

Tumeurs bénignes du foie. De quoi s'agit-il ?

Dr Valérie Paradis

Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon

CNRS UMR 8149 Paris V

Les lésions hépatiques bénignes regroupent les lésions hépatocytaires et non hépatocytaires (d'origine épithéliale [biliaire] et non épithéliale [hémangiome, angiomyolipome, ...]. Seules les lésions d'origine hépatocytaire seront développées.

Introduction

Les lésions hépatiques bénignes d'origine hépatocytaire regroupent deux entités principales : les adénomes hépatocellulaires et les hyperplasies nodulaires focales (HNF). La distinction entre ces deux lésions est primordiale, étant donné l'impact du diagnostic sur la conduite thérapeutique : abstention pour les HNF et résection chirurgicale pour les adénomes. A côté de ces formes classiques, les « HNF télangiectasiques » représentent un groupe de lésions intermédiaires, partageant des caractéristiques morphologiques avec les adénomes et les HNF. L'étude moléculaire de l'ensemble de ces lésions a incontestablement aidé à mieux comprendre leur pathogénie et va permettre d'établir une classification « éclairée », adaptée à leur comportement biologique. Ce texte fait le point sur les lésions hépatocytaires bénignes : Données morphologiques et moléculaires en 2004.

Les principales données épidémiologiques, cliniques des HNF typiques et des adénomes hépatocellulaires sont répertoriées dans le tableau 1.

Les Hyperplasies nodulaires focales

L'analyse morphologique des HNF « classiques » met en évidence une lésion bien limitée, non encapsulée, centrée par une cicatrice fibreuse, prolongée par des

bandes fibreuses isolant des nodules hépatocytaires (Fig. 1). Les bandes fibreuses abritent des structures vasculaires dystrophiques, une prolifération cholangiolaire parfois accompagnée par un infiltrat inflammatoire. Les nodules hépatocytaires sont faits de travées hépatocytaires régulières sans atypies cytonucléaires évidentes.

Dans ce groupe des HNF « classiques », on inclut les HNF dépourvues de cicatrice fibreuse centrale mais ayant des critères histologiques diagnostiques des HNF (présence de vaisseaux dystrophiques et surtout d'une prolifération cholangiolaire) (1).

Les études moléculaires (analyse de la clonalité, recherche de mutations...) ont clairement démontré la nature régénérative, réactionnelle de ces lésions sans anomalies génétiques significatives (2). Par contre, l'analyse quantitative d'un certain nombre de gènes impliqués dans la vasculogenèse (angiopoïétines 1 & 2, Ang) a mis en évidence une dérégulation de la balance Ang1/Ang2 au bénéfice de Ang1, concordant avec l'hypothèse d'une anomalie vasculaire primitive (3).

Les adénomes hépatocellulaires

L'analyse histologique des adénomes montre une lésion bien limitée (Fig.2), parfois encapsulée, correspondant à la prolifération d'hépatocytes réguliers en travées, parcourue par de nombreuses structures artérielles à paroi fine. Des remaniements hémorragiques, nécrotiques ou fibreux sont fréquemment observés.

A la différence des HNF, les adénomes sont des lésions monoclonales, correspondant à d'authentiques néoplasies. De plus, des anomalies moléculaires ont été décrites dans une proportion variable : activation de la voie de signalisation Wnt, et plus récemment des mutations du gène TCF1 (4, 5). Ces constatations suggèrent que les adénomes hépatocellulaires constitueraient un groupe lésionnel hétérogène, dont les caractères phénotypiques et surtout évolutifs restent à déterminer.

Les Hyperplasies nodulaires focales «télangiectasiques»

Les HNF télangiectasiques représentent une troisième entité, partageant des caractères morphologiques avec les HNF et les adénomes. Elles correspondent à des lésions hépatocytaires non encapsulées, sans cicatrice fibreuse centrale, comportant des remaniements vasculaires (dilatation sinusoïdale, péliose) parfois étendus, rarement hémorragiques (Fig.3) (6). Volontiers multiples, elles peuvent entrer dans le cadre du « syndrome des HNF multiples », syndrome associant des anomalies vasculaires d'autres organes et des tumeurs cérébrales (7).

Les données moléculaires (analyse de la clonalité, quantification des transcrits des angiopoïétines et étude du protéome) sont encore peu nombreuses (8). Elles ont toutefois montré que la majorité de ces lésions étaient monoclonales, supportant leur nature néoplasique, tout comme les adénomes hépatocellulaires. De plus, la quantification des transcrits Ang1 et Ang2 montre un rapport équilibré, superposable à celui observé dans les adénomes. Enfin, le profil protéique des HNF télangiectasiques est plus proche de celui des adénomes que des HNF classiques étudiés. L'ensemble de ces arguments, morphologiques et moléculaires, suggère que ces lésions devraient être considérées non pas comme des HNF mais comme une variante morphologique d'adénomes hépatocellulaires.

Lésions hépatocytaires bénignes multiples

HNF, adénomes hépatocellulaires et HNF « télangiectasiques » peuvent être associées dans un même foie. Toutefois, on distingue certains tableaux, tels que le syndrome des HNF multiples, l'adénomatose. Le diagnostic d'adénomatose est classiquement retenu lorsque plus d'une dizaine d'adénomes sont observés (9). En pratique, la découverte de lésions multiples (≥ 2 mais < 10), vraisemblablement grâce aux progrès de l'imagerie, est une situation de plus en plus souvent rencontrée. Il

apparaît dans ces cas que les lésions présentent un spectre morphologique variable, allant de l'adénome hépatocellulaire à l' « HNF télangiectasique ». L'intérêt dans ces lésions multiples doit se porter sur le parenchyme hépatique « non tumoral » à la recherche de microfoyers adénomateux ou de lésions précurseurs d'HNF (10).

Conclusions

Il est clairement apparu ces dernières années que les lésions hépatocytaires bénignes du foie correspondent à des entités cliniquement et surtout « moléculairement » différentes. Il va être maintenant possible, essentiellement grâce aux données moléculaires, de proposer une classification dans laquelle les différentes lésions atypiques seront intégrées.

| | Hyperplasies nodulaires focales | Adénomes hépatocellulaires |
|---|--|--|
| Incidence | 3 % de la population | 3-4 / 100000 |
| Sexe ratio (F/M) | 7/1 | 9/1 |
| Age moyen de découverte | 30-50 ans | 30-35 ans |
| Circonstances de découverte | Asymptomatique dans 80% des cas | Asymptomatique dans 20% des cas |
| Association avec les oestro-progestatifs | Non | Oui |
| Nombre | Unique dans 80 % des cas | Unique dans 80 % des cas |
| Evolution | Complications exceptionnelles (pas de dégénérescence) | Complications (rupture, dégénérescence maligne) |

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques des hyperplasies nodulaires focales et adénomes hépatocellulaires.

Références

- 1- 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* 1999;23:1441-1454.
- 2 – Paradis V., Laurent A., Flejou JF., Vidaud M., Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26 :891-895.
- 3- Paradis V, Bièche I, Dargère D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, Belghiti J, Vidaud M, Bedossa P. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 124:651-659; 2003.
- 4- Ttorbenson M, Lee JH, Choti M, Gage W, Abraham SC, Montgomery E, Boitnott J, Wu TT. Hepatic adenomas: analysis of sex steroid receptor status and the Wnt signalling pathway. *Mod Pathol* 2002; 15:189-196.
- 5- Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, Beaudoin JC, Franco D, Balabaud C, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nature genetics* 2002;32:312-315.
- 6- Attal P, Vilgrain V, Brancatelli G, Paradis V, Terris B, Belghiti J, Taouli B, Menu Y. Telangiectatic focal nodular hyperplasia : US, CT, and MR imaging findings with histopathologic correlation in 13 cases. *Radiology* 2003; 228:465-472.
- 7- Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989;2:456-462.
- 8- Paradis V, Benzekri A, Dargère D, Bièche I, Laurendeau I, Vilgrain V, Belghiti J, Vidaud M, Degott C, Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia” : a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004; 126:1323-1329

- 9- Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, Benhamou JP. Liver adenomatois. An entity distinct from liver adenoma. *Gastroenterology* 1985; 89:1132-1138.
- 10- Lepreux S, Laurent C, Blanc JF, Trillaud H, Le Bail B, Trouette H, Saric J, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. The identification of small nodules in liver adenomatosis. *J Hepatol* 2003; 39:77-85.

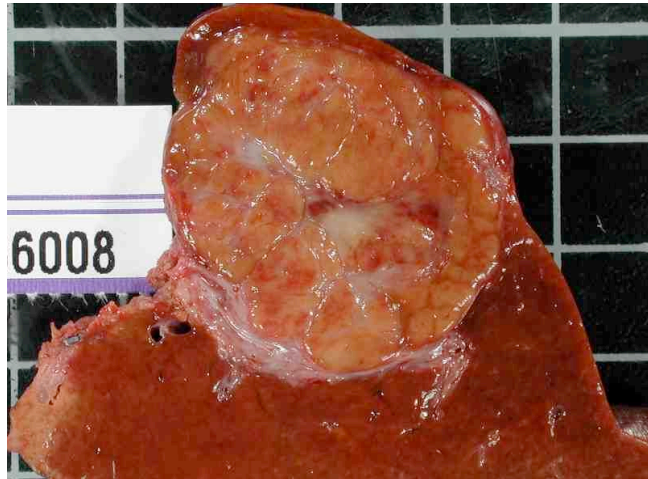


Figure 1 : HNF typique



Figure 2 : Adénome hépatocellulaire



Figure 3 : HNF téléangiectasique

