

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES LÉSIONS HÉPATIQUES ASSOCIÉES À DES TROUBLES DE LA VASCULARISATION DU FOIE :

NODULES DE RÉGÉNÉRATION, ADÉNOMES OU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

CARTON A (1), DELWAIDE J (1)

RÉSUMÉ : Ce travail décrit un cas d'adénome hépatocellulaire à β -caténine mutée découvert au cours du suivi par imagerie de nodules de régénération hyperplasiques dans le cadre d'une cirrhose sur un syndrome de Budd-Chiari. Ce cas souligne l'importance de l'utilisation des protocoles d'imagerie dans le suivi des patients atteints de troubles vasculaires hépatiques afin d'identifier les adénomes à un stade précoce et de les différencier des gros nodules régénératifs, et de dresser un profil immunohistochimique complet sur toutes les lésions hépatocellulaires biopsiées. En effet, depuis le début des années 2000, l'identification d'altérations génétiques associées à des marqueurs immunohistochimiques a permis une classification des adénomes hépatocellulaires en six sous-types moléculaires. Chaque sous-type présente des caractéristiques histologiques, cliniques, radiologiques et évolutives différentes, toutes importantes pour la prise en charge de la lésion. De plus, le risque de transformation maligne d'un adénome ne se limite pas au sous-type β -caténine mutée, à la taille des lésions et au sexe masculin. Les troubles vasculaires hépatiques semblent être également un autre facteur de risque majeur.

MOTS-CLÉS : Adénomes hépatocellulaires - β -caténine - Maladies vasculaires du foie - Marqueurs immunohistochimiques

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEPATIC LESIONS ASSOCIATED TO ALTERATIONS OF LIVER VASCULARIZATION : REGENERATIVE NODULES, ADENOMAS OR HEPATOCELLULAR CARCINOMA ?

SUMMARY : This work describes a case of hepatocellular adenoma with β -catenin mutated discovered during imaging follow-up of hyperplastic regeneration nodules in patient with cirrhosis due to a Budd-Chiari syndrome. This case highlights the importance of using imaging protocols in the follow-up of patients with hepatic vascular diseases to identify adenomas at an early stage and differentiate them from large regenerative nodules, as well as to provide a complete immunohistochemical profile of all biopsied hepatocellular lesions. Indeed, since the early 2000s, the identification of genetic alterations associated with immuno-histochemical markers has allowed the classification of hepatocellular adenomas into six molecular subtypes. Each subtype presents different histological, clinical, radiological and evolutionary characteristics, all important for the management of the lesion. Furthermore, the risk of malignant transformation of an adenoma is not limited to the subtype β -mutated catenin, lesion size and male sex, but hepatic vascular disorders also appear to be another major risk factor.

KEYWORDS : Hepatocellular adenomas - β -catenin - Hepatic vascular diseases - Immunohistochemical markers

INTRODUCTION

Dans les troubles vasculaires hépatiques (syndrome de Budd-Chiari, shunts porto-systémiques, télangiectasies hémorragiques héréditaires et sclérose hépato-portale), des nodules de régénération hépatocellulaires montrent des caractéristiques similaires avec celles des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires, à l'histologie, à l'imagerie et en matière de taille; ce qui pose un problème clinique (1).

L'introduction de l'utilisation de produits de contraste hépato-spécifiques en imagerie par résonance magnétique (IRM) permet une dif-

férenciation plus aisée des lésions nodulaires hépatiques (2-4).

L'identification d'altérations moléculaires dans les adénomes hépatocellulaires (AH) ainsi que la découverte des marqueurs immunohistochimiques associés à ces altérations ont permis une classification moléculaire qui ne cesse de s'affiner (5, 6). Ces marqueurs présentent également une aide à la différenciation entre les différentes lésions bénignes du foie.

Cependant, il n'existe pas encore de guidelines en lien avec cette classification dans la littérature.

Les deux complications principales des adénomes hépatocellulaires sont l'hémorragie sévère (15-20 %) et la transformation maligne du sous-type β -caténine mutée (< 5 %) (7).

Les études portant sur la classification des AH ont aidé à affiner la compréhension de la carcinogenèse hépatique. Ce qui a permis d'orienter la recherche de thérapies anticancéreuses ciblées dans la voie wnt/ β -caténine.

(1) Service de Gastro-entérologie, CHU Liège, Belgique.

Ce travail décrit un cas d'adénome hépatocellulaire à β -caténine, mutée chez un homme de 29 ans, découvert dans un contexte de cirrhose sur un syndrome de Budd-Chiari. Les caractéristiques moléculaires ont permis un plan de traitement approprié en raison du risque d'évolution maligne connu dans ce sous-type d'adénome hépatocellulaire. L'objectif de ce cas clinique est d'illustrer l'importance d'utiliser des protocoles d'imagerie et des marqueurs immunohistochimiques pour classer les lésions hépatiques dans les troubles vasculaires hépatiques. En effet, ces troubles semblent être un facteur de risque majeur de transformation maligne des adénomes hépatocellulaires.

PRÉSENTATION DU CAS

Monsieur K, âgé de 29 ans, est originaire d'Afrique Centrale et vit actuellement en Belgique. Il est suivi en gastro-entérologie depuis 2014 à la suite d'un diagnostic de cirrhose décompensée consécutive à un syndrome de Budd-Chiari chronique.

Néanmoins, malgré une cirrhose décompensée, le patient présentait des plaquettes à $212.000 /\text{mm}^3$ et un taux d'hémoglobine à $16,5 \text{ g/dl}$ avec un hémocrite à $50,5 \%$; ce qui évoquait l'hypothèse de la présence d'un des syndromes myéloprolifératifs connus pour être la cause principale du syndrome de Budd-Chiari primitif (50%) (8). En effet, la recherche de la mutation V617F du gène codant la tyrosine kinase JAK2 est revenue positive. Le diagnostic de maladie de Vaquez est alors évoqué et un traitement par saignée a été entrepris.

Dans le cadre de la prise en charge de ce syndrome de Budd-Chiari, le drainage veineux du foie a été rétabli par la pose d'un TIPS (anastomose porto-systémique intrahépatique transjugulaire). Ce traitement a été réalisé en raison de la présence d'une hypertrophie majeure du lobe caudé avec une compression importante de la veine cave inférieure, de varices œsophagiennes de grade 2 et d'une ascite. Un suivi par imagerie et un dosage biologique de l'alpha-fœtoprotéine ont été par la suite effectués.

Cependant, dès 2014, l'IRM hépatique réalisée dans le cadre de ce suivi a révélé de nombreuses formations nodulaires d'allure aspécifique. Ces nodules sont, jusqu'à preuve du contraire, des nodules de régénération que l'on peut observer dans ce contexte de Budd-Chiari chronique. Ce n'est seulement qu'en 2019 qu'une IRM a retenu plus particulièrement l'attention dans le segment VIII, avec

des nodules de 48 et 39 mm, sièges d'un wash-out en phase tardive. Le dosage biologique de l'alpha foetoprotéine restait négatif. Ces nodules ont alors été biopsiés : le profil immunohistologique montre une surexpression anormale de la glutamine synthétase, signifiant la présence d'un adénome à β -caténine mutée.

Une résection chirurgicale a été envisagée vu le risque néoplasique, mais la mauvaise localisation des deux lésions au niveau du segment VIII la rendait très compliquée. Après concertation avec les hépatologues et les chirurgiens abdominaux, une transplantation hépatique a alors été décidée.

DISCUSSION

CIRRHOSE ASSOCIÉE

Dans le syndrome de Budd-Chiari chronique, au cours des mois qui suivent l'obstruction, une fibrose peut prendre place jusqu'au développement d'une cirrhose de type « inversée » ou « veino-centrique », prédominant autour des veines centro-lobulaires, associée à une congestion des sinusoides hépatiques. La cirrhose se développerait en 9 mois en moyenne (9). Ce tableau diffère totalement de la cirrhose associée à une étiologie virale ou toxique (alcool) où celle-ci a plutôt tendance à se développer en 20 à 25 années et préférentiellement en péri-portal.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES LÉSIONS FOCALES

En 2014, le patient, sujet de ce travail, présentait de nombreux nodules hépatiques d'allure aspécifique souvent retrouvés dans le cadre des maladies vasculaires du foie. Le diagnostic différentiel entre nodules de régénération, adénome hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire (CHC) se pose.

1. NODULES DE RÉGÉNÉRATION

Dans le syndrome de Budd-Chiari, dès les stades débutants, on peut retrouver de larges nodules de régénération (10), essentiellement dans les zones non touchées par le processus ischémique, c'est-à-dire à proximité de la veine porte, tentant de maintenir une fonction hépatique normale (9). La prévalence de ces nodules de régénération hépatocellulaires est de 60% chez les patients atteints du syndrome de Budd-Chiari (2, 4).

On retrouve, parmi ceux-ci, une prolifération hépatocellulaire polyclonale considérée comme

une réponse hépatocellulaire hyperplasique relativement non spécifique consécutive à une malformation vasculaire. En effet, le déséquilibre au niveau de la microcirculation hépatique, qui résulte de l'obstruction des veines sus-hépatiques, entraîne une diminution du flux portal et une augmentation du flux artériel (2, 11).

2. CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

L'incidence cumulée à cinq ans du CHC dans le syndrome de Budd-Chiari est de 4 % (12). Des études ont mis en évidence l'association fréquente du syndrome de Budd-Chiari avec le développement d'un CHC à un plus jeune âge que dans ses autres étiologies (13). La relation entre les deux reste cependant mal comprise. On suspecte le pouvoir carcinogène des nodules de régénération (Figure 1).

D'après une autre étude publiée en 2004 (14), le CHC dans cette pathologie serait moins invasif, mieux différencié et associé à de meilleurs taux de survie que le CHC associé au virus de l'hépatite B.

3. ADÉNOMES

Contrairement aux nodules de régénération, les AH présentent une prolifération monoclonale d'hépatocytes bien différenciés. L'AH représente la plus rare des tumeurs bénignes du foie, avec une prévalence qui se situe entre 0,001 % et 0,004 %. (15)

On distingue six principaux sous-types d'AH avec des caractéristiques spécifiques (Tableau I) :

- Les adénomes avec mutation inactivatrice du gène HNF-1A ;
- Les adénomes inflammatoires;
- Les adénomes avec mutation activatrice au niveau de l'exon 3 de la voie β -caténine;
- Les adénomes avec mutation activatrice au niveau de l'exon 7-8 de la voie β -caténine;
- Les adénomes avec activation de la voie de signalisation Sonic Hedgehog;
- Les adénomes inclassés.

Ces différents sous-groupes d'AH sont associés à des facteurs de risque de transformation maligne et de complications différents. Dès lors, la classification est utile en clinique pour proposer des actions préventives spécifiques à chaque sous-groupe. (16).

Cependant, une récente étude a démontré que, dans le syndrome de Budd-Chiari, tous les sous-types d'AH ont un risque accru de transformation maligne(1). L'utilisation de protocoles d'imagerie ainsi qu'un profil immunohistochimique complet sur toutes les lésions hépatocellulaires biopsiées permettent, dans le suivi des patients atteints du syndrome de Budd-Chiari, d'identifier les AH et les CHC à un stade précoce et de les différencier des gros nodules régénératifs.

Figure 1. Hypothèse étiopathogénique du carcinome hépatocellulaire dans le syndrome de Budd-Chiari (13)

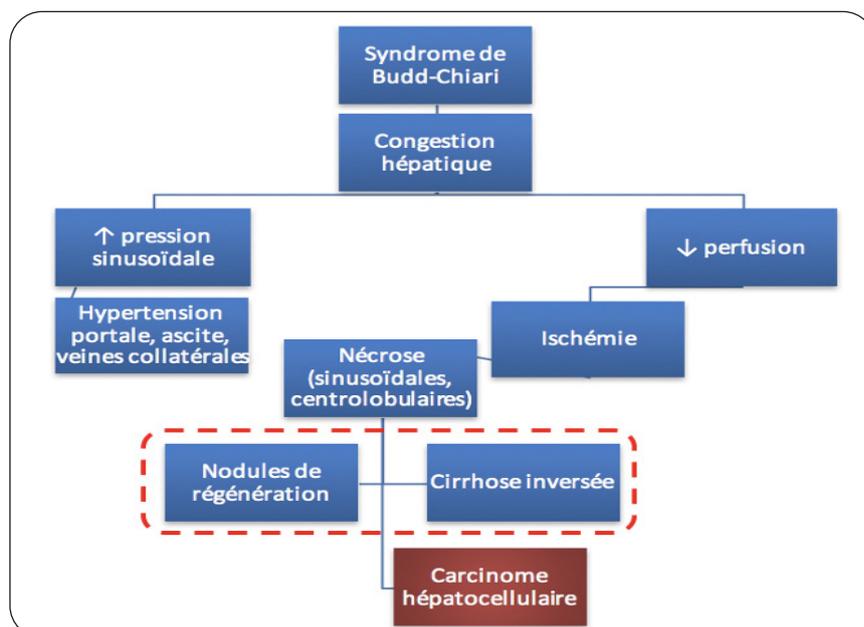


Tableau I. Tableau de la classification des différents adénomes hépatocellulaires et de leurs caractéristiques respectives. (16)

Classification des AH	Facteurs de risques	Histologie	Marqueurs immunohistochimiques	Imagerie (IRM)	Risque et présentation clinique
HNF-1A mutés (30-35%)	Femmes Diabète MODY 3 Adénomatose familiale Œstrogènes ++	Stéatose +- marquée Absence d'atypie Cytonucléaire Hémorragie	Perte d'expression de la LFABP	Opposition de phase → chute de signal diffuse et homogène sur les séquences pondérées en T1 (T1 chemical shift)	Adénomatose familiale
Inflammatoires (30-35%)	Obésité Alcool Œstrogènes ++	Infiltrats inflammatoires Dilatation sinusoidale Vaisseaux artériels dystrophiques	Surexpression de SAA/CRP (diffus)	En T2 : signal hyper-intense (diffus ou en anneau (signe de l'atoll)) Rehaussement persistant au temps tardif en utilisant les agents de contraste extracellulaires	Transformation maligne en CHC si mutation β-caténine associée Syndrome inflammatoire Paraneoplasique
β-caténine mutés exon 3 (7%)	Hommes Androgène Maladie vasculaire hépatique	Atypies cyto-nucléaires Et agencement pseudo-glandulaire inconstants Cholestase Taille > 5cm	Surexpression de la GS (faible et en patch) Expression nucléaire de la β-caténine	Aucune caractéristique spécifique. Souvent hétérogènes en T1 et T2 Aucune chute de signal en T1 en opposition de phase	Transformation maligne en CHC
β-caténine mutés exon 7-8 (3%)	Œstrogènes +-	Atypies cyto-nucléaires et agencement pseudo-glandulaires inconstants Cholestase Hémorragie	Surexpression de la GS Expression nucléaire de la β-caténine	/	Faible risque de transformation maligne
Sonic Hedgehog (4%)	Obésité Œstrogènes ++++	Hémorragie Stéatose faible	PGDS positif	/	Hémorragie symptomatique
Non classés (7%)	Œstrogènes ++	/	Pas de marqueur spécifique identifié	/	/

CHC : carcinome hépatocellulaire. CRP : protéine C-réactive. GS : glutamine synthétase. HNF1A : hepatocyte nuclear factor 1A. LFABP : liver fatty acid binding protein. PGDS : prostaglandin D synthase. SAA : protéine sérum amyloïde A.

IMAGERIE

Dans le suivi classique d'une cirrhose, la découverte d'un nodule hypervascularisé avec un wash-out en phase tardive représente un critère majeur en imagerie pour le diagnostic de CHC. En effet, dans le cas rapporté, cette caractéristique a alerté les radiologues sur la potentielle malignité de ces nodules. Cependant, parmi les caractéristiques des nodules régénératifs bénins, on retrouve, dans près d'un tiers des cas, un wash-out présent dans le syndrome de Budd-Chiari, imitant donc les CHC (17). En outre, en raison de la faible spécificité

du wash-out pour le diagnostic différentiel entre nodules de régénération et le CHC, d'autres caractéristiques d'IRM devraient être analysées afin d'améliorer la spécificité.

Dès lors, l'IRM avec utilisation de produits de contraste hépato-spécifiques est essentielle dans la distinction entre des nodules de régénération, des CHC et des AH. Étant donné que les nodules de régénération sont composés d'hépatocytes presque normaux, ils sont iso-intenses ou légèrement hyper-intenses par rapport au parenchyme environnant en IRM après administration d'agents de contraste hépatobiliaires. Au contraire, les AH et les CHC sont, quant à

eux, hypo-intenses (4). Cependant, ces produits de contraste ne permettent pas de différencier les sous-types moléculaires d'AH entre eux (3). Pour ce qui est des caractéristiques en IRM des AH, celles-ci sont en partie liées aux sous-types moléculaires, du moins pour les deux sous-types les plus fréquents : les adénomes HNF-1A et les adénomes inflammatoires. (18)

L'identification d'un adénome HNF-1A ou d'un adénome inflammatoire peut être réalisée sur base de l'IRM avec une spécificité > 90 %. (Tableau II) Cependant, il est bon de savoir que 10 % des AH inflammatoires présentent également une mutation du gène de la β -caténine, synonyme de risque de dégénérescence maligne (6). Donc, si la lésion présente des caractéristiques typiques en IRM des adénomes HNF-1A, une biopsie n'est pas requise. Dans les autres cas, cette dernière est recommandée (5).

MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES : RÔLE-CLÉ DE LA GLUTAMINE SYNTHASE

Les marqueurs immunohistochimiques découverts grâce à l'identification des altérations moléculaires ont permis une classification moléculaire des AH qui ne cesse de s'affiner. Ces marqueurs présentent également une aide à la différenciation entre les différentes lésions bénignes du foie et permettent d'éviter une résection inutile d'un nodule de régénération.

Parmi les marqueurs, la glutamine synthétase a une importance majeure pour identifier les AH à β -caténine mutée qui sont à haut risque de transformation maligne. En effet, les nodules de régénération rencontrés sur un foie cirrhotique ne présentent pas une surexpression focale de la glutamine synthétase avec une activation de la β -caténine (19). Cependant, dans le cadre du syndrome de Budd-Chiari, les nodules de régénération rencontrés semblent, quant à eux, présenter une surexpression « cartographique » typique de la glutamine synthétase, secondaire à une activation (sans mutation) de la β -caténine (20). Cette distinction suggère des origines physiopathologiques différentes entre les nodules présents dans une cirrhose « classique » et ceux présents dans le syndrome de Budd-Chiari. Nous pouvons donc conclure, sur base de la biopsie, que monsieur K présente un AH.

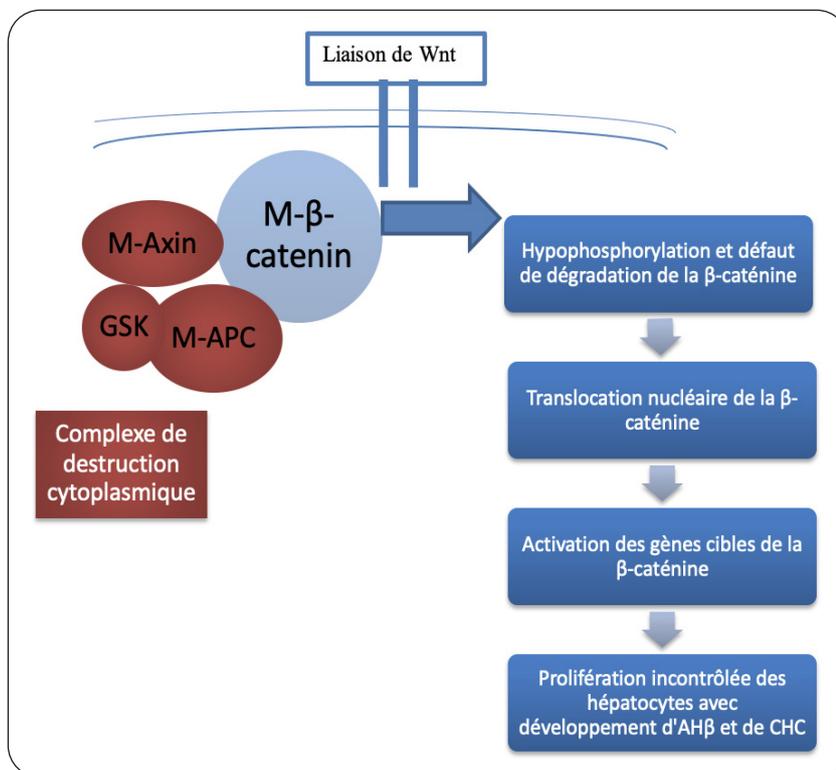
LES ADÉNOMES HÉPATOCELLULAIRES À β -CATENINE MUTÉE

La mutation activatrice de la protéine β -caténine est principalement localisée dans l'exon 3 du gène CTNN β 1. (21) Elle entraîne une absence de phosphorylation de cette protéine, responsable d'une translocation de cette dernière dans le noyau. On retrouve alors une surexpression forte et diffuse de gènes cibles de la β -caténine, comme celui codant pour la glutamine synthase (Figure 2) (5, 22).

Tableau II. Tableau comparatif des différentes caractéristiques des nodules hépatiques à l'IRM. (17)

Caractéristiques en IRM	Nodules de régénération hyperplasiques	CHC	Adénomes inflammatoires	Adénomes HNF-1A
T1	Hyperintense ou isointense	Hypointense	Isointense	Chute de signal diffuse et homogène sur les séquences pondérées en T1 (T1 chemical shift)
T2	Hypointense ou isointense	Hyperintense	Signal hyper-intense (diffus ou en anneau (signe de l'atoll))	Isointense
Phase artérielle	Hyperintense (homogène)	Hyperintense (hétérogène)	Hyperintense	/
Phase tardive	Hyperintense ou isointense	Hypointense	Rehaussement persistant au temps tardif en utilisant les agents de contraste extracellulaires.	Pas de rehaussement persistant
Phase hépatobiliaire	Hyperintense ou isointense	Hypointense	Hypointense	Hypointense
Restriction focale en diffusion (DWI)	Négative	Positive	/	/

Figure 2. En présence d'une mutation activatrice de CTNNB1 (gène de la β -caténine) ou inactivatrice d'AXIN1, la β -caténine n'est plus phosphorylée par le complexe inhibiteur APC/AXIN1/GSK et n'est plus dégradée. La β -caténine se transloque alors au niveau du noyau et agit comme un co-facteur de transcription. (22)



On remarque également une expression cytoplasmique et nucléaire anormale de la β -caténine (23). Celle-ci est présente sur un nombre restreint et hétérogène d'hépatocytes, pouvant donc ne pas être visible sur la coupe analysée. Dès lors, pour le diagnostic de ce sous-type d'AH, le marquage de la glutamine synthétase donne un bien meilleur résultat que celui de la β -caténine. (24)

Chez notre patient, les analyses en biologie moléculaire à la recherche d'une mutation de la β -caténine n'ont pas pu être réalisées compte tenu de la faible quantité de matériel prélevé. Cependant, une surexpression anormale de la glutamine synthétase est constatée. Les AH à β -caténine mutée (exon 3) ont un plus haut risque de transformation maligne.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge des AH est guidée par l'évaluation du risque des complications.

- Chez l'homme, les AH doivent relever d'une prise en charge chirurgicale, peu importe la taille ou le type, dans la mesure où le risque de transformation maligne est accru. (6,18)

- Chez la femme, en cas de suspicion d'AH à l'imagerie, il est suggéré de répéter, après changement de style de vie, une IRM avec injection de produits de contraste 6 mois plus tard afin d'évaluer la cinétique de croissance (11). Les AH dont la taille est supérieure à 5 cm ou dont la taille augmente de 20 % et plus, indépendamment du sous-type moléculaire, doivent être réséqués pour le risque hémorragique qu'ils présentent (6).

- La biopsie semble nécessaire quand le diagnostic d'imagerie est incertain entre un AH et les autres tumeurs hépatocellulaires (HNF, CHC, etc.) ou pour déterminer l'éventuelle appartenance au sous-type β -caténine mutée si l'imagerie n'est pas caractéristique des adénomes HNF-1A (5, 6).

- Une récente étude montre que les AH présents dans les maladies vasculaires du foie sont

exposés à un risque accru de transformation maligne par rapport aux AH rencontrés dans les autres cas et ce, indépendamment du sous-type (1).

Une résection serait donc indiquée sur base du sexe du patient (homme), de la taille de l'adénome (> 5 cm), du profil de progression ($\geq 20\%$), du sous-typage (AH avec la β -caténine mutée sur l'exon 3) ou de l'association à une maladie vasculaire du foie (1, 18).

PERSPECTIVES

Les études portant sur la classification moléculaire des AH et des CHC ont permis d'affiner la compréhension de la carcinogenèse hépatique, notamment via les mutations activatrices de la β -caténine et d'identifier de nouvelles signatures moléculaires. En plus du rôle physiologique joué par la β -caténine, elle est aussi un oncogène-clé de la carcinogenèse. En effet, dans les cancers (CHC, cancer colorectal, ...), la voie Wnt/ β -caténine est fortement activée, ce qui a conduit à la mise au point d'approches ciblant cette voie comme thérapie anticancéreuse (25-26). Environ 40-70 % des CHC montrent une accumulation nucléaire de la β -caténine en lien avec l'augmentation de l'activité de la voie Wnt/ β -caténine (27). La mutation du gène de la β -caténine est fréquemment observée dans les stades précoces du CHC (25).

Néanmoins, les approches conventionnelles ciblant le blocage de la voie Wnt/ β -caténine provoquent des effets secondaires, notamment sur le squelette, telle qu'une diminution de la masse osseuse via une augmentation de la résorption osseuse. Ce problème doit être résolu (26). En effet, cette voie est impliquée dans de nombreux processus physiologiques, notamment l'embryogenèse, la croissance et la régénération des tissus.

Des études récentes ont identifié plusieurs régulateurs de la voie Wnt/ β -caténine dont l'expression est spécifique aux cellules cancéreuses. Dans le cadre d'études sur le cancer colorectal, deux molécules, la bafilomycine (BAF) et la concanamycine (CON), ciblant ces mécanismes de régulation de la voie Wnt/ β -caténine spécifique aux cellules cancéreuses, ont montré un effet antiprolifératif dans les modèles animaux du cancer colorectal et dans les xénogreffes dérivées de patients humains, sans toxicité sur les cellules normales et les animaux (26, 28).

CONCLUSION

Les troubles vasculaires hépatiques sont souvent associés à de gros nodules régénératifs et plus rarement à des AH et des CHC. L'utilisation des produits de contraste hépatospécifiques en IRM et le profil immunohistochimique des lésions biopsiées constituent une aide précieuse dans le choix du type de prise en charge à mettre en place. La prochaine étape est la mise en place de guidelines liées à la classification des AH et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques en rapport avec la signature moléculaire. Actuellement, aucun médicament inhibant la voie de la Wnt/ β -caténine n'a montré son efficacité. Cependant, des résultats encourageants concernant l'utilisation de molécules ciblant cette voie, en cours d'étude, sont observés.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Mamone G, Carollo V, Di Piazza A, et al. Budd-Chiari syndrome and hepatic regenerative nodules: magnetic resonance findings with emphasis of hepatobiliary phase. *Eur J Radiol* 2019;**117**:15-25.
3. McInnes MD, Hibbert RM, Inacio JR, Schieda N. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging—a systematic review. *Radiology* 2015;**277**:413-23.
4. Vilgrain V, Lewin M, Vons C, et al. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. *Radiology* 1999;**210**:443-50.
5. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;**67**:1074-83.
6. 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.
7. Van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;**99**:911-6.
8. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;**49**:1729-64.
9. Shrestha S. Hepatic venous outflow obstruction: suggestion of a new classification. *J Ren Hepat Disord* 2017;**1**:41-51.
10. Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, venoportals cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 1998;**27**:488-96.
11. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, et al. Radiological and histopathological manifestations of hepatocellular nodular lesions concomitant with various congenital and acquired hepatic hemodynamic abnormalities. *Jpn J Radiol* 2009;**27**:53-68.
12. Moucari R, Rauto PE, Cazals-Hatem D, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut* 2008;**57**:828-35.

13. Okuda H, Yamagata H, Obata H, et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol* 1995;**22**:1-9.
14. Shin SH, Chung YH, Suh DD et al. Characteristic clinical features of hepatocellular carcinoma associated with Budd-Chiari syndrome: evidence of different carcinogenic process from hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroen Hepat* 2004;**16**:319-24.
15. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012;**16**:271-83
16. Védie AL, Sutter O, Ziol M, Nault JC. Molecular classification of hepatocellular adenomas: impact on clinical practice. *Hepatic Oncol* 2018;**5**:HEP04.
17. Van Wettere M, Purcell Y, Bruno O, et al. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2019;**70**:1123-32.
18. European Association for the Study of the Liver (EASL), Colombo M, Forner A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;**65**:386-98.
19. Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, et al. The β -catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008;**49**:61-71.
20. Kim H, Nahm JH, Park YN. Budd-Chiari syndrome with multiple large regenerative nodules. *Clin Mol Hepatol* 2015;**21**:89.
21. Thompson MD, Monga SP. WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007;**45**:1298-1305.
22. Bioulac-Sage P. Caractérisation pathomoléculaire des tumeurs bénignes du foie. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2015;**22**:728-37.
23. Bioulac-Sage P, Taouji S, Le Bail B, et al. Value and limits of routine histology alone or combined with glutamine synthetase immunostaining in the diagnosis of hepatocellular adenoma subtypes on surgical specimens. *Int J Hepatol* 2013;**2013**:1-8.
24. Cadoret A, Ovejero C, Terris B, et al. New targets of β -catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene* 2002;**21**:8293-301.
25. Khalaf AM, Fuentes D, Morshid AI, et al. Role of Wnt/ β -catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma* 2018;**5**:61-73.
26. Jung Y, Park J. Wnt signaling in cancer: therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex. *Exp Mol Med* 2020;**52**:183-91.
27. Wang W, Smits R, Hao H, He C. Wnt/ β -catenin signaling in liver cancers. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:926.
28. Jung YS, Jun S, Kim MJ, et al. TMEM9 promotes intestinal tumorigenesis through vacuolar-ATPase-activated Wnt/ β -catenin signalling. *Nat Cell Biol* 2018;**20**:1421-33.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Carton A, service de Gastro-entérologie CHU Liège, Belgique.
Email : acarton@student.uliege.be