5V + LR5 + LR4, et enfin LR5V + LR5 + LR4 + LR3 en présence d'au moins un signe ancillaire. Pour évaluer la valeur ajoutée de chacun des signes ancillaires, nous avons considéré que tout nodule classé LR3 et présentant un signe ancillaire donné était reclassé LR4. Nous avons par conséquent évalué les performances diagnostiques des combinaisons associant LR5V + LR5 + LR4 + LR3 avec au moins un signe ancillaire et ce

pour chacun des signes ancillaires en IRM et en scanner. La sensibilité et la spécificité étaient calculées respectivement à partir de la proportion de CHC et de non-CHC correctement identifiés par les différents algorithmes diagnostiques. Les intervalles de confiance à 95% de la sensibilité et de la spécificité ont été obtenus à partir de la distribution binomiale. De même, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) étaient calculées avec leur intervalle de confiance à 95%. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Le logiciel SAS version 9.4 (SAS Inc., Cary, Caroline du Nord) était utilisé pour toutes les analyses statistiques.

III. RESULTATS

1. PATIENTS ET TUMEURS

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population sont résumées dans le **Tableau 4**. Les lésions étaient développées sur foie de cirrhose, d'origine majoritairement éthylique (58%) ou secondaire à une hépatite virale C chronique (32%). Une élévation du dosage de l'alphafoetoprotéine sérique était notée pour 113 patients (30%). Un total de 533 nodules ont été inclus, parmi lesquels 497 (93%) ont été visualisés en IRM, 468 (88%) en scanner et 432 (81%) par les deux modalités d'imagerie, avec un nombre moyen de 1,4 nodules par patient. La taille moyenne des nodules était de 18,3 +/- 5,8mm (Tableau 4). Le diagnostic final de CHC était retenu pour 341 lésions (69%) explorées par IRM, et 332 lésions explorées (71%) par scanner, avec 180 et 176 CHC dans le groupe de taille comprise entre 10 et 19 mm (60 et 63%, respectivement), et 161 et 156 CHC dans le groupe de taille comprise entre 20 et 30 mm (82 et 83%, respectivement). Au total, 156 et 136 lésions restantes étaient définies comme n'étant pas des CHC (31 et 29%). Soixante-six patients présentaient à la fois des lésions définies comme CHC et non-CHC.

Sexe	
Homme (%)	311 (82.5)
Femme (%)	66 (17.5)
Age (Moyenne \pm DS)	62.0 \pm 9.7
IMC (Moyenne \pm DS)*	26.8 \pm 4.6
Cause de l'hépatopathie**	
Hépatite C (%)	119 (31.6)
Hépatite B (%)	33 (8.8)
Alcool (%)	219 (58.1)
Métabolique (%)	71 (18.8)
Autres (%)	34 (9.0)
Patients avec élévation de l'AFP*** (%)	113 (30.0)
Patients avec élévation de l'AFP > 200ng/ml*** (%)	22 (5.8)
Nombre de nodule/patient	
1 nodule (%)	256 (67.9)
2 nodules (%)	86 (22.8)
3 nodules (%)	36 (9.3)
Taille des nodules, mm (Moyenne \pm DS)	
10 - 19 mm (Moyenne \pm DS)	14.5 \pm 2.6
20 - 30 mm (Moyenne \pm DS)	24.4 \pm 3.9

Tableau 4. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population à l'étude (n=377)

* IMC : indice de masse corporelle

** Un même patient pouvait avoir plusieurs causes d'hépatopathie.

*** 60 données manquantes. Une élévation de l'AFP est définie par un dosage supérieur à la normale (> 10 ng/mL).

2. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITERES AASLD

Les performances diagnostiques des critères AASLD pour le diagnostic de CHC et pour chaque modalité d'imagerie sont résumées dans les **Tableaux 5 et 6**. La sensibilité, spécificité, VPP et VPN étaient calculées avec respectivement 72,4%, 82,7%, 90,2% et 57,9% pour l'IRM et 71,4%, 72,1%, 86,2%, 50,8% pour le scanner. La sensibilité et la spécificité augmentaient pour les nodules de taille comprise entre 20 et 30 mm comparativement aux nodules de taille comprise entre 10 et 19 mm de 72,2% et 78,5% à 72,7% et 97,1% en IRM, et de 71% et 65,7% à 71,8% et 93,6% en scanner.

3. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITERES LI-RADS

Les performances diagnostiques des critères LI-RADS pour le diagnostic de CHC et pour chaque modalité d'imagerie sont résumées dans les **Tableaux 5 et 6**. Un total de 116 (25%) et 133 (28%) nodules étaient classés LR3, 195 (42%) et 152 (31%) LR4, 146 (31%) et 206 (41%) LR5 et enfin 11 (2%) et 6 (1%) LR5V, en scanner et IRM, respectivement. Le pourcentage de CHC entre les différentes catégories LI-RADS était significativement différent pour le scanner ($p < 0,0001$) et pour l'IRM ($p < 0,0001$) (**Tableau 7**). Ce pourcentage augmentait considérablement avec la catégorie LI-RADS, de 41% pour LR3 à 94,9% pour la combinaison des catégories LR5V et LR5 en scanner et de 33% pour LR3 à 93,4% pour la combinaison des catégories LR5V et LR5 en IRM (**Tableaux 5, 6 et 7**). La taille des lésions (CHC et non CHC combinés) différait significativement selon les catégories LI-RADS pour les 2 modalités ($p < 0,001$) (**Tableau 8**).

Dans l'ensemble les valeurs de spécificité et de sensibilité pour le diagnostic de CHC étaient variables selon les catégories LI-RADS. La sensibilité la plus élevée était observée en combinant les catégories LR4, LR5 et LR5V, tandis que la spécificité la plus élevée était observée avec la catégorie LR5V seule et la combinaison des catégories LR5V et LR5, aussi bien en scanner qu'en IRM. En effet, lorsque l'on ajoutait les nodules classés LR4 aux nodules classés LR5V et LR5, la sensibilité augmentait pour les deux modalités d'imagerie (de 44,9% à 85,8% pour le scanner et de 58,1% à 87,1% pour l'IRM), tandis que la spécificité diminuait (de 94,1% à 50,7% pour le scanner et de 91% à 57,1% pour l'IRM). La valeur prédictive positive la plus élevée était observée avec la combinaison des catégories LR5V et LR5. Sur les 432 nodules visualisés en IRM et scanner, 176 nodules (41%) présentaient une catégorie LI-RADS discordante. Les pourcentages de CHC selon les combinaisons de catégories LI-RADS, en scanner et IRM, sont présentés dans les **Tableaux 5 et 6**.

	Ensemble (N = 468)						10-19 mm (N = 281)						20-30 mm (N = 187)					
	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CHC (%)	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CHC (%)	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CHC (%)
AASLD	71.4 [66.2 ;76.2]	72.1 [63.7 ;79.4]	86.2 [81.5 ;90.0]	50.8 [43.5 ;58.0]	275	237 (86)	71.0 [63.7 ;77.6]	65.7 [55.8 ;74.7]	77.6 [70.4 ;83.8]	57.5 [48.2 ;66.5]	161	125 (78)	71.8 [64.0 ;78.7]	93.6 [78.6 ;99.2]	98.3 [93.8 ;99.8]	60.3 [48.1 ;71.6]	114	112 (98)
LR5V	2.7 [1.3 ;5.1]	98.5 [94.8 ;99.8]	81.8 [48.2 ;97.7]	70.7 [66.3 ;74.8]	11	9 (82)	1.1 [0.1 ;4.0]	98.1 [93.3 ;99.8]	50.0 [6.8 ;93.2]	62.8 [56.8 ;68.5]	4	2 (50)	4.5 [1.8 ;9.0]	100.0 [88.8 ;100.0]	100.0 [59.0 ;100.0]	82.8 [76.5 ;88.0]	7	7 (100)
LR5V + LR5	44.9 [39.5 ;50.4]	94.1 [88.7 ;97.4]	94.9 [90.2 ;97.8]	58.8 [53.2 ;64.4]	157	149 (95)	17.6 [12.3 ;24.1]	94.3 [88.0 ;97.9]	83.8 [68.0 ;93.8]	59.4 [53.0 ;65.6]	37	31 (84)	75.6 [68.1 ;82.2]	93.6 [78.6 ;99.2]	98.3 [94.1 ;99.8]	56.7 [44.0 ;68.8]	120	118 (98)
LR5V + LR5 + LR4	85.8 [81.6 ;89.4]	50.7 [42.0 ;59.4]	81.0 [76.5 ;84.9]	59.5 [50.0 ;68.5]	352	285 (81)	73.3 [66.1 ;79.7]	61.9 [51.9 ;71.2]	76.3 [69.2 ;82.5]	58.0 [48.3 ;67.3]	169	129 (76)	187	100.0 [97.7 ;100.0]	12.9 [3.6 ;29.8]	85.3 [79.3 ;90.1]	183	156 (85)

Tableau 5. Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et LI-RADS pour les nodules explorés au scanner (n= 468)

SE/SP/VPP/VPN: sensibilité/spécificité/valeur prédictive positive/valeur prédictive négative
 Critère + nombre de nodules positifs pour un critère donné

	Ensemble (N = 497)						10-19 mm (N = 301)						20-30 mm (N = 196)					
	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CHC (%)	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CHC (%)	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CHC (%)
AASLD	72.4 [67.4 ;77.1]	82.7 [75.8 ;88.3]	90.2 [86.0 ;93.4]	57.9 [51.1 ;64.4]	274	247 (90)	72.2 [65.1 ;78.6]	78.5 [70.1 ;85.5]	83.3 [76.5 ;88.8]	65.5 [57.2 ;73.2]	156	130 (83)	72.7 [65.1 ;79.4]	97.1 [85.1 ;99.9]	99.2 [95.4 ;100.0]	56.4 [44.7 ;67.6]	118	117 (99)
LR5V	1.2 [0.3 ;3.0]	98.7 [95.5 ;99.8]	66.7 [22.3 ;95.7]	68.6 [64.3 ;72.7]	6	4 (67)	1.1 [0.1 ;4.0]	99.2 [95.5 ;100.0]	66.7 [9.4 ;99.2]	59.7 [53.9 ;65.4]	3	2 (67)	1.2 [0.2 ;4.4]	97.1 [85.1 ;99.9]	66.7 [9.4 ;99.2]	82.4 [76.3 ;87.5]	3	2 (76)
LR5V + LR5	58.1 [52.6 ;63.4]	91.0 [85.4 ;95.0]	93.4 [89.2 ;96.3]	50.2 [44.2 ;56.1]	212	198 (93)	39.4 [32.3 ;47.0]	90.9 [84.3 ;95.4]	86.6 [77.3 ;93.1]	50.2 [43.4 ;57.0]	82	71 (87)	78.9 [71.8 ;84.9]	91.4 [76.9 ;98.2]	97.7 [93.4 ;99.5]	51.5 [38.9 ;64.0]	130	127 (98)
LR5V + LR5 + LR4	87.1 [83.1 ;90.5]	57.1 [48.9 ;64.9]	81.6 [77.2 ;85.4]	66.9 [58.2 ;74.8]	364	297 (82)	76.7 [69.8 ;82.6]	68.6 [59.5 ;76.7]	78.4 [71.6 ;84.2]	66.4 [57.4 ;74.6]	176	138 (78)	98.8 [95.6 ;99.9]	17.1 [6.6 ;33.7]	84.6 [78.6 ;89.4]	75.0 [34.9 ;96.8]	188	159 (85)

Tableau 6. Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et LI-RADS pour les nodules explorés en IRM (n=497)

SE/SP/VPP/VPN: sensibilité/spécificité/valeur prédictive positive/valeur prédictive négative
 Critère + nombre de nodules positifs pour un critère donné

	Catégorie LI-RADS	Non-CHC (%)	CHC (%)	Total (%)
LI-RADS IRM (N = 497)	LR3	89 (67)	44 (33)	133 (27)
	LR4	53 (35)	99 (65)	152 (31)
	LR5	12 (6)	194 (94)	206 (41)
	LR5V	2 (33)	4 (67)	6 (1)
	Total	156	341	497
LI-RADS TDM (N = 468)	LR3	69 (59)	47 (41)	116 (25)
	LR4	59 (30)	136 (70)	195 (42)
	LR5	6 (4)	140 (96)	146 (31)
	LR5V	2 (18)	9 (82)	11 (2)
	Total	136	332	468

Tableau 7. Catégories LI-RADS appliquées pour chacune des lésions, en scanner et IRM

Le taux de CHC était significativement différent entre les catégories LI-RADS pour les deux modalités d'imagerie ($p < 0.0001$)

Catégorie LIRADS	Moyenne au scanner (DS)	Moyenne en IRM (DS)
LR3	14,7 (2,9)	14,4 (3,4)
LR4	17,7 (5,6)	18,4 (5,7)
LR5	22,5 (5,0)	21,2 (5,4)
LR5V	21,9 (6,9)	22,0 (8,2)
Valeur de p *	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

Tableau 8. Taille moyenne des nodules en fonction de la catégorie LI-RADS (en mm)

* Comparaison entre catégories LI-RADS

		Scanner** (n=432)			
IRM** (n=432)		LR5V	LR5	LR4	LR3
	LR5V	75.5 (4)*	0 (-)	50 (2)	0 (-)
	LR5	100 (3)	100 (110)	96.7 (61)	71.4 (14)
	LR4	100 (2)	92 (25)	71.1 (83)	41.4 (29)
	LR3	0 (-)	66.7 (6)	38.2 (34)	37.3 (59)

		Scanner*** (n=253)			
IRM*** (n=253)		LR5V	LR5	LR4	LR3
	LR5V	50 (2)*	0 (-)	100 (1)	0 (-)
	LR5	0 (-)	100 (20)	100 (37)	71.4 (14)
	LR4	0 (-)	100 (6)	90.2 (51)	42.9 (28)
	LR3	0 (-)	60 (5)	37.5 (32)	38.6 (57)

		Scanner**** (n=179)			
IRM**** (n=179)		LR5V	LR5	LR4	LR3
	LR5V	100 (2)*	0 (-)	0.0(1)	0 (-)
	LR5	100 (3)	100 (90)	91.7 (24)	0 (-)
	LR4	100 (2)	89.5 (19)	40.6 (32)	0.0 (1)
	LR3	0 (-)	100 (1)	50 (2)	0.0 (2)

Tableau 9. Pourcentage de CHC en fonction de la catégorie LI-RADS pour les nodules visualisés par les 2 modalités d'imagerie

* les nombres entre parenthèses correspondent aux nombres de nodules dans chaque case

**concerne les 432 nodules visualisés à la fois en scanner et en IRM, toutes tailles confondues

*** concerne les 253 nodules visualisés à la fois en scanner et en IRM, de taille comprise entre 10 et 19 mm

**** concerne les 179 nodules visualisés à la fois en scanner et en IRM, de taille comprise entre 20 et 30 mm

4. SIGNES ANCILLAIRES DES NODULES CLASSES LR3

Les principales caractéristiques des nodules classés LR3 sont résumées dans le **Tableau 10**. La majorité des nodules LR3 présentait une taille comprise entre 10 et 19 mm (125 nodules soit 94% en IRM et 112 nodules soit 97% en scanner). Le caractère hypervasculaire était observé pour 88 nodules (66%) en IRM et 63 nodules (54%) en scanner ($p=0,223$ et $p=0,565$). La présence d'un lavage était observé pour 18 nodules (14%) en IRM et pour 44 nodules (37%) en scanner ($p=0,056$ et $p=0,121$). Une capsule n'était notée que pour un seul nodule (1%) en IRM et aucun en scanner.

		Non-CHC (%) ^a	CHC (%) ^a	Tous	Valeur de p
IRM		N = 89	N = 44	N = 133	
Taille	< 20 mm	83 (66)	42 (34)	125	1.000
	≥ 20 mm	6 (75)	2 (25)	8	
Intensité du signal à la phase artérielle	Hypo	6 (40)	9 (60)	15	0.223
	Hyper	61 (69)	27 (31)	88	
	Iso	22 (73)	8 (27)	30	
Lavage/hyposignal à la phase veineuse portal et/ou tardive		8 (44)	10 (56)	18	0.056
Capsule		0 (0)	1 (100)	1	0.331
Hyperintensité T2 faible à modérée		29 (48)	32 (52)	61	<0.001
Anneau péri-lésionnel		3 (43)	4 (57)	7	0.219
Epargne de fer intra-lésionnelle		8 (53)	7 (47)	15	0.254
Remaniements hémorragiques		4 (100)	0 (0)	4	0.302
Epargne de graisse intra-lésionnelle (n=130)		4 (50)	4 (50)	8	0.440
Graisse intra-lésionnelle (n=129)		9 (56)	7 (44)	16	0.397
Hypersignal en diffusion (n=95)		16 (53)	14 (47)	30	0.056
Couronne de rehaussement péri-lésionnelle		3 (50)	3 (50)	6	0.397
Architecture en mosaïque		6 (60)	4 (40)	10	0.730
TDM		N = 69	N = 47	N = 116	
Taille	< 20 mm	65 (58)	47 (42)	112	0.146
	≥ 20 mm	4 (100)	0 (0)	4	
Densité à la phase artérielle	Hypo	11 (46)	13 (54)	24	0.565
	Hyper	38 (60)	25 (40)	63	
	Iso	20 (69)	9 (31)	29	
Lavage/hypodensité aux phases veineuses portale et/ou tardive		22 (50)	22 (50)	44	0.121
Capsule (n=112)		0 (0)	0 (0)	0	1.000
Epargne de graisse intra-lésionnelle (n=114)		16 (70)	7 (30)	23	0.345
Graisse intra-lésionnelle (n=114)		25 (54)	21(46)	46	0.437
Epargne de fer intra-lésionnelle (n=114)		2 (67)	1 (33)	3	1.000
Remaniements hémorragiques (n=114)		3 (60)	2 (40)	5	1.000
Couronne de rehaussement péri-lésionnelle		1 (33)	2 (67)	3	0.568
Architecture en mosaïque		5 (50)	5 (50)	10	0.523

Tableau 10. Caractéristiques des nodules classés LR3 en IRM (n=133) et en scanner (n=116)

a: % de nodules présentant ce signe à l'imagerie

La fréquence de ces signes ancillaires était variable. En IRM, les trois signes les plus fréquemment observés étaient un hypersignal en pondération T2 faible à modéré (46%), un hypersignal diffusion (32%) et la présence de graisse intra-lésionnelle (12%). En scanner, la graisse intra-lésionnelle (40%), l'épargne de graisse intra-lésionnelle (20%) et l'architecture en mosaïque (9%) étaient les signes les plus fréquemment rencontrés. Seul l'hypersignal en pondération T2 faible à modéré était significativement plus fréquent dans la population de CHC (52% versus 48%, $p < 0,001$) (Tableau 10). En reclassant LR4 les nodules initialement classés LR3 sur la présence d'au moins un signe ancillaire, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de CHC variaient en fonction de ce signe de 87,1% à 96,5% et de 37,1% à 55,1% pour l'IRM et de 86,4% à 92,5% et de 31,9% à 50% pour le scanner. Quand les nodules LR3 étaient reclassés LR4 sur la présence d'au moins un signe ancillaire, quelque soit ce signe, et comparé à la combinaison de nodules classés LR5V, LR5 et LR4, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic non invasif de CHC passaient de 87,1% à 97,1% et de 57,1% à 32,1% en IRM et, de 85,8% à 95,2% et de 50,7% à 19,1% en scanner, respectivement. La sensibilité la plus élevée était observée pour la graisse intra-lésionnelle et l'hypersignal en pondération T2 faible à modéré, tandis que la spécificité la plus élevée était observée pour la couronne de rehaussement péri-lésionnelle au scanner et pour à la fois l'anneau péri-lésionnel et pour la couronne de rehaussement péri-lésionnelle en IRM (**Tableaux 11 et 12**).

Nodules classés LR5V+LR5+LR4+(LR3 avec un des signes ancillaires suivants ^a)	Ensemble (N = 468)						10-19 mm (N = 281)						20-30 mm (N = 187)					
	SE	SP	VPP	VPN	Crit ère +	CHC (%)	SE	SP	VPP	VPN	Crit ère +	CHC (%)	SE	SP	VPP	VPN	Crit ère +	CHC (%)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec graisse intra-lésionnelle ^b (N=466)	92.5 [89.1 ;95.1]	31.9 [24.1 ;40.4]	76.9 [72.4 ;80.9]	63.2 [50.7 ;74.6]	398	306 (77)	85.7 [79.6 ;90.5] ^a	38.5 [29.1 ;48.5]	70.1 [63.5 ;76.1]	61.5 [48.6 ;73.4]	214	150 (70)	100.0 [97.7 ;100.0]	9.7 [2.0 ;25.8]	84.8 [78.8 ;89.6]	100.0 [29.2 ;100.0]	184	156 (85)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec épargne de graisse intra-lésionnelle ^b (N=466)	88.2 [84.3 ;91.5]	38.5 [30.3 ;47.3]	77.9 [73.3 ;82.0]	57.1 [46.3 ;67.5]	375	292 (78)	77.7 [70.8 ;83.7] ^a	47.1 [37.3 ;57.2]	71.2 [64.2 ;77.5]	55.7 [44.7 ;66.3]	191	136 (71)	100.0 [97.7 ;100.0]	9.7 [2.0 ;25.8]	84.8 [78.8 ;89.6]	100.0 [29.2 ;100.0]	184	156 (85)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec épargne de fer intra-lésionnelle ^b (N=466)	86.4 [82.2 ;89.9]	48.9 [40.2 ;57.6]	80.6 [76.1 ;84.6]	59.5 [49.7 ;68.7]	355	286 (81)	74.3 [67.2 ;80.6] ^a	59.6 [49.5 ;69.1]	75.6 [68.5 ;81.8]	57.9 [48.0 ;67.4]	172	130 (76)	100.0 [97.7 ;100.0]	12.9 [3.6 ;29.8]	85.3 [79.3 ;90.1]	100.0 [39.8 ;100.0]	183	156 (85)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec couronne de rehaussement péri-lésionnelle	86.5 [82.3 ;89.9]	50.0 [41.3 ;58.7]	80.9 [76.4 ;84.8]	60.2 [50.5 ;69.3]	355	287 (81)	74.4 [67.3 ;80.7]	61.0 [50.9 ;70.3]	76.2 [69.1 ;82.3]	58.7 [48.9 ;68.1]	172	131 (76)	100.0 [97.7 ;100.0]	12.9 [3.6 ;29.8]	85.3 [79.3 ;90.1]	100.0 [39.8 ;100.0]	183	156 (85)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec architecture en mosaïque	87.4 [83.3 ;90.7]	47.1 [38.5 ;55.8]	80.1 [75.6 ;84.1]	60.4 [50.4 ;69.8]	362	290 (80)	76.1 [69.1 ;82.2]	57.1 [47.1 ;66.8]	74.9 [67.8 ;81.0]	58.8 [48.6 ;68.5]	179	130 (80)	100.0 [97.7 ;100.0]	12.9 [3.6 ;29.8]	85.3 [79.3 ;90.1]	100.0 [39.8 ;100.0]	183	156 (85)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec remaniements hémorragiques	86.7 [82.6 ;90.2]	48.2 [39.5 ;56.9]	80.4 [75.9 ;84.4]	59.6 [49.8 ;68.9]	357	287 (80)	74.9 [67.8 ;81.1] ^a	58.7 [48.6 ;68.2]	75.3 [68.2 ;81.5]	58.1 [48.1 ;67.7]	174	131 (75)	100.0 [97.7 ;100.0]	12.9 [3.6 ;29.8]	85.3 [79.3 ;90.1]	100.0 [39.8 ;100.0]	183	156 (85)
LR5V+LR5+LR4+LR3 avec au moins 1 signes ancillaires	95.2 [92.3 ;97.2]	19.1 [12.9 ;26.7]	74.2 [69.8 ;78.3]	61.9 [45.6 ;76.4]	426	316 (74)	90.9 [85.7 ;94.7]	22.9 [15.2 ;32.1]	66.4 [60.0 ;72.3]	60.0 [43.3 ;75.1]	241	160 (66)	100.0 [97.7 ;100.0]	6.5 [0.8 ;21.4]	84.3 [78.3 ;89.2]	100.0 [15.8 ;100.0]	185	156 (84)

Tableau 11. Performances diagnostiques du LI-RADS incluant l'analyse des signes ancillaires pour les nodules explorés au scanner

SE/SP/VPP/VPN: sensibilité/spécificité/valeur prédictive positive/valeur prédictive négative

Critère +: nombre de nodules positifs pour un critère donné

a analyse des signes ancillaires réalisée sur 279 nodules classés LR3

b analyse des signes ancillaires réalisée sur 277 nodules classés LR3 (signe non analysé pour deux patients, du fait de l'absence d'acquisition sans injection)

Nodules classés LR5V+LR5+LR4+(LR3 avec un des signes ancillaires suivants ^a)	Ensemble (N = 497)						10-19 mm (N = 301)						20-30 mm (N = 196)					
	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CH C (%)	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CH C (%)	SE	SP	VPP	VPN	Critère +	CH C (%)
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec hypersignal T2 faible à modéré	96.5 [93.9 ;98.2]	38.5 [30.8 ;46.6]	77.4 [73.1 ;81.3]	83.3 [72.7 ;91.1]	425	329 (77)	93.3 [88.6 ;96.5]	46.3 [37.2 ;55.6]	72.1 [65.9 ;77.8]	82.4 [71.2 ;90.5]	168 (72)	100.0 [97.7 ;100.0]	11.4 [3.2 ;26.7]	83.9 [77.9 ;88.8]	100.0 [39.8 ;100.0]	192	161 (84)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec avec hypersignal en diffusion^b (N=459)	95.1 [92.2 ;97.2]	37.1 [28.9 ;46.0]	78.9 [74.6 ;82.9]	75.4 [63.1 ;85.2]	394	311 (79)	91.0 [85.5 ;94.9]	46.4 [36.2 ;56.8]	74.4 [67.8 ;80.2]	75.0 [62.1 ;85.3]	151 (74)	99.4 [96.6 ;100.0]	11.4 [3.2 ;26.7]	83.8 [77.8 ;88.7]	80.0 [28.4 ;99.5]	191	160 (84)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec avec graisse intra-lésionnelle^c (N=494)	89.4 [85.6 ;92.5]	50.7 [42.5 ;58.8]	80.0 [75.6 ;83.9]	68.4 [59.1 ;76.8]	380	304 (80)	81.0 [74.5 ;86.5]	61.3 [52.0 ;70.1]	75.9 [69.2 ;81.8]	68.2 [58.5 ;76.9]	145 (76)	98.8 [95.6 ;99.9]	14.3 [4.8 ;30.3]	84.1 [78.1 ;89.0]	71.4 [29.0 ;96.3]	189	159 (84)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec anneau péri-lésionnel	88.3 [84.4 ;91.5]	55.1 [47.0 ;63.1]	81.1 [76.8 ;85.0]	68.3 [59.4 ;76.3]	371	301 (81)	78.3 [71.6 ;84.1]	66.1 [57.0 ;74.5]	77.5 [70.7 ;83.3]	67.2 [58.0 ;75.6]	141 (78)	99.4 [96.6 ;100.0]	17.1 [6.6 ;33.7]	84.7 [78.7 ;89.5]	85.7 [42.1 ;99.6]	189	160 (85)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec avec épargne de graisse intra-lésionnelle^c (N=494)	88.5 [84.7 ;91.7]	53.6 [45.4 ;61.7]	80.9 [76.6 ;84.8]	67.8 [58.7 ;76.0]	372	301 (81)	79.3 [72.7 ;85.0]	64.4 [55.1 ;73.0]	77.2 [70.4 ;83.0]	67.3 [57.8 ;75.8]	142 (77)	98.8 [95.6 ;99.9]	17.1 [6.6 ;33.7]	84.6 [78.6 ;89.4]	75.0 [34.9 ;96.8]	188	159 (85)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec épargne de fer intra-lésionnelle	89.2 [85.4 ;92.2]	51.9 [43.8 ;60.0]	80.2 [75.8 ;84.1]	68.6 [59.5 ;76.9]	379	304 (80)	80.0 [73.4 ;85.6]	62.8 [53.6 ;71.4]	76.2 [69.5 ;82.1]	67.9 [58.4 ;76.4]	144 (76)	99.4 [96.6 ;100.0]	14.3 [4.8 ;30.3]	84.2 [78.2 ;89.1]	83.3 [35.9 ;99.6]	190	160 (84)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec couronne de rehaussement péri-lésionnelle	88.0 [84.0 ;91.2]	55.1 [47.0 ;63.1]	81.1 [76.7 ;84.9]	67.7 [58.9 ;75.7]	370	300 (81)	78.3 [71.6 ;84.1]	66.1 [57.0 ;74.5]	77.5 [70.7 ;83.3]	67.2 [58.0 ;75.6]	142 (78)	98.8 [95.6 ;99.9]	17.1 [6.6 ;33.7]	84.6 [78.6 ;89.4]	75.0 [34.9 ;96.8]	188	159 (85)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec architecture en mosaïque	88.3 [84.4 ;91.5]	53.2 [45.1 ;61.2]	80.5 [76.1 ;84.4]	67.5 [58.5 ;75.7]	374	301 (81)	78.3 [71.6 ;84.1]	64.5 [55.3 ;73.0]	76.6 [69.8 ;82.5]	66.7 [57.4 ;75.1]	141 (77)	99.4 [96.6 ;100.0]	14.3 [4.8 ;30.3]	84.2 [78.2 ;89.1]	83.3 [35.9 ;99.6]	190	160 (84)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec remaniements hémorragiques	87.1 [83.1 ;90.5]	54.5 [46.3 ;62.5]	80.7 [76.3 ;84.6]	65.9 [57.0 ;74.0]	297	297 (81)	76.7 [69.8 ;82.6]	65.3 [56.1 ;73.7]	76.7 [69.8 ;82.6]	65.3 [56.1 ;73.7]	138 (77)	98.8 [95.6 ;99.9]	17.1 [6.6 ;33.7]	84.6 [78.6 ;89.4]	75.0 [34.9 ;96.8]	188	159 (85)	
Nodules classés LR5V+LR5+LR4+LR3 avec au moins un signe ancillaire	97.1 [94.7 ;98.6]	32.1 [24.8 ;40.0]	75.7 [71.4 ;79.7]	83.3 [71.5 ;91.7]	437	331 (76)	94.4 [90.0 ;97.3]	38.8 [30.1 ;48.1]	69.7 [63.5 ;75.4]	82.5 [70.1 ;91.3]	170 (70)	98.8 [95.6 ;99.9]	17.1 [6.6 ;33.7]	84.6 [78.6 ;89.4]	75.0 [34.9 ;96.8]	188	159 (85)	

Tableau 12. Performances diagnostiques des critères LI-RADS incluant les signes ancillaires pour les nodules explorés en IRM

SE/SP/VPP/VPN: sensibilité/spécificité/valeur prédictive positive/valeur prédictive négative

Critère +: nombre de nodules positifs pour un critère donné

a analyse des signes ancillaires réalisée sur 298 nodules classés LR3

b analyse des signes ancillaires réalisée sur 260 nodules classés LR3

c analyse des signes ancillaires réalisée sur 295 nodules classés LR3

IV. DISCUSSION

Dans la présente étude, menée sur une large population de nodules développés chez des patients à risque, les performances diagnostiques du système LI-RADS dépendaient de la catégorie ou de la combinaison de catégories LI-RADS. Dans l'ensemble, les critères LI-RADS n'étaient pas plus performants que les critères AASLD dans le diagnostic non invasif de CHC de petite taille, en IRM et en scanner. En effet, la combinaison des catégories LR5V et LR5 offrait une spécificité très élevée avec toutefois une sensibilité faible. Ce manque de sensibilité était compensé par l'adjonction des nodules classés LR4, mais au détriment de la spécificité. Il est intéressant de noter que 33 à 41% des nodules classés LR3 s'avéraient être des CHC. Dans ce sous-groupe, l'adjonction d'au moins un signe ancillaire ne permettait pas d'améliorer les performances diagnostiques, de façon significative.

Seules quelques études ont étudiées les performances diagnostiques du système LI-RADS. Conformément à notre étude, Darnell et al. ont rapporté une spécificité élevée (98,2%) mais une faible sensibilité (42,3%) de la catégorie LR5 sur une population de 133 nodules de taille inférieure ou égale à 20 mm (85). Cependant, et contrairement aux résultats observés ici, ces auteurs ont montré un bénéfice de la combinaison des catégories LR4 et LR5 dans le diagnostic de CHC avec une amélioration de la sensibilité sans modification de la spécificité (85). Cette discordance avec notre étude pourrait être expliquée par le faible échantillon de nodules classés LR4 (n=25) avec une prévalence élevée de CHC (n= 24 soit 96%) dans ce groupe. La présente étude portait sur 152 et 195 nodules classés LR4 en IRM et en scanner avec respectivement 65% et 70% de CHC. Nos résultats étaient conformes à ceux rapportés par Ehman et al. avec une sensibilité comprise entre 50% et 59% pour les nodules classés LR5 et entre 90 et 91% pour les nodules classés LR4 ou LR5 (90). Ainsi, il semble exister un certain déséquilibre en terme de rapport spécificité et sensibilité pour la catégorie LR5 et la combinaison des catégories LR4 et LR5, le gain de sensibilité offert par l'adjonction des nodules classés LR4 se faisant au détriment de la spécificité avec une chute marquée de cette dernière.

Dans l'ensemble, environ un tiers des nodules était classé LR3, cette catégorie de nodules étant censée être associée à un faible risque de malignité. Cependant, 33% en scanner et 41% en IRM de ces nodules étaient des CHC. Ceci est concordant avec les

résultats de l'étude de Darnell et al (85), même si ces auteurs ont relevé une proportion de CHC plus élevée dans cette catégorie. A l'inverse, une étude plus récente portant sur 184 CHC prouvés identifiait un nombre de nodules LR3 moindre, avec un taux de CHC évalué à 9% (90). Ceci peut être expliqué par le caractère rétrospectif de l'étude ainsi que par la faible représentation des nodules de petite taille (< 20 mm). En effet, dans notre population, 94% et 97% des nodules classés LR3 par l'IRM et le scanner étaient de taille inférieure à 20 mm. Par conséquent, si la version actuelle du LI-RADS apparaît comme un bon indicateur en terme de probabilité qu'un nodule soit un CHC, son application en routine ne peut prendre modèle sur le BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System)(91), utilisé de la même façon pour classer les anomalies mammaires à l'imagerie, selon leur degré de malignité croissante. En effet, selon le système BI-RADS, les lésions dites indéterminées du groupe ACR3, équivalent du classement LR3, ont une probabilité < 2% de malignité (92,93). Il apparaît ainsi justifié, du fait d'un risque non négligeable de malignité au sein du groupe de nodules classés LR3, d'adjoindre à l'analyse des critères ancillaires permettant d'augmenter sa confiance diagnostique. En effet, on peut s'attendre à ce que l'addition de ces signes apparaisse discriminante entre CHC et non-CHC dans le groupe de nodules LR3.

Nous avons ainsi évalué le poids de ces signes ancillaires au sein de la population LR3 pris un à un. Leur fréquence était très variable, avec pour la plupart d'entre eux un taux ne différant pas de façon significative entre les groupes de CHC et de non-CHC. En effet, seul l'hypersignal en pondération T2 faible à modéré en IRM était plus fréquent dans le groupe de CHC comparativement au groupe de non-CHC. Cette constatation semble expliquer les résultats constatés et notamment l'absence d'amélioration significative des performances diagnostiques quand un nodule classé initialement LR3 était reclassé LR4 sur la présence d'au moins un signe ancillaire. Ainsi, la sensibilité augmentait de 87% jusqu'à 97% en IRM et de 88% jusqu'à 95% en scanner, selon le signe ancillaire analysé, mais avec des valeurs de spécificité chutant considérablement. Parmi les nodules classés LR3 qui ne s'accompagnaient d'aucun signe ancillaire (60 en IRM et 40 en scanner), respectivement 10 (17%) et 15 (38%) étaient des CHC. Parmi les nodules classés LR3 présentant au moins un signe ancillaire (73 en IRM et 76 en scanner) respectivement 37 (53%) et 44 (58%) n'étaient pas des CHC. Par conséquent, le rôle de ces signes ancillaires semble limité pour le diagnostic non invasif de CHC de petite taille. A ce jour, aucune autre étude n'a évalué le poids de ces signes ancillaires,

dans une telle population de nodules (LR3). D'autres études semblent nécessaires afin de valider ces résultats.

Plus de 40% des nodules analysés par les deux modalités d'imagerie présentaient une catégorie LI-RADS discordante. Ce nombre est inférieur à celui rapporté par Corwin et al avec plus de 77% de discordance (94). Les meilleures performances de l'IRM en terme de détection et de caractérisation des petits nodules est en accord avec plusieurs études, ayant rapporté une meilleure visualisation de l'hypervascularisation des petits CHC (95), ainsi qu'une meilleure détection de la capsule périphérique (96). La combinaison du scanner et de l'IRM offrait de meilleures performances que chacune des modalités d'imagerie prise séparément, principalement par augmentation de la valeur prédictive positive de CHC pour les nodules présentant un classement concordant entre le scanner et l'IRM. Ces résultats démontrent la nécessité de combiner ces deux modalités d'imagerie pour les nodules de petite taille (< 20 mm), ceci ayant été suggéré précédemment par les recommandations du groupe EASL (2) sur les données de l'étude de Forner et al (5), et plus récemment confirmé par l'étude prospective multicentrique française CHIC dont notre étude est ancillaire (données en cours de publication).

Notre étude présente un certain nombre de limites. Tout d'abord, les lésions considérées comme des lésions certainement et probablement bénignes qui auraient été classées LR1 ou LR2 par le système LI-RADS, ont été exclues a priori de l'étude, nous exposant à un potentiel biais de sélection. Néanmoins, ces lésions correspondant à des kystes hépatiques, hémangiomes et autres lésions facilement reconnues et identifiées dans la très grande majorité des cas; ceci ne peut donc avoir qu'un effet très limité sur les résultats de cette étude. De même, les IRM ont été réalisées avec un agent de contraste extracellulaire et non un agent de contraste hépato-spécifique. Ainsi nous n'avons pu évaluer le poids des deux signes ancillaires suivants : un hyposignal sur les phases dites de transition et hépatobiliaire. Néanmoins, cette étude a été réalisée en conformité avec les dernières recommandations occidentales (2,3), ne préconisant pas l'utilisation en première intention d'un agent de contraste hépato-spécifique. Dans un éditorial récent (*Journal of Hepatology*), Forner a d'ailleurs souligné la nécessité de poursuivre les études prospectives menées sur de grandes séries, pour démontrer la supériorité de ce type d'agent de contraste pour le diagnostic de petit CHC (97). Par ailleurs, la croissance du nodule évaluée sur deux imageries à 6 mois d'intervalle, l'un des critères diagnostiques majeurs de CHC dans le système LI-RADS, a été exclu de

l'analyse. Ce choix intentionnel était guidé par la nécessité de comparer les performances diagnostiques de deux scores à un instant donné, dans une population de patients à risque de développer un CHC. Par conséquent, une possible sous-estimation des performances diagnostiques du système LI-RADS ne peut être exclue. Néanmoins, ce signe considéré comme critère majeur du diagnostic de CHC semble présenter, en pratique, une faible valeur diagnostique (87) et le choix de surveiller un patient à haut risque chez lequel est découvert un nodule de taille supérieure à 10 mm ne semble pas en accord avec les recommandations internationales actuelles. Enfin, l'algorithme composite faisant office de « gold standard » pour le diagnostic final de CHC est probablement discutable. Néanmoins, ce choix était guidé par la nécessité d'obtenir un résultat le plus spécifique possible, tout en maintenant son applicabilité clinique. Ceci explique l'utilisation des critères d'imagerie recommandés par le groupe EASL, notamment pour les nodules de taille comprise entre 10 et 20 mm.

En conclusion, la version actuelle du système de classification LI-RADS, utilisant un agent de contraste IRM extracellulaire, et évalué à un instant t donné, présente des performances diagnostiques inférieures à AASLD, pour le diagnostic non invasif du CHC de petite taille, chez les patients à risque, aussi bien en IRM qu'en scanner. En outre, l'utilisation des signes ancillaires dans le cadre défini par le système LI-RADS apparaît limitée.

CONCLUSION

L'imagerie joue un rôle très important dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CHC. Chez les patients à haut risque, un diagnostic dit « non invasif » peut être obtenu, reposant sur l'imagerie seule, basé sur la présence de caractéristiques typiques de rehaussement sur les séquences après injection de produit de contraste en scanner et/ou IRM, en rapport avec le profil vasculaire particulier de cette tumeur. Ces caractéristiques associent pour un nodule de taille supérieure à 1 cm, son rehaussement au temps artériel, suivi d'un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif. Cette combinaison, présentant une spécificité élevée, a été validée par les sociétés savantes occidentales et asiatiques. Néanmoins, sa sensibilité reste faible, en particulier pour les CHC dits « précoces » ou de petite taille qui constituent un véritable enjeu diagnostique au centre des préoccupations actuelles, seul le diagnostic de CHC à un stade précoce offrant la possibilité d'un traitement curatif et améliorant ainsi la survie de ces patients.

Comme nous avons pu le voir, différentes approches sont actuellement proposées afin d'augmenter d'une part la détection à un stade le plus précoce possible d'une telle tumeur et d'autre part d'en améliorer la caractérisation. Il s'agit de l'utilisation en complément de signes dits ancillaires, proposés dans l'algorithme LI-RADS, et de l'amélioration des techniques d'imagerie avec, notamment, l'utilisation en IRM des agents de contraste hépatobiliaires.

Dans notre étude qui évaluait et comparait les performances diagnostiques de l'algorithme LI-RADS proposé par l'ACR et les critères de l'AASLD, nous avons démontré l'absence de supériorité de cet algorithme sur ces critères utilisés en routine et validés par les sociétés savantes. Par ailleurs, l'adjonction des signes ancillaires semble limitée et apparaît insuffisante pour la caractérisation de nodules de diagnostic indéterminé. Toutefois, l'idée de classer selon une probabilité de CHC croissante les nodules découverts au cours de la surveillance, chez des patients à risque et sur le modèle du BI-RADS utilisé en routine en imagerie mammaire, apparaît très intéressante. Ainsi, si l'algorithme du LI-RADS est imparfait et appelle à des améliorations qui seront apportées par d'autres études en complément de la nôtre, l'information qu'il offre aux radiologues et aux cliniciens est sans doute appelée à devenir complémentaire des critères comme ceux de l'AASLD.

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Incidence estimée du CHC, tous sexes confondus, dans le monde en 2012 (source : International Agency for Research of cancer - World Health Organisation)	15
Figure 2. Facteurs de risque de CHC	17
Figure 3. Altérations physiopathologiques au cours de l'hépatocarcinogénèse (<i>adaptée de Choi et al., Radiology 2014</i>)	28
Figure 4. Classification pronostique et thérapeutique de la BCLC	33
Figure 5. Recommandations EASL devant la découverte d'un nodule en échographie (<i>adaptée de EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines, Journal of hepatology 2012</i>)	39
Figure 6. Recommandations de l'AASLD devant la découverte d'un nodule en échographie (<i>adaptée de Bruix et al., Hepatology 2011</i>)	40
Figure 7. Nodules cirrhotiques ou nodules de régénération	44
Figure 8. Kystes péri-biliaires	45
Figure 9. Hémangiome typique	46
Figure 10. Anomalies vasculaires hépatiques	47
Figure 11. Troubles perfusionnels autour d'un hémangiome (1)	48
Figure 12. Troubles perfusionnels autour d'hémangiomes (2)	49
Figure 13. Troubles perfusionnels (3)	49
Figure 14. Stéatose hépatique diffuse	50
Figure 15. Plage de stéatose	51
Figure 16. Plages d'épargne stéatosique	52
Figure 17. Fibrose focale ou confluyente	53
Figure 18. Cholangiocarcinome intra-hépatique	54
Figure 19. Nodules dysplasiques	56
Figure 20. CHC typique en imagerie	58
Figure 21. "Wash-in" ou hypervascularisation	59
Figure 22. Cholangiocarcinome intra-hépatique	60
Figure 23. "Wash out" ou lavage aux temps veineux portal et/ou tardif	61
Figure 24. "Wash out" ou lavage aux temps veineux portal et tardif	62
Figure 25. Restriction de la diffusion	67
Figure 26. Hypersignal en diffusion	67
Figure 27. Graisse intra-lésionnelle (1)	68
Figure 28. Graisse intra-lésionnelle (2)	69
Figure 29. Hypersignal en pondération T2 faible à modéré	70
Figure 30. Epargne de graisse intra-lésionnelle	72
Figure 31. Epargne de fer intra-lésionnelle	73
Figure 32. Architecture en mosaïque (1)	75
Figure 33. Architecture en mosaïque (2)	76
Figure 34. Capsule périphérique	78
Figure 35. Couronne de rehaussement péri-lésionnelle ou "corona enhancement"	79
Figure 36. Envahissement tumoral versus thrombose non tumorale	82
Figure 37. Envahissement vasculaire tumoral (1)	82
Figure 38. Envahissement vasculaire tumoral (2)	83
Figure 39. Envahissement vasculaire tumoral (3)	84
Figure 43. Organigramme	99
Figure 44. Diagnostic final	103

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Altérations clés durant l'hépatocarcinogénèse et leurs implications en imagerie	29
Tableau 2. Aspect en imagerie du CHC et des autres nodules développés sur foie de cirrhose (adapté de Choi et al., Radiology 2014)	85
Tableau 3. Comparaison des différentes recommandations pour le diagnostic non invasif du CHC (adapté de Ronot et al., Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2014)	90
Tableau 4. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population à l'étude (n=377)	105
Tableau 5. Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et LI-RADS pour les nodules explorés au scanner (n= 468)	107
Tableau 6. Comparaison des performances diagnostiques des critères AASLD et LI-RADS pour les nodules explorés en IRM (n=497)	108
Tableau 7. Catégories LI-RADS appliquées pour chacune des lésions, en scanner et IRM	109
Tableau 8. Taille moyenne des nodules en fonction de la catégorie LI-RADS	109
Tableau 9. Pourcentage de CHC en fonction de la catégorie LI-RADS pour les nodules visualisés par les 2 modalités d'imagerie	110
Tableau 10. Caractéristiques des nodules classés LR3 en IRM (n=133) et en scanner (n=116)	111
Tableau 11. Performances diagnostiques du LI-RADS incluant l'analyse des signes ancillaires pour les nodules explorés au scanner	113
Tableau 12. Performances diagnostiques des critères LI-RADS incluant les signes ancillaires pour les nodules explorés en IRM	114

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.iarc.fr> International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2012
2. Liver EA for the S of the, Cancer EO for R and T of. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr 1;56(4):908–43.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011 Mar 1;53(3):1020–2.
4. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen P-J, Lin S-M, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010 Mar 18;4(2):439–74.
5. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008 Jan 1;47(1):97–104.
6. Yoon JH, Park J-W, Lee JM. Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Elaboration on Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea Practice Guidelines Compared with Other Guidelines and Remaining Issues. *Korean J Radiol.* 2016;17(1):7–24.
7. Davenport MS, Khalatbari S, Liu PSC, Maturen KE, Kaza RK, Wasnik AP, et al. Repeatability of Diagnostic Features and Scoring Systems for Hepatocellular Carcinoma by Using MR Imaging. *Radiology.* 2014 Feb 18;272(1):132–42.
8. Schraml C, Kaufmann S, Rempp H, Syha R, Ketelsen D, Notohamiprodjo M, et al. Imaging of HCC—Current State of the Art. *Diagnostics.* 2015 Nov 27;5(4):513–45.
9. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 2013 Jan 1;57(1):249–57.
10. Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol.* 2015;50(3):350–60.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
12. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology.* 2001 Mar 1;33(3):647–51.
13. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K. Abdominal malignancies in patients with Wilson’s disease. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2003 Sep;96(9):657–62.
14. Iwadate H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, et al. Hepatocellular carcinoma associated with Wilson’s disease. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2004 Nov;43(11):1042–5.
15. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2008 Jul 1;29(7):1299–305.
16. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2002 Aug;31(4):339–46.
17. Hussain SM, Zondervan PE, Ijzermans JNM, Schalm SW, de Man RA, Krestin GP. Benign versus Malignant Hepatic Nodules: MR Imaging Findings with Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2002 Sep 1;22(5):1023–36.
18. Libbrecht L, Craninx M, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis. *Histopathology.* 2001 Jul 6;39(1):66–73.

19. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jun;135(6):704–15.
20. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* Baltim Md. 1995 Sep;22(3):983–93.
21. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* Baltim Md. 2009 Feb;49(2):658–64.
22. Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatol.* 2000 Aug;33(2):282–9.
23. Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: A special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology.* 1995 Jul 1;22(1):101–5.
24. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer.* 2002 Nov 1;95(9):1931–7.
25. Li S-L, Su M, Peng T, Xiao K-Y, Shang L-M, Xu B-H, et al. Clinicopathologic characteristics and prognoses for multicentric occurrence and intrahepatic metastasis in synchronous multinodular hepatocellular carcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2013;14(1):217–23.
26. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 2009 Aug;252(2):605–14.
27. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology.* 1992 Jun 1;183(3):819–25.
28. Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Asayama Y, Tajima T, et al. Hepatocellular carcinoma with a pseudocapsule on gadolinium-enhanced MR images: correlation with histopathologic findings. *Radiology.* 2009 Feb;250(2):435–43.
29. Ng IO, Lai EC, Ng MM, Fan ST. Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma. A pathologic study of 189 cases. *Cancer.* 1992 Jul 1;70(1):45–9.
30. Salomao M, Remotti H, Vaughan R, Siegel AB, Lefkowitz JH, Moreira RK. The steatohepatic variant of hepatocellular carcinoma and its association with underlying steatohepatitis. *Hum Pathol.* 2012 May;43(5):737–46.
31. Zhang J, Krinsky GA. Iron-containing nodules of cirrhosis. *NMR Biomed.* 2004 Nov;17(7):459–64.
32. Kogita S, Imai Y, Okada M, Kim T, Onishi H, Takamura M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol.* 2010 Oct;20(10):2405–13.
33. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Shinmura R, Koda W, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 2011 May 29;21(10):2056–66.
34. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Koda W, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):817–26.
35. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* Baltim Md. 2002 Mar;35(3):519–24.
36. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003 Dec 1;39(6):1076–84.
37. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, Siegel BA, Peters MG, Heiken JP, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):533–42.
38. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 Jul;130(7):417–22.

39. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1987–97.
40. Marks RM, Ryan A, Heba ER, Tang A, Wolfson TJ, Gamst AC, et al. Diagnostic per-patient accuracy of an abbreviated hepatobiliary phase gadolinic acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma surveillance. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Mar;204(3):527–35.
41. Besa C, Lewis S, Pandharipande PV, Chhatwal J, Kamath A, Cooper N, et al. Hepatocellular carcinoma detection: diagnostic performance of a simulated abbreviated MRI protocol combining diffusion-weighted and T1-weighted imaging at the delayed phase post gadolinic acid. *Abdom Radiol*. 2016 Jul 23;1–12.
42. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis Basel Switz*. 2011;29(3):339–64.
43. Kudo M. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology*. 2010 Jul;78 Suppl 1:180–8.
44. Carlos RC, Kim HM, Hussain HK, Francis IR, Nghiem HV, Fendrick AM. Developing a Prediction Rule to Assess Hepatic Malignancy in Patients with Cirrhosis. *Am J Roentgenol*. 2003 Apr 1;180(4):893–900.
45. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Mamone G, Marrone G, Miraglia R, et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol*. 2009 Oct 3;20(4):898–907.
46. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl*. 2005 Mar 1;11(3):281–9.
47. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 2012 Jun 1;56(6):1317–23.
48. Jha RC, Mitchell DG, Weinreb JC, Santillan CS, Yeh BM, Francois R, et al. LI-RADS categorization of benign and likely benign findings in patients at risk of hepatocellular carcinoma: a pictorial atlas. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jul;203(1):W48–69.
49. Duran R, Ronot M, Di Renzo S, Gregori B, Van Beers BE, Vilgrain V. Is magnetic resonance imaging of hepatic hemangioma any different in liver fibrosis and cirrhosis compared to normal liver? *Eur J Radiol*. 2015 May;84(5):816–22.
50. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty Liver: Imaging Patterns and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2006 Nov 1;26(6):1637–53.
51. Brancatelli G, Federle MP, Baron RL, Lagalla R, Midiri M, Vilgrain V. Arterially enhancing liver lesions: significance of sustained enhancement on hepatic venous and delayed phase with magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Feb;31(1):116–24.
52. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology*. 1992 Oct;16(4):949–55.
53. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology*. 2014 Aug 25;272(3):635–54.
54. Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme M-P, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: Role of biopsy. *Hepatology*. 2012 Mar 1;55(3):800–6.
55. Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):887–96.
56. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, Kim DC, Babb JS, Lee VS, et al. Importance of Small

- (≤ 20 -mm) Enhancing Lesions Seen Only during the Hepatic Arterial Phase at MR Imaging of the Cirrhotic Liver: Evaluation and Comparison with Whole Explanted Liver. *Radiology*. 2005 Dec 1;237(3):938-44.
57. Yu JS, Lee JH, Chung JJ, Kim JH, Kim KW. Small hypervascular hepatocellular carcinoma: limited value of portal and delayed phases on dynamic magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2008 Sep 1;49(7):735-43.
 58. Khan AS, Hussain HK, Johnson TD, Weadock WJ, Pelletier SJ, Marrero JA. Value of delayed hypointensity and delayed enhancing rim in magnetic resonance imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Aug 1;32(2):360-6.
 59. Choi JW, Lee JM, Kim SJ, Yoon J-H, Baek JH, Han JK, et al. Hepatocellular Carcinoma: Imaging Patterns on Gadoteric Acid-enhanced MR Images and Their Value as an Imaging Biomarker. *Radiology*. 2013 Jun 1;267(3):776-86.
 60. Vandecaveye V, Keyzer FD, Verslype C, Beeck KO de, Komuta M, Topal B, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2009 May 14;19(10):2456-66.
 61. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2011 Jul 1;55(1):126-32.
 62. Park M-S, Kim S, Patel J, Hajdu CH, G. Do RK, Mannelli L, et al. Hepatocellular carcinoma: Detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. *Hepatology*. 2012 Jul 1;56(1):140-8.
 63. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, et al. Relationship Between Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Histological Tumor Grading of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep 17;19(4):1302-9.
 64. Siripongsakun S, Lee JK, Raman SS, Tong MJ, Sayre J, Lu DS. MRI Detection of Intratumoral Fat in Hepatocellular Carcinoma: Potential Biomarker for a More Favorable Prognosis. *Am J Roentgenol*. 2012 Nov 1;199(5):1018-25.
 65. Lee KHY, O'Malley ME, Haider MA, Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Mar;182(3):643-9.
 66. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Rossi P, Mangiapane F, Murakami T, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2005 Feb;234(2):460-7.
 67. Grazioli L, Olivetti L, Fugazzola C, Benetti A, Stanga C, Dettori E, et al. The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur Radiol*. 1999;9(1):62-7.
 68. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Leão Filho HM, Thupili CR, Veniero JC. LI-RADS: A Case-based Review of the New Categorization of Liver Findings in Patients with End-Stage Liver Disease. *RadioGraphics*. 2012 Nov 1;32(7):1977-95.
 69. Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, Irie H, Tajima T, Hirakawa M, et al. Radiologic detectability of minute portal venous invasion in hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):81-7.
 70. Miyata R, Tanimoto A, Wakabayashi G, Shimazu M, Nakatsuka S, Mukai M, et al. Accuracy of preoperative prediction of microinvasion of portal vein in hepatocellular carcinoma using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and computed tomography during hepatic angiography. *J Gastroenterol*. 2006 Nov 9;41(10):987-95.
 71. Kim YK, Kim CS, Chung GH, Han Y-M, Lee SY, Chon SB, et al. Comparison of Gadobenate Dimeglumine-Enhanced Dynamic MRI and 16-MDCT for the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2006 Jan 1;186(1):149-57.
 72. Sandrasegaran K, Thayalan N, Thavanesan R, Kohli M, Berry W, Shah A, et al. Risk factors for bleeding after liver biopsy. *Abdom Radiol*. 2016 Feb 4;41(4):643-9.
 73. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 Oct;8(10):877-83.

74. Howlett DC, Drinkwater KJ, Lawrence D, Barter S, Nicholson T. Findings of the UK national audit evaluating image-guided or image-assisted liver biopsy. Part II. Minor and major complications and procedure-related mortality. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):226–35.
75. Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, Wilhelm M, Mason RA, Mao R, et al. Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:173.
76. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? *Cancer Treat Rev*. 2007 Aug 1;33(5):437–47.
77. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001 Aug;35(2):254–8.
78. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 2008 Jan;47(1):97–104.
79. Colecchia A, Scaiola E, Montrone L, Vestito A, Biase ARD, Pieri M, et al. Pre-operative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment. *J Hepatol*. 2011 Feb 1;54(2):300–5.
80. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):17–25.
81. Pupulim LF, Felce-Dachez M, Paradis V, Vullierme M-P, Zappa M, Bedossa P, et al. Algorithm for Immediate Cytologic Diagnosis of Hepatic Tumors. *Am J Roentgenol*. 2008 Mar 1;190(3):W208–12.
82. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Für Gastroenterol*. 2013 Nov;51(11):1269–326.
83. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI Improve Detection of Hepatocellular Carcinoma, Compared With Ultrasound Alone, in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb 1;9(2):161–7.
84. LI-RADS [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: <https://nrdcr.acr.org/lirads/>
85. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, García-Criado Á, Ayuso C, et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology*. 2015 Jun;275(3):698–707.
86. Zhang Y-D, Zhu F-P, Xu X, Wang Q, Wu C-J, Liu X-S, et al. Classifying CT/MR findings in patients with suspicion of hepatocellular carcinoma: Comparison of liver imaging reporting and data system and criteria-free Likert scale reporting models. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2016 Feb;43(2):373–83.
87. Choi SH, Byun JH, Kim SY, Lee SJ, Won HJ, Shin YM, et al. Liver Imaging Reporting and Data System v2014 With Gadoxetate Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Validation of LI-RADS Category 4 and 5 Criteria. *Invest Radiol*. 2016 Aug;51(8):483–90.
88. Tanabe M, Kanki A, Wolfson T, Costa EAC, Mamidipalli A, Ferreira MPFD, et al. Imaging Outcomes of Liver Imaging Reporting and Data System Version 2014 Category 2, 3, and 4 Observations Detected at CT and MR Imaging. *Radiology*. 2016 Apr 26;152173.
89. Burke LMB, Sofue K, Alagiyawanna M, Nilmini V, Muir AJ, Choudhury KR, et al. Natural history of liver imaging reporting and data system category 4 nodules in MRI. *Abdom Radiol N Y*. 2016 May 4;
90. Ehman EC, Behr SC, Umetsu SE, Fidelman N, Yeh BM, Ferrell LD, et al. Rate of observation and inter-observer agreement for LI-RADS major features at CT and MRI in 184 pathology proven hepatocellular carcinomas. *Abdom Radiol N Y*. 2016 May;41(5):963–9.
91. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatol Baltim Md*. 2015 Mar;61(3):1056–65.
92. Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, et al. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol JACR*. 2009 Dec;6(12):851–60.
93. De Neef P, Gandara J. Experience with indeterminate mammograms. *West J Med*. 1991

Jan;154(1):36-9.

94. Helvie MA, Pennes DR, Rebner M, Adler DD. Mammographic follow-up of low-suspicion lesions: compliance rate and diagnostic yield. *Radiology*. 1991 Jan 1;178(1):155-8.

95. Corwin MT, Fananapazir G, Jin M, Lamba R, Bashir MR. Differences in Liver Imaging and Reporting Data System Categorization Between MRI and CT. *Am J Roentgenol*. 2016 Jan 21;206(2):307-12.

96. Hayashida M, Ito K, Fujita T, Shimizu A, Sasaki K, Tanabe M, et al. Small hepatocellular carcinomas in cirrhosis: differences in contrast enhancement effects between helical CT and MR imaging during multiphasic dynamic imaging. *Magn Reson Imaging*. 2008 Jan;26(1):65-71.

97. Honda H, Onitsuka H, Murakami J, Kaneko K, Murayama S, Adachi E, et al. Characteristic findings of hepatocellular carcinoma: An evaluation with comparative study of US, CT, and MRI. *Gastrointest Radiol*. 1992 Dec;17(1):245-9.

98. Forner A, Rimola J, Ayuso C. Conclusive HCC diagnosis with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging? Not yet. *J Hepatol* [Internet]. [cited 2016 Jul 1]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816302653>

RÉSUMÉ

Objectifs de l'étude: Comparer les performances diagnostiques des critères de l'AASLD et LI-RADS pour le diagnostic non-invasif de CHC de petite taille et évaluer la valeur diagnostique des signes ancillaires utilisés dans les critères LI-RADS.

Matériel et méthode: Entre avril 2009 et avril 2012, les patients atteints de cirrhose et présentant au moins un nodule de taille comprise entre 10 et 30 mm étaient inclus de façon prospective, puis candidats à un scanner et une IRM. Les performances diagnostiques des critères AASLD et de la combinaison des catégories LI-RADS étaient représentées par la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) avec des intervalles de confiance à 95%. Les principales caractéristiques des nodules classés LR3 étaient relevées.

Résultats : Un total de 533 nodules ont été inclus (497 [341 CHC, 69%] en IRM et 468 [332 CHC, 71%] en scanner). Dans l'ensemble 44 (33%) et 47 (41%) LR3, 99 (65%) et 136 (70%) LR4, 194 (94%) et 140 (96%) LR5, et 4 (67%) et 9 (82%) LR5V étaient des CHC en IRM et scanner respectivement. La sensibilité, spécificité, VPP et VPN des critères AASLD étaient de 72,4%, 82,7%, 90,2% et 57,9% pour l'IRM, et 71,4%, 72,1%, 86,2%, 50,8% pour le scanner, respectivement. La sensibilité et la spécificité pour le diagnostic du CHC étaient variables en fonction de la catégorie LI-RADS. Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, VPP, VPN) pour la combinaison des nodules classés LR5V et LR5 étaient respectivement de 58,1%, 91%, 93,4%, 50,2% en IRM et 44,9%, 94,1%, 94,9%, 58,8% en scanner, et pour la combinaison des nodules LR5V, LR5 et LR4 étaient respectivement de 87,1%, 57,1%, 81,6%, 66,9% en IRM et 85,8%, 50,7%, 81%, 59,5% en scanner. La plupart des nodules LR3 était de taille <20mm (94% en IRM et 96% en scanner), avec respectivement 33% et 41% de CHC dans ce groupe. Une diminution significative de la spécificité était observée lorsqu'un nodule LR3 était finalement reclassé LR4 sur la présence d'au moins un signe ancillaire.

Conclusion : La version actuelle du système de classification LI-RADS, utilisant un agent de contraste IRM extracellulaire, et évaluée à un instant t donné, présente des performances diagnostiques inférieures à AASLD, pour le diagnostic non invasif du CHC de petite taille, chez les patients à risque, aussi bien en IRM qu'en scanner. En outre, l'utilisation des signes ancillaires dans le cadre défini par le système LI-RADS apparaît limitée.

MOTS CLÉS : AASLD, carcinome hépatocellulaire, cirrhose, IRM, nodule, LI-RADS, signes ancillaires, TDM

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**