

Les adénomes hépatocellulaires : une entité multiple, une prise en charge personnalisée

Hepatocellular adenomas: a multiple entity, a tailored treatment

Jean-Frédéric Blanc⁽¹⁾⁽²⁾

¹ CHU Bordeaux,
Hôpital Saint-André,
service d'hépatogastroentérologie et
d'oncologie digestive,
33075 Bordeaux cedex, France

² INSERM UMR 1053,
Université de Bordeaux

e-mail : <jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr>

Résumé

Les adénomes hépatocellulaires (AHC) sont des tumeurs bénignes rares du foie survenant principalement chez les femmes jeunes prenant des contraceptifs oraux. Leur prise en charge n'est pas consensuelle même s'il est admis que les adénomes de plus de 5 cm doivent être réséqués pour prévenir les deux complications majeures : le saignement et la transformation maligne. La survenue d'un adénome chez l'homme conduit également à une indication chirurgicale du fait du risque élevé de transformation maligne. Au cours des dix dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont dévoilé l'hétérogénéité de cette affection. Quatre sous-types d'adénomes avec des profils cliniques, histologiques, pronostiques et moléculaires distincts ont été identifiés : les adénomes stéatosiques (avec mutation HNF1a pour *Hepatocyte Nuclear Factor 1a*) avec un faible risque de complications, les adénomes inflammatoires exposant à un risque accru d'hémorragies, les adénomes avec mutation β -caténine associée aux transformations malignes et les adénomes « inclassés ». L'imagerie par IRM est l'examen de choix pour le diagnostic et la classification des adénomes. En cas d'atypie, une biopsie permettra d'affirmer le diagnostic et de typer les adénomes. Même si les stratégies thérapeutiques reposent encore sur des paramètres simples (taille de la tumeur et sexe), les progrès constants de la biologie moléculaire nous permettent de mieux appréhender l'histoire naturelle des différents sous-types et donc d'espérer des traitements plus adaptés dans le futur proche. La rareté et la complexité de ces tumeurs justifient une approche multidisciplinaire spécialisée qui, seule, permettra d'édicter des recommandations pertinentes dans les prochaines années.

■ **Mots clés** : adénome inflammatoire, adénome stéatosique, mutation β -caténine, transformation maligne, hémorragie

Abstract

Hepatocellular adenomas (HCA) are rare benign tumors occurring mainly in young women taking oral contraceptives. Their management is not consensual except than once their size is larger than 5 cm, nodules are resected to prevent two major complications: bleeding and malignant transformation. The onset of an adenoma in male also resulted in a surgical indication due the high risk of malignant transformation. Over the past decade, advances in molecular biology have unveiled the heterogeneity of this disease. Four subtypes of adenomas with distinct clinical, histological,

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : J-F. Blanc

Pour citer cet article : Blanc JF. Les adénomes hépatocellulaires : une entité multiple, une prise en charge personnalisée. *Hépatogastro* 2015 ; 22 : 718-727. doi : 10.1684/hpg.2015.1207

doi: 10.1684/hpg.2015.1207

molecular and prognostic features were identified: steatotic adenomas (HNF1-mutated (Hepatocyte Nuclear Factor has 1a)) with a low risk of complications, inflammatory adenomas exposing to an increased risk of bleeding, β -catenin mutated adenomas associated with malignant transformation and "unclassified" adenomas. MRI is the modality of choice for the diagnosis and classification of adenomas. In the absence of typical radiological pattern, a biopsy will be useful to confirm the diagnosis and to classify the lesion. Although therapeutic strategies are still currently based on basic parameters (tumor size and gender), the constant advances in molecular biology allow us to better understand the natural history of the different subtypes and thus to hope for more appropriate treatments in the near future. The rarity and complexity of these tumors warrant specialized multidisciplinary approach to submit relevant recommendations in the coming years.

■ **Key words:** inflammatory adenoma, steatotic adenoma, β -catenine mutation, malignant transformation, hemorrhage

Observation clinique

Une femme de 32 ans était adressée par son médecin traitant dans le service d'accueil d'urgence pour prise en charge de douleurs de survenue brutale, basi-thoraciques droites et de l'hypocondre droit, irradiant vers l'épaule droite et bloquant la respiration.

La patiente a eu un enfant, âgé de 10 ans. Elle prenait un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pour une hypertension artérielle dans un contexte de surcharge pondérale à 88 kg pour une taille de 1,62 m. Une contraception orale était prise depuis l'âge de 19 ans. On notait une consommation chronique d'alcool estimée à 28 verres par semaine et une consommation de tabac à 15 PA.

À l'examen, il existait une sensibilité sans défense de l'hypocondre droit. Le transit était conservé. L'auscultation cardiopulmonaire était normale. Le pouls était à 85/minute et la tension artérielle à 130/70 mmHg. La patiente était apyrétique.

La biologie montrait :

– hémogloblinémie 12,5 g/L, VGM 96,5 μ^3 , leucocytes : 10 500 G/L ;
– γ GT 183 U/ml, phosphatases alcalines 165 U/ml ASAT 21 U/ml, ALAT 127 U/ml, bilirubinémie totale : 9 μ mol/L, CRP : 26,6 mg/L

Un bilan radiologique était réalisé comportant initialement une échographie complétée par une TDM. Ces examens mettaient en évidence une formation d'allure tumorale de dôme hépatique (segment VIII) de 8 cm de diamètre avec des remaniements hémorragiques intratumoraux. Le foie était par ailleurs homogène. Il n'existait pas d'épanchement péritonéal.

Question 1 : Quels sont les diagnostics à envisager à ce stade de l'observation ?¹

- a) Rupture d'un angiome hépatique
- b) Saignement intratumoral d'une hyperplasie nodulaire focale
- c) Saignement intratumoral d'un adénome hépatocellulaire
- d) Saignement intratumoral d'un carcinome hépatocellulaire
- e) Abscès hépatique

Le tableau clinique doit faire envisager en première intention le diagnostic d'adénome hépatocellulaire (AHC) avec complication hémorragique. Les saignements intratumoraux, responsables de douleurs aiguës de l'hypocondre droit, sont un mode de révélation classique des adénomes hépatocellulaires. Le contexte clinique (femme jeune sous contraception orale) est également compatible avec ce diagnostic. En effet, la prise de contraceptifs oraux est considérée depuis de longues années comme un facteur de risque majeur de développer des adénomes [1]. Il faut cependant toujours rester prudent lorsque l'on porte un diagnostic de tumeur bénigne et ne pas mésestimer la possibilité d'une affection maligne. En effet, si les métastases hépatiques sont exceptionnellement à l'origine de complications hémorragiques spontanées (13 cas rapportés dans la littérature), les carcinomes hépatocellulaires (CHC) – qui peuvent survenir sur foie sain – sont par contre parfois révélés par un saignement tumoral. Le diagnostic de

¹ Les bonnes réponses sont rassemblées à la fin de l'article.

CHC – bien que beaucoup moins probable dans le contexte – ne peut donc être formellement écarté à ce stade initial de la prise en charge. Les autres lésions bénignes du foie (hyperplasie nodulaire focale (HNF), angiome...) ne se compliquent que de façon très exceptionnelle de saignements spontanés selon une revue récente de la littérature [2].

“ Les saignements intratumoraux, responsables de douleurs aiguës de l’hypocondre droit, sont un mode de révélation classique des adénomes hépatocellulaires ”

Le diagnostic d’adénome peut donc être raisonnablement privilégié chez cette patiente. Il sera cependant nécessaire de préciser le sous-type d’adénome afin de déterminer au mieux la prise en charge thérapeutique et le pronostic. En effet, des travaux confrontant les observations cliniques, histologiques et les analyses de biologie moléculaire menés au cours des 10 dernières années ont montré que les AHC formaient un ensemble hétérogène. Une classification génotype-phénotype a été obtenue et quatre sous-types d’adénome ont été définis en fonction des mutations observées en biologie moléculaire (tableau 1). Cette classification a fait l’objet d’une revue exhaustive récente [3] et ses grandes lignes peuvent être résumées ainsi :

“ Quatre sous-types d’adénomes ont été définis en fonction des mutations observées en biologie moléculaire ”

Le premier groupe est celui des adénomes mutés HNF1a. Ces adénomes représentent 30 à 40 % des cas et sont définis par des mutations somatiques inactivatrices du gène HNF1a (hepatocyte nuclear factor 1a) trouvées dans les cellules tumorales [4]. Une mutation germinale mono-allélique de HNF1a peut être observée. Elle est associée à la survenue de diabète de type MODY3 et prédispose au développement d’adénomes multiples [5]. L’expression de la LFABP (liver fatty acid-binding protein) est diminuée dans les adénomes

mutés HNF1a, et son analyse en immunohistochimie permet donc d’identifier ce sous-type d’adénome avec une bonne spécificité et sensibilité [6]. Ces adénomes sont stéatosiques. Le deuxième groupe correspond aux adénomes inflammatoires et représente 40 à 50 % des cas. Ces adénomes sont caractérisés par l’activation de la voie de signalisation JAK/STAT et associés à la surexpression dans la tumeur [6] et dans le sang de protéines de l’inflammation : la Serum Amyloid A protéine (SAA) et la C-reactive protein (CRP). Le troisième groupe (10 à 15 % des cas) est défini par la présence d’une mutation de la β-caténine. Ces adénomes sont identifiables en immunohistochimie par une expression cytoplasmique intense et homogène de la glutamine-synthase [6].

Le dernier groupe (10 % des cas) comporte les adénomes « inclassés » pour lesquels les caractéristiques moléculaires ne sont pas encore définies.

Question 2 : quelles sont les propositions exactes concernant le risque hémorragique des adénomes ?

- a) Cette complication survient dans 20 à 30 % des cas
- b) Une rupture tumorale avec hémopéritoine peut être observée
- c) Le risque hémorragique est principalement observé pour les tumeurs de plus de 5 cm
- d) Le risque hémorragique est différent selon les sous-types d’adénomes
- e) Une embolisation sélective artérielle peut être proposée en première intention en cas d’instabilité hémodynamique

Une complication hémorragique [7] peut survenir dans 20 à 40 % des cas et est souvent révélatrice de l’adénome. Le saignement est intratumoral dans la majorité des cas et responsable d’un tableau abdominal douloureux de survenue brutale. Ce saignement peut entraîner une rupture tumorale (hématome), voire une rupture capsulaire

Tableau 1. Classification moléculaire des adénomes hépatocellulaires et caractéristiques immunohistochimiques.

	Adénome avec mutation HNF1a	Adénome inflammatoire	Adénome avec mutation β-caténine)	Adénomes non classés
Fréquence	35-50 %	40-55 %	10-15 %	< 10 %
Biologie moléculaire	Mutation HNF1a parfois germinale (diabète MODY3)	Activation de la voie de signalisation JAK/STAT	Mutation du gène CTNNB1 codant pour la β-caténine	–
Histologie (immuno-histochimie)	Sous-expression de la LFABP	Surexpression SAA et CRP	Expression intense cytoplasmique de la glutamine synthase	–

HNF1a : hepatocyte nuclear factor 1a, SAA : serum amyloide protein, CRP : C-reactive protein, LFABP : liver fatty acid binding protein.

avec hémorragie intrapéritonéale qui est cependant rarement responsable d'une instabilité hémodynamique. Le risque de saignement dépend de la taille tumorale (quasi inexistant en dessous de 5 cm de diamètre), du sous-type d'adénomes (risque faible pour les adénomes mutés HNF1a et au contraire plus élevé pour les adénomes inflammatoires) et possiblement du terrain sous-jacent. Ainsi l'imprégnation hormonale de la grossesse pourrait exposer à un risque accru de saignement des adénomes de taille supérieure à 4-5 cm.

Le risque de saignement dépend de la taille tumorale (quasi inexistant en dessous de 5 cm de diamètre), du sous-type d'adénomes (risque faible pour les adénomes mutés HNF1a et au contraire plus élevé pour les adénomes inflammatoires) et possiblement du terrain sous-jacent

La prise en charge thérapeutique d'un saignement peut souvent être « conservatrice » dans un premier temps avec chirurgie différée à discuter dans un second temps [8]. En cas d'instabilité hémodynamique, une embolisation artérielle sélective est préférée à une chirurgie non dépourvue de risques. Par ailleurs, la taille réelle de l'adénome est difficile à estimer au décours immédiat du saignement du fait des remaniements hémorragiques et de l'hématome. Une régression et parfois une involution complète de l'adénome peuvent être observées dans les 6 mois suivant l'hémorragie ce qui permet alors de limiter (voire d'éviter) le geste chirurgical.

Suite de l'observation

Un traitement antalgique était mis en place avec une sédation rapide des douleurs. Le diagnostic d'adénome hépatocellulaire hémorragique était évoqué et une IRM hépatique avec injection de produit de contraste demandée avant prise en charge thérapeutique spécifique (figure 1). Cet examen montrait, outre la formation tumorale connue, 5 autres lésions de 15 mm (VI-VII), 10 mm (VI), 5 mm (IV), 30 mm (I) et 20 mm (II).

Questions 3 : Quelles sont les propositions exactes concernant le rôle de l'IRM dans le diagnostic des adénomes hépatocellulaires ?

a) Il s'agit de l'examen de choix pour le diagnostic radiologique des adénomes.

- b) Les principaux types d'adénomes (inflammatoires ou mutés HNF1a) peuvent être identifiés et la biopsie n'est pas nécessaire en cas d'imagerie typique.
- c) L'IRM est capable d'identifier les adénomes avec une mutation β -caténine exposant à un risque de dégénérescence de l'adénome plus élevé.
- d) L'utilisation de produit de contraste hépatospcifique aide à faire le diagnostic différentiel entre adénome et hyperplasie nodulaire focale
- e) En cas de contre-indication à l'IRM, une échographie avec injection de produit de contraste (Sonovue[®]) peut donner des informations équivalentes.

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic des adénomes et de leurs différents sous-types [9]. Les adénomes mutés HNF1a sont des adénomes stéatosiques, riches en graisse ce qui se traduit par une chute du signal lors de séquences en opposition de phase en pondération T1. En pondération T2, on note un rehaussement modéré au temps artériel ne persistant pas à la phase portale. Les adénomes inflammatoires sont caractérisés par un hypersignal en pondération T2 avec un signal plus intense en périphérie de la lésion (signe de l'atoll) et un rehaussement à la phase artérielle persistant à la phase portale expliqué par la présence de dilatations sinusoidales et de plages congestives. Les adénomes mutés β -caténine n'ont aucune caractéristique spécifique en IRM et ne peuvent donc pas être classés par des examens radiologiques.

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic des adénomes et de leurs différents sous-types

Les adénomes mutés β -caténine n'ont aucune caractéristique spécifique en IRM et ne peuvent pas être classés par des examens radiologiques

L'utilisation de produits de contraste hépatospcifiques à excrétion biliaire peut aider à différencier un adénome d'une HNF, les adénomes apparaissant hypo-intenses et les HNF hyper-intenses à la phase biliaire (clichés tardifs à plus de 90 minutes).

L'échographie avec injection de produit de contraste permet également d'identifier et de classer les adénomes [10]. Les adénomes mutés HNF1 sont des lésions hyperéchogènes, modérément hypervasculaires à la phase artérielle et isoéchogènes à la phase portale après injection de microbulles. Les adénomes inflammatoires sont hypervasculaires au temps artériel avec un remplissage cen-

tripète et un lavage central à la phase portale. L'échographie avec injection de produit de contraste peut donc être utile pour la caractérisation des adénomes hépatiques, par exemple en cas de contre-indication à l'IRM. En cas d'adénomes multiples (environ un tiers des cas), l'IRM est cependant à privilégier afin d'obtenir une cartographie des lésions.

Suite de l'observation

Le diagnostic d'adénomes hépatocellulaires multiples inflammatoires était porté sur les données d'imagerie IRM.

Question 4. Quelles sont les propositions exactes concernant les adénomes inflammatoires ?

- a) Ils surviennent plus fréquemment chez l'homme
- b) Ils sont souvent associés à une surcharge pondérale et à une consommation d'alcool excessive
- c) Une élévation de la CRP sérique est classiquement observée
- d) Ils sont associés à un risque plus important de complication hémorragique
- e) Ils sont associés à un haut risque de dégénérescence maligne

Les adénomes inflammatoires représentent 40 à 55 % des cas. Ils surviennent de façon prédominante chez la femme jeune avec un âge médian au diagnostic de 40 ans et le plus souvent une prise de contraceptif oral. Les adénomes inflammatoires sont souvent associés à une surcharge pondérale [11] – avec parfois des éléments du syndrome métabolique – et à une consommation excessive d'alcool [3]. Des stigmates d'inflammation systémique peuvent être observés (élévation de la CRP sérique) et il a été décrit des cas d'anémie inflammatoire régressant après résection de l'adénome [12].

“ Les adénomes inflammatoires sont souvent associés à une surcharge pondérale – avec parfois des éléments du syndrome métabolique – et à une consommation excessive d'alcool ”

Du fait des dilatations sinusoidales et des zones congestives intratumorales, ce sous-type d'adénome expose probablement à un risque plus important de saignement en cas de tumeur de plus de 5 cm. Le risque de transformation maligne est faible néanmoins des cas ont été décrits dans la littérature. Cependant, des mutations additionnelles du

gène de la β -caténine exposant à un risque de transformation maligne peuvent être trouvées dans les adénomes inflammatoires, particulièrement chez l'homme. Ceci renforce l'indication d'un traitement radical en cas d'adénome inflammatoire de plus de 5 cm ou survenant chez l'homme quelle que soit la taille de la tumeur.

“ Des mutations additionnelles du gène de la β -caténine exposant à un risque de transformation maligne peuvent être trouvées dans les adénomes inflammatoires ”

Question 5 : quels sont les autres facteurs de risque associés à la survenue d'un adénome

- a) La prise de contraception orale
- b) La prise de traitements androgènes (danazol)
- c) Le diabète de type MODY3
- d) Les cirrhoses virales et alcooliques
- e) La polypose adénomateuse familiale

Différents facteurs génétiques et environnementaux favorisent l'apparition d'adénomes. Ces facteurs peuvent influencer sur l'évolution de la maladie et sont à prendre en compte dans le traitement et le suivi des patients. Ceci est important en cas d'adénomes multiples qui, la plupart du temps, ne peuvent pas être traités de façon complète par chirurgie et relèvent donc d'un traitement « conservateur » et d'une surveillance.

Même si le terrain habituel est représenté par la femme jeune prenant des contraceptifs, certains adénomes surviennent dans un contexte étiologique spécifique [13] (tableau 2) :

– Maladie vasculaire du foie (syndrome de Budd-Chiari, shunts intrahépatiques, chirurgie cardiaque avec intervention de Fontan). Les différents sous-types d'adénomes peuvent être observés, avec un risque de transformation maligne.

– Maladies génétiques :

- Glycogénoses de type 1 et 3. Les adénomes sont multiples, prédominant chez l'homme et sont de type inflammatoire et/ou muté β -caténine. Il existe donc un risque de transformation maligne.
- Polypose adénomateuse familiale qui peut être associée aux différents types d'adénome avec des cas décrits d'inactivation bi-allélique du gène *APC* et de transformation maligne
- Diabète MODY3 : le diagnostic de MODY3 (mutation germinale inactivatrice de *HNF1a*) doit être évoqué en cas d'adénomes multiples stéatosiques, chez des patients

Tableau 2. Facteurs de risques associés à la survenue d'adénome

Terrain	Type d'adénome	Risque de transformation maligne	Conséquences thérapeutiques
Maladies vasculaires du foie	Budd-Chiari Hyperplasie nodulaire régénérative Shunts intrahépatiques Chirurgie cardiaque (intervention de Fontan)	Tout type	Possible Discuter la fermeture de shunts vasculaires Traitement de la maladie vasculaire
Maladies génétiques	MODY3	Mutation HNF1a	Très faible Traitement conservateur privilégié du fait du faible risque de complications
	Glycogénoses (1 et 3)	Mutation β -caténine	Élevé Contrôle de la glycogénose Chirurgie à discuter en centre spécialisé
	Polypose adénomateuse familiale	Mutation β -caténine	Élevé Surveillance dans le cadre de la PAF
Médicaments	Contraception orale	Tous types	< 5 % Dépendant de la taille et du type d'adénome Arrêt des contraceptifs oraux
	Androgènes	Mutation β -caténine	Élevé Arrêt androgènes
	Anti-épileptiques, barbital, GH recombinante	Tout type	Indéterminé Rôle incertain. Arrêt à discuter
Obésité	Adénome inflammatoire Mutation β -caténine chez l'homme	Élevé chez l'homme	Intérêt d'un contrôle du poids et du syndrome métabolique parfois associé

jeunes (hommes ou femmes) avec une histoire familiale d'adénomes et/ou de diabète de l'adulte jeune [5]. Le risque de complication est faible, même en cas de lésions de grande taille (> 5 cm)

“ Le diagnostic de MODY3 (mutation germinale inactivatrice de HNF1a) doit être évoqué en cas d'adénomes multiples stéatosiques, chez des patients jeunes (hommes ou femmes) avec une histoire familiale d'adénomes et/ou de diabète de l'adulte jeune ”

– Prise de médicaments

• La prise d'androgènes anabolisants est associée à la survenue d'adénomes très souvent de type mutés β -caténine. Dans les cas décrits dans la littérature, ces traitements ont pu être administrés dans le cadre de pratiques sportives (*body builder*) ou dans un but thérapeutique. Les traitements androgènes (essentiellement danazol) sont en effet utilisés dans le traitement de l'œdème angioneurotique et de l'anémie de Fanconi. Le risque de transformation maligne est élevé.

• L'exposition au long cours à des traitements anti-épileptiques pourrait aussi être associée à la survenue d'adénome.

“ La prise d'androgènes anabolisants est associée à la survenue d'adénomes très souvent de type mutés β -caténine ”

– Surcharge pondérale/obésité [14]. Le nombre d'adénomes diagnostiqués dans la période 2000-2010 a augmenté parallèlement à l'accroissement du nombre de patients en surpoids. L'obésité expose essentiellement à la survenue d'adénomes inflammatoires [11]. Chez l'homme en surpoids, une mutation β -caténine est en outre plus souvent trouvée et le risque de transformation maligne est alors favorisé par l'activation de la voie de signalisation de l'interleukine 6. Le foie sous-jacent est habituellement le siège d'une stéatose légère et très rarement d'une stéato-hépatite. Des règles hygiéno-diététiques sont importantes à mettre en place chez ces patients.

Suite de l'observation

Une intervention chirurgicale était réalisée sans urgence permettant la résection des trois adénomes les plus volumineux, les autres lésions étant laissées en place. L'analyse histologique confirmait le diagnostic d'adénomes inflammatoires multiples, avec sur-expression diffuse et homogène cytoplasmique de la glutamine synthase. La présence d'une mutation β -caténine était confirmée dans les 3 adénomes analysés.

Question 6. Quelles sont les propositions exactes concernant les adénomes avec mutation β -caténine ?

- a) Le risque de transformation maligne est très élevé, supérieur à 80 %
- b) Cette mutation est observée dans 10 à 15 % des cas d'adénomes
- c) Cette mutation est plus souvent observée dans les adénomes survenant chez un homme
- d) L'IRM permet d'identifier spécifiquement les adénomes mutés
- e) La mutation β -caténine est plus fréquente en cas d'adénome associé à la prise d'androgènes

La présence d'une mutation β -caténine est le facteur de risque majeur de transformation maligne des adénomes. Ces adénomes n'ayant pas de caractéristiques radiologiques spécifiques, le diagnostic repose sur la biopsie et la biologie moléculaire. Cette mutation peut être présente dans certains adénomes inflammatoires mais *a priori* pas dans les adénomes mutés HNF1a. Le risque de transformation maligne est élevé (un CHC peut être trouvé dans 46 % des cas d'adénome mutés β -caténine [15]) mais n'est cependant pas systématique et dépend de plusieurs facteurs :

- La taille de la tumeur : le risque est mineur pour les tumeurs de moins de 5 cm et il n'a pas été décrit de transformation d'adénome de moins de 4 cm dans une revue systématique de la littérature [16].
- Le terrain : le sexe masculin est classiquement associé au risque de transformation maligne. Le risque de dégénérescence est multiplié par 10 chez l'homme, ce qui conduit à proposer dans ce cas à un traitement chirurgical indépendamment de la taille de la tumeur [17].
- Le type de mutation : les mutations de l'exon 3 sont associées au risque de transformation mais pas les mutations des exons 7 et 8 [18]. Des mutations additionnelles d'autres gènes (en particulier du promoteur de TERT) pourraient participer à la transformation [18, 19].

L'ensemble de ces facteurs devrait être pris en compte dans la décision thérapeutique

Question 7. Quelles sont les propositions exactes concernant les modalités de prise en charge et l'évolution des adénomes restant après la résection chirurgicale ?

- a) La découverte de la mutation β -caténine justifie un traitement des adénomes restants par chirurgie ou destruction percutanée
- b) La reprise de la contraception orale œstroprogestative est contre-indiquée
- c) Une régression des adénomes laissés en place peut s'observer après arrêt des contraceptifs oraux
- d) Une prise en charge diététique et un arrêt de la consommation d'alcool est souhaitable
- e) Une régression des adénomes est en général observée après la ménopause

Cette observation pose le problème de la prise en charge des adénomes multiples, qui ne peuvent pas tous être réséqués. Dans ce cas clinique, les adénomes résiduels sont centimétriques, développés chez une femme, sans prise d'androgène associée. Leur risque de complication est donc très faible et ne justifie pas un traitement radical d'autant qu'il est montré que les adénomes résiduels après geste chirurgical reste stables ou régressent dans la grande majorité des cas [20], au minimum à partir de la ménopause. Il est d'ailleurs exceptionnel de diagnostiquer des adénomes chez les patientes ménopausées.

“ Les adénomes résiduels après geste chirurgical reste stables ou régressent dans la grande majorité des cas ”

L'arrêt de la contraception orale est classiquement recommandé d'autant plus qu'il persiste des adénomes. Des cas de régression des adénomes ont été décrits après arrêt des contraceptifs oraux [20]. Certaines questions restent cependant non résolues telles que l'intérêt réel d'interrompre définitivement la contraception orale après résection complète d'un adénome unique.

Il convient également de prendre en compte le terrain sous-jacent et traiter les causes favorisantes (*tableau 2*). Chez cette patiente, obésité et consommation d'alcool ont pu favoriser le développement des adénomes inflammatoires. Il est donc légitime de mettre en place des règles diététiques et de modérer la consommation d'alcool même si l'impact réel de ces actions sur l'évolution des

adénomes n'a pour l'instant pas été formellement démontré.

Question 8. La patiente souhaite débuter une deuxième grossesse et demande un avis sur les risques encourus. Quels conseils lui donnez-vous ?

- a) La grossesse est contre-indiquée du fait du risque majeur de dégénérescence des adénomes
- b) L'imprégnation hormonale de la grossesse expose à un risque plus élevé de saignement ou de rupture des adénomes
- c) Le risque de complication est mineur chez cette patiente du fait de la petite taille des adénomes résiduels (< 15 mm)
- d) Une grossesse est possible sous réserve d'une surveillance échographique tous les 3 mois pendant la grossesse et dans la période de post-partum
- e) En cas de grossesse une surveillance par IRM est recommandée tous les deux à 3 mois

Le risque mis en avant est celui d'une croissance tumorale induite par l'imprégnation hormonale et donc de complications de type saignement voire transformation maligne. Cependant, la majorité des adénomes demeurent stables pendant la grossesse [21]. De ce fait, la plupart des centres experts ne déconseillent pas la grossesse en cas d'adénomes de moins de 5 cm sous réserve d'une surveillance régulière par échographie (l'IRM étant contre-indiquée pendant une partie de la grossesse) tous les 3 mois pendant la grossesse et dans le post-partum. En cas de désir de grossesse et de tumeur supérieure à 4-5 cm, une résection préalable des adénomes doit être discutée.

“ La plupart des centres experts ne déconseillent pas la grossesse en cas d'adénomes de moins de 5 cm sous réserve d'une surveillance régulière ”

Question 9 : Quelles modalités de surveillance sont recommandées à long terme ?

- a) Une surveillance annuelle par IRM est recommandée pendant 10 ans

La question de la grossesse et de ses risques est récurrente après la découverte d'adénome chez des femmes jeunes.

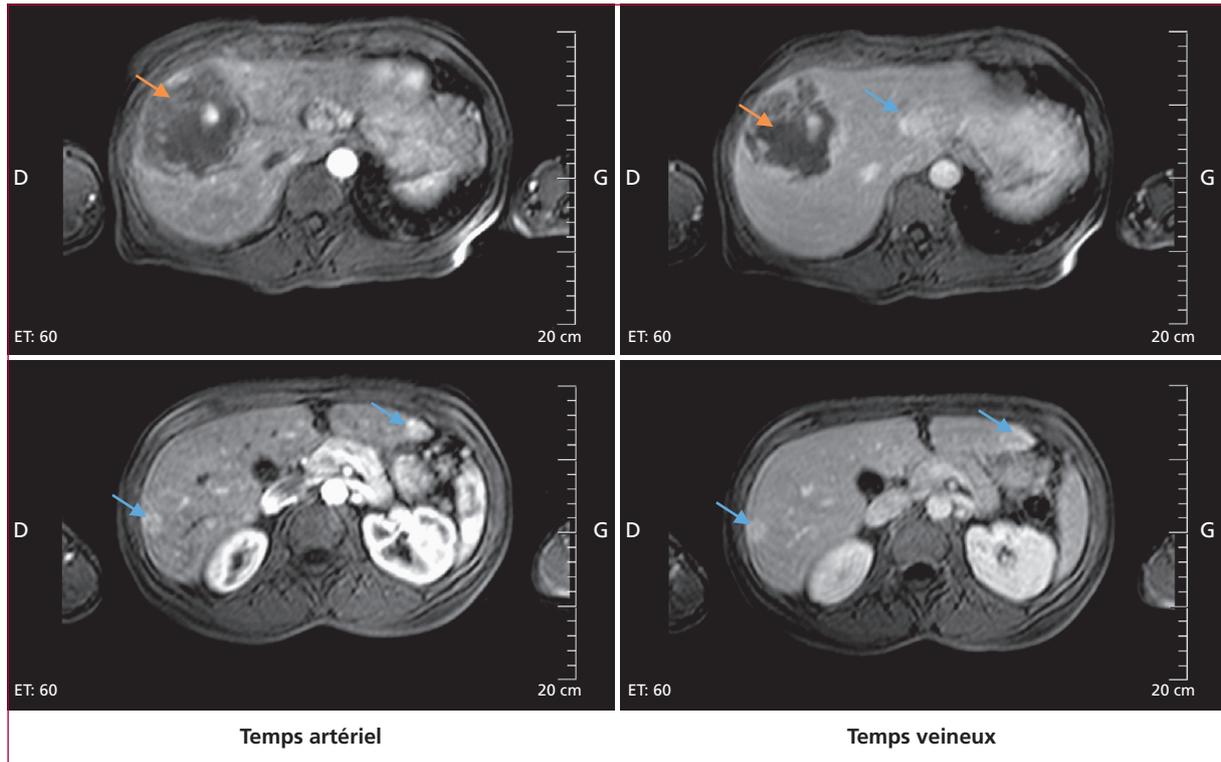


Figure 1. IRM hépatique réalisée 48 heures après la survenue de la douleur abdominale aiguë. Séquences en pondération T2 avec temps artériel et temps veineux. Tumeur remaniée hémorragique (flèche orange) et lésions typiques d'adénomes inflammatoires (flèches bleues) avec aspect hyperintense (rehaussement) au temps artériel persistant au temps veineux.

- b) Les modalités de surveillance (rythme, type d'examen) ne font l'objet d'aucune recommandation consensuelle et validée
- c) L'intérêt d'une surveillance régulière après résection d'un adénome unique n'est pas établi
- d) En cas d'adénomes multiples, une IRM peut être préférée à la surveillance par échographie.
- e) Il est habituellement admis que la surveillance peut être interrompue à la ménopause

Les modalités de surveillance des adénomes ne sont pas clairement définies et ne font en tout cas pas l'objet de consensus. La plupart des équipes spécialisées proposent une surveillance par échographie ou par IRM en cas d'adénomes multiples ou de mauvaise fenêtre échographique selon un rythme initialement annuel et pour une durée indéfinie. Le maintien de la surveillance jusqu'à la ménopause est conseillé, cependant cette surveillance au long cours reste discutable puisque la plupart des adénomes sont non évolutifs après le diagnostic et la prise en charge initiale [22] surtout si les facteurs de risque (contraception orale..) ont été

supprimés. L'intérêt d'une surveillance après résection d'un adénome unique n'est pas démontré mais doit être discuté en cas de reprise de contraception orale.

“ Les modalités de surveillance des adénomes ne sont pas clairement définies ”

Conclusion

Les adénomes représentent une entité rare et complexe. De grands progrès ont été faits au cours des 15 dernières années dans la compréhension de cette maladie avec la description de 4 sous-types d'adénomes au potentiel évolutif différent et la mise en évidence de terrains favorisants. Ces éléments sont progressivement intégrés dans la prise en charge thérapeutique [23] plus personnalisée qui doit être à l'évidence multidisciplinaire et spécialisée[24].

Une proposition de prise en charge des adénomes est présentée dans la *figure 2*.

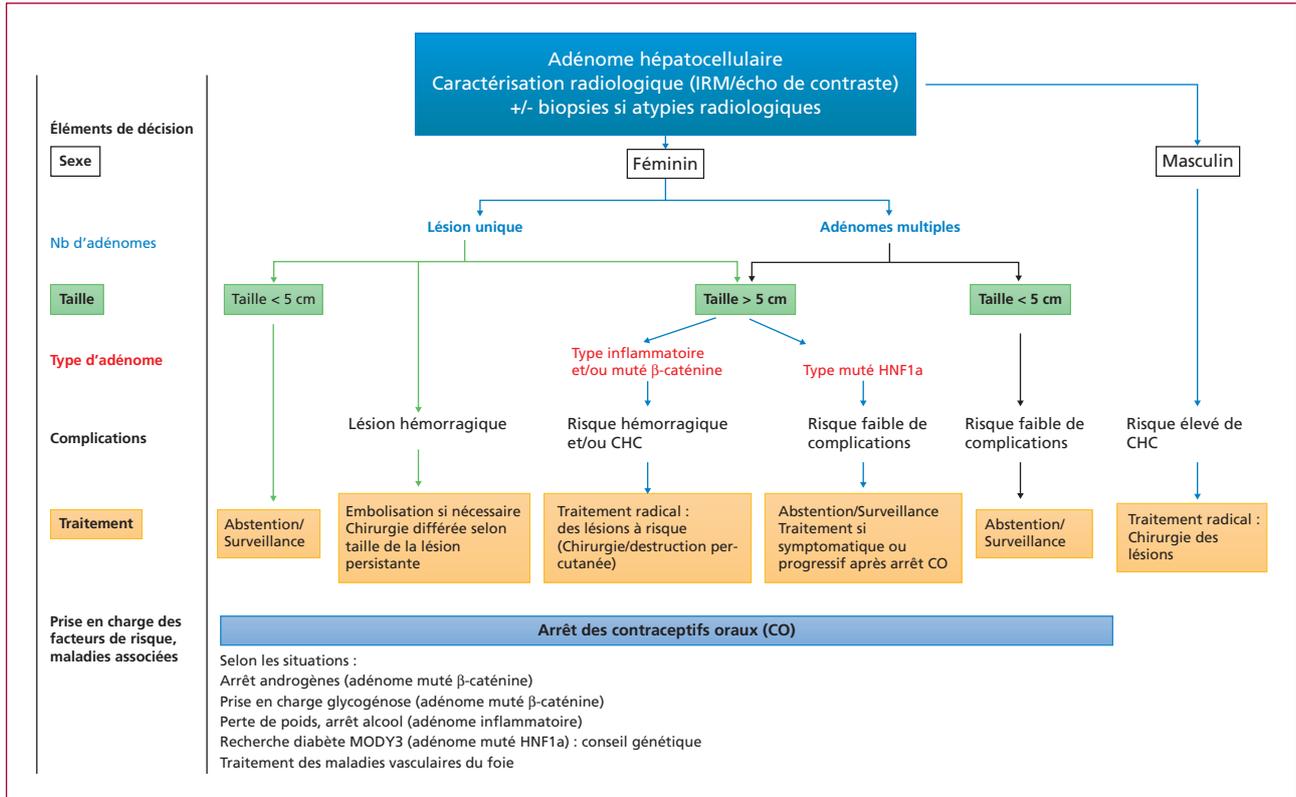


Figure 2. Proposition d'algorithme de prise en charge des adénomes hépatocellulaires en fonction des caractéristiques des adénomes et du terrain.

Take home messages

- Les adénomes hépatocellulaires sont des tumeurs rares survenant surtout chez la femme jeune sous contraceptif oral. Ils sont multiples dans un tiers des cas.
- Les complications majeures des adénomes sont le saignement et la transformation maligne pour les tumeurs de plus de 5 cm.
- La classification moléculaire distingue 4 sous-types au profil évolutif différent : les adénomes mutés HNF1a se compliquant rarement, les adénomes inflammatoires exposant à un risque accru de saignement et les adénomes avec mutation β -caténine associés au risque de transformation maligne.
- L'IRM est l'examen de choix pour le diagnostic et le typage des adénomes. La biopsie est justifiée en cas d'atypie à l'imagerie et permet de classer les adénomes par immunohistochimie.
- Le traitement (résection chirurgicale) dépend principalement du type, de la taille (cut-off à 5 cm), du nombre des adénomes et du sexe du patient (risque de transformation maligne chez les hommes).
- La poursuite de la contraception orale est contre-indiquée en cas d'adénome hépatocellulaire.

Bonnes réponses aux questions

- Question 1 : c, d
 Question 2 : a, b, c, d, e
 Question 3 : a, b, d, e
 Question 4 : b, c, d
 Question 5 : a, b, c, e
 Question 6 : b, c, e
 Question 7 : b, c, d, e
 Question 8 : b, c, d
 Question 9 : b, c, d, e

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, *et al.* Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979 ; 242 : 644-8.
2. Srinivasa S, Lee WG, Aldameh A, *et al.* Spontaneous hepatic haemorrhage: a review of pathogenesis, aetiology and treatment. *HPB (Oxford)* 2015.
3. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 888-902.
4. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, *et al.* Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002 ; 32 : 312-5.
5. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, *et al.* Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1470-5.
6. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, *et al.* Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am J Surg Pathol* 2012 ; 36 : 1691-9.
7. van Aalten SM, de Man RA, JN IJ, *et al.* Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012 ; 99 : 911-6.
8. Marini P, Vilgrain V, Belghiti J. Management of spontaneous rupture of liver tumours. *Dig Surg* 2002 ; 19 : 109-13.
9. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, *et al.* Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1182-91.
10. Laumonier H, Cailliez H, Balabaud C, *et al.* Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012 ; 199 : 341-8.
11. Paradis V, Champault A, Ronot M, *et al.* Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007 ; 46 : 140-6.
12. Sa Cunha A, Blanc JF, Lazaro E, *et al.* Inflammatory syndrome with liver adenomatosis : the beneficial effects of surgical management. *Gut* 2007 ; 56 : 307-9.
13. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Possenti L, *et al.* Pathological diagnosis of hepatocellular cellular adenoma according to the clinical context. *Int J Hepatol* 2013 ; 2013 : 253-61.
14. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, *et al.* Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1217-21.
15. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, *et al.* Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006 ; 43 : 515-24.
16. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, *et al.* Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas : a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010 ; 12 : 509-22.
17. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, *et al.* Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011 ; 60 : 85-9.
18. Pilati C, Letouze E, Nault JC, *et al.* Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014 ; 25 : 428-41.
19. Nault JC, Mallet M, Pilati C, *et al.* High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 2218.
20. van Aalten SM, Witjes CD, de Man RA, *et al.* Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Int* 2012 ; 32 : 28-37.
21. Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, *et al.* Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 553-8.
22. van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, *et al.* Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2006 ; 93 : 1495-502.
23. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, *et al.* Management of hepatocellular adenoma: Recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1221-30.
24. Blanc JF, Frulio N, Chiche L, *et al.* Hepatocellular adenoma management: call for shared guidelines and multidisciplinary approach. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 ; 39 : 180-7.