

Adénomes hépatocellulaires: update 2020

Drs ÉLODIE ROMAILLER^a, SABINE SCHMIDT KOBBE^b, Prs DARIUS MORADPOUR^a et CHRISTINE SEMPOUX^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 1554-9

Les adénomes hépatocellulaires (AH) sont des tumeurs bénignes du foie rares et connues pour affecter principalement les femmes en âge de procréer prenant une contraception orale. Ils peuvent se compliquer d'hémorragie ou de transformation en carcinome hépatocellulaire, en particulier lorsque la taille de la lésion dépasse 5 cm. L'imagerie par résonance magnétique est la technique la plus spécifique pour caractériser les AH de manière non invasive. La découverte de mutations spécifiques témoignant de l'existence de différents phénotypes d'AH a permis l'établissement d'une classification moléculaire qui a modifié la prise en charge de cette pathologie.

Hepatocellular adenoma: update 2020

Hepatocellular adenomas (HA) are rare benign liver tumors known to affect mainly women of reproductive age taking oral contraception. They can be complicated by hemorrhage or malignant transformation to hepatocellular carcinoma, especially when the size of the lesion exceeds 5 cm. Magnetic resonance imaging is the most specific tool for the non-invasive characterization of HA. The discovery of mutations underlying different specific HA phenotypes has allowed the establishment of a molecular classification that modified the management of this pathology.

INTRODUCTION

Les adénomes hépatocellulaires (AH) sont des tumeurs bénignes du foie dont la prévalence est évaluée entre 0,001 et 0,004%. C'est donc une pathologie 10 fois moins fréquente que l'hyperplasie nodulaire focale.¹ Il s'agit de tumeurs bien délimitées, uniques ou multiples, de taille variable allant de quelques millimètres à 30 cm, pouvant contenir des zones de nécrose ou d'hémorragie. Histologiquement, les AH correspondent à une prolifération d'hépatocytes assemblés de manière trabéculaire et formant un nodule relativement mal délimité et non encapsulé se développant le plus souvent sur un foie sain ou parfois sur une maladie hépatique chronique sous-jacente, comme la stéatohépatite non alcoolique. Dans de rares cas, les AH peuvent être difficiles à distinguer du carcinome hépatocellulaire (CHC) très bien différencié.²

Facteurs favorisants

Les AH touchent le plus souvent les femmes entre 20 et 50 ans avec un ratio femmes-hommes de 10:1. L'incidence des

AH est augmentée de 30 à 40 fois chez les utilisatrices de contraceptifs oraux au long cours.¹ La corrélation entre les œstrogènes et le développement d'AH est dose-dépendante et la régression des lésions d'AH après cessation d'un traitement d'œstrogènes n'est pas rare. Les androgènes à utilisation médicale comme le danazol semblent également avoir un rôle et l'incidence des AH augmente chez les hommes, en lien avec l'utilisation de substances anabolisantes dans cette population.^{1,3} L'obésité est également associée à une plus grande prévalence des AH, de même que certaines maladies vasculaires du foie et de rares syndromes génétiques, tels que le diabète de type MODY3 ou les glyco-génoses.¹⁻⁵

Présentation initiale

La majorité des AH est asymptomatique et les lésions sont le plus souvent découvertes de façon fortuite à l'imagerie. Chez les patients symptomatiques, la plainte principale consiste en des douleurs abdominales. Les tests hépatiques peuvent être perturbés.^{3,4}

Complications

Les AH peuvent se compliquer d'hémorragie et de transformation maligne.¹ La plupart des cas d'hémorragie concernent les lésions de ≥ 5 cm et peuvent représenter une urgence médicale.⁶ Les AH développés chez les femmes sont le plus souvent bénins alors que l'incidence de transformation maligne est significativement plus élevée chez les hommes. La malignité a aussi été associée à certains contextes cliniques comme les maladies vasculaires⁷ et à une taille supérieure à 5 cm.⁸⁻¹⁰

CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

Il existe une classification moléculaire des AH associée à l'existence de caractéristiques morphologiques spécifiques et corrélée au risque de complications (**tableau 1**). Cette classification permet notamment l'identification des AH étant plus à risque de transformation maligne. Notons une large prédominance féminine dans tous les sous-types.^{2,11-13}

AH avec inactivation du gène *HNF1A* (HHCA)

Un tiers des AH appartiennent à ce sous-groupe, défini par l'inactivation du gène *hepatocyte nuclear factor 1 α* (*HNF1A*) qui code pour un facteur de transcription impliqué dans la différenciation hépatocyttaire et le contrôle du métabolisme du glucose et des lipides.^{5,13} Les mutations du gène *HNF1A* sont le plus souvent somatiques, même si l'on retrouve parfois des

^aService de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cInstitut universitaire de pathologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
elodie.romailier@chuv.ch | sabine.schmidt@chuv.ch
darius.moradpour@chuv.ch | christine.sempoux@chuv.ch

TABLEAU 1 Classification des adénomes hépatocellulaires

↑ : augmenté(e); ASS1 : argininosuccinate synthase 1; βHCA : β-catenin activated hepatocellular adenoma (AH avec activation de la voie de la β-caténine); CRP : C-reactive protein (protéine C réactive); *CTNNB1* : gène codant pour la β-caténine; GS : glutamine synthétase; HHCA : HNF-1α-inactivated hepatocellular adenoma (AH avec inactivation du gène *HNF1A*); HNF-1α : hepatocyte nuclear factor 1α; IHCA : inflammatory hepatocellular adenoma (AH inflammatoire); LFABP : liver fatty acid-binding protein; MODY3 : maturity onset diabetes of the young type 3; SAA : serum amyloid A; shHCA : sonic hedgehog hepatocellular adenoma (AH sonic hedgehog); UHCA : unclassified hepatocellular adenoma (AH non classé).

^a Une partie des IHCA présente une activation de la voie de la β-caténine (βIHCA); ^b Les mutations de l'exon 3 résultent en une forte activation de la voie de la β-caténine et un risque élevé de transformation maligne.

Classification	HHCA	IHCA ^a	βHCA ^b	shHCA	UHCA
Définition moléculaire	Inactivation HNF-1α (mutations <i>HNF1A</i>)	Activation de la voie JAK-STAT (mutations <i>IL6ST</i> , <i>STAT3</i> , <i>FRK</i> , <i>GNAS</i> , <i>JAK1</i>)	Activation de la voie β-caténine (mutations <i>CTNNB1</i>)	Activation de la voie <i>sonic hedgehog</i> (fusion <i>INBHE-GLI1</i>)	
Fréquence relative	30-35%	35-40%	10-15%	5%	5%
Immunohistochimie	LFABP absent	SAA↑, CRP↑	GS↑ β-caténine (nucl)↑	ASS1↑	
Histologie	Stéatose	Dilatation sinusoidale, inflammation	Atypies cellulaires, formations pseudo-glandulaires (exon 3)	Zones d'hémorragie	
Facteurs de risque	Mutation <i>HNF1A</i> germinale (<i>MODY3</i>)	Obésité, alcool, glycogénoses	Anabolisants, maladie vasculaire du foie	Obésité	
Contexte clinique	<ul style="list-style-type: none"> Femmes Tumeur(s) unique, multiples ou adénomatose 	<ul style="list-style-type: none"> Femmes Syndrome inflammatoire Tumeur(s) unique, multiples ou adénomatose 	<ul style="list-style-type: none"> Hommes Contextes cliniques particuliers Transformation maligne Tumeur unique 	<ul style="list-style-type: none"> Femmes Saignement 	
Risque de transformation maligne	Faible	Faible si pas de mutation additionnelle <i>CTNNB1</i> exon 3	<ul style="list-style-type: none"> Élevé si mutation <i>CTNNB1</i> exon 3 Faible si mutation <i>CTNNB1</i> exons 7 et 8 	Inconnu	
Utilité de l'IRM pour le diagnostic différentiel	Élevée	Élevée	Limitée	Inconnue	

mutations germinales notamment chez les patients avec un diabète de type MODY3.^{1,13}

Morphologiquement, les AH inactivés pour ce gène sont caractérisés par une stéatose macrovacuolaire prédominante, l'absence d'anomalies cytologiques et d'infiltrat inflammatoire (figure 1A).^{1,4,11}

Ces AH présentent une absence d'expression de gènes contrôlés par *HNF1A*, comme *FABP1* qui code pour la protéine de liaison aux acides gras du foie (liver fatty acid-binding protein (LFABP)), impliquée dans le transport des acides gras dans le cytoplasme, menant à l'accumulation de lipides et à la formation de stéatose dans les hépatocytes tumoraux.⁵ L'absence de cette protéine est donc caractéristique de ce sous-type d'AH en contraste avec la forte expression de cette protéine dans les hépatocytes non tumoraux (figure 1B).^{1,12,13}

AH inflammatoires (IHCA)

Ils correspondent à environ 35 à 40% des AH et sont le plus souvent observés chez les patients obèses et avec un syndrome métabolique, ainsi que chez les patients avec consommation éthylique à risque.^{10,12} Un groupe hétérogène de mutations aboutit à leur formation, comme les mutations de *gp130* (*IL6ST*), *FRK*, *STAT3*, *GNAS* et *JAK1*, qui résultent toutes en l'activation de la voie de signalisation JAK-STAT entraînant une surexpression de protéines inflammatoires dans ces adénomes.^{1,10,13}

Morphologiquement, ils se caractérisent par la présence de pseudo-espaces portes avec infiltrats inflammatoires ainsi

que des plages de dilatations sinusoidales^{4,5} (figure 1C) qui expliquent leur risque hémorragique plus important que celui du groupe précédent. En immunohistochimie, les hépatocytes tumoraux expriment l'amyloïde sérique A (serum amyloid A (SAA)) et la protéine C réactive (C-reactive protein (CRP)), deux protéines de la phase aiguë de l'inflammation induites par l'activation de la voie JAK-STAT (figure 1D).^{1,5,12,13}

Un syndrome inflammatoire biologique, de la fièvre ou une anémie sont parfois retrouvés chez les patients, et les marqueurs inflammatoires sériques peuvent baisser après la résection de ce type d'AH.^{1,4,5}

AH avec activation de la voie de la β-caténine (βHCA)

Cette catégorie d'AH est prédominante chez les hommes et représente 10 à 15% de l'ensemble des AH. Ils sont caractérisés par des mutations du gène *CTNNB1* codant pour la β-caténine qui peuvent se situer dans l'exon 3 ou dans les exon 7 et 8.¹⁴ Les AH avec mutation de l'exon 3 de *CTNNB1* ont un risque augmenté de transformation maligne en CHC.^{14,15} Morphologiquement, ces AH présentent souvent plus d'atypies cytonucléaires que les autres AH, avec parfois des formations pseudo-glandulaires (figure 1E).

Dans ce sous-type d'AH, on observe une surexpression du gène *GLUL* codant pour la glutamine synthétase (GS).¹³ Cela entraîne une surexpression le plus souvent diffuse de la GS dans les hépatocytes lésionnels (figure 1F) qui montrent aussi, mais de façon beaucoup plus focale, une translocation nucléaire de la β-caténine.¹² La détection immunohistochimique de la GS est donc un marqueur beaucoup plus sensible

que celle de la β -caténine. En cas de mutations dans les exons 7 et 8, l'expression de la GS est aussi anormale mais de façon moins évidente, et le risque de CHC est très faible.¹⁴

AH mixtes inflammatoires/avec activation de la voie de la β -caténine (β IHCA)

Certains AH inflammatoires peuvent présenter une mutation additionnelle du gène *CTNNB1*,¹⁶ qui doit donc être systématiquement recherchée en commençant par l'analyse immunohistochimique de la GS. Là encore, afin d'établir le risque de transformation maligne, il faut définir si la mutation se trouve dans l'exon 3 (haut risque) ou dans les exons 7 et 8 (bas risque).

AH *sonic hedgehog* (shHCA)

Un nouveau sous-groupe d'AH a récemment été mis en évidence, survenant exclusivement chez des femmes, associé à l'obésité et à un risque plus élevé de saignement, tant sur le plan histologique que clinique.¹⁰ L'anomalie moléculaire sous-

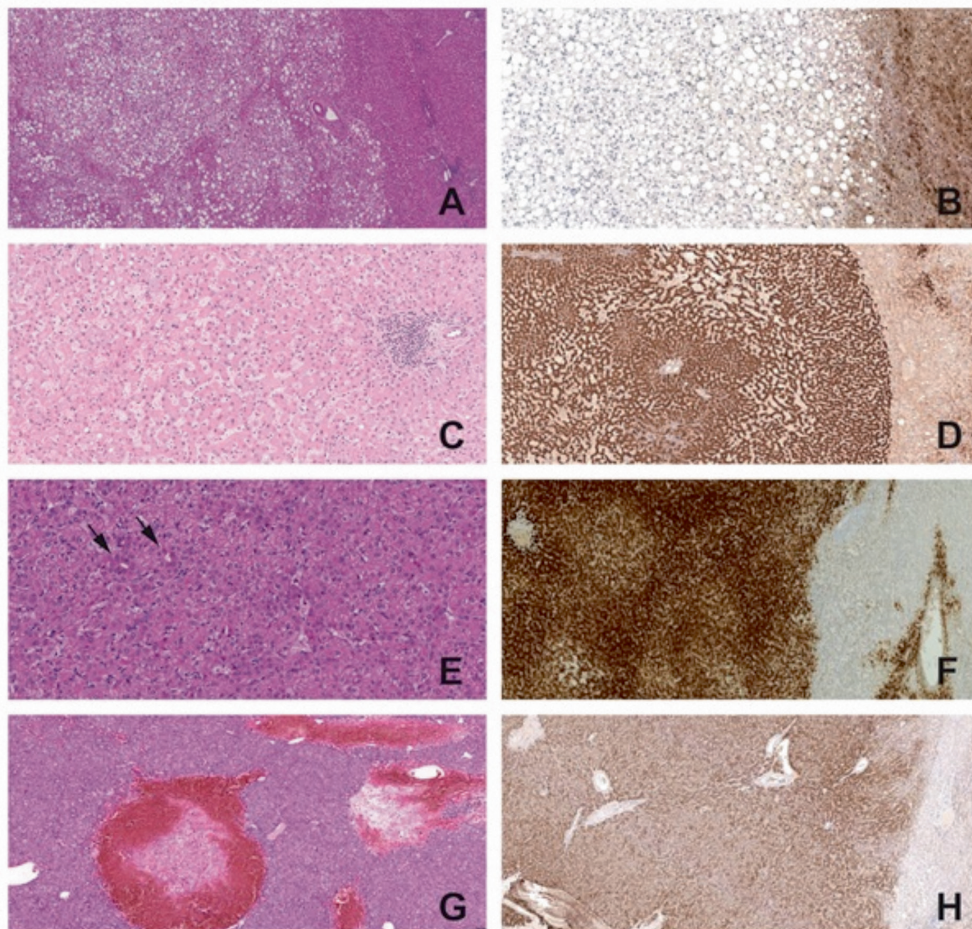
jacente est la fusion de la sous-unité inhibine β E (*INHBE*), un gène hautement exprimé dans le foie, et de *GLI1* family zinc finger (*GLI1*), le facteur de transcription clé de la voie de signalisation *sonic hedgehog*, menant à son activation incontrôlée. À l'exception des aspects hémorragiques, l'histologie de ces AH est assez peu spécifique et ils ont longtemps été considérés comme des AH inclassés avant la découverte des anomalies sous-jacentes (figure 1G). Dans ce sous-groupe, la surexpression de 6 gènes a été mise en évidence (*PTGDS*, *HHIP*, *FRCLA*, *PTCH1*, *GPR97* et *TNNC1*) ainsi qu'une surexpression, comparée au foie non tumoral adjacent, de l'argininosuccinate synthase 1 (*ASS1*) en immunohistochimie¹⁷ (figure 1H).

AH non classés (UHCA)

Moins de 5% des AH restent inclassés à l'heure actuelle. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé sur le fait que ces AH ne possèdent aucune des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques ou moléculaires spécifiques précédemment décrites.¹³

FIG 1 Aspects histologiques et immunohistochimiques des adénomes hépatocellulaires

A: adénome inactivé pour *HNFTA* avec stéatose macrovacuolaire; B: absence complète d'expression de LFABP, en contraste avec le foie non tumoral à droite; C: adénome inflammatoire avec dilatations vasculaires et foyers d'inflammation; D: montrant une forte expression de la CRP, en contraste avec le foie non tumoral à droite; E: adénome avec activation de la voie de la β -caténine présentant quelques atypies cytonucléaires et pseudo-glandes (flèches); F: avec une expression forte et diffuse de la GS en contraste avec son expression uniquement périveineuse centrolobulaire normale dans le foie non tumoral à droite; G: adénome de sous-type *sonic hedgehog* caractérisé par de nombreux foyers hémorragiques; H: avec une expression plus intense de argininosuccinate synthase 1 que dans le foie non tumoral à droite.



IMAGERIE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix, idéalement effectuée à l'aide du produit de contraste hépatospcifique gadolinium-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Healthcare, Berlin, Allemagne). Grâce à la captation hépatique intracellulaire et canalaire, qui est observée 20 minutes après l'injection intraveineuse et qui est aussi appelée «phase hépatobiliaire», Primovist est l'agent de contraste de choix pour différencier les lésions d'origine hépatocytaire des non hépatocytaires. De plus, il s'est révélé utile pour différencier les sous-types d'adénomes malgré un chevauchement persistant de la sémiologie.^{18,19}

Les AH inactivés pour HNF-1 α sont caractérisés par la présence d'une stéatose marquée et un faible hypersignal, voire isosignal, par rapport au foie adjacent visible sur les séquences pondérées en T2 (figure 2A-E). Le rehaussement après l'injection intraveineuse de gadolinium est minime, ce qui témoigne de leur faible vascularisation.²⁰ En phase hépatobiliaire, ils sont hypointenses par rapport au parenchyme hépatique adjacent, puisque aucune rétention intracellulaire du Primovist n'est observée à 20 minutes.^{18,19}

Les AH inflammatoires sont très hyperintenses en T2 et peuvent également contenir de la graisse, comme les précé-

dents (figure 2F-H). Étant aussi hypervasculaires que les hyperplasies nodulaires focales, ils sont intensément rehaussés en phase artérielle après l'injection intraveineuse de gadolinium.²⁰ En phase hépatobiliaire, la plupart des AH inflammatoires sont hypointenses.^{18,19}

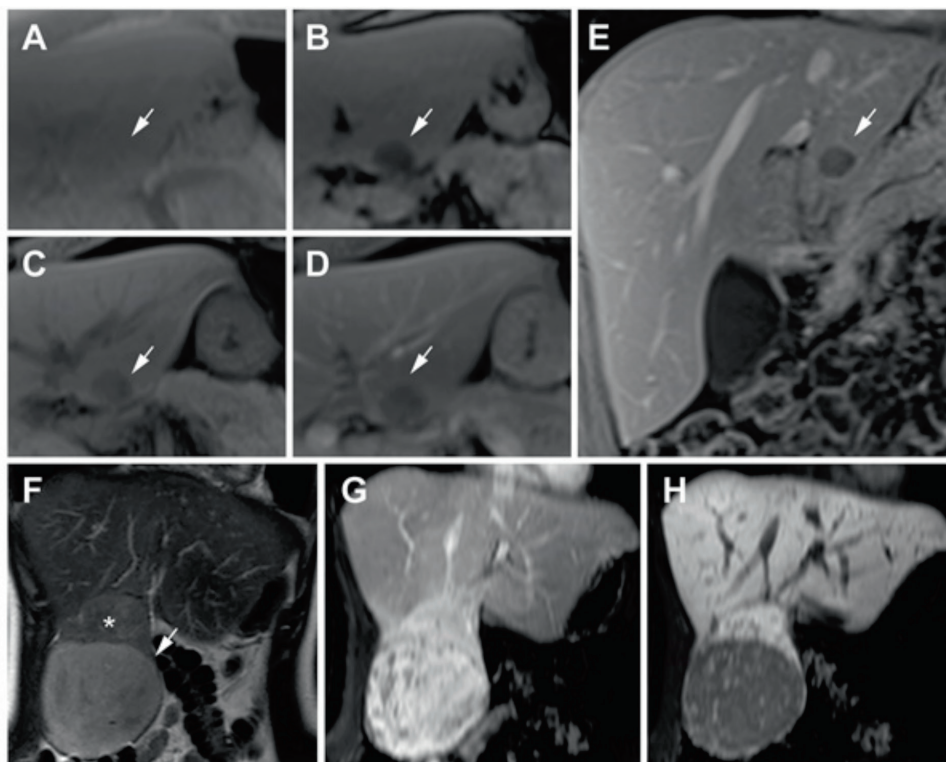
Les autres sous-types d'adénomes sont moins caractéristiques à l'imagerie et ne peuvent être diagnostiqués avec certitude. En général, les AH avec mutation de CTNNB1 ne contiennent pas de graisse, sont discrètement hyperintenses sur les séquences pondérées en T2 et démontrent une prise de contraste intense en phase artérielle après l'injection intraveineuse de gadolinium. Néanmoins, contrairement aux AH inflammatoires, cet hypersignal peut être suivi d'un hypsignal, dit *wash-out*, en phase veineuse tardive.^{20,21} De plus, deux publications ont décrit une rétention du Primovist en phase hépatocellulaire, donc un hypersignal par rapport au parenchyme hépatique adjacent.^{18,19}

IMPLICATION CLINIQUE DE LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

La classification histologique et moléculaire permet tout d'abord de poser un diagnostic précis qui va déterminer la suite de la prise en charge, en particulier pour les AH développés

FIG 2 Aspects radiologiques des adénomes hépatocellulaires

A-E: adénome hépatocellulaire (AH) inactivé pour HNF-1 α . Cet AH est riche en graisse, comme en témoigne la chute du signal visible en comparant l'image axiale IRM en phase (A) avec celle en phase opposée (B). Il est hypointense en phase native (C) et ne démontre aucune prise de contraste significative en phase portale (D) après l'injection intraveineuse de produit de contraste non hépatospcifique. De même, sur l'image coronale acquise en phase injectée tardive, cet AH reste hypointense (E); F-G: AH inflammatoire (F, flèche) et hyperplasie nodulaire focale (HNF; F, étoile). L'image IRM coronale pondérée en T2 (F) démontre un hypersignal plus intense de l'adénome que celui de l'HNF. Sur l'image coronale acquise en phase artérielle (G), les deux lésions s'imprègnent intensément du Primovist, mais l'adénome est plus hétérogène. En phase hépatobiliaire réalisée à 20 minutes après l'injection du produit de contraste hépatospcifique (H), l'adénome ne démontre aucune rétention intracellulaire de Primovist, alors que l'HNF reste même plus rehaussé que le parenchyme hépatique adjacent.



hors contexte classique, rendant le diagnostic radiologique plus difficile, comme en présence d'une maladie vasculaire du foie sous-jacente.¹³

L'identification des AH avec activation de la voie de la β -caténine et des AH mixtes, inflammatoires avec activation de la voie de la β -caténine, connus pour être à plus haut risque de transformation maligne, principalement en cas de mutation dans l'exon 3, est primordiale car elle est indicative de la nécessité d'une résection/ablation.¹³

La complication hémorragique est également liée au sous-groupe moléculaire, plus fréquemment observée dans les AH *sonic hedgehog*, même en cas de taille inférieure à 5 cm. Elle a aussi été rapportée plus fréquemment dans les AH inflammatoires et avec mutation dans les exons 7 et 8 du gène *CTNNB1*,¹⁰ mais reste à démontrer formellement.

Les AH avec inactivation du gène *HNF1A* sont habituellement considérés comme ceux avec le moins de risques de complications.

PRISE EN CHARGE

Les cas d'AH doivent systématiquement être discutés en colloque multidisciplinaire, comprenant un gastroentérologue et hépatologue, un chirurgien hépatobiliaire, des radiologues diagnostiques et interventionnels ainsi qu'un pathologiste spécialisé du foie (figure 3). La décision de prise en charge est notamment basée sur le sexe, la taille et l'évolution de la lésion ainsi que sur son diagnostic histomoléculaire précis. Dans certains contextes cliniques, l'expertise d'un généticien peut être requise. La chirurgie doit être pratiquée dans un centre hautement spécialisé.

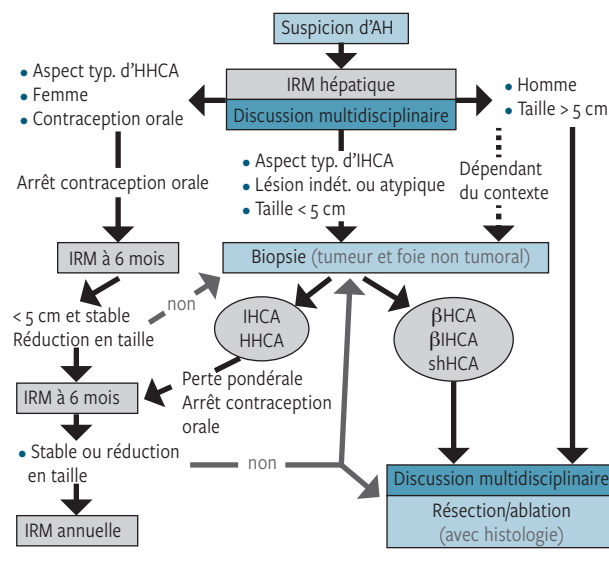
Selon les recommandations internationales, tous les AH diagnostiqués chez l'homme doivent être réséqués ou ablatés, et ce, indépendamment de la taille de la lésion, au vu du risque élevé de transformation maligne.^{1,4} Il en est de même pour les AH avec activation de la voie de la β -caténine (exon 3) et pour tous les AH qui augmentent de taille.¹

Chez les femmes, un changement d'habitudes, incluant l'arrêt des contraceptifs oraux et la perte de poids en cas d'obésité, est recommandé.^{1,15} Un contrôle par IRM doit être effectué à 6 mois et, en cas de persistance d'un AH de ≥ 5 cm ou d'une augmentation de taille de la lésion de $\geq 20\%$ malgré les mesures précédemment indiquées, une résection est recommandée en raison du risque hémorragique, indépendamment du sous-type moléculaire ou histologique.^{1,4} La poursuite de l'arrêt des contraceptifs oraux reste indiquée en post-opératoire, même après la résection complète de la lésion.⁴ Les AH de < 5 cm des sous-types inactivés pour le gène *HNF1A* ou inflammatoires peuvent être laissés en place. Ils devront toutefois être surveillés par imagerie tous les 6 mois. Les lésions stables après 12 mois peuvent être surveillées annuellement. L'ultrason étant moins coûteux, il est préféré pour les lésions bien visualisables avec cette modalité d'imagerie.¹

En cas d'hémorragie avec instabilité hémodynamique, il convient de transférer le patient dans un centre comprenant

FIG 3 Algorithme de prise en charge des adénomes hépatocellulaires

ASS1 : argininosuccinate synthase 1; β HCA : β -catenin activated hepatocellular adenoma (AH avec activation de la voie de la β -caténine); β IHCA : AH inflammatoire avec activation de la voie de la β -caténine; HHCA : HNF-1 α -inactivated hepatocellular adenoma (AH avec inactivation du gène *HNF1A*); IHCA : inflammatory hepatocellular adenoma (AH inflammatoire); shHCA : sonic hedgehog hepatocellular adenoma (AH sonic hedgehog).



un service de radiologie interventionnelle pouvant procéder à l'embolisation de la lésion. La tumeur résiduelle sera ensuite réséquée chirurgicalement.^{1,22}

CAS PARTICULIERS Adénomatoses

La présence de ≥ 10 lésions définit l'entité nosologique spécifique appelée «adénomatoses». Les lésions multiples sont plus fréquentes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux ou les patients avec syndrome métabolique. Elles sont plus rares chez les hommes.

Dans l'adénomatoses, on retrouve plus fréquemment des AH avec inactivation du gène *HNF1A* ou, moins fréquemment, des AH inflammatoires, mais différents sous-types peuvent être trouvés chez le même patient.^{23,24} Une association a aussi été rapportée avec l'hyperplasie nodulaire focale, notamment en cas de maladie vasculaire du foie sous-jacente.

Le risque de complications et de transformation maligne n'est pas différent chez les patients avec lésions multiples et uniques et reste guidé par la taille du plus grand nodule, qu'il est donc recommandé de biopsier. En cas de nodules d'aspect différent en imagerie, une biopsie peut aussi être indiquée dans celui le plus inquiétant à l'IRM. Une résection hépatique peut être considérée si tous les nodules se situent dans le même lobe hépatique. Si tel n'est pas le cas, la résection du nodule le plus volumineux est l'option conseillée.¹ L'indication à la transplantation hépatique est exceptionnelle. Les patientes atteintes d'adénomatoses doivent être suivies annuellement par IRM hépatique.²⁴

Femmes enceintes

Les femmes enceintes requièrent une attention particulière en raison du risque de croissance et d'hémorragie de l'AH lié à l'imprégnation hormonale. Les données sur le comportement des AH durant la grossesse sont limitées. Une étude prospective a montré que 53% des lésions restent stables en taille, 22% régressent et 25% augmentent.²⁵ La connaissance du sous-type peut être intéressante puisque certains sont plus à risque d'hémorragie.

Il n'y a pas de rationnel de décourager une grossesse chez les femmes ayant un AH de < 5 cm sans saignement intratumoral.^{4,25} Il est en revanche raisonnable d'envisager une résection/ablation pour les AH de grande taille avant la décision d'une grossesse. Il convient d'effectuer un suivi échographique régulier pour les AH en place, toutes les 6 à 12 semaines, afin de contrôler leur taille. En cas d'augmentation de volume de la lésion, une embolisation peut être envisagée bien que la chirurgie semble être une meilleure option avant 24 semaines d'aménorrhée, afin d'éviter d'exposer le fœtus aux rayons ionisants.¹

CONCLUSION

La classification moléculaire des AH a contribué à comprendre les voies oncogéniques impliquées dans la tumorigenèse hépatique. Alors que, jusqu'à présent, seule la taille de l'AH, définie comme ≥ 5 cm, était communément admise comme étant corrélée au risque d'hémorragies et de transformation maligne, nous savons maintenant que le sous-type moléculaire est prédictif de ces complications. Dans tous les cas, la prise en charge d'un AH doit être discutée en colloque multidisciplinaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient les collègues suivants pour la collaboration multidisciplinaire fructueuse dans la prise en charge des adénomes hépatocellulaires au CHUV: Drs Eleni Moschouri, Florent Artru et Montserrat Fraga pour la gastroentérologie et l'hépatologie; Drs Émilie Uldry et Emmanuel Melloul ainsi que les Prs Nermin Halkic et Nicolas Demartines pour la chirurgie viscérale; Drs Arnaud Hocquelet et Rafael Duran ainsi que les Prs Clarisse Dromain et Alban Denys pour la radiologie; Drs Bettina Bisig et Edoardo Missiaglia pour la pathologie moléculaire.

Les auteurs remercient également les Prs Paulette Bioulac-Sage et Charles Balabaud (INSERM, UMR 1053, Bordeaux, France) pour la relecture critique de cet article et le généreux partage de leur savoir.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge des adénomes hépatocellulaires (AH) doit être décidée en colloque multidisciplinaire
- Il convient de réséquer systématiquement tous les AH diagnostiqués chez l'homme, indépendamment de la taille de la lésion, ainsi que les adénomes avec mutation de la β -caténine au niveau de l'exon 3
- Chez les femmes, l'arrêt des contraceptifs oraux et la perte de poids en cas d'obésité sont recommandés dans un premier temps. En cas de persistance d'une lésion de ≥ 5 cm ou d'une augmentation de sa taille de $\geq 20\%$ après 6 mois, l'adénome doit être réséqué
- La poursuite de l'arrêt des contraceptifs oraux reste indiquée en postopératoire, même après la résection complète de la lésion
- Les AH inflammatoires peuvent acquérir secondairement une mutation activatrice de la voie de la β -caténine
- Le risque hémorragique est plus important dans certains sous-types tandis que la transformation maligne, décrite dans tous les sous-types, est plus fréquente en cas d'activation de la voie de la β -caténine

1 **European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65:386-98.

2 WHO Classification of Tumours. Digestive system tumours. 5e éd. 2019. p. 224-8.

3 *Bioulac-Sage P, Sempoux C, Frulio N, et al. Snapshot summary of diagnosis and management of hepatocellular adenoma subtypes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:12-9.

4 Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:737-49.

5 *Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;67:1074-83.

6 Dokmak S, Aussilhou B, Rasoaherimenjanahary F, et al. Hemorrhage of hepatocellular adenoma: a complication that can be treated by conservative management without surgery. *HPB* 2018;20:1198-205.

7 Sempoux C, Paradis V, Komuta M, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015;63:1173-80.

8 Stoot JHMB, Coelen RJS, Jong MCD, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* 2010;12:509-22.

9 Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: The Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-9.

10 *Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology* 2017;152:880-94.

11 Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JTV, et al. Genotype - phenotype correlation in hepatocellular adenoma: New classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.

12 Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-8.

13 Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pa-*

thol 2017;34:112-25.

14 Rebouissou S, Franconi A, Calderaro J, et al. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatology* 2016;64:2047-61.

15 Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698-705.

16 Saldarriaga J, Bisig B, Couchy G, et al. Focal β -catenin mutation identified on formalin-fixed and paraffin-embedded inflammatory hepatocellular adenomas. *Histopathology* 2017;71:989-93.

17 Henriot E, Hammoud AA, Dupuy JW, et al. Argininosuccinate synthase 1 (ASS1): A marker of unclassified hepatocellular adenoma and high bleeding risk. *Hepatology* 2017;66:2016-28.

18 Ba-Salamah A, Antunes C, Feier D, et al. Morphologic and molecular features of hepatocellular adenoma with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015;277:104-13.

19 Sciarra A, Schmidt S, Pellegrinelli A, et al. OATPB1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of

malignancy. *Liver Int* 2019;39:158-67.

20 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.

21 Vilgrain V, Paradis V, Van Wettere M, et al. Benign and malignant hepatocellular lesions in patients with vascular liver diseases. *Abdom Radiol* 2018;43:1968-77.

22 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.

23 Frulio N, Chiche L, Bioulac-Sage P, Balabaud C. Hepatocellular adenomatosis: What should the term stand for! *Clin Res Hepatol and Gastroenterol* 2014;38:132-6.

24 Barbier L, Nault J-C, Dujardin F, et al. Natural history of liver adenomatosis: A long-term observational study. *J Hepatol* 2019;71:1184-92.

25 Gaspersz MP, Klompenhouwer AJ, Broker MEE, et al. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: A prospective study. *J Hepatol* 2020;72:119-24.

* à lire

** à lire absolutement