



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Apport de la phase hépatobiliaire après injection de Gd-BOPTA dans le diagnostic hyperplasie nodulaire focale – adénome hépatique en IRM.

Présentée et soutenue publiquement le 28 Avril 2017 à 16 heures
Au Pôle Recherche

Par Maud FAUQUEMBERGUE ADENS

JURY

Président :

Madame le Professeur E. LETEURTRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur A.LUCIANI

Madame le Docteur C.VANVEUREN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur O.ERNST

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Résumé | 1 |
| Introduction | 2 |
| I. HNF | 2 |
| A. Epidémiologie..... | 2 |
| B. Physiopathologie et facteurs de risque | 3 |
| C. HNF et contraception orale | 3 |
| D. Présentation clinique et biologique | 4 |
| E. Anatomopathologie | 4 |
| F. Caractéristiques moléculaires | 7 |
| II. Adénome | 7 |
| A. Epidémiologie..... | 7 |
| B. Facteurs de risque | 8 |
| C. Présentation clinique et biologique | 11 |
| D. Anatomopathologie | 11 |
| E. Caractéristiques moléculaires | 12 |
| F. L'adénomatose hépatique..... | 19 |
| G. Complications de l'AH : l'hémorragie et la transformation en carcinome hépatocellulaire .. | 20 |
| III. Imagerie | 24 |
| A. Imagerie de l'HNF | 24 |
| B. Imagerie de l'adénome..... | 30 |
| C. Produits de contraste hépato spécifiques | 34 |
| D. Physiologie du Gd-BOPTA (98) | 37 |
| IV. Ponction biopsie hépatique | 38 |
| V. Prise en charge | 39 |
| A. Prise en charge des HNF | 39 |
| B. Prise en charge des AH | 40 |
| Matériels et méthodes | 43 |
| I. Population | 43 |

| | |
|---|-----------|
| II. Anatomopathologie | 43 |
| III. Réalisation de l'IRM | 44 |
| IV. Analyse lésionnelle quantitative..... | 45 |
| V. Analyse lésionnelle qualitative | 47 |
| A. Recueil des données qualitatives | 47 |
| B. Comparaison des 3 séquences en pondération T1 | 48 |
| C. Classement des lésions en 3 catégories selon l'évolution de leur signal | 48 |
| D. Comparaison des HNF et des AH en fonction de la présence d'une couronne en phase hépatobiliaire | 49 |
| VI. Analyse statistique | 49 |
| A. Analyse quantitative | 49 |
| B. Analyse qualitative | 50 |
| Résultats | 52 |
| I. Population et lésions..... | 52 |
| II. Analyse quantitative | 53 |
| A. Etude en phase hépatobiliaire..... | 53 |
| B. Seuils de ratio de RIS en phase hépatobiliaire | 54 |
| C. Etude en phase artérielle | 56 |
| D. Etude en phase tardive à 5 min | 57 |
| E. Etude en pondération T2..... | 58 |
| III. Analyse qualitative | 58 |
| A. Comparaison des performances des 3 séquences en pondération T1 en phase hépatobiliaire | 59 |
| B. Analyse du taux d'erreur en fonction de la présence de stéatose hépatique | 61 |
| C. Analyse des catégories de lésions selon leur évolution de signal avant injection et en phase hépatobiliaire, en séquence T1 en phase | 62 |
| D. Aspect en phase hépatobiliaire | 63 |
| E. Concordanance entre les 2 lecteurs sur l'intensité du signal lésionnel sur l'ensemble des séquences | 64 |
| Discussion | 65 |
| I. Considérations méthodologiques..... | 65 |
| A. Population | 65 |
| B. Choix des lésions | 66 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| C. Méthode de segmentation..... | 67 |
| D. IRM..... | 67 |
| E. Type d'étude..... | 68 |
| II. Résultats de l'étude | 68 |
| Conclusion..... | 73 |
| Bibliographie | 74 |

Liste des abréviations

AH : Adénome Hépatique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANGPT1/2 : Angiopoïétine 1/2

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AUC : Area Under the Curve

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

CK7 : Cytokératine 7

CMUH : Comité des Médicaments à Usage Humain

COOP : Contraception Orale OestroProgestative

CRP : C Reactive Protein, Protéine C Réactive

Fatsat : Saturation du signal de la graisse

Gamma GT : Gamma Glutamyl Transférase

Gd BOPTA : Gadobenate dimeglumine

Gd-DTPA : Acide gadopentétique

Gd EOB DTPA : Acide Gadoxétique

Gp130 : Glycoprotéine 130

GS : Glutamine Synthetase

HNF : Hyperplasie Nodulaire Focale

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IL6ST : Interleukine 6 Signal Transducer

IMC : Indice de Masse Corporelle

IP : In Phase, Séquence T1 en phase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LFABP: Liver Fatty Acid Binding Protein

Mn DPDP : Manganofodipir

MODY 3 : Maturity Onset Diabetes of the Young type 3

MRP2 : Multidrug Résistance-associated Protein 2

OATP 1B3 : Organic Anion Transporting Peptid 1B3

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

OP : Out Phase, Séquence T1 en opposition de phase

PRAC : Pharmacovigilance Risk assessment committee

RIS : Ratio d'Intensité de Signal

ROI : Region Of interest

SAA : Sérum Amyloïde A

SPIO : Small Particles Iron Oxide

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TCF1: Transcription Factor 1

TDM : Tomodensitométrie

THRIVE : T1-weighted High Resolution Isotropic Volume Examination

VIBE : Volumetric Interpolated Breath-hold Examination

Résumé

Contexte : L'IRM avec acquisition en phase hépatobiliaire est essentielle dans la distinction entre hyperplasies nodulaires focales (HNF) et adénomes hépatiques (AH). Le but de notre étude était double : évaluer les performances diagnostiques de plusieurs séquences T1 en phase hépatobiliaire, et démontrer que l'analyse de l'évolution du signal des lésions entre la séquence T1 avant injection et celle en phase hépatobiliaire apporte une information diagnostique supplémentaire.

Méthode : Trente-deux patients avec 62 lésions bénignes hépatocytaires confirmées histologiquement ont été inclus rétrospectivement. Le rapport d'intensité de signal (RIS) et le ratio de RIS ont été calculés pour chaque lésion après analyse lésionnelle quantitative en séquence 3D T1 Fatsat avant et après injection en phase hépatobiliaire. Les lésions ont été analysées qualitativement selon leur signal par rapport au foie sur les séquences T1 in phase, out phase et 3D T1 Fatsat, avant injection et en phase hépatobiliaire, et elles ont été comparées (Chi-2) selon leur évolution de signal en séquence T1 in phase: « baisse », « stabilité », « augmentation ».

Résultats : Les HNF présentaient un ratio de RIS en phase hépatobiliaire supérieur aux AH, avec un seuil de 0,93 ($p=0,0002$). Parmi les 29 HNF et 33 AH, en séquence T1 in phase: « baisse » : 31 AH ; « stabilité » : 13 HNF, 2 AH ; « augmentation » : 16 HNF, $p<0,0001$. La séquence en phase était la plus sensible pour le diagnostic d'AH : Se=90,9%, Sp=89,7%, $p=0,048$.

Conclusion : En phase hépatobiliaire, les HNF présentent un rehaussement quantitativement et qualitativement supérieur à celui des adénomes. La séquence T1 in phase est la plus sensible pour évaluer le rehaussement en phase hépatobiliaire.

Introduction

Les tumeurs hépatiques bénignes sont généralement asymptomatiques et donc sont souvent découvertes fortuitement, lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Les données radiologiques et notamment l'analyse séméiologique en IRM conduisent la plupart du temps au diagnostic, mais dans certains cas une biopsie avec analyse histopathologique est nécessaire. L'hyperplasie nodulaire (HNF) est la seconde lésion hépatique bénigne la plus fréquente. Elle a une séméiologie caractéristique, mais parfois son aspect en imagerie est atypique. Dans ce cas, l'adénome, nettement moins fréquent, est le principal diagnostic alternatif. Son aspect en imagerie est polymorphe, et sa prise en charge diffère totalement de l'HNF, qui elle ne requière aucun traitement ni surveillance. Pour l'adénome, un arrêt de la contraception orale est requis, associé à une surveillance active ou à une exérèse chirurgicale.

I. HNF

A. Epidémiologie

L'HNF est la deuxième tumeur hépatique bénigne la plus fréquente après l'hémangiome hépatique et représente 8% des tumeurs primitives du foie. Elle est 3 à 10 fois plus fréquente que l'adénome hépatocellulaire (1). Sa prévalence est estimée à 0,9% avec un sexe ratio femme/homme de 8/1 (2). Elle survient généralement dans la 3^{ème} ou la 4^{ème} décade. Dans la plupart des cas adultes, les lésions sont uniques et prédominent dans le lobe droit. Dans 20% des cas, on observe 2 à 5 nodules. Des lésions multiples (15-30 nodules) sont présentes dans 3% des cas (3) (4).

B. Physiopathologie et facteurs de risque

En 1985, Wanless et al (5) ont montré que l'HNF correspond à un processus réactionnel pseudo-tumoral en réponse à une modification du flux sanguin artériel, secondaire à une malformation vasculaire artérielle primitive ou secondaire. Cette réponse hyperplasique à l'hyperperfusion ou à l'hypoxie entraînerait la formation des HNF (6) à partir de cellules hépatiques normales. Celles-ci restent cependant sensibles aux mécanismes de contrôle de croissance cellulaire, et sont donc des vraies lésions bénignes ne pouvant donner que de très exceptionnelles complications (hémorragie spontanée et transformation maligne) (7). Ainsi il s'agit plus d'un processus hyperplasique que néoplasique.

Il a été montré certaines associations avec les HNF, tels que les hémangiomes (3), les maladies vasculaires malformatives (agénésie de la veine porte) ou tumorales (hémangioendothéliome épithélioïde) (6) surtout en cas d'HNF multiples (maladie de Klippel-Trenaunay) (8). L'hypertension portale chez les patients cirrhotiques serait également responsable de la formation de nodules HNF like (9).

C. HNF et contraception orale

La large prédominance chez les jeunes femmes suggère un rôle favorisant de l'exposition aux hormones féminines. Les études relatives à la progression en taille des HNF sous contraception orale sont divergentes. En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé a émis des recommandations portant sur les critères d'utilisation des contraceptifs hormonaux chez les femmes porteuses de tumeurs hépatiques. Les conclusions du rapport d'expert sont que les patientes porteuses d'HNF peuvent utiliser une contraception hormonale (contraceptifs oraux combinés ou progestatifs seuls, patch, implants...) contrairement aux patientes porteuses d'adénome ou de CHC, les bénéfices étant plus grands que les risques potentiels encourus (10).

D. Présentation clinique et biologique

Classiquement, l'HNF est découverte fortuitement chez des patients asymptomatiques. Elle peut être révélée par des symptômes lorsqu'elle est de grande taille, tels que des douleurs, diarrhées, dyspepsie, souvent dues à la compression d'organes de voisinage (estomac, colon...) ou à la mise en tension de la capsule de Glisson. Très rarement, une masse peut être palpée (2-4%), et une hépatomégalie avec fièvre est retrouvée (1% des cas) (11). Les complications hémorragiques des HNF sont rarissimes (12), et la transformation maligne demeure exceptionnelle (13) (14). La biologie hépatique est généralement normale, une augmentation isolée des gamma GT est rapportée dans 12-13% des cas. L'alpha foetoprotéine (AFP) n'est pas augmentée.

E. Anatomopathologie

Macroscopiquement, l'HNF est une tumeur lobulée, bien limitée, non encapsulée. Sa taille varie de 1 à 17 cm (médiane à 5 cm). Sa caractéristique essentielle est l'existence d'une cicatrice fibreuse centrale d'où partent des septa fibreux. La lésion est de teinte chamois. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont rares.

Microscopiquement, l'HNF est composée de nodules d'hépatocytes circonscrits par des septa fibreux, organisés en travées de 1 à 3 cellules, dépourvues d'atypies cytologiques. La lésion est parcourue par des vaisseaux anormaux au sein des septa fibreux, de nature artérielle, tortueux, à paroi épaisse aux dépens de l'intima et de la média. Les vaisseaux peuvent être scléreux, avec obstruction de leur lumière. Il existe une prolifération cholangiolaire au sein des septa, près de l'interface avec les hépatocytes. Cette prolifération ne communique pas avec l'arbre biliaire normal. Il n'y a pas de canaux biliaires normaux au sein de l'HNF. Un infiltrat inflammatoire au sein des septa est très fréquent. Cet aspect ressemble à un foyer bien limité de parenchyme cirrhotique, d'où le terme de « cirrhose focale » attribué à l'HNF. La zone de parenchyme hépatique sain péri lésionnel comprimé par la tumeur peut former une

« pseudo capsule » (14) . La zone fibreuse centrale contient de gros vaisseaux artériels dystrophiques, sans canaux biliaires ni veine porte, assurant l'apport sanguin. De grosses veines périphériques drainent le sang des sinusoides vers les veines hépatiques. Il n'existe pas de connexion directe entre les artères dysplasiques et les veines (15). On retrouve des cellules de Küpffer dans les espaces péri-sinusoïdaux. Il peut exister une dilatation sinusoïdale plus ou moins marquée, allant de la simple congestion (dilatations minimales), à la péliose (dilatations majeures des sinusoides avec la présence de zones hémorragiques).

Anciennement, on distinguait les HNF classiques (80%) et les HNF atypiques (20%) elles-mêmes classées en HNF télangiectasiques, HNF avec atypies cellulaires, et HNF mixtes hyperplasiques et adénomateuses (14) (15). L'équipe de Beaujon a proposé en 2002 des critères diagnostiques d'HNF dit « majeurs » (fibrose septale ou bandes fibreuses, nodularité, vaisseaux anormaux ou dystrophiques, prolifération ductulaire ou prolifération cholangiolaire) et des critères « mineurs » (degré de dilatation sinusoïdale, fibrose péri sinusoïdale). Ces critères permettaient d'affirmer un diagnostic certain (présence de 3 ou 4 critères majeurs), possible (2 critères majeurs présents et 1 ou 2 mineurs), voire exclu (moins de 2 critères majeurs sans critère mineur). Lorsqu'il manque un critère caractéristique comme la cicatrice fibreuse ou l'aspect pseudo cirrhotique, on parle d'HNF atypique (14) (16).

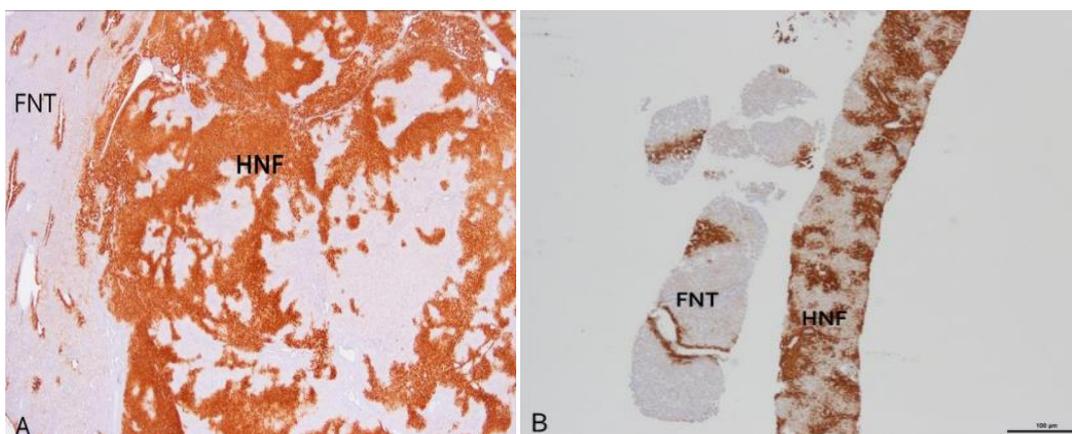
Les HNF télangiectasiques décrites en 1989 par Wanless (6) correspondent à des lésions possédant du point de vue histologique des caractéristiques d'adénome et d'HNF (17). Ces lésions sont souvent multiples, ont tendance à saigner, et requièrent donc un traitement similaire à celui des adénomes. Des données morphologiques et moléculaires indiquent que ces HNF télangiectasiques seraient une entité à part, plus proche des adénomes que des HNF (18) (19). Ces dernières années, une confusion a émergé dans la littérature entre 2 entités : HNF avec dilatation sinusoïdale (qui correspondrait à l'HNF télangiectasique), et adénome inflammatoire avec anomalies sinusoïdales (dilatations sinusoïdales, congestion, péliose). Si certaines HNF avec dilatations sinusoïdales correspondent en fait à des AH inflammatoires, cette entité existe tout de même (20).

En 2009, Bioulac-Sage et al (21) publient une étude immuno-histochimique du marquage de la Glutamine Synthétase (GS) dans les HNF : ils démontrent que celui-ci se fait « en carte de géographie » (figure 1). Les hépatocytes dans lesquels la GS était exprimée étaient le plus souvent situés autour des veines hépatiques, contrastant avec l'absence de fixation dans les hépatocytes proches des bandes fibreuses contenant les artères et les canalicules. Ils ont également montré que cette fixation « en carte de géographie » était propre aux HNF, quelque soit leur taille et le nombre de critères majeurs ou mineurs. Ce type de fixation était distinct de celui observé dans les adénomes, qu'ils soient mutés β -caténine, inflammatoires, ou stéatosiques.

Ils ont également montré que pour les adénomes non mutés β -caténine, la fixation de la GS était le plus souvent absente. Elle pouvait cependant exister dans les hépatocytes en périphérie lésionnelle, mais de façon limitée au pourtour des veines. Pour les adénomes mutés β -caténine et les CHC, la fixation de la GS était diffuse donc très distincte de celle de l'HNF.

La GS est l'une des enzymes clés impliquée dans la détoxification de l'ammonium, catalysant la synthèse de la glutamine à partir du glutamate. Dans le foie normal, la GS est exprimée dans les hépatocytes autour des veines centro-lobulaires sur une ou deux rangées donnant une fixation en anneau continu.

Figure 1. Immunomarquage à la Glutamine Synthétase d'une HNF



Pièce d'exérèse (A) et de biopsie (B) : aspect typique de l'immunomarquage à la GS au sein d'une HNF (« larges bandes cérébriformes »). Aspect du foie non tumoral (FNT) après immunomarquage à la GS : les zones positives sont limitées à la périphérie des veines hépatiques. *Bioulac, Liver International, 2009.*

En 2010, l'OMS a publié une nouvelle classification des tumeurs du système digestif (22), prenant en compte les critères diagnostiques immuno-histochimiques permettant de différencier HNF et AH.

Dans les cas difficile, où les HNF ne présentent pas de cicatrice centrale, que certaines des caractéristiques manquent comme l'infiltrat inflammatoire, la réaction ductulaire, ou qu'il existe une dilatation sinusoidale (comme dans les AH inflammatoires), les marqueurs immuno-histochimiques sont d'une grande aide pour différencier les HNF des adénomes, notamment avec l'étude de l'expression de la glutamine synthétase, de la protéine sérum amyloïde A (SAA) ou encore de la protéine C réactive (CRP) (23).

F. Caractéristiques moléculaires

L'utilisation du test de clonalité HUMARA démontre la nature polyclonale des hépatocytes des HNF dans 50-100% des cas (7), tandis que les adénomes sont caractérisés par une expression monoclonale.

Il existe une altération du niveau d'expression des ARNm des gènes ANGPT1/ANGPT2 (gènes de l'angiopoiétine) intervenant dans la maturation vasculaire. Une augmentation du rapport ANGPT1/ANGPT2 est responsable d'altérations vasculaires incontrôlées, immatures, expliquant les vaisseaux dystrophiques caractérisant l'architecture des HNF.

La voie de signalisation de la β -caténine est activée (rôle de prolifération, de développement hépatique, de régénération) incluant la cible en aval, la glutamine synthétase (GS) (24). Cette activation explique l'expression de la GS par les hépatocytes, et son marquage immuno-histochimique particulier.

L'analyse génétique des HNF n'a pas réussi à identifier de mutations parmi les principaux gènes suppresseurs de tumeurs. Cette prolifération polyclonale est en faveur du caractère bénin des HNF et donc de l'abstention thérapeutique.

II. Adénome

A. Epidémiologie

L'adénome hépatique est 3 à 10 fois moins fréquent que l'HNF, ce qui le classe au 3^{ème} rang par ordre de fréquence des tumeurs bénignes hépatiques, après l'hémangiome et l'HNF (1) (25).

L'AH est classiquement diagnostiqué chez des jeunes femmes sous contraception orale. Son incidence et sa prévalence ne sont pas précisément connues. Les taux rapportés dans les études varient de 1 par million à 1 % (1) (3). L'AH ne survient que rarement chez les enfants. Il est 5 fois plus fréquent chez les femmes.

A la différence de l'HNF, cette tumeur bénigne nécessite une toute autre prise en charge, en raison de ses potentielles complications, telles que le saignement et la transformation maligne.

B. Facteurs de risque

1) Contraception orale œstroprogestative

Depuis l'introduction des pilules œstroprogestatives dans les années 1960, de plus en plus d'AH ont été diagnostiqués, ce qui a fait poser la question d'une association entre AH et œstroprogestatifs (OP) (26) (27). Bien que le mécanisme pathogénique précis soit encore méconnu, l'utilisation de substances contenant des œstrogènes (28) ou des androgènes (29) augmente clairement la prévalence, le nombre et la taille des lésions. Il semblerait que l'AH résulte d'ectasies vasculaires globales causées par les contraceptifs oraux dérivés des hormones sexuelles, conduisant à la prolifération bénigne clonale d'hépatocytes normaux. L'incidence varie avec la dose et la durée de

prise des contraceptifs : les risques sont plus importants chez les patients prenant des hautes doses d'œstrogènes ou d'androgènes pendant de longues périodes (>5ans) (30) (31).

Chez les femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale, l'incidence annuelle des AH est d'environ 1-3 par million d'habitant. Le risque relatif de développement d'adénome est 30 à 40 fois plus important chez les femmes sous contraception orale régulière et à long terme (32) (33), soit une incidence de 3-4/100 000 habitants/an quand l'usage est supérieur à 2 ans (32).

La réduction de la concentration en œstrogènes des contraceptifs oraux semble responsable d'une inflexion de la courbe d'incidence des AH, croissante ces dernières décennies (33).

L'arrêt des contraceptifs oraux permet théoriquement une régression des AH en quelques mois, mais il a cependant été décrit une persistance de croissance de certains AH malgré l'arrêt des OP.

Dans l'étude de Dokmak et al (34) regroupant 122 AH, il existait 88% d'utilisatrices d'OP, confirmant la forte association entre œstroprogestatifs et AH.

2) Stéroïdes

Cette hypothèse du rôle prépondérant des hormones sexuelles a été renforcée par la description d'AH après utilisation d'hormones mâles exogènes, telles des stéroïdes androgènes anabolisants, chez des bodybuilders (35), mais aussi chez des patients traités par androgènes (Danazol) pour anémie aplasique (ou anémie de Fanconi) (36). Il existe également des cas sporadiques d'AH chez des patients avec des taux élevés d'androgènes (37) et des déséquilibres hormonaux sexuels (38).

3) Glycogénoses

Les adénomes sont plus fréquents en cas de glycogénoses de type Ia, III et VI (39). La physiopathologie n'est pas clairement établie. Il a été rapporté dans la plus grande série de patients porteurs de cette maladie (39) un risque de transformation maligne plus marqué pour le type I.

4) Syndrome métabolique

Des études ont montré une augmentation des AH chez les patients obèses (particulièrement les hommes) (40), notamment ceux présentant un syndrome métabolique (41). Le syndrome métabolique consiste en un groupe de facteurs (dyslipidémie, insulino-résistance ou diabète de type II, hypertension, obésité) associé à une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires, d'hépatopathie chronique, et de tumeurs hépatiques tels que l'hépatocarcinome et l'AH (42) (43).

5) Autres étiologies rares d'AH (44) (34) (45)

- Médicamenteuses : Clomifène (analogue structurel des œstrogènes), antiépileptiques (carbamazépine, valproate) ;
- Syndrome des ovaires poly-micro-kystiques ;
- Métaboliques : hémochromatose, galactosémie, tyrosinémie ;
- Génétiques : diabète de type MODY 3, polypose adénomateuse familiale, syndrome de Peutz-Jeghers ;

- Désordres vasculaires : veine porte (agénésie, shunts), veines hépatiques (Budd-Chiari).

C. Présentation clinique et biologique

Les AH sont le plus souvent asymptomatiques. Parfois, les volumineuses lésions peuvent devenir symptomatiques. Un inconfort abdominal est rapporté dans 30-40% des cas.

Dans de rares cas elles peuvent se manifester par des douleurs abdominales aiguës ou un état de choc après une rupture ou une hémorragie tumorale.

La biologie hépatique est perturbée avec une élévation des gamma GT dans 7% des cas pour Weimann et al (11) et dans 50% des cas pour Cherqui et al (13). L'AFP est normale.

D. Anatomopathologie

Macroscopiquement les AH sont des lésions relativement hétérogènes (nécrose, hémorragie). Leurs marges sont parfois mal délimitées, avec peu ou pas de capsule fibreuse évidente, ce qui explique pourquoi les hémorragies intra tumorales peuvent diffuser au foie adjacent voire en intra péritonéal. La plupart sont uniques (70-80% des cas), avec des diamètres allant de moins de 1cm à plus de 15-20cm au moment du diagnostic.

Microscopiquement, les AH possèdent peu ou pas d'atypies cellulaires. Les hépatocytes s'organisent en travées désorganisées de 3 ou 4 assises cellulaires séparées par des sinusoides, avec des degrés variables de graisse intra et extra cellulaire, des télangiectasies, des artères à parois épaissies, et l'absence de

canalicules biliaires. (Le réseau réticulinique est la plupart du temps conservé. Les lésions qui ne possèdent pas ce genre de réseau doivent être considérées comme des CHC bien différenciés jusqu'à preuve du contraire).

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

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

E. Caractéristiques moléculaires

Comme énoncé plus haut, en 2010, l'OMS a publié la Classification des tumeurs du système digestif, permettant de classer les AH en 4 sous types, selon des bases histologiques et moléculaires, à partir de travaux français établis sur la corrélation génotype-phénotype des AH: cette classification permet une caractérisation en sous-types dans 90-95% des cas et permet selon certains auteurs, une estimation du risque de complications (46).

1) Génétique

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

a) Gène TCF1 (Transcription Factor 1)

Il code pour l'Hépatocyte Nuclear Factor 1 α (HNF1 α). Des mutations inactivatrices bi-alléliques du gène TCF1 ont identifié HNF1 α comme un gène suppresseur de tumeur impliqué dans la tumorigénèse hépatique.

b) Gène gp 130 (Glycoprotein 130)

Quelques AH sont associés à des mutations de type « gain de fonction » dues à des délétions somatiques en cadre du gène de l'IL6ST (Interleukin 6 Signal Transducer). Ce gène code pour le co-récepteur gp 130 (47). Les mutants gp 130 activent de façon constitutionnelle la protéine STAT3 même en l'absence de liaison de l'IL6, conduisant à une sur-expression des protéines de l'inflammation. Des mutations gp 130 et β -caténine peuvent coexister dans un même AH (10%).

c) Gène de la β -caténine

Des mutations activatrices (de type gain de fonction) de ce gène ont été identifiées dans de nombreux cas d'AH. Ces mutations entraînent une inhibition de la phosphorylation de la β -caténine : la protéine n'est plus localisée à la membrane cellulaire mais migre dans le noyau où elle agit comme facteur de transcription. Cette activation joue un rôle dans le développement et la physiologie hépatique (différenciation cellulaire, renouvellement des cellules souches, transition mésenchyme-épithélium, prolifération, adhésion cellulaire et régénération hépatique) (48). Des mutations de la β -caténine sont aussi présentes dans 20-34% des carcinomes hépatocellulaires (CHC) (16).

2) Sous-types d'AH selon la classification génotype/phénotype

a) AH avec mutation inactivatrice du gène HNF1 α

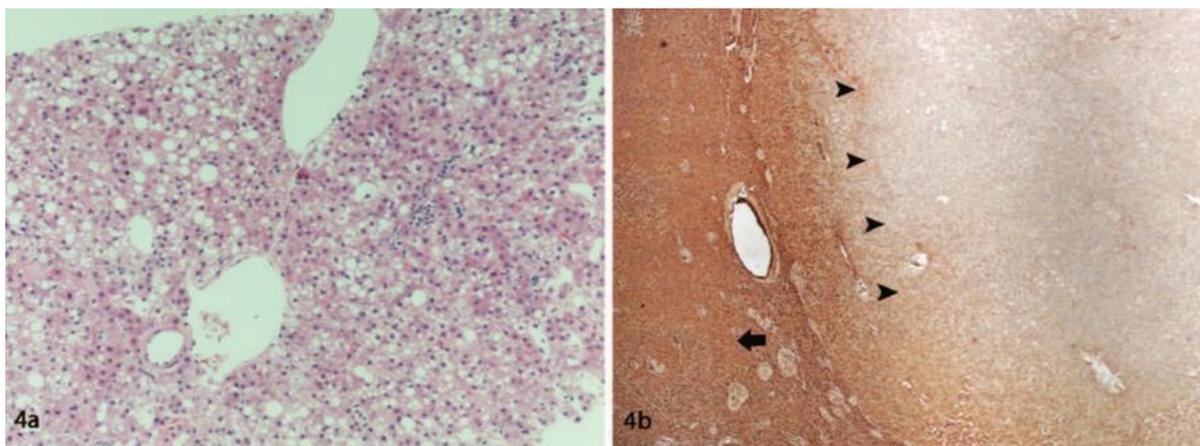
Ils représentent 35-40% des AH. Dans la plupart des cas les mutations sont d'origines somatiques pour les 2 allèles. Dans moins de 10% des cas une mutation est somatique et l'autre est d'origine germinale. Les patients ayant des mutations germinales sont plus jeunes, et ont souvent un antécédent familial d'adénomatose hépatique. Ils ont parfois un diabète clinique, souvent de type MODY 3.

Ce sous-type d'AH avec mutation somatique est quasi exclusivement rencontré chez des femmes jeunes, sous contraception orale (>90%). Plus de 50% de ces patientes vont développer une polyadénomatose.

D'un point de vue histologique, ces lésions ne présentent pas d'anomalies cytologiques ou d'infiltrat inflammatoire (7), mais peuvent contenir de la graisse intra et extracellulaire.

Sur le plan immuno-histochimique, on retrouve dans ces AH une sous-expression de L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein), protéine de régulation du trafic intra cellulaire des acides gras, codée par le gène FABP1, régulé de façon positive par HNF1 α (49), ce qui explique la stéatose marquée (50) (figure 2). L'activité de détoxification de l'œstradiol est diminuée dans ces AH, responsable de l'hypersensibilité aux œstrogènes.

Il n'y a pas de tendance à la transformation maligne pour ce sous-type d'AH, mais les lésions de plus de 5 cm ont tendance à saigner (34).

Figure 2. Biopsie hépatique d'un adénome avec mutation HNF1 α 

A gauche : Biopsie hépatique, aspect microscopique d'un adénome avec mutation HNF1 α avec des portions de stéatose. A droite : Aspect microscopique d'un AH HNF1 α à faible grossissement montrant une sous expression de Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) (têtes de flèche). Au contraire, l'expression est préservée dans le cytoplasme des hépatocytes du parenchyme hépatique sain adjacent (flèche). ([a] Hématoxyline-éosine, grossissement initial x200; [b] Immunoperoxydase, grossissement d'origine x40) (51).

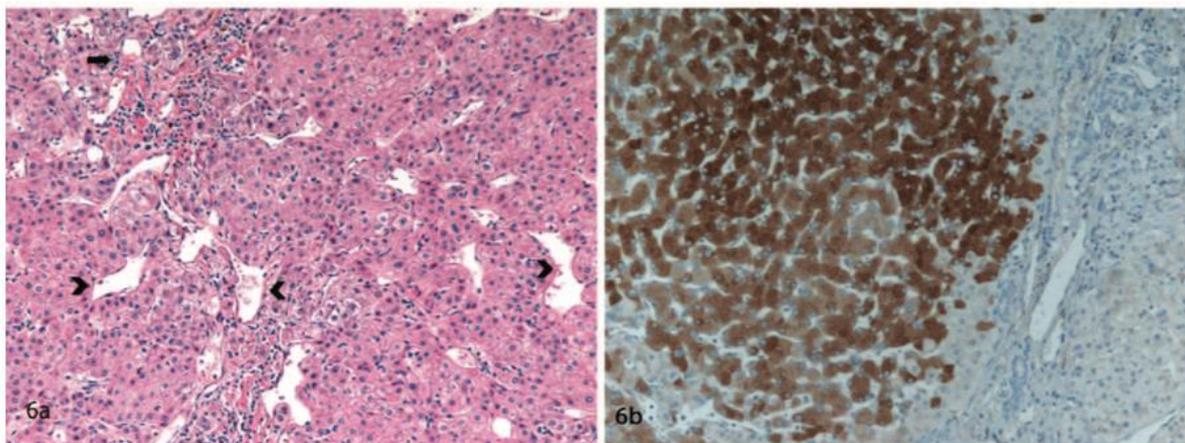
b) AH inflammatoires

Ils représentent plus de 50% de tous les AH, et sont associés à un IMC élevé (52), une stéatose hépatique et à une consommation d'alcool importante (49). Les molécules de la phase aiguë de l'inflammation (SAA et CRP) sont généralement élevées (49).

Morphologiquement ces lésions présentent un infiltrat inflammatoire, une dilatation sinusoïdale marquée, de nombreuses artères à parois épaissies, et une discrète prolifération ductulaire. Ce groupe inclut les lésions anciennement appelées «HNF télangiectasiques» ou «adénomes télangiectasiques». La détection immunohistochimique de la SAA et de la CRP au sein des hépatocytes tumoraux est un argument fort en faveur du diagnostic d'AH inflammatoire réalisant une fine démarcation entre le nodule et le foie non tumoral (figure 3).

Une stéatose intra-lésionnelle peut être présente, mais moins que dans les les AH mutés HNF1 α . Lorsqu'elle est présente, celle-ci est distribuée de façon irrégulière.

Comme cité plus haut, ces AH sont caractérisés par une activation inappropriée des voies de signalisation de l'IL6, cytokine pro-inflammatoire, et STAT3.

Figure 3. Adénome inflammatoire

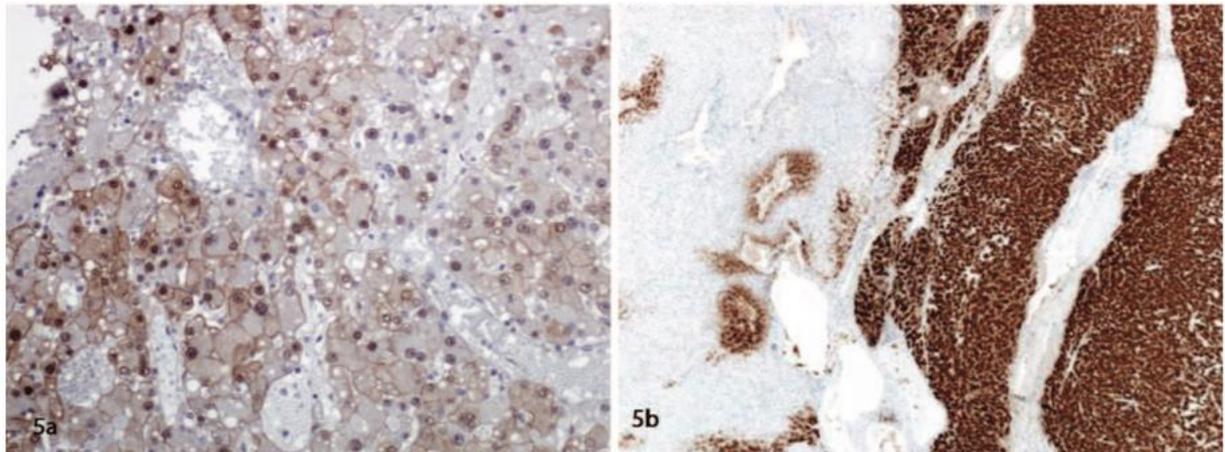
A gauche : Adénome inflammatoire avec dilatation sinusoïdale (télangiectasies) (têtes de flèche) et présence d'un infiltrat inflammatoire chronique. A droite : AH inflammatoire avec expression cytoplasmique diffuse de la CRP. Les hépatocytes non tumoraux en périphérie montrent une absence d'expression ([a] hématoxyline-éosine, grossissement initial x200, [b] immunoperoxydase, grossissement initial x100) (51).

Environ 10% de ces adénomes ont une mutation du gène de la β -caténine. Pour Bioulac-Sage et al (46), cela ne suffit pas à classer ces lésions comme des AH mutés β -caténine, le caractère SAA positif primant. Le risque de dégénérescence en CHC existe donc dans ce groupe, il est estimé entre 5 et 10%. Le principal risque, le saignement, est estimé à 30% (53) (50).

c) AH avec mutation du gène de la β -caténine

Ils représentent environ 10-15% des AH et peuvent être rencontrés chez les hommes. Les facteurs de risques associés sont : prise d'androgènes, glycogénoses, et polypose colique familiale (46).

En immunohistochimie, le marquage anormal de la β -caténine en cas de mutation est une coloration pathologique nucléaire et cytoplasmique des hépatocytes tumoraux, de distribution aléatoire et hétérogène (50). De plus, un des gènes cibles de la β -caténine, Glul, montre aussi une surexpression au sein de ces AH, responsable d'un marquage fort et diffus de la glutamine synthétase (50) (figure 4).

Figure 4. Adénome avec mutation β -caténine

A gauche : Immunocoloration dans un adénome hépatique avec mutation de la β -caténine montrant une coloration aberrante des noyaux des cellules tumorales, indiquant la mutation. A droite : immun-expression diffuse et forte de la glutamine synthétase dans l'adénome hépatique activé par la β -caténine. Noter le manque d'expression dans le foie non tumoral (immunoperoxydase, grossissements originaux x200 [a et b]) (51).

Les corrélations clinico-pathologiques ont montré que ces lésions présentent habituellement des atypies nucléaires et une architecture pseudo-glandulaire, sans stéatose. Ces tumeurs sont parfois extrêmement difficiles à distinguer d'un CHC bien différencié. Ces adénomes présentent un risque augmenté de transformation en hépatocarcinome, ce qui justifie un suivi rapproché, une biopsie voire une résection chirurgicale (34) (48) (49).

d) AH sans marqueurs (inclassables)

Ils représentent 5-10% des AH, et n'ont ni mutation TCF1, ni β -caténine, et n'expriment pas de protéines de l'inflammation. Certaines lésions sont presque totalement hémorragiques ou nécrotiques et ne peuvent donc être classées.

Tableau 1 : Récapitulatif des lésions

| | AH HNF1 α | AH inflammatoire | AH β caténine | AH inclassé | HNF |
|--|---------------------------|--|---|----------------|--|
| Mutation génétique | TCF1 (HNF1 α) | IL6ST, Gp130, (STAT3) | β -caténine | | |
| Immunohistochimie | Diminution de L-FABP | Positif pour SAA, CRP 10% avec mutation β - caténine | GS positif diffus, marquage nucléaire de β -caténine, | | GS en carte de géographie CK7 (prolifération ductulaire) |
| Prédominance de sexe | Femmes essentiellement | Femmes | Hommes et femmes | | Femmes |
| Particularités histologiques | Contenu graisseux | Infiltrat inflammatoire, prolifération ductulaire, dilatation sinusoïdale | | | Cicatrice centrale, vaisseaux dystrophiques, prolifération ductulaire, dilatation sinusoïdale |
| Particularités cliniques | Contraception orale | Alcool, obésité | Contraception orale | | |
| Fréquences parmi les adénomes | 35-40% | 45-60% | 10-15% | 10% | |
| Risque de saignement | + | + | + | + | - |
| Risque de transformation maligne | - | + | + | + | - |

F. La polyadénomatoze hépatique

Elle a été décrite pour la 1^{ère} fois en 1985 par Flejou et al (54) comme des lésions d'AH multiples (> 10 lésions, seuil fixé arbitrairement), sur un foie par ailleurs sain (pas d'antécédents de prise de stéroïdes ou de glycogénose). Une prépondérance féminine a été rapportée (55). Les symptômes sont attribués aux plus grosses lésions (douleur, inconfort). Les complications sont les mêmes que pour les AH uniques : hémorragie (jusque 63%) et transformation maligne (moins de 10%) (56). Son étiologie est en grande partie inconnue, mais plusieurs arguments suggèrent qu'elle partage les mêmes mécanismes pathologiques que les AH (32). Les AH stéatosiques avec mutation TCF1 tendent à développer une polyadénomatoze, et à moindre mesure les adénomes inflammatoires (55).

Des études récentes : Dokmak et al (34) et Bioulac-sage et al (46) en 2009, remettent en cause la spécificité de cette maladie. Ils suggèrent en effet que l'adénomatoze hépatique n'est plus une entité à part : âge moyen, utilisation d'une COOP et l'IMC (indice de masse corporelle) moyen sont similaires entre les patients porteurs d'AH uniques ou multiples (34), avec un risque de complications non augmenté (46). De plus le nombre d'AH diagnostiqués en imagerie est sous-estimé puisqu'il s'agit de micro-adénomes non détectables par les examens d'imagerie conventionnels.

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

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

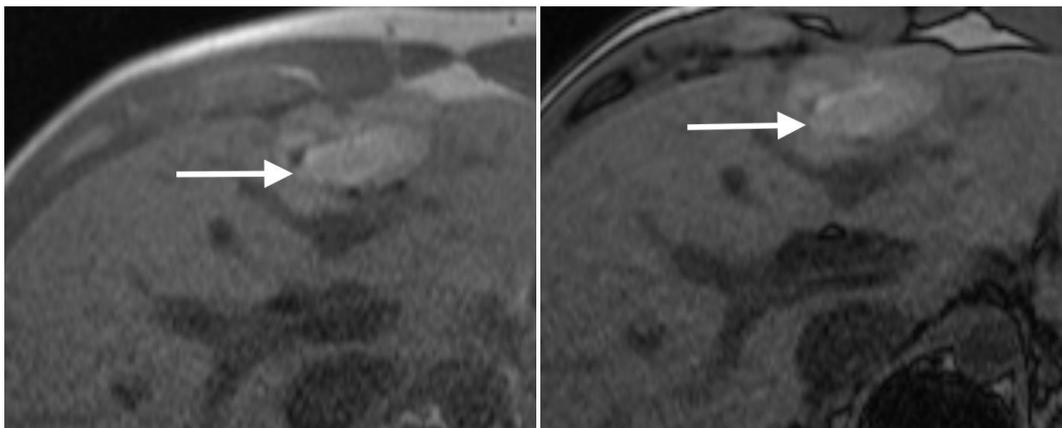
1) Hémorragie

Le taux d'hémorragie varie de 20-30% dans la littérature selon les séries et selon le type d'hémorragie. En effet, il en existe plusieurs formes:

- hémorragie microscopique visible uniquement sur pièce d'anatomopathologie ;
- hémorragie extra-tumorale intra-hépatique (sous-capsulaire ou intra-hépatique) ;
- hémorragie intra-tumorale (figure 5);
- hémorragie intra-péritonéale par rupture tumorale

Le principal facteur influençant le risque hémorragique est la taille tumorale avec un seuil de 5 cm retenu par la plupart des auteurs pour poser une indication chirurgicale. Historiquement, les tumeurs de moins de 5 cm étaient surveillées, et celles de plus de 5 cm étaient réséquées. Un autre facteur influençant le risque d'hémorragie est la prise d'œstroprogestatifs: 65% des patients porteurs d'un AH et prenant une COOP vont présenter une complication hémorragique contre 25% chez ceux qui n'en utilisent pas (57).

Les adénomes inflammatoires sont le plus à risque de saigner, alors que pour les AH avec mutation TCF1 le risque n'est que peu augmenté (50) (46).

Figure 5. Adénome compliqué d'une hémorragie intra tumorale

IRM en pondération T1 in phase (image de gauche) et en opposition de phase (image de droite). Noter l'hypersignal T1 correspondant à une hémorragie intra tumorale (flèche).

2) Transformation maligne

a) Rationnel

Le risque de transformation maligne des AH est d'environ 4-8% selon les séries. La biologie moléculaire apporte la preuve de la transformation d'un AH en CHC. Les AH sont des tumeurs monoclonales contrairement aux HNF, et ont de ce fait un risque inhérent de malignité.

Comme cité plus haut, les AH mutés β -caténine sont ceux qui sont le plus à risque de dégénérescence (50). Cependant, seulement 20% des AH dégénérés montrent une mutation de la β -caténine, ce qui suggère des mécanismes autres de transformation maligne (58) (59).

La carcinogénèse de l'AH n'est pas totalement élucidée. La dysplasie serait la lésion pré-cancéreuse responsable du développement d'un CHC au sein d'un AH, de la même manière qu'un CHC peut se développer sur des nodules de régénération sur foie cirrhotique.

b) Facteurs de risque de dégénérescence

- Contraception orale

L'utilisation prolongée d'une COOP (contraception orale œstroprogestative) est un facteur de risque d'AH et la plupart des cas de transformation maligne des AH sont apparus chez des patientes sous COOP (60) (61). Les œstroprogestatifs augmentant également le risque de tumeurs hépatiques malignes, il est donc difficile de préciser si le CHC provient de l'AH ou si les deux lésions co-existent indépendamment. Habituellement, l'arrêt de la contraception orale entraîne une diminution lente de la taille des lésions, mais n'empêche pas une éventuelle transformation maligne.

- Anémie de Fanconi et Androgènes

L'anémie de Fanconi est une maladie autosomique récessive comprenant des malformations congénitales, une anémie aplasique et un risque majoré de cancers spécifiques, dont le CHC. La plupart des cas de CHC chez ces patients a été recensée chez ceux traités par androgènes (un des traitements de cette maladie, reconnu comme facteur de risque indépendant d'AH). Le risque de développement d'une tumeur hépatique avant 50 ans est alors estimé à 46% (62). L'arrêt des androgènes permet une régression des AH. Cependant, une surveillance morphologique hépatique est requise car des tumeurs de type CHC peuvent survenir plus de 20 ans après l'arrêt des stéroïdes.

- Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une cause croissante de CHC, en particulier chez les patients porteurs de cirrhoses sans cause évidente retrouvée, mais également en l'absence de cirrhose, sur foie stéatosique.

L'équipe de Beaujon a montré dans son étude que le syndrome métabolique était associé à la transformation maligne des AH chez les hommes, et qu'il s'agirait du principal facteur de dégénérescence (41). La transformation de ces AH pourrait participer à une proportion non négligeable de CHC sur foie « sain ».

- Glycogénoses

Les glycogénoses de type I et III sont associées aux AH, et rarement, des cas de CHC ont été décrits (34) (46).

- Taille des AH

La taille des AH est un facteur de risque de transformation maligne quelle que soit l'étiologie (63). Dans la littérature, quasiment tous les AH dégénérés mesuraient plus de 6cm. Le diamètre moyen des AH dégénérés est d'environ 12cm.

- Phénotype – Génotype

Comme cité précédemment, les adénomes présentant une mutation β -caténine ont un risque de dégénérescence augmenté (34) (48) (48).

Les adénomes inflammatoires, survenant préférentiellement chez les patients obèses sur stéatose hépatique ont un risque de dégénérescence significatif. Le risque de dégénérescence est plus élevé chez les hommes (50%) (58) (59).

- Sexe

Les AH sont majoritairement observés chez des femmes (SR 8-10/1). Le CHC, au contraire, prédomine chez l'homme (en partie dû à l'exposition à ses facteurs de risques: alcool, infection virale et surcharge en fer). Néanmoins il existe des preuves cliniques et expérimentales que les androgènes sont un facteur de risque indépendant de progression du CHC, ce qui expliquerait la prédominance masculine parmi les AH dégénérés chez les patients porteurs de glycogénoses ou d'anémie de Fanconi (62)

Les mécanismes de carcinogénèse sont différents entre les hommes et les femmes. Farges et al (41) rapportent dans leur récente étude une augmentation de la fréquence de transformation chez les hommes (47%) par rapport aux femmes (4%) et attribuent la transformation maligne au syndrome métabolique, présent chez la plupart des hommes. Pour eux, la prise en charge des AH doit avant tout être fonction du sexe.

III. Imagerie

On estime que dans les centres spécialisés, dans 90% des cas, l'imagerie permet de faire le diagnostic des tumeurs hépatiques (64). Cependant, la différenciation entre HNF et AH est parfois difficile. Le diagnostic doit alors être confirmé par histopathologie.

A. Imagerie de l'HNF

1) Échographie et doppler

Son aspect est aspécifique : elle est isoéchogène au foie adjacent ou discrètement hypoéchogène (70-90%) et donc difficile à détecter (64) (65). Elle est responsable, selon sa taille, d'un effet de masse sur les structures vasculaires adjacentes donnant alors un aspect de pseudocapsule. Elle est le plus souvent homogène (60%), avec une cicatrice centrale hyperéchogène, visible dans 19 à 40% des cas (15) (65). L'échographie est peu sensible ($Se < 70\%$) (67) pour la détection des HNF (comme pour les adénomes) et ne permet pas un diagnostic précis en cas d'aspect atypique. De plus elle est opérateur-dépendante. L'utilisation du doppler puissance peut retrouver un signal artériel à basse résistance au sein de la cicatrice (68). La lésion est vascularisée de façon stellaire, de manière centrifuge à partir de la cicatrice, en « rayon de roue » (68).

2) Échographie de contraste

L'utilisation de produit de contraste en échographie est un moyen utile et performant pour le diagnostic d'HNF et sa différenciation avec l'AH, notamment avec les produits

de contraste de 2^{ème} génération (ex : hexafluorure de soufre Sonovue® ; Bracco Imaging, Milan, Italie). Le produit se répartit en intra-vasculaire et permet une analyse de la dynamique du rehaussement des lésions, en particulier pour l'artérialisation, et ce avec une bonne concordance avec les images observées en TDM et en IRM (69).

L'HNF présente un rehaussement caractéristique : très précoce, central, suivi d'un remplissage centrifuge global.

Elle devient rapidement isoéchogène ou légèrement hyperéchogène jusqu'à la phase tardive. La plupart du temps, elle conserve un rehaussement jusqu'à la phase portale, contrairement à l'AH qui présente le plus souvent un wash out portal (69). La cicatrice centrale est parfois visible au temps tardif sous la forme d'une zone centrale hypoéchogène.

Cette technique d'imagerie présente l'intérêt d'être non irradiante, à coût moindre (70), et possède une concordance élevée (84,5%) avec les examens d'imagerie de référence (TDM et IRM), une bonne sensibilité (79.4%) et une bonne spécificité (88.1%), même en cas de lésions de petite taille (64). L'inconvénient principal de cet examen, hormis son caractère opérateur-dépendant, est qu'il est globalement réservé aux centres experts.

3) Tomodensitométrie (TDM)

En raison de son irradiation, certes diminuée depuis de nombreuses années, et de l'utilisation de produits de contraste potentiellement néphrotoxiques, le scanner ne doit plus être utilisé en première intention pour caractériser une lésion suspecte d'HNF (64). Il reste réservé aux contre-indications de l'IRM et de l'échographie de contraste. L'examen doit être multiphasique (sans injection, phase artérielle (25-35s), portale (60-70s), et tardive (180s)).

L'HNF est généralement homogène, isodense ou légèrement hypodense sans injection (97% des cas) (64), mais peut être hyperdense en cas de stéatose hépatique(71).

L'HNF est hypervasculaire, elle devient hyperdense de façon homogène et fugace au temps artériel et portal (précoce) puis devient isodense au parenchyme hépatique au temps portal (tardif) et au temps tardif à 3min (71). Cette absence de prise de contraste tardive est une caractéristique importante des HNF. On visualise une artère centrale nourricière dans 60% des cas (72), et une pseudocapsule dans 8% des cas (71).

On visualise la cicatrice centrale dans 29% des cas si la lésion mesure moins de 3 cm, et dans 82% des cas si elle mesure plus de 3 cm (71) (73).

La cicatrice est spontanément hypodense et le reste au temps artériel, puis elle se rehausse de manière progressive aux temps portal et surtout tardif (isodense dans 15% des cas, hyperdense dans 81% des cas) (71) en raison de sa composition fibreuse et vasculaire (74). Elle est classiquement en « rayons de roue », ce qui est très en faveur du diagnostic d'HNF (72). Cependant, une cicatrice centrale peut aussi être vue dans des lésions telles que l'hémangiome géant, les CHC de grande taille, et les carcinomes fibrolamellaires (75).

4) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM est une technique à haute résolution de contraste, c'est à dire qu'elle permet une différenciation entre les tissus sains ou pathologiques, grâce à leurs différentes intensités de signal. Ces différences résultent de la densité relative des protons dans les tissus, et de la différence tissulaire des temps de relaxation T1 ou T2 de ces protons lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique. L'utilisation d'agents de contraste permet de réduire les temps de relaxation T1 et/ou T2 des protons. Les séquences avec saturation du signal de la graisse (Fatsat) améliorent le rapport contraste sur bruit (CNR) sur les séquences dynamiques et hépatobiliaires.

L'IRM présente l'avantage d'être non irradiante et très sensible pour la détection de lésions focales hépatiques. Elle présente cependant un cout élevé et reste moins disponible que les autres modalités d'imagerie.

a) Formes typiques (80%) (figure 6)

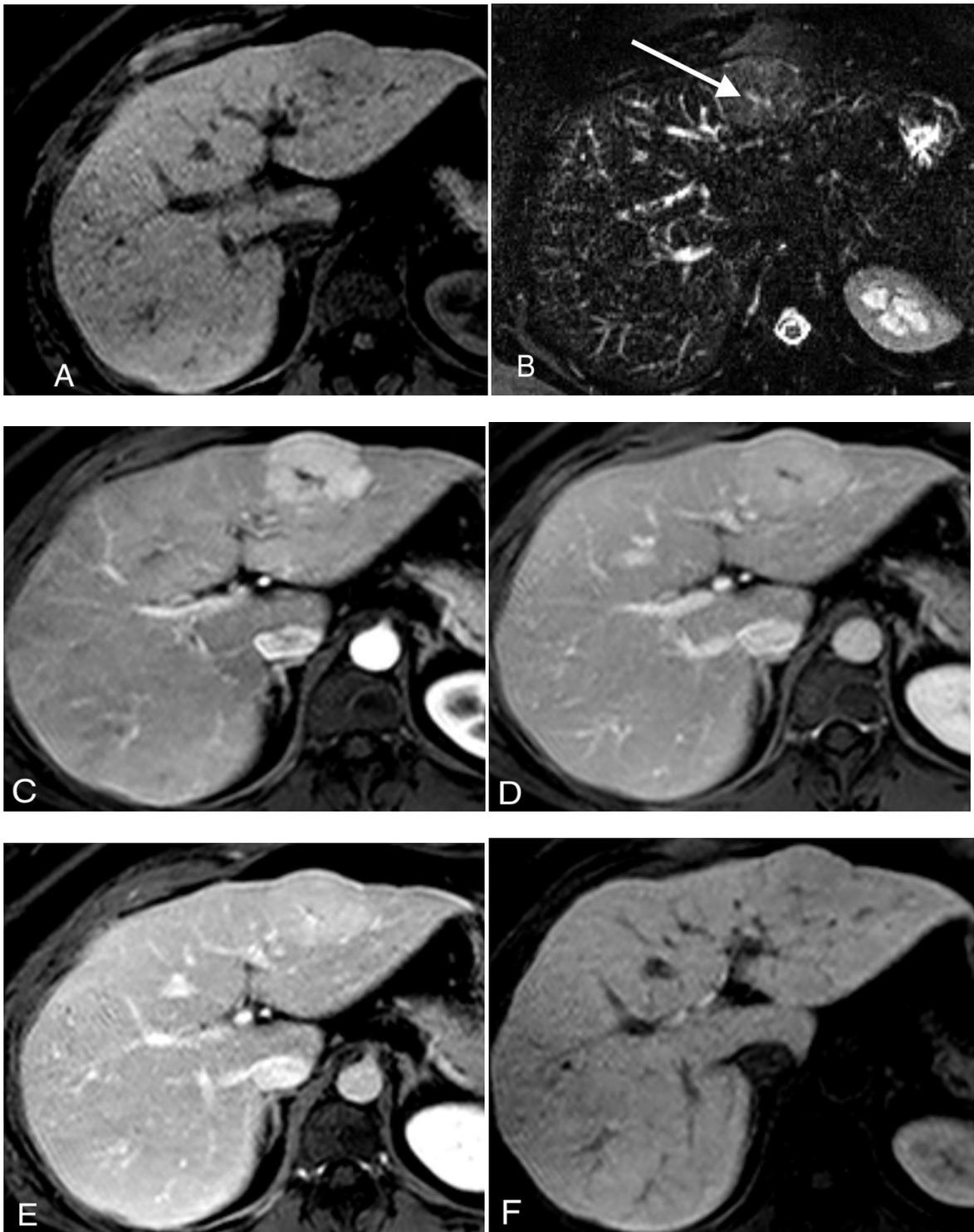
L'HNF typique est habituellement homogène, iso ou hypointense en séquence pondérée T1 et iso ou discrètement hyperintense en séquence pondérée T2 (94-100%) (73) (76), sans image de capsule. La cicatrice centrale est hypointense T1 et hyperintense T2.

L'HNF se rehausse de manière uniforme et intense immédiatement après injection de gadolinium et devient rapidement iso-intense au temps portal. La cicatrice centrale, hypointense en T1 au temps précoce de l'injection, se rehausse progressivement en phase tardive. Elle est visible dans 85% des cas en T2, contre 65% en scanner avec injection (73) (77) (15).

L'IRM présente pour la détection de l'HNF une sensibilité de 70% et une spécificité de 98% (13) (78). Le diagnostic repose sur une association de critères (79) :

- Lésion iso-intense ou discrètement hypointense sur les séquences en pondération T1, et légèrement hyperintense ou iso-intense en séquence T2 ;
- Signal homogène, hormis la cicatrice centrale ;
- Présence d'une cicatrice centrale hyperintense en pondération T2 et hypointense en pondération T1, se rehaussant tardivement;
- Prise de contraste intense à la phase artérielle, avec homogénéisation au temps portal et tardif ;
- Absence de capsule tumorale.

Figure 6. HNF typique



HNF typique en IRM : séquences 3D T1 Fatsat (THRIVE) (A), T2 Fatsat (B), 3D T1 Fatsat au temps artériel (C), portal (D), tardif (E), et en phase hépatobiliaire (F). Noter la cicatrice centrale (flèche) en hypersignal T2, hyposignal T1, se rehaussant au temps tardif.

b) Formes atypiques

Elles représentent entre 10 et 50% des HNF (80).

Parfois le diagnostic d'HNF peut être retenu sur l'imagerie seule si l'ensemble du contexte clinique et biologique est concordant, y compris en présence de ces atypies:

- Absence de cicatrice (5%), habituellement quand les lésions mesurent moins de 3 cm ou que la cicatrice est de petite taille (<5mm), ou une absence de rehaussement de la cicatrice ;
- Contenu graisseux, à condition que le contenu lésionnel soit homogène (hormis la cicatrice centrale) (81).

Le diagnostic d'HNF chez un homme peut être retenu avec prudence si et seulement si la lésion ne présente aucune atypie.

D'autres atypies suffisent à elles seules à pousser les investigations (biopsie) :

- Un signal hétérogène (en dehors du hile) ;
- Un hypersignal T2 franc (supérieur au signal de la rate sur les différentes séquences en pondération T2), pouvant faire suspecter un AH inflammatoire ;
- Un rehaussement hétérogène (en dehors du hile) ;
- Un rehaussement persistant à la phase tardive, pouvant également faire évoquer un AH inflammatoire ;
- Un wash out, ou lavage, au temps portal ou tardif ;
- Une capsule, en hyposignal T1, hypersignal T2, se rehaussant tardivement. Il peut exister une pseudocapsule (10-37%), en cas de grande taille, par compression du parenchyme adjacent qui devient fibreux, et apparaît alors en hyposignal T1 et d'aspect variable en T2 ;
- Une cicatrice en hyposignal T2.

Dans ces cas, il peut être difficile de différencier une HNF d'un adénome, d'un CHC, d'un carcinome fibrolamellaire, ou de métastases.

Le carcinome fibrolamellaire, est une large tumeur hypervasculaire, hétérogène, qui présente une cicatrice disproportionnée, en hyposignal T2, à la différence de l'HNF. Il survient chez des patients jeunes, de moins de 35 ans habituellement, sur foie sain. Des calcifications sont présentes dans 68% des cas (82).

B. Imagerie de l'adénome

1) Echographie et doppler

Les AH sont le plus souvent hypoéchogènes. Cependant ils peuvent aussi apparaître hyperéchogènes en raison de la présence de graisse, de fibrose ou d'hémorragie récente intralésionnelle. Plus les lésions sont volumineuses, plus elles sont hétérogènes. Des calcifications peuvent être visualisées. Le doppler peut mettre en évidence des vaisseaux longeant la périphérie de la lésion, et de multiples pédicules vasculaires au sein de la portion centrale de la lésion, avec un spectre doppler de type veineux. Il n'y a pas d'artère centrale. On note parfois une image de capsule périphérique.

2) Echographie de contraste

La cinétique de rehaussement des AH n'est pas spécifique : il peut être centripète ou mixte (83). Laumonier et al (84) ont étudié les caractéristiques de rehaussement en échographie de contraste spécifiques aux sous-types d'AH. Les AH avec mutation TCF1 étaient homogènes et hyperéchogènes à l'état de base, puis apparaissaient isovasculaires ou discrètement hypervasculaires avec un profil mixte à la phase

artérielle, et un aspect isoéchogène au temps portal et tardif. Les AH inflammatoires présentaient une hypervascularisation centripète au temps artériel, des vaisseaux linéaires périphériques, et un lavage central au temps veineux et tardif. Les AH inclassés et l'unique AH avec mutation β -caténine ne montraient pas de profil particulier.

3) Tomodensitométrie (TDM)

L'adénome est une lésion bien limitée, aux contours réguliers et non lobulés. Il est la plupart du temps hypodense avant injection, hétérogène, surtout pour les lésions de plus de 4 cm, avec des plages hyperdenses correspondant à des zones hémorragiques, notamment chez les patients symptomatiques. Une image de pseudocapsule périphérique est présente dans 1/3 des cas (85) (86) (87). Des calcifications peuvent être présentes dans 5-15% des cas (86). Des plages graisseuses sont décrites dans 7-8% des cas.

A la phase artérielle, les AH apparaissent hypervasculaires, mais leur rehaussement est inférieur à celui des artères (86). Le remplissage lésionnel est habituellement homogène, mais il peut être centripète, avec un centre lésionnel restant hypodense au temps artériel.

A la phase portale, leur comportement est variable : ils sont le plus souvent isodenses ou légèrement hyperdenses. Ruppert et al (73) ont montré que 22% des AH étaient hypodenses à la phase portale, alors que toutes les HNF restaient iso ou hyperdenses.

A la phase tardive, les lésions sont généralement hypodenses. Un phénomène de washout peut également être visualisé lorsque l'élimination du produit de contraste est rapide, rendant la lésion hypodense par rapport au parenchyme adjacent.

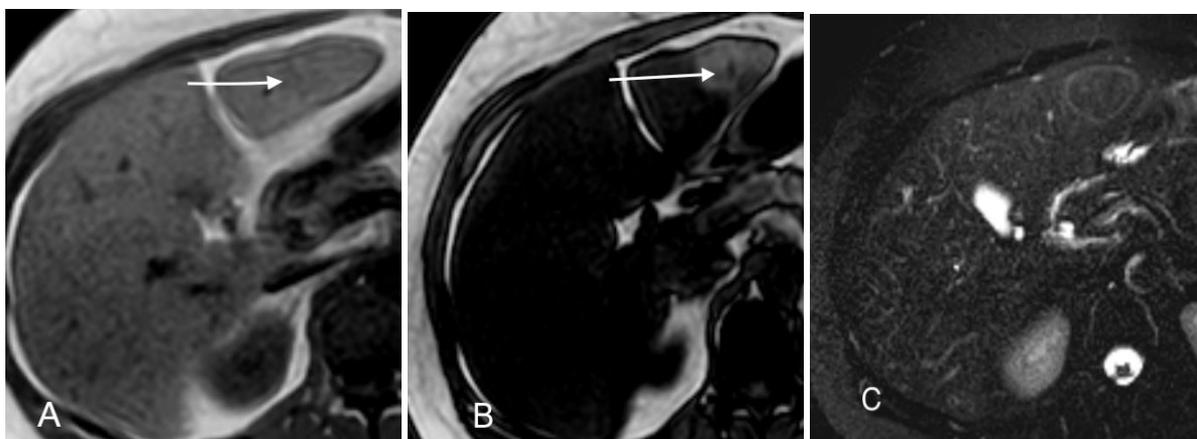
4) IRM

Les aspects en IRM des AH sont partiellement corrélés à leur génotype, du moins pour les AH avec mutation $HNF1\alpha$ et les AH inflammatoires (tableau 2).

a) AH inflammatoires (figure 7)

Ils sont en iso ou hypersignal sur les séquences en pondération T1, en franc hypersignal T2, en rapport avec les dilatations sinusoidales. Après injection, ils apparaissent hypervasculaires au temps artériel, avec un hypersignal persistant aux temps portal et tardif. Des petites plages de stéatose focale peuvent être vues chez une faible proportion (11%) de patients (88). Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'hypersignal en séquence T2 avec un rehaussement persistant au temps tardif sont respectivement de 85,2%, 87,5%, 88,5% et 84% pour le diagnostic d'AH inflammatoire (88). Van Aalten et al ont retrouvé dans leur étude une majorité d'AH inflammatoires présentant un signe de l'atoll, caractérisé par un hypersignal en bande à la périphérie de la lésion et un isosignal au centre de la lésion par rapport au parenchyme adjacent sur les séquences pondérées en T2 (89). Dans cette même étude, 17% des AH inflammatoires présentaient une stéatose intra lésionnelle, qui était cependant légère à modérée, et distribuée de manière focale.

Figure 7 : Adénome de type inflammatoire

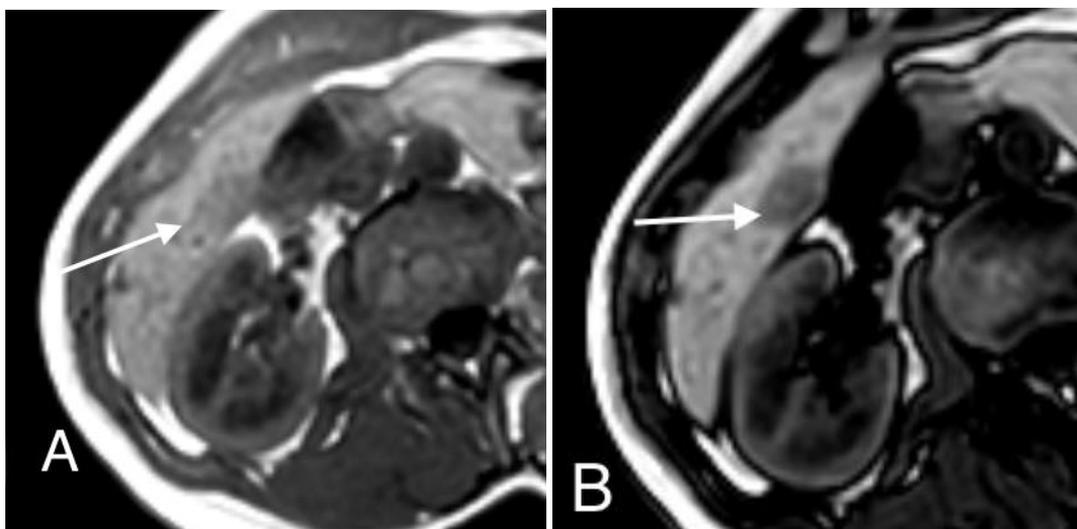


IRM en pondération T1 in phase (A), T1 out phase (B), T2 (C). Noter la portion présentant une chute de signal en out phase (flèche) et le signe de l'atoll en pondération T2.

b) AH avec mutation du gène HNF1 α (figure 8)

Sur les séquences pondérées en T1, ils sont typiquement hyperintenses, en raison de la présence de glycogène, de graisse, et moins classiquement d'hémorragie. Typiquement, une chute franche et globale du signal sur les séquences T1 en opposition de phase, témoigne de la présence de graisse intra cellulaire. Sur les séquences pondérées en T2, ces AH sont typiquement homogènes, et peuvent être hypo, iso, ou hyperintenses par rapport au parenchyme hépatique adjacent. Après injection, on observe un rehaussement modéré au temps artériel sans persistance du rehaussement aux temps veineux et tardif. Des adénomes stéatosiques diffus peuvent être difficilement différenciés de nodules de stéatose ; le diagnostic définitif nécessite alors une analyse anatomopathologique et immuno-histochimique (90). Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la chute de signal diffuse sur les séquences T1 en opposition de phase pour le diagnostic d'AH avec mutation HNF1 α sont respectivement de 86,7%, 100%, 100% et 94,7%. Ces AH peuvent être multiples (jusque 50% dans certaines séries) (34).

Figure 8. Adénome avec mutation HNF1 α



IRM en pondération T1 in phase (A) et out phase (B). Noter la chute de signal diffuse de la lésion en opposition de phase.

c) AH avec mutation de la β -caténine :

Leur aspect en IRM n'est pas typique. Majoritairement, les lésions apparaissent hypervasculaires homogènes ou hétérogènes, sans graisse intra tumorale visible. En séquence pondérée en T2, elles sont hétérogènes, et peuvent être iso, hypo, ou hyperintenses par rapport au parenchyme adjacent. Elles se rehaussent intensément au temps artériel, qui peut persister ou non aux phases tardives (88). Van Aalten et al décrivent une cicatrice centrale au sein de ces AH (89).

C. Produits de contraste hépato spécifiques

Il y a deux principales catégories de produits de contraste utilisés en IRM hépatique : les agents extracellulaires et les agents hépatospécifiques. Les agents extracellulaires tels que le Gd-DTPA s'accumulent dans l'interstitium des lésions tumorales à la phase vasculaire sans entrer dans les hépatocytes, aidant ainsi à la détection des lésions.

Les produits de contraste hépatospécifiques, en plus de leur diffusion vasculaire et interstitielle, s'accumulent dans les hépatocytes dans les minutes et les heures suivant l'injection apportant ainsi des renseignements supplémentaires sur les lésions hépatiques en phase tardive permettant de les caractériser en fonction de leur contenu cellulaire ou tissulaire, plutôt que par leur vascularisation.

1) Oxyde de fer super paramagnétique

Le système réticulo-endothélial, en particulier les cellules de Küpffer, capte les particules d'oxyde de fer super paramagnétique (SPIO et USPIO, ferumoxide Endorem[®], Guerbet, Aulnay, France), ce qui permet la distinction des lésions ne contenant pas de cellules de Küpffer (comme les métastases) des autres lésions. Cette captation cellulaire se traduit en IRM par une chute de signal du foie en pondération T2 (91). Les cellules de Küpffer fonctionnelles sont plus nombreuses dans les HNF que

dans les AH, ce qui explique une perte de signal plus importante dans les HNF que les AH en IRM après injection de ferumoxide. Cependant le ferumoxide ne permet pas un diagnostic certain d'HNF (92).

2) Mangadofodipir (Mn-DPDP)

Le chélate de manganèse, mangadofodipir trisodium (Teslascan[®], Amersham Health, Oslo, Norvège), est un autre type de produit de contraste hépatospécifique, capté par les hépatocytes puis excrété par les voies biliaires. Il crée une augmentation du signal dans les hépatocytes, à la différence des lésions non hépatocytaires telles que les métastases. L'HNF présente une augmentation de signal homogène après administration de Mn-DPDP associé à une zone centrale hypointense correspondant à la cicatrice centrale (93) (94).

3) Chélates de gadolinium

Les chélates de gadolinium hépato-spécifiques à excrétion biliaire, (gadobenate diméglumine, Gd-BOPTA, Multihance[®], Bracco Imaging, Milan, Italie ; gadoxetic acid, Gd-EOB-DTPA, Primovist[®], Shering), ont 2 caractéristiques: ils combinent les propriétés d'agents extra cellulaires pour l'étude dynamique (ils sont visibles à la phase artérielle), et des propriétés hépato-spécifiques (ils sont captés en partie par les hépatocytes et excrétés dans les voies biliaires) pour étude en phase hépatobiliaire.

Grazioli et al (95) ont montré que le Multihance[®] possède une sensibilité et une spécificité élevées (96.9% et 100% respectivement) pour la différenciation adénome - HNF. Dans leur série, 96% des HNF étaient iso ou hyperintenses au temps très tardif (1 à 3h après injection), tandis que 100% des adénomes restaient hypointenses. Ceci est expliqué par le fait que les HNF possèdent en leur sein des canalicules biliaires non fonctionnels (ou prolifération cholangiolaire) ne communiquant pas avec les voies biliaires normales, ce qui entraîne une accumulation prolongée du produit de contraste intra lésionnelle, par opposition aux adénomes qui n'en possèdent pas. Une limitation

de cette étude est que le diagnostic histologique n'était disponible que dans moins de 30% des cas d'HNF.

Plus récemment, Zech et al (96) ont étudié le rehaussement dynamique des lésions avec utilisation d'acide gadoxétique et acquisition 20 minutes après l'injection. Dans cette série, 91,2% des HNF étaient iso ou discrètement hyperintenses par rapport au parenchyme adjacent en phase hépatobiliaire.

En 2012, une étude a comparé les performances diagnostiques du Gd-BOPTA et du Gd-EOB-DTPA chez les mêmes patients : concernant le diagnostic d'HNF (exclusivement), le Gd-BOPTA est supérieur en raison d'une meilleure détection des HNF aux phases artérielles et veineuses (contraste lésion/foie) (97). En effet, le rehaussement artériel des vaisseaux et des lésions avec l'utilisation de Gd-EOB-DTPA est plus faible qu'avec le Multihance[®] (98). Le Gd-EOB-BOPTA a montré une meilleure performance à la phase hépatobiliaire, qui a également l'avantage d'être plus rapide que le Multihance[®] (10-30 min versus 60-120min après injection), faisant du Primovist un contraste plus « pratique » d'utilisation (99).

D. Physiologie du Gd-BOPTA (100)

Deux à 4% du produit entrent dans les hépatocytes avant d'être excrétés dans la bile, le reste du produit étant éliminé par les reins. Malgré cette faible distribution hépatique, le rehaussement du foie est important après l'injection de Gd-BOPTA. Chez des volontaires sains, un rehaussement de 100% est observé 10 minutes après l'injection de 0,1 mmol/kg. Ce rehaussement atteint un plateau qui persiste pendant deux heures. De plus, la relaxivité du Gd-BOPTA est supérieure à celle du Gd-EOB-DTPA et du Mn-DPDP car le produit se lie fortement aux protéines intracellulaires et membranaires.

L'entrée du Gd-BOTPA se fait par un transporteur de la membrane sinusoidale de l'hépatocyte appartenant à la famille des *organic anion transporting peptid* dépendant de l'adénosine triphosphate : OATP1B3 (101) (102), puis il est excrété dans la bile par un transporteur de la membrane canaliculaire de l'hépatocyte, le *multidrug resistance-*

associated protein 2 (MRP2). L'HNF présente une densité élevée d'hépatocytes fonctionnels (par rapport au foie non tumoral). En plus de la présence des canalicules biliaires borgnes responsable d'une stagnation du produit de contraste, Il existerait aussi une surexpression membranaire des OATP1 et OATP3 et une sous expression du MRP2 expliquant que l'HNF soit hyperintense à la phase hépatobiliaire et le reste de manière prolongée.

A la différence des HNF, les AH sont constitués d'hépatocytes organisés en rangées séparées par des sinusoides, généralement sans canalicule biliaire, et donc sans stagnation du produit de contraste hépatospécifique. De plus, il existe une sous expression des transporteurs membranaires tels que OATP1B3 par rapport aux hépatocytes du parenchyme sain (101) responsable de l'hyposignal des adénomes en phase hépatobiliaire. Cependant, Fukusato et al (103) ont étudié l'expression de l'OATP1B3 au sein de 34 AH, et retrouvent une expression conservée voire augmentée dans les AH avec mutation β -caténine, contrairement aux autres adénomes, pouvant expliquer un iso ou hypersignal en phase hépatobiliaire.

Tableau 2. Aspect en IRM des HNF et des AH

| | AH HNF1 α | AH β caténine | AH inflammatoire | HNF |
|------------------------|--|--|---|--|
| Aspect typique | Chute de signal globale en séquence T1 out phase | Hétérogène | Hypersignal T2 global ou en anneau (signe de l'atoll) | Cicatrice centrale en hyposignal T1 hypersignal T2 |
| Rehaussement dynamique | Rehaussement artériel modéré à intense | Rehaussement artériel modéré à intense | Rehaussement artériel intense | Rehaussement artériel intense |
| Phase hépatobiliaire | Hypointense | Iso ou hyperintense | Hypointense (rares hyperintense) | Hypersignal homogène ou en anneau |

Très récemment, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament a recommandé la suspension des AMM de certains chélates de gadolinium de structure linéaire, dont le Multihance. Plusieurs études ont montré que les injections répétées de gadolinium, notamment de structure linéaire, pouvaient entraîner des dépôts de gadolinium au sein des noyaux gris centraux (104) (105) (106). Aucun symptôme ni aucune pathologie en lien avec les dépôts intra cérébraux de gadolinium n'ont été rapportés. Le PRAC adopte une attitude précautionniste étant donné qu'à ce jour les données quant aux effets à long terme de cette accumulation sont limitées. A ce jour (avril 2017), le comité des médicaments à usage humain (CMUH) ne s'est pas encore prononcé à ce sujet.

IV. Ponction biopsie hépatique

Sannier et al (107) ont montré dans leur récente étude d'excellentes performances diagnostiques concernant la biopsie hépatique chez des patients présentant de probables lésions hépatiques bénignes sans les caractéristiques typiques d'HNF en IRM : 95% des HNF diagnostiquées avec succès et 100% des AH inflammatoires. Les performances diagnostiques de la biopsie hépatique étaient moins bonnes concernant les AH mutés HNF1 α (67%) ceci étant expliqué par le manque de prélèvements en foie non tumoral (107). En effet l'OMS recommande une biopsie en foie non tumoral pour le diagnostic d'HNF. Les remaniements hémorragiques et la nécrose peuvent également interférer avec l'analyse histopathologique.

Les HNF typiques et celles ne présentant qu'une seule atypie parmi l'absence de cicatrice (si la lésion mesure moins de 3 cm) et un contenu graisseux homogène ne nécessitent pas de biopsie. Dans ces cas, un suivi rapproché en IRM sans procédure invasive peut être suffisant.

En revanche, pour les lésions de plus de 3 cm sans cicatrice, et celles qui sont atypiques, une confirmation histopathologique est nécessaire (108) afin d'éliminer les autres diagnostics de tumeurs à rehaussement artériel : adénome hépatocellulaire,

carcinome hépatocellulaire, tumeur neuroendocrine, hémangio-endothéliome épithélioïde, angiosarcome...

L'IRM a montré ses performances pour le diagnostic d'AH muté HNF1 α , qui on le rappelle n'a pas tendance à dégénérer, et ne se complique de saignement que dans 9% ds cas (34) (88) (109). L'intérêt d'une biopsie en cas de lésion de <5 cm, asymptomatique, est discuté par certaines équipes. Le principal but de la biopsie est de rechercher la mutation β -caténine associée à un risque élevé de transformation maligne. Les AH inflammatoires et mutés β -caténine présentent des caractéristiques communes en imagerie, justifiant des biopsies chez les patients présentant des AH ayant l'aspect d'adénome inflammatoire en imagerie (88).

Plusieurs questions doivent cependant être soulevées : l'ampleur des erreurs d'échantillonnage des biopsies, le risque hémorragique, l'essaimage de cellules tumorales le long du trajet de l'aiguille, les difficultés, parfois, à distinguer un hépatocarcinome bien différencié d'un adénome sur des prélèvements biopsiques à l'aiguille.

V. Prise en charge

A. Prise en charge des HNF

Ces lésions ne se compliquant qu'exceptionnellement d'hémorragie ou de transformation maligne, il n'y a pas d'intérêt à les traiter ou à les suivre. Dans de très rares cas, les lésions symptomatiques (par compression des organes de voisinage, des voies biliaires ou par mise en tension de la capsule de Glisson) peuvent être amenées à être réséquées.

Les HNF restent le plus souvent stables. Elles peuvent augmenter de taille durant la période d'activité génitale, et régresser à la ménopause (13). Il n'y a pas d'intérêt à interrompre la contraception orale, ces lésions n'étant pas hormono-dépendantes. Elles ne nécessitent pas de suivi particulier durant la grossesse.

B. Prise en charge des AH

1) Résection chirurgicale

La meilleure compréhension des caractéristiques cytogénétiques, des différents sous types histologiques et de la corrélation génotype-phénotype permettent d'éviter une résection chirurgicale et sa morbidité associée (34). Il n'y a pas de recommandation officielle de prise en charge, mais celle-ci doit dépendre du sous-type histologique, de la taille lésionnelle et du sexe.

La résection chirurgicale complète est donc un option optimale pour (34) (109) (110) (111) (112):

- les AH non stéatosiques de plus de 5cm, en raison du risque hémorragique,
- les AH avec mutation β -caténine, en raison du risque de dégénérescence,
- les AH continuant de grossir (plus de 20%) malgré l'arrêt des traitements incriminés,
- les AH chez les hommes, quelque soit le sous-type,
- les AH avec hémorragie intra tumorale symptomatiques,
- les AH avec transformation maligne.

La résection de ces lésions se fait essentiellement par tumorectomie ou lobectomie partielle (113). La morbidité associée aux résections électives est d'environ 13%. Les complications associées en cas de chirurgie en urgence sont significativement plus importantes avec un taux de mortalité d'environ 5 à 8% (114).

2) Surveillance radiologique

Les lésions asymptomatiques de moins de 5 cm, sans mutation β -caténine, peuvent en général être gérées par suivi clinique et radiologique régulier (115). Le but est de détecter une augmentation de taille, une modification de l'aspect qui pourrait conduire à une nouvelle évaluation diagnostique voire une résection chirurgicale. Le rythme de

surveillance généralement appliqué est une imagerie tous les 6 mois pendant les 2 premières années et, en cas de stabilité, une imagerie annuelle. Le choix de la technique (IRM ou échographie) dépend essentiellement de la visualisation optimale de la lésion sur une des imageries initiales.

La gestion d'un adénome chez une femme en âge de procréer est plus compliquée, en raison du risque augmenté de croissance lésionnelle et de saignement durant la grossesse.

3) Radiologie interventionnelle

Les AH symptomatiques se présentent habituellement par une hémorragie intratumorale ou une rupture conduisant à un hémopéritoine. Ces dernières années, l'embolisation artérielle sélective hépatique est devenue un traitement de choix des AH rompus, en raison des risques élevés de morbidité et de mortalité associés aux chirurgies en urgence (116).

De nouvelles techniques moins invasives telles que l'ablation par radiofréquence ont également été adoptées pour le traitement des tumeurs symptomatiques de moins de 5cm (117).

4) Transplantation hépatique

La transplantation hépatique doit être réservée aux cas d'insuffisance hépatocellulaire progressive ou de transformation maligne (118) et n'est plus conseillée pour les polyadénomatoses asymptomatiques.

La prise en charge de ces 2 types de lésions bénignes est donc bien différente, et l'imagerie tient une place importante dans leur diagnostic, en essayant de sursoir à une biopsie lorsque c'est possible. Notre étude s'inscrit dans cette problématique. L'objectif de notre travail est double : confirmer les performances de l'IRM avec injection de Gd-BOPTA en phase hépatobiliaire et analyser l'évolution de signal lésionnel entre la phase sans injection et la phase hépatobiliaire afin de différencier HNF et AH.

Matériels et méthodes

I. Population

Cette étude rétrospective bicentrique a été réalisée entre avril 2009 et janvier 2017 au CHRU de Lille, Hôpital Claude Huriez, et au CHU de Créteil, Hôpital Henri Mondor.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients porteurs d'au moins une HNF ou un adénome, prouvé histologiquement (après biopsie hépatique ou résection chirurgicale) ;
- réalisation d'une IRM hépatique avant la biopsie ou la résection, avec injection de Gd-BOPTA, et acquisition en phase hépatobiliaire (environ 1H30 après le début de l'injection) ;
- taille des lésions au moins supérieure à 10 mm en imagerie ;
- absence de cirrhose ou d'hépatite connue.

II. Anatomopathologie

La preuve anatomopathologique pouvait être apportée soit par ponction-biopsie hépatique (PBH), soit par hépatectomie partielle. Les biopsies ont été réalisées soit sous contrôle échographique, soit sous contrôle scanographique, à l'aiguille 16 gauges.

III. Réalisation de l'IRM

Les acquisitions ont été réalisées sur une IRM 1.5T Philips Achieva pour les patients du CHRU de Lille, et sur une 1.5T Siemens Avanto pour les patients de Créteil. Le protocole d'acquisition utilisé, globalement similaire entre les deux centres, était celui utilisé en routine clinique avec :

- des séquences pondérées T1 avant et après injection de produit de contraste en phase et opposition de phase (T1 IP et OP) ;
- des séquences pondérées T1 avec saturation de la graisse (3DT1FS THRIVE ou VIBE) avant, pendant et après injection de produit de contraste ;
- des séquences pondérées T2 turbo spin echo (TSE) avec saturation de la graisse ;
- et des séquences de diffusion.

Chaque patient a bénéficié d'un reprise en machine au moins 1H30 (délai moyen 104 ± 17 min) après le début de l'injection avec réalisation de séquence pondérées T1 en phase, en opposition de phase et avec saturation de la graisse. Les paramètres des séquences utilisées dans l'étude sont rappelés dans les tableaux 3 et 4. Tous les patient ont été injectés avec du Gd-BOPTA (Multihance[®]) à raison de 0,1mL/kg (0,05mmol/kg) en bolus intra veineux, débit 0,7mL/sec, suivi d'un rinçage par 20mL de sérum salé.

Tableau 3. Paramètres des séquences d'IRM Philips Achieva 1.5T

| Séquences | TR | TE | Angle de bascule | Epaisseur de coupe | Train d'écho |
|-----------------|---------|---------|------------------|--------------------|--------------|
| T1 IP et OP | 161 ms | 2-4 ms | 75° | 7 mm | NA |
| T2 FS TSE | 1000 ms | 250 ms | 90° | 6 mm | Single shot |
| 3D T1 FS THRIVE | 3,8 ms | 1,77 ms | 16° | 4 mm | NA |

TR= temps de répétition, TE = temps d'écho, IP = in phase, OP = out phase, FS = suppression du signal de la graisse, TSE = turbo spin echo, THRIVE = T1-weighted High Resolution Istropic Volume Examination, NA = non applicable.

Tableau 4. Paramètres des séquences d'IRM Siemens Avanto 1.5T

| Séquences | TR | TE | Angle de bascule | Epaisseur de coupe | Train d'écho |
|---------------|---------|--------------|------------------|--------------------|--------------|
| T1 IP et OP | 121 ms | 2.38-4.76 ms | 70° | 5 mm | NA |
| T2 FS TSE | 2400 ms | 86 ms | 150° | 5 mm | 23 |
| 3D T1 FS VIBE | 3.31 ms | 1.25 ms | 15° | 3 mm | NA |

TR = temps de répétition, TE = temps d'écho, IP = en phase, OP = en opposition de phase, FS = suppression du signal de la graisse, TSE = turbo spin echo, HASTE = half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo, VIBE = volumetric interpolated breath-hold examination, NA = non applicable.

IV. Analyse lésionnelle quantitative

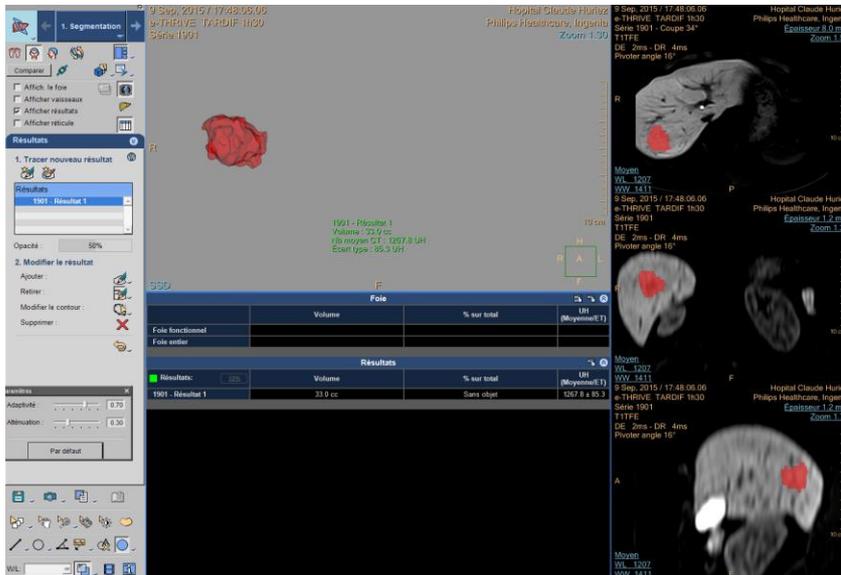
A. Recueil des données quantitatives

Toutes les lésions ont été analysées par une seule personne (MF). Les lésions ont été mesurées une par une par segmentation semi-automatique en 3 dimensions, à l'aide du logiciel Portal Intelispace Philips. Le volume lésionnel, l'intensité moyenne du signal de la lésion et sa déviation standard ont été reportés pour chaque lésion, sur différentes séquences : séquence 3D T1 Fatsat (THRIVE ou VIBE) avant injection, séquence T2 TSE, séquences THRIVE ou VIBE après injection au temps artériel (30 sec après injection), tardif (5 min après injection) et à la phase hépatobiliaire (1H30 après injection). Une mesure en 3 dimensions d'une zone du parenchyme hépatique sain était également réalisée sur chaque séquence, avec exclusion des structures vasculaires et biliaires (figure 8).

Certains patients présentaient des lésions multiples. Lorsque celles ci étaient strictement similaires sur les séquences non injectées (homogénéité ou hétérogénéité de signal, intensité de signal), et injectées aux différents temps, elles étaient alors toutes analysées. Si une ou certaines lésions étaient morphologiquement différentes,

ou se rehaussaient différemment, alors seule la lésion ayant une preuve anatomopathologique était analysée.

Figure 8. Segmentation lésionnelle en 3D à l'aide du logiciel Philips Portal



Segmentation lésionnelle semi-automatique, réalisée en 3 dimensions (coupes axiales, coronales et sagittales), ici visualisée en rouge.

B. Calcul du rapport d'intensité de signal (RIS)

1) Avant injection

Le rapport d'intensité de signal (RIS) a été calculé pour chaque lésion avant injection sur les séquences 3D T1 FS, et T2 TSE selon la formule :

$$IS_{LS} / IS_{FS}$$

où IS_{LS} représente l'intensité de signal de la lésion sans injection, et IS_{FS} l'intensité de signal du foie sans injection.

2) Après injection

Le rapport d'intensité de signal (RIS) a été calculé pour chaque lésion également après injection, sur les séquences 3D T1 FS aux temps artériel, tardif et hépatobiliaire selon la formule :

$$IS_{LG} / IS_{FG}$$

où IS_{LG} représente l'intensité de signal de la lésion après injection de gadolinium, et IS_{FG} l'intensité de signal du foie après injection.

C. Calcul du ratio de RIS

Le ratio de RIS a été calculé pour chaque lésion aux temps artériel, tardif et hépatobiliaire selon la formule :

$$(IS_{LG} / IS_{FG}) / (IS_{LS} / IS_{FS})$$

V. Analyse lésionnelle qualitative

A. Recueil des données qualitatives

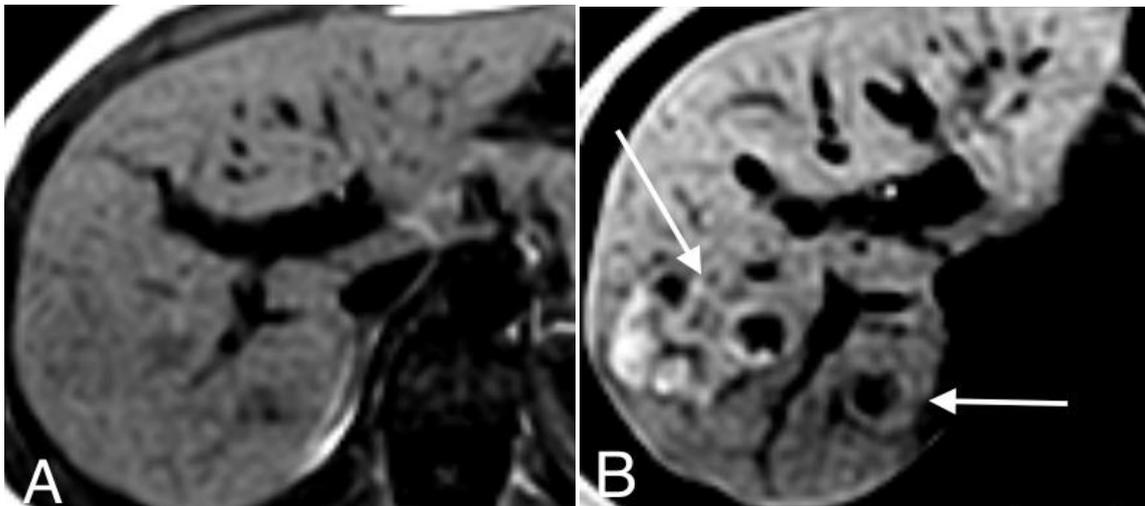
Deux radiologues, PL et MA, ayant respectivement 1 et 5 années d'expériences en imagerie abdominale ont analysé chaque lésion selon des critères visuels. Aucun d'eux n'avait connaissance du diagnostic final. Les lésions ont été analysées sur les séquences 3D T1 Fatsat (THRIVE ou VIBE), et sur les séquences T1 in phase (IP) et out phase (OP) avant injection puis en phase hépatobiliaire à 1H30.

La description des lésions portait sur les points suivants :

- Signal majoritaire (plus de 50%) de la lésion (hyposignal, isosignal, hypersignal) par rapport au parenchyme hépatique non tumoral sur chaque séquence ;
- Présence ou non d'une couronne périphérique lésionnelle en phase hépatobiliaire, sur au moins une des 3 séquences T1 (figure 9).

Lorsque l'analyse qualitative divergeait entre les 2 lecteurs, une troisième lecture, toujours en aveugle, était faite par un 3^{ème} radiologue (OE) de 25 années d'expériences en imagerie digestive.

Figure 9. HNF avec sécrétion en anneau, ou en couronne, en phase hépatobiliaire



Séquence T1 in phase sans injection (A) et après injection avec acquisition au temps hépatobiliaire (B). Noter la sécrétion en anneau des 2 HNF (flèches).

B. Classement des lésions en 3 catégories selon l'évolution de leur signal

Chaque lésion a été classée dans une catégorie en fonction de l'évolution de son signal entre la phase sans injection et la phase hépatobiliaire. Si son signal diminuait (par exemple passait de iso à hyposignal), elle était dans la catégorie « baisse de signal »,

s'il était stable elle était dans la catégorie « signal stable », et finalement s'il augmentait elle était dans la catégorie « augmentation de signal ».

VI. Analyse statistique

A. Analyse quantitative

Le groupe HNF et le groupe AH ont été comparés selon leur ratio de RIS et selon leur RIS aux temps artériel, tardif à 5 min et hépatobiliaire. Le groupe HNF et le groupe AH ont également été comparés selon leur RIS en séquence T2 TSE.

Les paramètres quantitatifs ont été présentés en termes de moyenne et de déviation standard. La distribution des paramètres quantitatifs a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La sensibilité et la spécificité de chaque valeur du ratio de RIS en phase hépatobiliaire permettant de discriminer les HNF et les AH ont été déterminées par l'analyse d'une courbe ROC (Receiver Operating Curve). Une aire sous la courbe ROC supérieure à 0.70 traduit une discrimination acceptable, au-delà de 0.80 la discrimination est excellente. A partir de la courbe ROC, trois seuils ont été étudiés : l'un maximisant l'index de Youden, un deuxième ayant une sensibilité pour l'AH d'au moins 70%, et un troisième se situant entre ces deux valeurs et ayant un ratio de RIS égal à 1.

Le pouvoir discriminant du ratio de RIS au temps artériel et du ratio de RIS à 5 min pour déterminer le type de lésion a également été étudié par une courbe ROC.

Le RIS en séquence T2 a été comparé entre les HNF et les AH par un test t de Student.

Le lien entre la stéatose et les AH ayant un ratio de RIS en phase hépatobiliaire trop élevé (AH « sub seuil ») (selon le seuil maximisant l'index de Youden) a été étudié par un test du Chi-2.

B. Analyse qualitative

Les paramètres qualitatifs ont été exprimés en termes de fréquences et de pourcentages.

1) Comparaison des 3 séquences en pondération T1

En considérant qu'une lésion iso ou hypersignal par rapport au foie en phase hépatobiliaire est une HNF (vrai positif) et qu'une lésion en hyposignal est un adénome (vrai négatif), la sensibilité pour le diagnostic d'HNF et AH a été mesurée pour chacune des séquences T1 IP, OP et 3D T1 Fatsat. Ces sensibilités ont été comparées par un modèle linéaire mixte généralisé.

2) Comparaison des lésions selon leur catégorie d'évolution de signal

Le groupe HNF et le groupe AH ont été comparés selon leur catégorie d'évolution de signal (« baisse de signal » / « signal stable » / « augmentation de signal ») uniquement en séquence T1 in phase, à l'aide d'un test du Chi-2.

3) Comparaison des HNF et des AH en fonction de la présence d'une couronne en phase hépatobiliaire

HNF et AH ont été comparés sur la présence d'une couronne sur au moins une des 3 séquences T1 en phase hépatobiliaire à l'aide d'un test du Chi-2.

4) Analyse du taux d'erreurs en fonction de la présence de stéatose hépatique

Le taux d'erreurs de classement dans les différentes phases a été comparé entre les lésions sur foie stéatosique et non stéatosique par un test du Chi-2.

5) Concordance entre les lecteurs

La concordance entre les 2 lecteurs sur l'ensemble des lectures d'IRM a été mesurée par un coefficient de Kappa. La concordance est considérée comme excellente au-delà de 0.80, bonne entre 0.60 et 0.80, modérée entre 0.40 et 0.60 et médiocre sous le seuil de 0.40.

Le niveau de significativité pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

Résultats

I. Population et lésions

Entre avril 2009 et janvier 2017, 32 patients ont été inclus (7 hommes, 25 femmes ; âge moyen : $39,25 \pm 10,36$ ans) et 62 lésions ont été analysées (29 HNF, 33 AH, taille moyenne : $35,39 \pm 22,75$ mm, volume moyen : $34,23 \pm 69,88$ cc).

On dénombrait au total 81 lésions sur l'ensemble des patients (17 patients présentaient plusieurs lésions), la médiane du nombre de lésions par patient était de 2 (min-max: 1-13).

Comme précisé plus haut, toutes les lésions n'ont pas été analysées, et donc le nombre moyen de lésions analysées par patient était de $1,94 \pm 1,13$. Deux patients présentaient les 2 types de lésions : le premier patient possédait un adénome inflammatoire et 4 HNF, l'autre avait un adénome inclassé et une HNF.

Les patients ont bénéficié soit d'une ponction-biopsie hépatique (n=23), soit d'une hépatectomie partielle (n=9). Treize patients présentaient une stéatose hépatique prouvée en anatomopathologie. Aucun patient ne présentait de fibrose hépatique ou de surcharge en fer.

Les principales caractéristiques ont été résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Population de patients

| | 19 patients avec 29 HNF | 15 patients avec 33 AH |
|---|---------------------------|---|
| Age (années) | 40,4 ± 9,6 (20-56) | 37,7 ± 11,4 (22-60) |
| Ratio Femme/Homme | 13/6 | 14/1 |
| Nombre de lésions analysées par patient | 1,52 ± 0,90 (1 – 4) | 2,2 ± 1,15 (1- 4) |
| Diamètre lésionnel maximal | 33,9 ± 15,3 (12 – 85) | 36,8 ± 27,8 (10 – 115) |
| Stéatose hépatique | 6 | 7 |
| Volume lésionnel | 23,8 ± 32,3 (1,6 – 159,2) | 43,4 ± 90,6 (1,8 – 457,7) |
| Sous type d'AH | NA | 2 AH TCF1 (6,1%) 17 AH inflammatoires (51,5%) 3 AH β-caténine (9,1%) 11 AH inclassés (33,3%) |

Au total 32 patients ont été inclus mais 2 patients possédaient à la fois un AH et une HNF et 62 lésions ont été analysées. Les valeurs données sont les moyennes, avec déviation standard et les extrêmes. HNF : hyperplasie nodulaire focale : AH adénome hépatique, NA : non applicable

II. Analyse quantitative

A. Etude en phase hépatobiliaire

1) RIS (rapport d'intensité de signal) en phase hépatobiliaire

- Concernant les AH, le RIS était en moyenne de $0,84 \pm 0,25$.
- Pour les HNF, le RIS était en moyenne de $1,03 \pm 0,23$.

Une différence significative a été mise en évidence sur le RIS en phase hépatobiliaire entre le groupe HNF et le groupe AH (OR 1,44 IC95% [1,10-1,89] et $p=0,008$ AUC=0,75).

2) Ratio de RIS en phase hépatobiliaire

- Concernant les AH, le ratio de RIS était en moyenne de $0,89 \pm 0,22$.
- Pour les HNF, le ratio de RIS était en moyenne de $1,2 \pm 0,24$.

Une différence significative a été mise en évidence sur le ratio de RIS entre le groupe HNF et le groupe AH en phase hépatobiliaire (OR 1,84 IC95% [1,33-2,54] et $p=0,0002$ AUC=0,81).

3) Seuils de ratio de RIS en phase hépatobiliaire

Plusieurs seuils de ratio de RIS en phase hépatobiliaire ont été étudiés puis sélectionnés selon leur sensibilité (Se) et leur spécificité (Sp) pour le diagnostic d'HNF (figure 10).

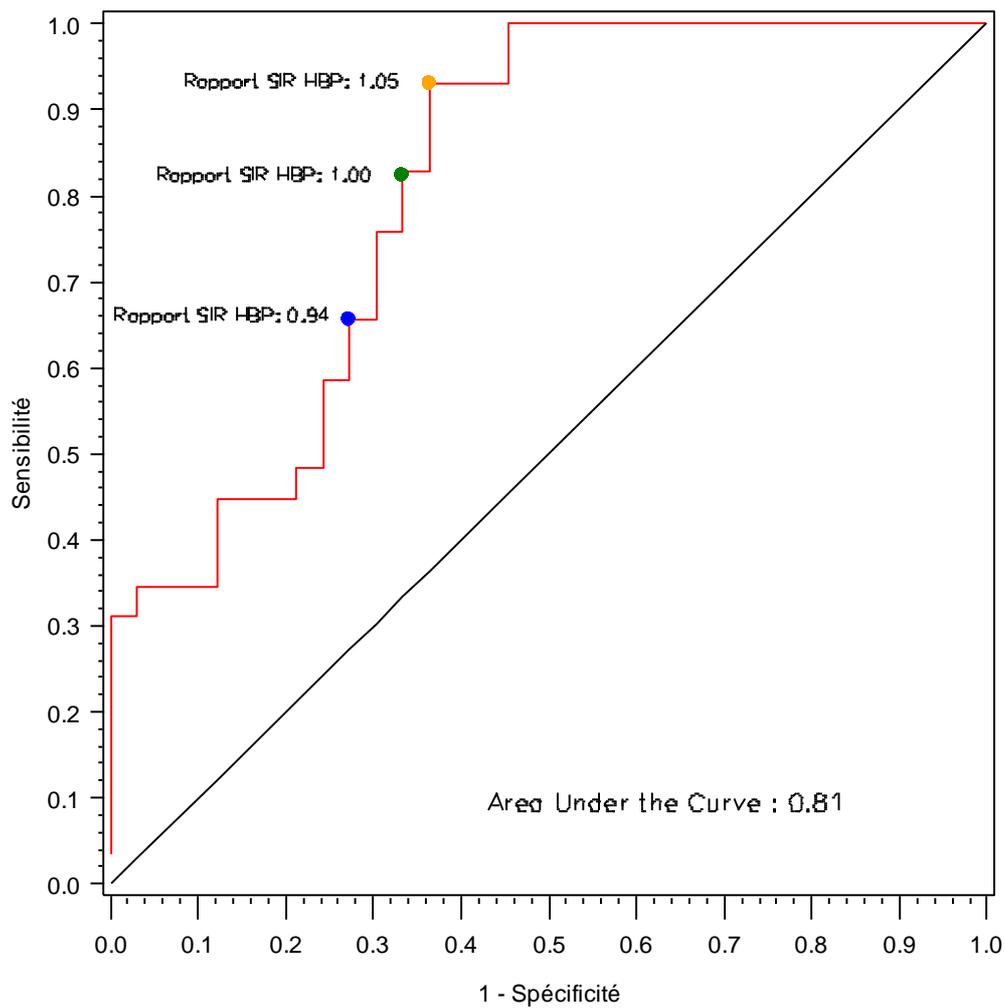
a) Seuil à 0,93

Ce seuil maximise la sensibilité et la spécificité : Se=0,93%, Sp=0,63%. Sur la base de ce seuil, 12/33 AH ont un ratio de RIS supérieur au seuil de 0,93 (AH « sub seuil ») et seraient donc considérés comme des HNF. Deux HNF sur 29 ont un ratio de RIS inférieur au seuil et auraient donc été suspects d'adénome.

b) Seuil à 1,05

Ce seuil privilégie la spécificité : Se=0,65%, Sp=0,72%. Sur la base de ce seuil, 9/33 AH ont un ratio de RIS supérieur au seuil de 1,05 et seraient donc considérés comme des HNF. Sept HNF sur 29 ont un ratio de RIS inférieur au seuil et auraient donc été suspects d'adénome.

Figure 10. Courbe ROC des différents seuils de ratios de RIS en phase hépatobiliaire (Rapport SIR HBP)



c) Analyse des sous-groupes d'AH en fonction du seuil à 0,93 (tableau 6)

Avec un seuil de ratio de RIS à 0,93, 12/33 adénomes possèdent un ratio de RIS au-delà de ce seuil (AH « sub seuil »).

Tableau 6. Répartition des sous types d'adénomes en fonction du seuil de ratio de RIS à 0,93

| | « AH sub seuil » | « AH infra seuil » |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|
| AH TCF1 n=2 | 1 | 1 |
| AH inflammatoires n=17 | 4 | 13 |
| AH mutés β -caténine n=3 | 2 | 1 |
| AH inclassés n=11 | 5 | 6 |
| Total n=33 | 12 | 21 |

d) Stéatose hépatique et adénomes « sub seuil »

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la stéatose hépatique entre les AH dont le ratio de RIS est au-delà du seuil fixé à 0,93, et ceux dont le ratio de RIS est inférieur au seuil de 0,93 ($p=0,28$).

B. Etude en phase artérielle

1) Ratio de RIS en phase artérielle

- Concernant les AH, le ratio de RIS était en moyenne de $1,52 \pm 0,42$.
- Pour les HNF, le ratio de RIS était en moyenne de $1,76 \pm 0,4$.

Une différence significative a été mise en évidence sur le ratio de RIS entre le groupe HNF et le groupe AH en phase artérielle (OR 1,16 IC95% [1,02-1,33] et $p=0,03$ AUC=0,65).

2) RIS (rapport d'intensité de signal) en phase artérielle

- Concernant les AH, le RIS était en moyenne de $1,39 \pm 0,35$.
- Pour les HNF, le RIS était en moyenne de $1,5 \pm 0,28$.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le RIS en phase artérielle entre le groupe HNF et le groupe AH ($p=0,22$).

C. Etude en phase tardive à 5 min

1) Ratio de RIS en phase tardive à 5 minutes

- Concernant les AH, le ratio de RIS était en moyenne de $1,24 \pm 0,4$.
- Pour les HNF, le ratio de RIS était en moyenne de $1,32 \pm 0,37$.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le ratio de RIS entre le groupe HNF et le groupe AH en phase tardive à 5 minutes ($p=0,37$).

2) RIS (rapport d'intensité de signal) en phase tardive à 5 minutes

- Concernant les AH, le RIS était en moyenne de $1,08 \pm 0,22$.
- Pour les HNF, le RIS était en moyenne de $1,11 \pm 0,17$.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le RIS en phase tardive entre le groupe HNF et le groupe AH ($p=0,55$).

D. Etude en pondération T2

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le RIS en séquence pondérée en T2 entre le groupe HNF et le groupe AH ($p=0,17$).

III. Analyse qualitative

Les 29 HNF ont été classées selon leur évolution de signal lésionnel et selon leur signal en phase hépatobiliaire sur chacune des 3 séquences. Il n'y avait aucune lésion dans la catégorie « baisse de signal » (tableau 7).

Tableau 7. Analyse des HNF selon l'évolution du signal et leur intensité de signal en phase hépatobiliaire

| Catégorie | Signal en phase hépatobiliaire | | 3D T1 Fatsat |
|--|--------------------------------|-----------|--------------|
| | In phase | Out phase | |
| Baisse de signal 0% | Hyposignal | 0 | 0 |
| | Isosignal | 0 | 0 |
| | Total | 0 | 0 |
| Signal stable 42,5% | Hyposignal | 3 | 3 |
| | Isosignal | 10 | 8 |
| | Hypersignal | 0 | 1 |
| | Total | 13 | 12 |
| Augmentation de signal 57,5% | Isosignal | 7 | 6 |
| | Hypersignal | 9 | 11 |
| | Total | 16 | 17 |

Catégorie : évolution du signal lésionnel par rapport au foie entre la phase sans injection et la phase hépatobiliaire. Total de 29 HNF analysées sur 3 séquences.

Parmi les 33 AH analysés sur chacune des 3 séquences, aucune lésion ne faisait partie de la catégorie « augmentation de signal » (tableau 8).

Tableau 8. Analyse des AH selon l'évolution du signal et leur intensité de signal en phase hépatobiliaire.

| Catégorie | Signal en phase hépatobiliaire | | | 3D T1 Fatsat |
|--|--------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| | | In phase | Out phase | |
| Baisse de signal 81,8% | Hyposignal | 30 | 18 | 19 |
| | Isosignal | 1 | 4 | 9 |
| | Total | 31 | 22 | 28 |
| Signal stable 18,2% | Hyposignal | 1 | 3 | 8 |
| | Isosignal | 1 | 0 | 2 |
| | Hypersignal | 0 | 8 | 8 |
| | Total | 2 | 11 | 5 |
| Augmentation de signal 0% | Isosignal | 0 | 0 | 0 |
| | Hypersignal | 0 | 0 | 0 |
| | Total | 0 | 0 | 0 |

Catégorie : évolution du signal lésionnel par rapport au foie entre la phase sans injection et la phase hépatobiliaire. Total de 33 AH analysés sur 3 séquences.

A. Comparaison des performances des 3 séquences en pondération T1 en phase hépatobiliaire

1) Séquence T1 in phase

En considérant qu'une lésion en hyposignal par rapport au foie en phase hépatobiliaire est un adénome (vrai positif) et qu'une lésion en hyper ou isosignal par rapport au foie est une HNF (vrai négatif), sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la séquence in phase pour le diagnostic d'AH sont respectivement de 90,9, 89,7, 90,9 et 89,7%.

2) Séquence T1 en opposition de phase

En considérant qu'une lésion en hyposignal par rapport au foie en phase hépatobiliaire est un adénome (vrai positif) et qu'une lésion en hyper ou isosignal par rapport au foie est une HNF (vrai négatif), sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la séquence T1 out phase pour le diagnostic d'AH sont respectivement de 63,6, 89,7 87,5 et 68,4%.

3) Séquence 3D T1 Fatsat

En considérant qu'une lésion en hyposignal par rapport au foie en phase hépatobiliaire est un adénome (vrai positif) et qu'une lésion en hyper ou isosignal par rapport au foie est une HNF (vrai négatif), sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la séquence 3D T1 (THRIVE ou VIBE) pour le diagnostic d'AH sont respectivement de 69,7, 89,7 88,5 et 72,2%.

4) Comparaison des 3 séquences T1 en fonction de leur sensibilité pour le diagnostic d'adénome en phase hépatobiliaire

Il existe une différence significative entre la sensibilité de la séquence T1 in phase (Se=90,9), celle de la séquence T1 out phase (Se=63,6) et la séquence 3D T1 Fatsat (Se=69,7) avec $p=0,048$.

B. Analyse du taux d'erreurs en fonction de la présence de stéatose hépatique

1) Analyse du taux d'erreur en séquence 3D T1 Fatsat

En considérant qu'un adénome en hyper ou isosignal en phase hépatobiliaire est un faux négatif (FN), et qu'une HNF en hyposignal est un faux positif (FP), lorsque le foie est stéatosique, il existe 9 « erreurs (FN+FP), contre 4 lorsque le foie est sain.

Il existe une différence significative sur le taux d'erreurs en séquence 3D T1 Fatsat entre les lésions sur foie sain et les lésions sur foie de stéatose ($p=0,04$).

2) Analyse du taux d'erreurs en séquence T1 in phase

En considérant qu'un adénome en hyper ou isosignal en phase hépatobiliaire est un faux négatif (FN), et qu'une HNF en hyposignal est un faux positif (FP), il existe autant d'erreurs lorsque le foie est stéatosique (3 erreurs) que lorsque le foie est sain.

Le faible effectif n'a pas permis d'effectuer de test statistique. La stéatose ne semble cependant pas influencer sur le taux d'erreurs en séquence in phase.

C. Analyse des catégories de lésions selon leur évolution de signal avant injection et en phase hépatobiliaire, en séquence T1 in phase

Tableau 9. Analyse des lésions selon leur catégorie d'évolution de signal en séquence T1 in phase

| | « Baisse de signal » | « Signal stable » | « Augmentation de signal » |
|------------|----------------------|-------------------|----------------------------|
| HNF n=29 | 0 | 13 | 16 |
| AH n=33 | 31 | 2 | 0 |
| Total n=62 | 31 | 15 | 16 |

Une différence significative existe entre HNF et AH sur les catégories de lésions selon leur évolution de signal avant injection et en phase hépatobiliaire, en séquence T1 in phase ($p=0,0001$) (tableau9).

Tableau 10. Analyse des lésions selon leur catégorie d'évolution de signal, ainsi que leur signal en phase hépatobiliaire en séquence T1 in phase

| Catégorie d'évolution de signal | « Baisse de signal » | | « Signal stable » | | « Augmentation de signal » |
|---------------------------------|----------------------|------------|-------------------|-------------|----------------------------|
| | Iso ou hyposignal | Hyposignal | Isosignal | Hypersignal | Iso ou hypersignal |
| Signal en phase hépatobiliaire | | | | | |
| HNF n=29 | 0 | 3 | 10 | 0 | 16 |
| AH n=33 | 31 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Total n=62 | 31 | 4 | 11 | 0 | 16 |

Les lésions sont classées selon leur catégorie d'évolution de signal, ainsi que leur signal en phase hépatobiliaire pour les lésions de la catégorie « signal stable »

Le manque d'effectif dans les sous-catégories « signal stable et lésion en hyposignal » et « signal stable et lésion en isosignal » ne permet pas d'effectuer un test statistique (tableau 10).

D. Présence d'une couronne en phase hépatobiliaire

Parmi les 29 HNF, 17 présentaient une couronne en phase hépatobiliaire (sur au moins une des 3 séquences en pondération T1), contre seulement 3 adénomes.

Une différence significative existe entre les HNF et les AH sur la présence d'une couronne en phase hépatobiliaire ($p=0,03$).

E. Concordance entre les 2 lecteurs sur l'intensité du signal lésionnel sur l'ensemble des séquences

Un test de concordance entre les lecteurs a été réalisé et exprimé selon la valeur du kappa : $k \leq 0,2$ représente une très faible concordance, $0,21 - 0,40$ une faible concordance, $0,41 - 0,60$ une concordance moyenne, $0,61 - 0,80$ une bonne concordance, $\geq 0,81$ une excellente concordance.

Une bonne concordance a été mise en évidence sur l'analyse du signal lésionnel sur chaque séquence avant et après injection, $k=0,73$.

Discussion

I. Considérations méthodologiques

A. Population

Le fait d'inclure exclusivement des HNF ou des adénomes induit un biais de sélection, en effet 46,7% des lésions étaient des HNF et 53,2% étaient des AH, hors dans la population générale, les HNF sont entre 3 et 10 fois plus fréquentes que les AH. Ceci peut s'expliquer par le fait que notre principal critère d'inclusion était que chaque patient ait eu une analyse anatomopathologique. Les HNF ne nécessitent pas de biopsie ou de résection chirurgicale la plupart du temps, sauf si elles sont atypiques, ou symptomatiques, à la différence des AH qui dans de nombreux cas doivent être biopsiés. Il est donc normal que la majorité des lésions de notre étude soit des adénomes, mais aussi que les HNF incluses soient atypiques. Pour la même raison, le ratio femme/homme de la fréquence des HNF de notre étude est différent de celui de la population générale (environ 2/1 dans notre population contre 8/1 en général).

Notre étude portait uniquement sur des patients ne présentant pas d'hépatite connue ou de cirrhose. Les résultats ne peuvent donc probablement pas s'appliquer en cas de fibrose avancée, ou de dysfonction hépatique, car l'excrétion hépatique du Gd-BOPTA, et donc le rehaussement en phase hépatobiliaire, seraient perturbés. De même en cas d'hyperbilirubinémie, il existe un phénomène de compétition avec le Gd-BOPTA, diminuant la capture hépatocytaire (119).

De même aucun patient ne présentait de surcharge en fer, ce qui aurait pu modifier l'interprétation du signal des lésions par rapport au parenchyme hépatique.

B. Choix des lésions

Notre étude a l'avantage à la différence de la plupart des autres travaux de porter exclusivement sur des patients ayant eu une preuve anatomopathologique. Dans d'autres études, le diagnostic final des lésions, notamment concernant les HNF, était majoritairement basé sur leur aspect typique en IRM et le suivi en imagerie. Hors il a été décrit que les adénomes inflammatoires pouvaient mimer des HNF en IRM y compris en phase hépatobiliaire (120), ce qui pourrait fausser l'identification des lésions. Cependant, même une biopsie peut parfois ne pas apporter le diagnostic de certitude en raison de lésions hétérogènes, et d'échantillonnages ne portant que sur une partie de la lésion.

Si tous les patients de notre étude ont eu une analyse anatomopathologique, toutes les lésions n'ont pas été biopsiées ou réséquées. En effet, pour les patients présentant un foie multi-nodulaire, il a été décidé d'analyser également les lésions non biopsiées à condition qu'elles soient morphologiquement strictement identiques sur les séquences pondérées en T1 et T2, et qu'elles se rehaussent de la même manière aux différents temps de l'injection. Celles qui étaient légèrement différentes de la lésion avec preuve histologique n'ont pas été incluses dans l'analyse. Cependant, il est tout à fait possible de trouver plusieurs types histologiques de lésions chez un même patient, ce qui était le cas de 2 patients de l'étude, mais chez eux les lésions étaient très différentes, tant sur leur signal spontané, que sur leur signal sur les séquences injectées. Aussi chez un des patients présentant plusieurs lésions identiques, il n'était pas possible de savoir laquelle avait été biopsiée. Le fait d'analyser les lésions non biopsiées induit donc dans notre étude un biais de vérification. Il n'a pas été possible d'estimer la proportion de lésions biopsiées par rapport au nombre total de lésions en raison de données manquantes. Celle-ci s'élève au minimum à 72%.

Il est important de souligner le fait que notre étude porte essentiellement, pour ce qui est des HNF, sur des lésions atypiques, car ayant nécessité une biopsie. On estime que le diagnostic d'HNF peut être fait sur l'imagerie conventionnelle seule dans environ 90% des cas.

Une taille lésionnelle d'au moins 10 mm était requise afin d'optimiser la segmentation et l'analyse qualitative. En incluant des lésions de plus de 10 mm, les erreurs de mesure étaient réduites, et l'analyse visuelle était facilitée, donc plus reproductible.

C. Méthode de segmentation

On peut relever dans notre étude un biais de mesure : en effet, la mesure semi-automatique en 3 dimensions a des limites de reproductibilité, car des lésions peuvent être isointenses au parenchyme hépatique sur certaines séquences, rendant leur segmentation plus difficile et moins certaine alors que les mesures en 2D, sur une seule coupe, avec utilisation de régions d'intérêt (ROI) circulaires ou manuelles peuvent être « copiées » à l'identique sur une autre séquence, les rendant plus reproductibles. L'avantage des segmentations en 3D est que la lésion est analysée dans l'ensemble de son volume, sans perte d'information. Cette mesure prend donc en compte les hétérogénéités de signal, qui peuvent être en dehors des ROI dans une analyse en 2D sur une seule coupe.

A la différence des analyses qualitatives, les mesures volumiques des lésions ont été faites en connaissance du diagnostic final, ce qui peut induire un biais.

D. IRM

Notre étude est bicentrique, ce qui induit le fait que les séquences d'IRM aient été acquises sur 2 machines différentes : 1.5 Tesla Philips Achieva et 1.5 Tesla Siemens Avanto. Les séquences analysées présentaient cependant des paramètres similaires. Les 2 machines possédaient un champ magnétique de 1,5 Tesla.

E. Type d'étude

En réalisant une étude bicentrique, nous avons l'avantage de rendre notre population plus représentative de la population générale. Ceci a également permis d'augmenter les effectifs afin de gagner en puissance. Cependant, notre travail est rétrospectif, ce qui induit les biais connus pour ce type d'étude.

II. Résultats de l'étude

Le calcul du ratio de RIS confirme les données rapportées dans la littérature, à savoir que les HNF présentent un signal plus élevé que les adénomes en phase hépatobiliaire (95) (121) (122). Le seuil de ratio de RIS à 0,93 que nous avons sélectionné comme le plus sensible et le plus spécifique afin de différencier HNF et AH en phase hépatobiliaire confirme les précédentes études réalisées. Grazioli et al, en utilisant le RIS, avait un seuil optimal de 0,87 (123). L'équipe de Mondor avait calculé un cut-off optimal de RIS à 0,938 (121). En intégrant le rapport lésion sur foie avant injection au calcul et donc en calculant un ratio de RIS plutôt qu'un RIS seul (signal de la lésion sur signal du foie), on s'affranchit d'éventuelles modifications du rapport liées à une baisse de signal du foie (stéatose sur une séquence avec saturation du signal de la graisse), ou un hypersignal spontané de la lésion.

Le cut-off de ratio de RIS entre AH et HNF est proche de 1, ce qui veut dire que le signal lésionnel est proche de celui du foie. Ceci corrobore les précédentes études, à savoir que les HNF en phase hépatobiliaire ont un signal au moins égal à celui du foie.

Plusieurs études ont montré, tout comme dans notre analyse, que les AH pouvaient être en isosignal ou en hypersignal en phase hépatobiliaire après injection de Gd-BOPTA ou Gd-EOB-DTPA, et donc « passer pour » des HNF (124). Thomeer et al ont identifié 17/29 AH iso ou hyperintenses en phase hépatobiliaire après injection de Gd-

BOPTA ou Gd-EOB-DTPA, chacun de ces AH étant de type inflammatoire (125). Agarwal et al confirment ce point, en démontrant que des adénomes inflammatoires peuvent mimer des HNF, y compris en phase hépatobiliaire (120). Cet hypersignal des AH inflammatoires en phase hépatobiliaire serait dû à la présence de canalicules biliaires en leur sein entraînant une stagnation du produit de contraste (122) (126). Dans notre série, en considérant le seuil de ratio de RIS à 0,93, parmi les 12 AH « sub seuil », seulement 4 étaient de type inflammatoire, pour un total de 17 adénomes inflammatoires. Sur ce point, notre étude diffère donc des précédentes car les adénomes inflammatoires ne représentent pas la majorité des AH iso ou hyperintenses par rapport au foie en phase hépatobiliaire.

Les AH inflammatoires étaient initialement considérés comme un sous-type d'HNF, en raison de la présence de canalicules biliaires (18) et de caractéristiques télangiectasiques (49). Cependant, en raison de leur profil moléculaire proche de celui des adénomes, et de possible mutation du gène de la β -caténine au sein de ces lésions, elles sont désormais considérées comme des adénomes. Dans l'étude de 2005 de Grazioli et al, tous les AH inclus étaient hypointenses par rapport au foie en phase hépatobiliaire après injection de gadobenate dimeglumine (95), bien que certaines de ces lésions étaient probablement des AH inflammatoires. Une explication possible à la discordance avec les dernières études est qu'ils aient faussement identifié les AH inflammatoires comme des HNF sur les données de l'histologie, en raison de la présence de prolifération de canalicules biliaires au sein de ces lésions.

Récemment, certaines études ont mis en évidence un iso ou hypersignal des adénomes en phase hépatobiliaire, ne concernant pas seulement les AH inflammatoires, mais également les AH porteurs de mutation β -caténine. Dans la série de Ba-Ssalamah et al (127) utilisant l'acide gadoxétique, sur 43 AH étudiés, 11 sont en iso ou hypersignal par rapport au foie, dont 6 AH inflammatoires et 5 avec mutation β -caténine. Cet iso ou hypersignal pourrait être en lien avec l'expression du transporteur membranaire OATP1/B3, car celui-ci, théoriquement sous exprimé dans les adénomes, était exprimé de manière normale voire surexprimé dans la majorité des adénomes inflammatoires et ceux avec mutation β -caténine. Tous les AH en iso ou hypersignal en phase hépatobiliaire présentaient une expression conservée ou augmentée de l'OATP1/B3. L'expression du transporteur MRP3 était elle aussi significativement

différente entre les adénomes en hyposignal et ceux en iso ou hypersignal en phase hépatobiliaire. L'excrétion de produit de contraste en phase hépatobiliaire ne s'explique donc pas seulement par la présence de canalicules biliaires, mais aussi par l'expression de transporteurs membranaires tels que l'OATP1/B3 et MRP3.

Une autre donnée évoquée par Thomeer et al (125) peut expliquer l'iso ou l'hypersignal en phase hépatobiliaire de certains AH : l'hyperintensité intrinsèque avant injection de produit de contraste des AH. Comme la captation de Multihance en phase hépatobiliaire n'est que de 5% dans le foie, les lésions pourraient rester hyperintenses lorsqu'elles présentent une hyperintensité intrinsèque sur n'importe quelle séquence T1. Deux adénomes de notre série étaient spontanément en hypersignal en séquence T1 in phase, mais ils faisaient partie de la catégorie « baisse de signal ». Aucune HNF n'était spontanément en hypersignal en séquence T1 in phase.

De la même manière, la présence de stéatose peut modifier le contraste entre la lésion et le foie sur les séquences avec saturation du signal de la graisse, comme les séquences 3D T1 Fatsat. Le nombre d'AH en hyper ou isosignal en phase hépatobiliaire sur les séquences T1 Fatsat était significativement plus élevé lorsque le foie était stéatosique que lorsqu'il était sain. Sur les séquences en opposition de phase, 11/12 AH en iso ou hypersignal sont sur foie de stéatose. Ceci confirme de précédentes études, comme celle de Grazioli et al (124) qui met en évidence 7% d'AH en iso ou hypersignal en phase hépatobiliaire, toutes sur foie stéatosique.

La lecture des lésions sur des séquences sans saturation du signal de la graisse, telles que la séquence T1 in phase, permet de s'affranchir de cette modification de rapport de signal entre la lésion et le foie lorsque ce dernier est stéatosique. En effet, en analysant les séquences in phase, seulement 2/33 AH apparaissent en iso ou hypersignal en phase hépatobiliaire. Les performances plus élevées de la séquence T1 in phase par rapport à la séquence 3D T1 Fatsat pour le diagnostic HNF - AH retrouvées dans notre travail s'expliquent donc probablement par le fait que la stéatose peut influencer l'interprétation du signal lésionnel par rapport au foie sain sur cette dernière séquence.

Une autre raison évoquée par Grazioli et al pour tenter d'expliquer l'iso ou l'hypersignal de certains AH en phase hépatobiliaire : les HNF et les AH sont mieux différenciables l'un de l'autre en phase hépatobiliaire à 3H plutôt qu'à 1H après injection (95). Si l'acquisition était réalisée à 180 min, plutôt qu'à 104 min en moyenne pour notre étude,

peut être que certains adénomes en isosignal seraient devenus en hyposignal par rapport au foie.

Lorsqu'une lésion est en isosignal par rapport au foie en phase hépatobiliaire, une zone d'incertitude peut encore exister, notamment en raison des AH inflammatoires, comme exposé précédemment. En démontrant que ces lésions ont eu une évolution positive de leur signal entre la phase sans injection et la phase hépatobiliaire (catégorie lésionnelle « progression de signal »), on peut alors affirmer d'après notre étude qu'elles correspondent à des HNF. A l'inverse, si l'évolution de l'intensité de signal lésionnel est négative (catégorie « baisse de signal »), on peut alors affirmer avec confiance qu'il s'agit d'un adénome hépatique, car 100% des lésions appartenant à la catégorie « progression de signal » sont des HNF, et 100% des lésions de la catégorie « baisse de signal » sont des adénomes, quel que soit leur signal « d'arrivée » en séquence in phase. Lorsqu'une lésion fait partie de la catégorie « signal stable », il s'agit plus probablement d'une HNF que d'un adénome (13/15 lésions de la catégorie « signal stable » sont des HNF). Ceci corrobore avec ce qui a été démontré dans l'étude de Roux et al (121), via le calcul du LLCER (Lesion to Liver Contrast Enhancement Ratio) : $LLCER = [(SI_{LE} / SI_{LVE}) - (SI_{LU} / SI_{LVU})] / (SI_{LU} / SI_{LVU})$ où SI_{LU} et SI_{LE} représentent le signal de la lésion respectivement avant injection et en phase hépatobiliaire, SI_{LVU} et SI_{LVE} le signal du foie respectivement avant injection et en phase hépatobiliaire.

Cette analyse d'évolution de signal nous semble très utile en pratique courante, d'avantage que les différents calculs de RIS, ratio de RIS, LLCER difficiles à mettre en œuvre au quotidien. On rappelle que dans notre étude, ne contenant que des lésions de patients ayant une preuve histologique, les HNF typiques ne sont que très peu représentées, étant donné que les recommandations actuelles sont de ne pas les biopsier. Cette analyse d'évolution de signal permet donc de redresser efficacement le diagnostic d'HNF ou d'AH pour les cas difficiles, notamment les HNF atypiques. L'analyse du signal lésionnel par rapport au foie ne peut donc pas se faire sans la prise en compte du signal lésionnel avant injection, même lorsque la lésion apparaît en isosignal par rapport au foie en phase hépatobiliaire. De plus, comme l'a montré le test de concordance inter lecteurs, cette analyse est objective et donc reproductible en pratique courante.

La couronne périphérique en phase hépatobiliaire, significativement associée aux HNF dans notre étude a également été décrite comme un pattern de rehaussement des HNF par Van Kessel et al (128). La présence d'une sécrétion avec aspect en couronne pourrait donc être un argument supplémentaire pour le diagnostic d'HNF. Grazioli et al retrouvent 14% d'HNF présentant un rehaussement périphérique en phase hépatobiliaire (95). Cet aspect en couronne, ou en donut, est a priori expliqué par la relative sous expression du transporteur OATP1/B3 au sein des hépatocytes bordant la cicatrice centrale (129) (130).

Dans notre série, un cas d'AH présentait un hypersignal périphérique franc en anneau en phase hépatobiliaire, cette lésion était volumineuse (11cm) tout comme dans la série de Bieze et al, où le seul AH en hypersignal en phase hépatobiliaire était lui aussi une lésion de grande taille (7cm), présentant également un hypersignal en phase hépatobiliaire sous forme d'anneau périphérique. Cette couronne périphérique était alors expliquée probablement par des mécanismes régénératifs (122).

Trois HNF de notre série sont en hyposignal sur la séquence in phase au temps hépatobiliaire et font partie de la catégorie « signal stable ». Grazioli et al expliquent que cet hyposignal peut être dû à la présence de nombreux septa fibreux intra lésionnels (95). Zech et al rapportent 10 à 12% d'HNF en hyposignal en phase hépatobiliaire (96). Parmi nos 3 lésions majoritairement en hyposignal en phase hépatobiliaire, 2 présentaient une couronne périphérique, donc à priori une sécrétion. Si nous avons pu démontrer que la présence d'une couronne en phase hépatobiliaire était significativement associée aux HNF, le manque d'effectifs n'a pas permis de démontrer que cette couronne était également associée aux HNF parmi les lésions de la catégorie « signal stable ».

On confirme le constat fait dans de précédentes études, à savoir que le rehaussement intense en phase artérielle des HNF est plus important que celui des AH (95) (15).

Conclusion

L'IRM avec acquisition en phase hépatobiliaire est utile au diagnostic HNF versus AH, comme le démontre notre analyse quantitative.

Nous avons montré que la séquence pondérée T1 in phase était significativement plus efficace pour distinguer les HNF des adénomes par rapport aux séquences pondérées T1 en opposition de phase et avec saturation de la graisse.

Nous avons également montré que l'analyse qualitative du signal lésionnel par rapport au foie était aussi efficace que l'analyse quantitative. L'analyse qualitative présente en outre l'avantage d'être simple et reproductible, ne nécessite ni mesure ni calcul.

D'après notre travail, en étudiant l'évolution de signal entre la séquence sans injection et celle en phase hépatobiliaire, les HNF et les adénomes pouvaient être distingués dans 75% des cas. Une baisse de signal est caractéristique des adénomes et une augmentation de signal est caractéristique des HNF. Si le signal lésionnel est stable, la lésion semble être une HNF, sans pouvoir éliminer formellement un adénome.

Bibliographie

1. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol.* févr 1986;39(2):183- 8.
2. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol.* mai 2006;58(2):236- 45.
3. Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology.* oct 2003;229(1):75- 9.
4. Wiley: The Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice, 3rd Edition - Juan Rodes, Jean-Pierre Benhamou, Andres Blei, et al [Internet]. Disponible sur <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1405127414.html>
5. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatol Baltim Md.* déc 1985;5(6):1194- 200.
6. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 1989;2(5):456- 62.
7. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol.* janv 2008;48(1):163- 70.
8. Haber M, Reuben A, Burrell M, Oliverio P, Salem RR, West AB. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with hemihypertrophy and vascular malformations. *Gastroenterology.* avr 1995;108(4):1256- 62.
9. Libbrecht L, Cassiman D, Verslype C, Maleux G, Van Hees D, Pirenne J, et al. Clinicopathological features of focal nodular hyperplasia-like nodules in 130 cirrhotic explant livers. *Am J Gastroenterol.* oct 2006;101(10):2341- 6.
10. WHO_RHR_08.19_fre.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69901/1/WHO_RHR_08.19_fre.pdf
11. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg.* déc 1997;21(9):983-990-991.
12. Becker YT, Raiford DS, Webb L, Wright JK, Chapman WC, Pinson CW. Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg.* mars 1995;61(3):210- 4.
13. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Métreau JM, Meignan M, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatol Baltim Md.* déc 1995;22(6):1674- 81.
14. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a

- comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol.* déc 1999;23(12):1441 - 54.
15. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JNM, et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* févr 2004;24(1):3-17-19.
16. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, Nguyen BN, Valla D, Belghiti J, et al. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology Baltim Md.* févr 2002;35(2):414 - 20.
17. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology Baltim Md.* sept 1995;22(3):983 - 93.
18. Paradis V, Benzekri A, Dargère D, Bièche I, Laurendeau I, Vilgrain V, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology.* mai 2004;126(5):1323 - 9.
19. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc J-F, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology.* mai 2005;128(5):1211 - 8.
20. Laumonier H, Frulio N, Laurent C, Balabaud C, Zucman-Rossi J, Bioulac-Sage P. Focal nodular hyperplasia with major sinusoidal dilatation: a misleading entity. *BMJ Case Rep [Internet].* 2 déc 2010 [cité 7 mars 2017];2010. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029855/>
21. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mars 2009;29(3):459 - 65.
22. Neumann WL, Genta RM. Tumors of the Digestive System. In: Damjanov I, Fan F, éditeurs. *Cancer Grading Manual [Internet].* Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 12 déc 2016]. p. 51 - 63. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-34516-6_5
23. Joseph NM, Ferrell LD, Jain D, Torbenson MS, Wu T-T, Yeh MM, et al. Diagnostic utility and limitations of glutamine synthetase and serum amyloid-associated protein immunohistochemistry in the distinction of focal nodular hyperplasia and inflammatory hepatocellular adenoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janv 2014;27(1):62 - 72.
24. Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, Balabaud C, Imbeaud S, Auffray C, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol.* juill 2008;49(1):61 - 71.
25. Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. [Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997;21(12):929 - 35.
26. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 26 févr 1976;294(9):470 - 2.
27. Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet Lond Engl.* 27 oct 1973;2(7835):926 - 9.

28. Wanless IR, Medline A. Role of estrogens as promoters of hepatic neoplasia. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* mars 1982;46(3):313- 20.
29. S e KL, S e M, Gluud CN. [Liver pathology associated with anabolic androgenic steroids]. *Ugeskr Laeger.* 25 avr 1994;156(17):2585- 8.
30. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception.* juin 1991;43(6):643- 52.
31. Nime F, Pickren JW, Vana J, Aronoff BL, Baker HW, Murphy GP. The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer.* oct 1979;44(4):1481- 9.
32. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA.* 17 ao t 1979;242(7):644- 8.
33. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2006;1089:228- 36.
34. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology.* nov 2009;137(5):1698- 705.
35. Socas L, Zumbado M, P rez-Luzardo O, Ramos A, P rez C, Hern andez JR, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med.* mai 2005;39(5):e27.
36. Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, Komazawa K, Amimoto T, Nakashima K, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol.* 2000;35(7):557- 62.
37. Grang  JD, Gu chot J, Legendre C, Giboudeau J, Darnis F, Poupon R. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology.* d c 1987;93(6):1409- 13.
38. Beuers U, Richter WO, Ritter MM, Wiebecke B, Schwandt P. Klinefelter's syndrome and liver adenoma. *J Clin Gastroenterol.* avr 1991;13(2):214- 6.
39. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odi vre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 1997;24(3):276- 9.
40. Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2011;34(6):664- 74.
41. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut.* janv 2011;60(1):85- 9.
42. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 16 avr

2005;365(9468):1415- 28.

43. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*. mars 2009;49(3):851- 9.
44. Carrasco D, Barrachina M, Prieto M, Berenguer J. Clomiphene citrate and liver-cell adenoma. *N Engl J Med*. 26 avr 1984;310(17):1120- 1.
45. Vázquez JJ, Marigil MA. Liver-cell adenoma in an epileptic man on barbiturates. *Histol Histopathol*. juill 1989;4(3):301- 3.
46. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. août 2009;50(2):481- 9.
47. Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature*. 8 janv 2009;457(7226):200- 4.
48. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol*. mars 2007;46(3):521- 7.
49. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc J-F, Saric J, Sa Cunha A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology*. sept 2007;46(3):740- 8.
50. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JTV, Scoazec J-Y, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. mars 2006;43(3):515- 24.
51. Dhingra S, Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics. *Arch Pathol Lab Med*. août 2014;138(8):1090- 7.
52. Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla D-C, Vidaud D, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology*. juill 2007;46(1):140- 6.
53. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27(1):39- 45.
54. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, et al. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology*. nov 1985;89(5):1132- 8.
55. Lewin M, Handra-Luca A, Arrivé L, Wendum D, Paradis V, Bridel E, et al. Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology*. nov 2006;241(2):433- 40.

56. Greaves WOC, Bhattacharya B. Hepatic adenomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* déc 2008;132(12):1951-5.
57. Shortell CK, Schwartz SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet.* nov 1991;173(5):426-31.
58. Zucman-Rossi J. Genetic alterations in hepatocellular adenomas: recent findings and new challenges. *J Hepatol.* juin 2004;40(6):1036-9.
59. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr.* oct 2002;161 Suppl 1:S46-49.
60. Tao LC. Are oral contraceptive-associated liver cell adenomas premalignant? *Acta Cytol.* juin 1992;36(3):338-44.
61. Tao LC. Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma. Cytomorphology and mechanism of malignant transformation. *Cancer.* 15 juill 1991;68(2):341-7.
62. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer.* 15 janv 2003;97(2):425-40.
63. Farges O, Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature. *Dig Surg.* 2010;27(1):32-8.
64. Masson E. Imagerie des tumeurs bénignes du foie [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/218879/imagerie-des-tumeurs-benignes-du-foie>
65. Terkivatan T, Hussain SM, De Man RA, Ijzermans JNM. Diagnosis and treatment of benign focal liver lesions. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006;(243):102-15.
66. Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini E, Buscarini L. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an ultrasound study. *J Clin Ultrasound JCU.* sept 1996;24(7):345-50.
67. Nisenbaum HL, Rowling SE. Ultrasound of focal hepatic lesions. *Semin Roentgenol.* oct 1995;30(4):324-46.
68. Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Armillotta N, Pinto F. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. *Eur Radiol.* 1997;7(9):1410-5.
69. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology.* janv 2007;242(1):162-74.
70. Kim TK, Jang H-J, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2008;190(1):58-66.
71. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology.* avr 2001;219(1):61-8.

72. Carlson SK, Johnson CD, Bender CE, Welch TJ. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2000;174(3):705-12.
73. Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz MM, Kugler C, Zebedin D, Schaffler G, Ruppert GS. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma of the liver: differentiation with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2001;176(6):1493-8.
74. Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* mars 1996;16(2):369-88.
75. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* avr 1999;19(2):453-71.
76. Martí-Bonmatí L, Casillas C, Dosdá R. Enhancement characteristics of hepatic focal nodular hyperplasia and its scar by dynamic magnetic resonance imaging. *Magma N Y N.* juill 2000;10(3):200-4.
77. Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, Hatzioannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol.* 2001;11(2):202-12.
78. Mortelé KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2000;175(3):687-92.
79. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology.* mars 2000;118(3):560-4.
80. Asbach P, Klessen C, Koch M, Hamm B, Taupitz M. Magnetic resonance imaging findings of atypical focal nodular hyperplasia of the liver. *Clin Imaging.* août 2007;31(4):244-52.
81. Ronot M, Paradis V, Duran R, Kerbaol A, Vullierme M-P, Belghiti J, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol.* avr 2013;23(4):914-23.
82. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology.* nov 1999;213(2):352-61.
83. Kim TK, Jang H-J, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2008;190(1):58-66.
84. Laumonier H, Cailliez H, Balabaud C, Possenti L, Zucman-Rossi J, Bioulac-Sage P, et al. Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. *AJR Am J Roentgenol.* août 2012;199(2):341-8.
85. Grazioli L, Morana G, Federle MP, Brancatelli G, Testoni M, Kirchin MA, et al. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology.* déc 2001;221(3):731-9.

86. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology*. mars 2000;214(3):861-8.
87. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. août 2001;21(4):877-892-894.
88. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. sept 2008;48(3):808-18.
89. van Aalten SM, Thomeer MGJ, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*. oct 2011;261(1):172-81.
90. Chen Z-ME, Crone KG, Watson MA, Pfeifer JD, Wang HL. Identification of a unique gene expression signature that differentiates hepatocellular adenoma from well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. déc 2005;29(12):1600-8.
91. Terkivatan T, van den Bos IC, Hussain SM, Wielopolski PA, de Man RA, IJzermans JNM. Focal nodular hyperplasia: lesion characteristics on state-of-the-art MRI including dynamic gadolinium-enhanced and superparamagnetic iron-oxide-uptake sequences in a prospective study. *J Magn Reson Imaging JMRI*. oct 2006;24(4):864-72.
92. Paley MR, Mergo PJ, Torres GM, Ros PR. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. juill 2000;175(1):159-63.
93. Hamm B, Vogl TJ, Branding G, Schnell B, Taupitz M, Wolf KJ, et al. Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP--initial clinical results in 40 patients. *Radiology*. janv 1992;182(1):167-74.
94. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging JMRI*. mars 2001;13(3):397-401.
95. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology*. juill 2005;236(1):166-77.
96. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol*. juill 2008;43(7):504-11.
97. Grupta RT, Iseman CM, Leyendecker JR, Shykevsky I, Merkle EM, Taouli B. Diagnosis of focal nodular hyperplasia with MRI: multicenter retrospective study comparing gadobenate dimeglumine to gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol*. juill 2012 ; 199(1):35-43.
98. Brismar TB, Dahlstrom N, Edsberg N, Persson A, Smedby O, Albiin N. Liver vessel enhancement by Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA: a comparison in healthy volunteers. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. sept 2009;50(7):709-15.

99. Gupta RT, Iseman CM, Leyendecker JR, Shyknevsky I, Merkle EM, Taouli B. Diagnosis of focal nodular hyperplasia with MRI: multicenter retrospective study comparing gadobenate dimeglumine to gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2012 ; 199(1):35-43.
100. Planchamp C, Pastor CM, Balant L, Becker CD, Terrier F, Gex-Fabry M. Quantification of Gd-BOPTA uptake and biliary excretion from dynamic magnetic resonance imaging in rat livers: model validation with 153Gd-BOPTA. *Invest Radiol.* nov 2005;40(11):705- 14.
101. Thian YL, Riddell AM, Koh D-M. Liver-specific agents for contrast-enhanced MRI: role in oncological imaging. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 30 déc 2013;13(4):567- 79.
102. Vilgrain V, Van Beers BE, Pastor CM. Insights into the diagnosis of hepatocellular carcinomas with hepatobiliary MRI. *J Hepatol.* mars 2016;64(3):708- 16.
103. Fukusato T, Soejima Y, Kondo F, Inoue M, Watanabe M, Takahashi Y, et al. Preserved or enhanced OATP1B3 expression in hepatocellular adenoma subtypes with nuclear accumulation of β -catenin. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* oct 2015;45(10):E32-42.
104. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* juin 2015;275(3):772- 82.
105. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J 'ichi, Haruyama T, et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology.* juin 2015;275(3):803- 9.
106. Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereder P, Wick W, Bendszus M, Schlemmer H-P, et al. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Invest Radiol.* nov 2015;50(11):743- 8.
107. Sannier A, Cazejust J, Lequoy M, Cervera P, Scatton O, Rosmorduc O, et al. Liver biopsy for diagnosis of presumed benign hepatocellular lesions lacking magnetic resonance imaging diagnostic features of focal nodular hyperplasia. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* nov 2016;36(11):1668- 76.
108. Ferlicot S, Kobeiter H, Tran Van Nhieu J, Cherqui D, Dhumeaux D, Mathieu D, et al. MRI of atypical focal nodular hyperplasia of the liver: radiology-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol.* mai 2004;182(5):1227- 31.
109. Zucman-Rossi J. Genetic alterations in hepatocellular adenomas: recent findings and new challenges. *J Hepatol.* juin 2004;40(6):1036- 9.
110. Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, Gores GJ. Management of liver adenomatosis: results with a conservative surgical approach. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* sept 1998;4(5):388- 98.
111. van Aalten SM, Witjes CDM, de Man RA, Ijzermans JNM, Terkivatan T. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* janv 2012;32(1):28- 37.
112. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, et al. Liver cell

adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol.* mars 2009;16(3):640- 8.

113. Herman P, Coelho FF, Perini MV, Lupinacci RM, D'Albuquerque LAC, Cecconello I. Hepatocellular adenoma: an excellent indication for laparoscopic liver resection. *HPB.* juin 2012;14(6):390.

114. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, van Rijn RR, Zondervan PE, Tilanus HW, et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal. *Arch Surg Chic Ill* 1960. sept 2001;136(9):1033- 8.

115. Veteläinen R, Erdogan D, de Graaf W, ten Kate F, Jansen PLM, Gouma DJ, et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* avr 2008;28(4):499- 508.

116. Erdogan D, Busch ORC, van Delden OM, Ten Kate FJW, Gouma DJ, van Gulik TM. Management of spontaneous haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. A single centre experience. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mai 2006;26(4):433- 8.

117. Kim YI, Chung JW, Park JH. Feasibility of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic adenoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* juill 2007;18(7):862- 7.

118. Leese T, Farges O, Bismuth H. Liver cell adenomas. A 12-year surgical experience from a specialist hepato-biliary unit. *Ann Surg.* nov 1988;208(5):558- 64.

119. Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced MR. *Abdom Imaging.* juin 2011;36(3):290- 9.

120. Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2014;203(4):W408-414.

121. Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI.* nov 2015;42(5):1249- 58.

122. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, Verheij J, Reitsma JB, Terpstra V, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2012;199(1):26- 34.

123. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology.* févr 2012;262(2):520- 9.

124. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology.* févr 2012;262(2):520- 9.

125. Thomeer MG, Willemsen FE, Biermann KK, El Addouli H, de Man RA, Ijzermans JN, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging JMRI*. mai 2014;39(5):1259- 64.
126. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Obuchowski NA, Schneider E, Veniero JC. Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. janv 2012;198(1):115- 23.
127. Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*. oct 2015;277(1):104- 13.
128. van Kessel CS, de Boer E, ten Kate FJW, Brosens L a. A, Veldhuis WB, van Leeuwen MS. Focal nodular hyperplasia: hepatobiliary enhancement patterns on gadoteric-acid contrast-enhanced MRI. *Abdom Imaging*. juin 2013;38(3):490- 501.
129. Yoneda N, Matsui O, Kitao A, Kita R, Kozaka K, Koda W, et al. Hepatocyte transporter expression in FNH and FNH-like nodule: correlation with signal intensity on gadoteric acid enhanced magnetic resonance images. *Jpn J Radiol*. juill 2012;30(6):499- 508.
130. Fujiwara H, Sekine S, Onaya H, Shimada K, Mikata R, Arai Y. Ring-like enhancement of focal nodular hyperplasia with hepatobiliary-phase Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: radiological-pathological correlation. *Jpn J Radiol*. déc 2011;29(10):739- 43.

AUTEUR : Nom : FAUQUEMBERGUE ADENS

Prénom : Maud

Date de Soutenance : Vendredi 28 Avril 2017

Titre de la Thèse : Apport de la phase hépatobiliaire après injection de Gd-BOPTA dans le diagnostic hyperplasie nodulaire focale – adénome hépatique.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *DES de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale*

Mots-clés : IRM, hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique, phase hépatobiliaire

Résumé :

Contexte : L'IRM avec acquisition en phase hépatobiliaire est essentielle dans la distinction entre hyperplasies nodulaires focales (HNF) et adénomes hépatiques (AH). Le but de notre étude était double : évaluer les performances diagnostiques de plusieurs séquences T1 en phase hépatobiliaire, et démontrer que l'analyse de l'évolution du signal des lésions entre la séquence T1 avant injection et celle en phase hépatobiliaire apporte une information diagnostique supplémentaire.

Méthode : Trente-deux patients avec 62 lésions bénignes hépatocytaires confirmées histologiquement ont été inclus rétrospectivement. Le rapport d'intensité de signal (RIS) et le ratio de RIS ont été calculés pour chaque lésion après analyse lésionnelle quantitative en séquence 3D T1 Fatsat avant et après injection en phase hépatobiliaire. Les lésions ont été analysées qualitativement selon leur signal par rapport au foie sur les séquences T1 in phase, out phase et 3D T1 Fatsat, avant injection et en phase hépatobiliaire, et elles ont été comparées (Chi-2) selon leur évolution de signal en séquence T1 in phase: « baisse », « stabilité », « augmentation ».

Résultats : Les HNF présentaient un ratio de RIS en phase hépatobiliaire supérieur aux AH, avec un seuil de 0,93 ($p=0,0002$). Parmi les 29 HNF et 33 AH, en séquence T1 in phase: « baisse » : 31 AH ; « stabilité » : 13 HNF, 2 AH ; « augmentation » : 16 HNF, $p<0,0001$. La séquence en phase était la plus sensible pour le diagnostic d'AH : $Se=90,9\%$, $Sp=89,7\%$, $p=0,048$.

Conclusion : En phase hépatobiliaire, les HNF présentent un rehaussement quantitativement et qualitativement supérieur à celui des adénomes. La séquence T1 in phase est la plus sensible pour évaluer le rehaussement en phase hépatobiliaire.

Composition du Jury :

Président : Pr Emmanuelle LETEURTRE

Assesseurs : Pr Olivier ERNST, Pr Alain LUCIANI, Dr Charlotte VANVEUREN