

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 126

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Radiodiagnostic et imagerie médicale

par

Edouard GARDAN

né le 29 avril 1989 à Granville

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2017

**Intérêt du suivi rapproché par IRM et scanner des lésions
indéterminées sur foie de cirrhose d'origine alcoolique :
Impact diagnostique et thérapeutique**

Président : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Remerciements

Je remercie respectueusement,

Mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Eric Frampas, pour votre aide dans l'élaboration de ce travail et pour me permettre de poursuivre ma formation dans votre service. Merci de me faire également l'honneur de présider ce jury.

Mes remerciements vont également aux autres membres du jury, le Professeur Tamara Matysiak-Budnik, le Professeur Christophe Aube et le Docteur Isabelle Archambeaud qui me font l'honneur de juger ce travail.

Un grand merci à tous les radiologues du CHU de Nantes pour m'avoir accompagné tout au long de ma formation, travailler avec vous fut un réel plaisir.

Je remercie en particulier Axelle, Pierre-Paul et Thibaut de m'avoir transmis leur passion et leur expérience en ostéo-articulaire.

A mes anciens et actuels co-internes, Stéphanie, Cédric, Hélène, PYLF, Dean, Jérémy (x2), Cécile, Isabelle, Annaël, Pierre-Marie, Arnaud, Nicolas (x2), Romain, Aymeric, Bruce, Pauline, Sylvain, Diala, Rim, Roshanack, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A tous mes partenaires de baby (ils se reconnaîtront), merci pour toutes ces parties endiablées, mille excuses pour les raclées infligées.

A tous les manipulateurs et secrétaires, c'est un plaisir de travailler à vos côtés au quotidien (bonne route Antho!), un grand merci.

A tous mes amis de Granville (Marcos, Véro, Mat, Paulo, Martin, Thomas, Fel...),
merci.

A mes amis et partenaires de galère, Florian et Marie, un énorme merci pour toutes ces heures de boulot et nocturnes à la BU qui m'ont semblées moins longues grâce à vous. Merci aussi pour tout le reste, toutes ces barres de rires, tous ces bons moments, c'est la « nierd gnel tedr !!! ».

A Shred, merci pour ton amitié indéfectible, et retravaille ton swing, la saison golfique redémarre bientôt !

A ma famille, mes parents, mes frangins (et Momo), qui me soutiennent depuis le début, qui ont cru en moi, vous êtes mes piliers, encore mille mercis.

Et pour finir à Flavie, qui après m'avoir fait connaître mon premier lavement baryté, fait tous les jours de moi un homme heureux. Un immense merci pour ta patience et ta contribution à l'élaboration de ce travail. Je te suis grandement reconnaissant et sache que le meilleur reste à venir (avec Loonie ;-)).

Tableaux

- Tableau 1.** Caractéristiques des patients
- Tableau 2.** Caractéristiques des lésions aspécifiques à t=0
- Tableau 3.a.** Caractéristiques des lésions à M3
- Tableau 3.b.** Evolution des lésions à M3
- Tableau 4.a.** Caractéristiques des lésions en TDM au terme du suivi
- Tableau 4.b.** Evolution des lésions en TDM au terme du suivi par rapport à t=0
- Tableau 5.a.** Caractéristiques des lésions en IRM au terme du suivi
- Tableau 5.b.** Evolution des lésions en IRM au terme du suivi par rapport à t=0
- Tableau 6.** Impact diagnostique et thérapeutique à M3
- Tableau 7.** Caractéristiques ayant fait suspecter un CHC
- Tableau 8.** Suivi ultérieur
- Tableau 9.** Caractéristiques des CHC diagnostiqués
- Tableau 10.** Caractéristiques des lésions ayant évolué vers un CHC

Figures

- Figure 1.** Phases artérielles précoce et tardive
- Figure 2.** Prise de contraste artérielle sans lavage (WI+ WO-)
- Figure 3.** Prise de contraste portale sans lavage tardif (WI+ portal WO-)
- Figure 4.** Lavage portal et tardif sans prise de contraste artérielle (WI- WO+)
- Figure 5.** Lésion en hypersignal T1 et hyposignal T2
- Figure 6.** Prise de contraste artérielle avec lavage portal et tardif (WI+ WO+)
- Figure 7.** CHC hypovasculaire
- Figure 8.** Hypersignal T1 sans prise de contraste ni lavage (WI- WO-)
- Figure 9.** Patients à risques de CHC recommandés pour le dépistage - EASL -
- Figure 10.** Stratégie thérapeutique en fonction de la classification BCLC 2011
- Figure 11.** Délai entre découverte de la lésion aspécifique et diagnostic du CHC
- Figure 12.** Pseudo-lésion artérielle et CHC par IRM injectée à l'acide gadoxétique

Abréviations

AASLD: American Association for the Study of the Liver Diseases

AFP: Alpha-foeto-protéine

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC: Carcinome hépatocellulaire

CK: Cholangiocarcinome

EASL: European Association for the Study of the Liver

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HBV: Hepatitis B virus

HCV: Hepatitis C virus

IMC: Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NASH: Non Alcoholic Steato-Hepatitis

PS: Performance Status

TDM : Tomodensitométrie

TP: Temps de Prothrombine

WI: Wash-in

WO: Wash-out

Table des matières

I- INTRODUCTION	9
II- MATERIEL ET METHODES	12
1. Population étudiée	12
2. Caractéristiques des lésions aspécifiques.....	13
a. A l'inclusion (t=0).....	13
b. Lors de la surveillance rapprochée	13
c. Au terme du suivi.....	14
3. Impact de la surveillance rapprochée.....	14
a. Diagnostique	14
b. Thérapeutique	14
4. Caractéristiques des CHC diagnostiqués.....	15
5. Qualité des examens réalisés	15
III- RESULTATS	17
1. Caractéristiques de la population	17
2. Caractéristiques des lésions aspécifiques.....	19
a. A l'inclusion (t=0).....	19
b. Lors de la surveillance rapprochée	24
c. Au terme du suivi.....	29
3. Impact de la surveillance rapprochée.....	35
a. Diagnostique	35
b. Thérapeutique	36
4. Caractéristiques des CHC diagnostiqués lors du suivi ultérieur.....	38
5. Lésions aspécifiques évoluant vers un CHC	42
6. Qualité des examens réalisés	43
IV-DISCUSSION	44

1. Dépistage et diagnostic du CHC	44
a. Intérêt du dépistage.....	44
b. Modalités du dépistage.....	45
c. Politique de rappel	46
d. Diagnostic du CHC.....	46
2. Lésions hépatiques aspécifiques en TDM/IRM	48
a. Découverte des lésions aspécifiques.....	48
b. Surveillance et évolution des lésions	49
c. Surveillance rapprochée : impact diagnostique.....	50
d. Surveillance rapprochée : impact thérapeutique	51
e. Choix de la modalité : TDM ou IRM.....	53
f. Evolution à plus long terme des lésions.....	54
3. Lésions aspécifiques et CHC : quels moyens pour les différencier ?.....	56
a. Caractéristiques des lésions aspécifiques évoluant vers un CHC.....	56
b. Délai de la phase artérielle	59
c. Nouveaux agents de contrastes	60
4. Limites	62
V- CONCLUSION.....	63
VI- BIBLIOGRAPHIE	64

I- INTRODUCTION

La cirrhose est une affection hépatique chronique et fréquente dont la prévalence est estimée, en France, entre 2000 et 3300 cas par million d'habitants pour une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants. Le nombre de décès avoisine les 15000 par an, principalement dus aux complications de la cirrhose représentées par l'hémorragie digestive, les infections, l'insuffisance hépatique terminale et de plus en plus le carcinome hépato-cellulaire (CHC) (1). Ce dernier constitue la 5^{ème} cause de cancer dans le monde, son incidence étant en nette augmentation à l'échelle mondiale, de 3 à 5 % par an. La prévalence croissante de l'hépatite C, virus à potentiel oncogène propre, est en partie responsable de cette évolution (2). Un tiers des patients cirrhotiques développera un CHC au cours de leur vie. En France, la première cause de cirrhose reste l'éthylisme (50 à 70 %), loin devant les causes virales et dysmétaboliques pour ne citer que les principales.

Les recommandations concernant le dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques ont d'abord été définies par la conférence de consensus de Barcelone en 2000 (3). La surveillance proposée, au minimum échographique, doit être réalisée par un médecin spécialiste tous les 6 mois. Un intervalle plus court à 3 mois a déjà été proposé par des recommandations japonaises (4). Trinchet et al. ont quant à eux montré que la surveillance échographique à 3 mois versus 6 mois ne permettait pas d'améliorer la détection des petits CHC éligibles à un traitement curatif (5). Une surveillance à 6 mois semble donc être le choix préférable avec le meilleur rapport coût-efficacité. La place du scanner et de l'IRM dans la surveillance systématique n'est pas quant à elle consensuelle, praticien-dépendante, et surtout fonction de l'échogénicité du patient. Une surveillance rapprochée à 3-4 mois est préconisée en

cas de détection échographique de nodules infra-centimétriques, ainsi qu'après résection chirurgicale ou en cas de thérapies loco-régionales. Cette recommandation souffre cependant d'un faible niveau de preuve (évidence 3D ; recommandation 2B), aucune étude n'ayant validé ce délai de surveillance à 3 mois.

Le diagnostic de certitude du CHC histologique reste invasif et sujet à des complications inhérentes aux prélèvements. Le diagnostic non invasif par imagerie a été validé chez les patients cirrhotiques, reposant sur une prise de contraste artérielle avec lavage au temps portal et/ou tardif, en TDM et/ou IRM. L'avènement et l'accès facilité du scanner et de l'IRM dans la pratique médicale courante et notamment dans le cadre de ce dépistage soulèvent de nouvelles interrogations. Que faire des lésions hépatiques focales ne validant pas les critères non invasifs de carcinome hépato-cellulaire, que nous considérons aspécifiques en TDM/IRM ? Il est d'usage de rapprocher la surveillance à 3 mois, le but étant à la fois de ne pas sur-traiter une lésion n'ayant pas fait sa preuve, mais également de pouvoir traiter précocement et de manière curative ces potentiels CHC. Aucune étude encore une fois n'a cependant validé cette stratégie, notre constat à priori semblant être un faible impact de ces surveillances rapprochées.

L'objectif principal de notre étude était de juger l'impact diagnostique et thérapeutique de la surveillance rapprochée des lésions aspécifiques, détectées en TDM ou en IRM. La proportion de CHC et de traitements curatifs proposés à l'issue de ce suivi rapproché en était l'indicateur.

Parmi les objectifs secondaires, nous essaierons de déterminer les modalités du suivi, tant sur l'examen à réaliser que sur l'attitude à adopter après ce premier

contrôle. Nous étudierons également les lésions aspécifiques, pour identifier les critères sémiologiques les plus fréquemment rencontrés en cas d'évolution vers le CHC et cela dans quels délais. Enfin nous apprécierons l'impact de la qualité des examens réalisés sur la détection de ces lésions.

II- MATERIEL ET METHODES

1. Population étudiée

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique descriptive. La population était composée de patients cirrhotiques éthyliques suivis au CHU de Nantes de 2010 à 2016, présélectionnés à partir de la base de codage CIM.

L'inclusion des patients nécessitait la présence au cours du suivi, en TDM ou en IRM, de lésion(s) hépatique(s) aspécifique(s). Toute lésion dont la sémiologie ne correspondait ni à un CHC ni à une autre lésion clairement identifiable (kyste biliaire, angiome...), était considérée comme aspécifique, ou indéterminée. Ces dernières devaient avoir fait l'objet, au moins une fois, d'une surveillance rapprochée, de 2 mois à 4 mois et 20 jours, soit par TDM soit par IRM. Ces examens devaient comporter des séquences non injectées, puis injectées multiphasiques avec une phase artérielle, portale, puis tardive à 3 minutes. Les IRM devaient comporter en outre, des séquences en pondération T1, en pondération T2 et en diffusion.

Les patients cirrhotiques d'origine virale (HBV ou HCV) ainsi que les patients ayant déjà un antécédent de carcinome hépato-cellulaire ont été exclus.

Les caractéristiques des patients ont été recueillies, avec les données suivantes :

- cliniques : sexe, âge, IMC
- biologiques : albumine, bilirubine, TP, alpha-foeto-protéine, créatinine, plaquettes

- concernant la cirrhose : diagnostic histologique ou radiologique, étiologie, statut du sevrage éthylique, durée du suivi avant inclusion, modalité du dernier examen, score de Child-Pugh

2. Caractéristiques des lésions aspécifiques

a. A l'inclusion (t=0)

Les caractéristiques des lésions considérées comme aspécifiques lors de l'inclusion (t=0) ont été analysées : modalité d'imagerie, nombre, taille de la plus grande lésion et enfin caractéristiques sémiologiques.

En TDM et en IRM, l'analyse des caractéristiques sémiologiques portaient d'abord sur la cinétique vasculaire, notamment la prise de contraste artérielle (wash-in) et le lavage portal et/ou tardif (wash-out).

En TDM, nous avons relevé les lésions spontanément hypodenses d'allure non kystiques, et en IRM les anomalies de signal en pondération T1, T2 et diffusion.

b. Lors de la surveillance rapprochée

Les caractéristiques des lésions aspécifiques ont été réévaluées lors de la surveillance rapprochée. La modalité de suivi, TDM ou IRM, a été notifiée. Les lésions ont été analysées de la même façon, par leur nombre, la taille de leur plus grande lésion, leurs caractéristiques de signal et de cinétique de rehaussement, en les comparant à t=0.

c. Au terme du suivi

Le terme du suivi était défini de 2 façons. La première pour les patients ayant développé un carcinome-hépatocellulaire, lors du diagnostic avant traitement, et la seconde pour les patients indemnes de CHC, par le dernier examen en coupes réalisé. L'évolution des lésions au terme du suivi a été évaluée à la fois par TDM et à la fois par IRM. De la même façon que lors de la surveillance rapprochée, le nombre de lésions, la taille de la plus grande et leur aspect ont été notés et comparés aux examens réalisés à t=0.

3. Impact de la surveillance rapprochée

Nous avons repris les diagnostics radiologiques posés à l'issue de cette surveillance rapprochée. Nous avons ainsi différencié les lésions restant aspécifiques de celles permettant de suspecter une étiologie néoplasique ou non néoplasique.

a. Diagnostique

Il était représenté par la proportion de néoplasies détectées, CHC ou cholangiocarcinome. Pour les autres lésions, nous avons rapporté la stratégie ultérieure : biopsie ou poursuite de la surveillance, à 3 ou 6 mois.

b. Thérapeutique

Il était évalué par les traitements des lésions néoplasiques diagnostiquées lors de cette surveillance rapprochée, qu'ils soient de type curatif par radiofréquence, résection chirurgicale ou transplantation hépatique, ou non curatif par chimio-embolisation ou Sorafénib.

4. Caractéristiques des CHC diagnostiqués

La durée moyenne du suivi, de l'inclusion jusqu'au dernier examen réalisé a été mesurée. La proportion des patients toujours en cours de suivi, ceux qui ont été perdus de vue et ceux décédés a été calculée.

Le délai moyen entre la découverte de la lésion aspécifique et le diagnostic de CHC a été mesuré, en précisant la modalité ayant permis le diagnostic.

Le nombre de diagnostics de lésions néoplasiques au cours de l'intégralité du suivi a été déterminé. Celles résultant de l'évolution des lésions aspécifiques initialement surveillées ont été différenciées des autres, nouvellement apparues. Le lien de filiation entre la lésion aspécifique et le CHC n'était validé qu'en cas de localisation concordante. Nous avons analysé le nombre de CHC au moment du diagnostic, leur taille, celle du plus grand en cas de multi-focalité, ainsi que leur aspect. Nous avons enfin repris pour les CHC résultant des lésions initialement surveillées, les caractéristiques de ces dernières afin de déterminer lesquelles étaient les plus sujettes à évoluer vers des lésions néoplasiques.

5. Qualité des examens réalisés

Pour chacun des examens réalisés et analysés au cours du suivi, la qualité de réalisation a été estimée de manière subjective, en séparant les examens interprétables de bonne qualité et ceux d'interprétation limitée jugés de qualité moyenne.

Le temps d'injection de la phase artérielle a été déterminé. Il était considéré précoce si seule l'opacification de l'artère hépatique était visible, sans opacification du tronc porte ni des veines sus-hépatiques. Il était considéré tardif en cas d'opacification de l'artère hépatique, du tronc porte mais toujours sans opacification des veines sus-hépatiques (*Figure 1*). Nous avons ensuite comparé, sur l'ensemble des examens analysés, le nombre de rehaussements artériels détectés par une phase précoce versus une phase tardive.

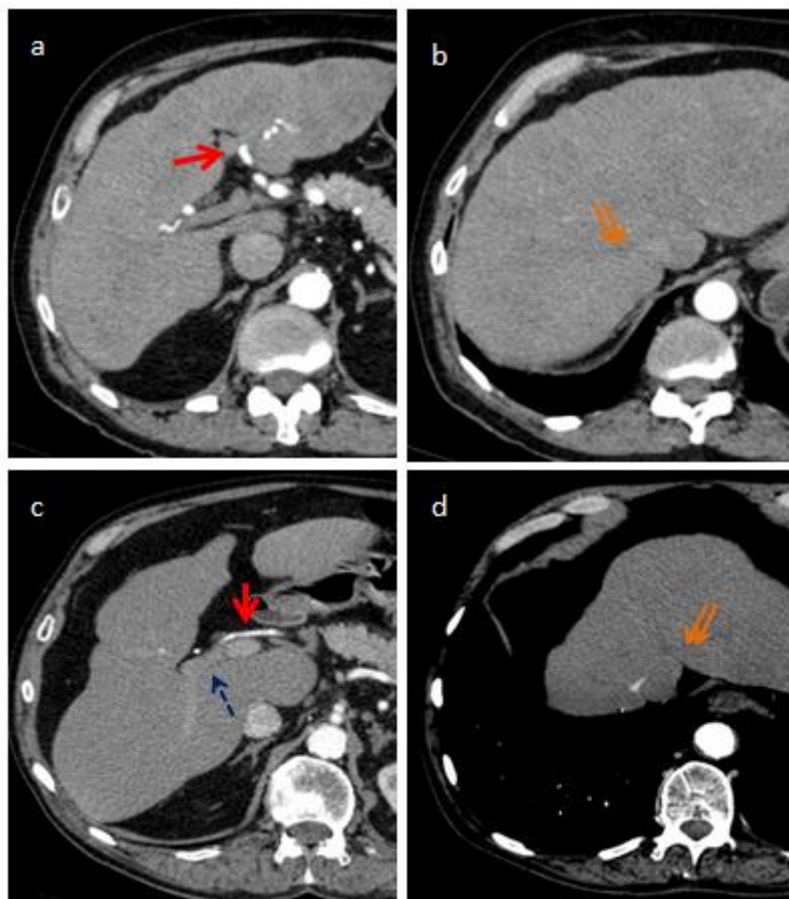


Figure 1 : Phases artérielles précoce et tardive.

Scanner en phase artérielle précoce (a) et (b) avec opacification de l'artère hépatique (flèche pleine).

Scanner en phase artérielle tardive (c) et (d), avec opacification de l'artère hépatique (flèche pleine) et début d'opacification du tronc porte (flèche pointillée).

Pas d'opacification des veines sus-hépatiques sur les 2 phases (double flèche).

III- RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

De 2010 à 2016, 2929 patients codés cirrhotiques éthyliques au CHU de Nantes ont été présélectionnés. Parmi ces patients, 66 ont finalement été inclus pour cette étude rétrospective. Pour chacun d'entre eux, une ou plusieurs lésions hépatiques considérées comme aspécifiques ont été mises en évidence au cours du suivi, par TDM ou IRM, constituant alors la date d'inclusion dans l'étude. Le dernier examen majoritairement réalisé avant l'inclusion était l'échographie (56 %), suivie du scanner (30 %), puis de l'IRM (8 %). Aucun examen n'avait été réalisé pour 3 patients avant l'inclusion. Tous ont bénéficié d'une surveillance rapprochée allant de 2 mois à 4 mois et 20 jours, par TDM ou IRM.

La population était majoritairement composée d'hommes (86 %), avec un âge moyen de 62 ans, en surpoids avec un IMC moyen de 29 kg/m². Soixante-treize pour cent des cirrhoses n'étaient pas prouvées histologiquement. Les causes virales étant exclues, 73 % des cirrhoses étaient uniquement d'origine éthylique, les autres mixtes y associant une origine dysmétabolique ou hémochromatosique. L'éthylisme était sévère dans environ la moitié des cas. Enfin la cirrhose, dont la moyenne de suivi antérieur était de 27 mois, était globalement de faible sévérité selon le score de Child-Pugh, stade A à 48 %, B à 38 % et C à 14 % (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (n=66)

Age		62 ans*
	< 40 ans	0 (0 %) **
	40 à 55 ans	19 (29 %)
	56 à 70 ans	42 (64 %)
	> 70 ans	5 (7 %)
Sexe		
	Homme	57 (86 %)
	Femme	9 (14 %)
IMC		29 kg/m ²
Etiologie cirrhose		
	OH seul	48 (73 %)
	Mixte	18 (27 %)
Ethylisme		
	Sevré	35 (53 %)
	Non sevré	31 (47 %)
Diagnostic de cirrhose		
	Histologique	18 (27 %)
	Radiologique	48 (73 %)
Child		
	A	32 (48 %)
	B	25 (38 %)
	C	9 (14 %)
Ascite		30 (45 %)
Encéphalopathie		1 (2 %)
Biologie		
	Albumine	32 g/L
	Bilirubine totale	26 µmol/L
	TP	58 %
	AFP	4,8 ng/mL
	Créatinine	67 mmol/L
	Plaquettes	108 Giga/L
Durée de suivi antérieur		27 mois

*Moyenne et ** n (%)

2. Caractéristiques des lésions aspécifiques

a. A l'inclusion (t=0)

Pour 73 % des 66 patients, les lésions hépatiques aspécifiques ont été détectées par un scanner, 27 % par l'IRM (*Tableau 2*). Pour 28 patients, ces lésions étaient uniques. On en dénombrait 2 à 3 et plus de 3 chez respectivement 21 et 17 patients.

En ce qui concerne la taille des plus grandes lésions, elles étaient majoritairement supra-centimétriques, entre 1 et 2 cm pour 38 patients. Les lésions infra-centimétriques en concernaient 19.

Pour ce qui est des caractéristiques TDM/IRM, 15 patients présentaient plusieurs lésions aspécifiques de sémiologie différentes.

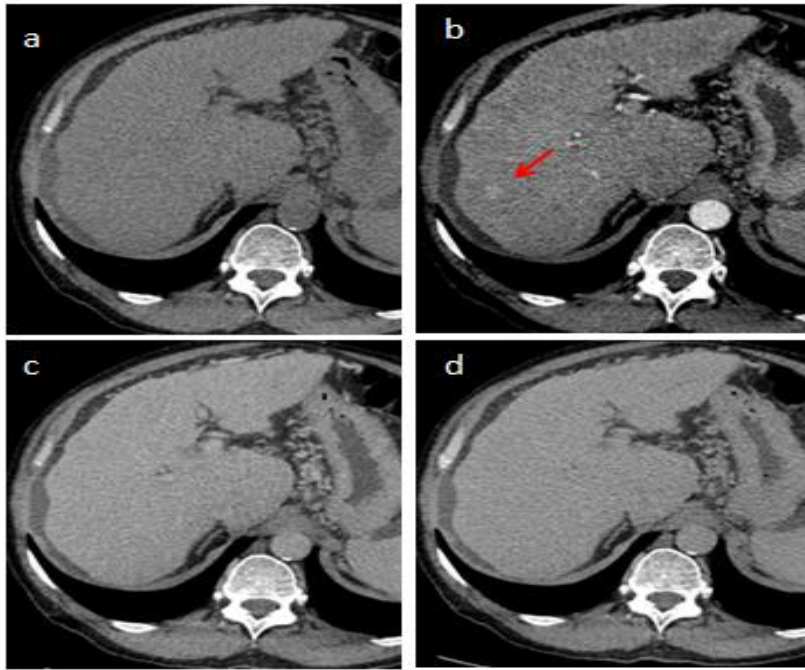
On retrouvait principalement des lésions se rehaussant précocement sans lavage portal et/ou tardif (WI+ WO-) (*Figure 2*), chez 52 patients. Quatre présentaient des lésions se rehaussant uniquement au temps portal sans lavage tardif (WI+ portal WO-) (*Figure 3*), 9 avec lavage mais sans rehaussement artériel (WI- WO+) (*Figure 4*), et 10 sans aucune cinétique de rehaussement (WI- WO-). Il était noté chez un patient la présence de lésions rehaussées au temps artériel, avec lavage, ayant tout de même bénéficié d'une surveillance rapprochée.

En IRM, les anomalies de signal étaient représentées par un hypersignal T2, hyposignal T2, hypersignal T1, hyposignal T1 chez respectivement 7, 6, 8 et 3 patients (*Figure 5*).

Tableau 2 : Caractéristiques des lésions aspécifiques à t= 0 (n= 66 patients)

Modalité		
	TDM	48 (73 %)
	IRM	18 (27 %)
Nombres de lésions		
	1	28 (42 %)
	2 à 3	21 (32 %)
	> 3	17 (26 %)
Diamètre de la plus grande lésion		
	< 1 cm	19 (29 %)
	1 à 2 cm	38 (57 %)
	2 à 3 cm	7 (11 %)
	3 à 4 cm	0
	4 à 5 cm	2 (3 %)
	> 5 cm	0
Caractéristiques sémiologiques *		
TDM/IRM		
	WI- WO-	10 (15 %)
	WI+ WO-	52 (79 %)
	WI- WO+	9 (14 %)
	WI+ portale WO-	4 (6 %)
	WI+ WO+	1 (2 %)
TDM		
	Spontanément hypodense	4 (8 %)
IRM		
	Hypersignal T2 et/ou diffusion	7 (39 %)
	Hyposignal T2	6 (33 %)
	Hypersignal T1	8 (44 %)
	Hyposignal T1	3 (17 %)
		n(%)

* 15 des 66 patients présentaient plusieurs lésions de sémiologie différentes



*Figure 2 : Prise de contraste artérielle sans lavage (WI+ WO-).
Scanner multiphasique en contraste spontané (a) puis avec injection et acquisitions
aux phases artérielle (b), portal (c) et tardive (d), montrant un rehaussement artériel
(flèche) sans lavage aux temps portal et/ou tardif.*

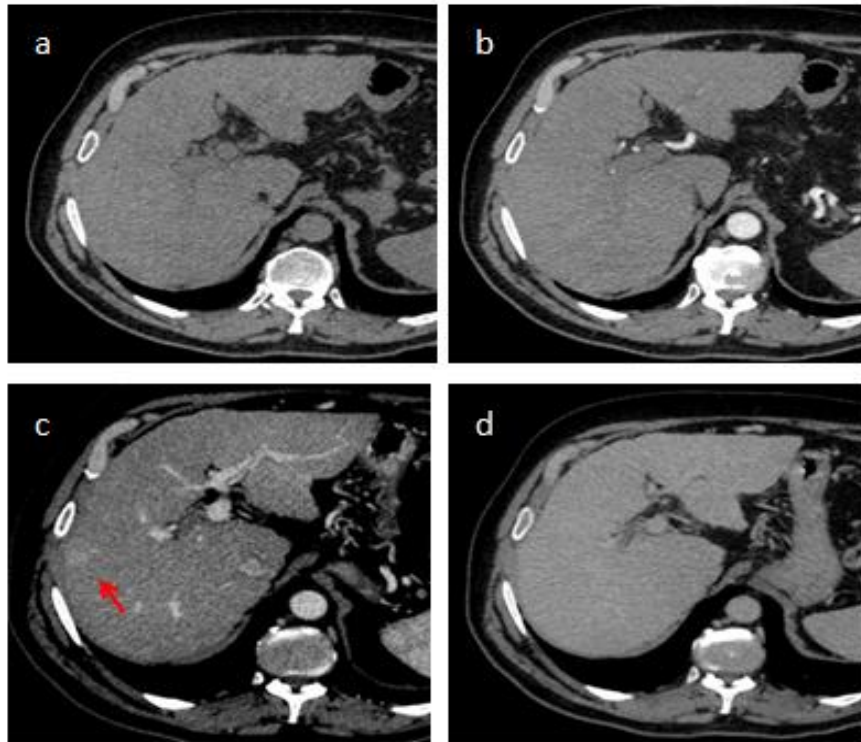


Figure 3 : Prise de contraste portale sans lavage tardif (WI+ portal WO-). Scanner multiphasique en contraste spontané (a), puis avec injection et acquisitions aux temps artériel (b), portal (c) et tardif (d). Prise de contraste visible au temps portal (flèche), non présente sur la phase artérielle, sans lavage tardif.

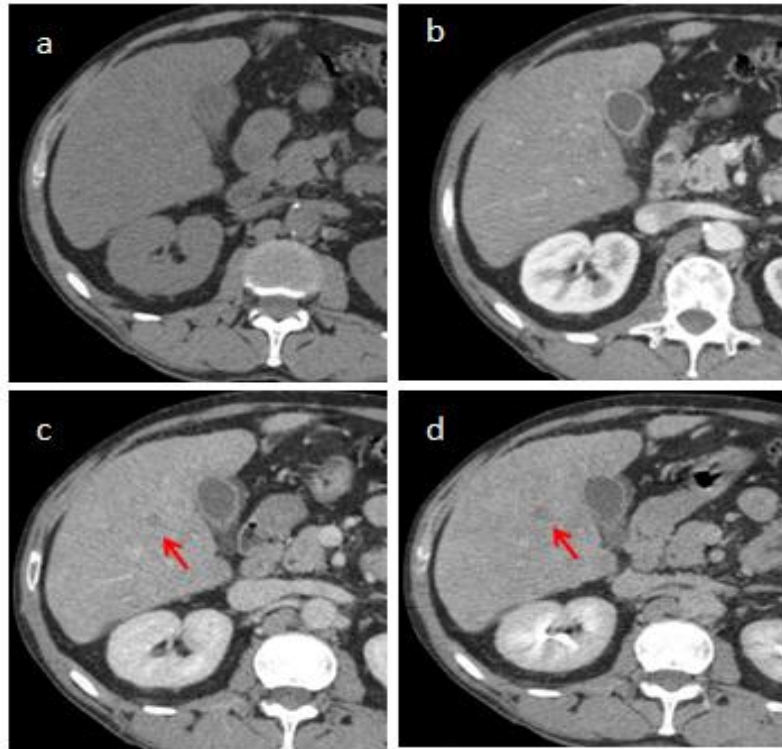


Figure 4 : Lavage portal et tardif sans prise de contraste artérielle (WI- WO+). Scanner multiphasique en contraste spontané (a) puis avec injection et acquisitions aux temps artériel (b), portal (c) et tardif (d), montrant un lavage portal et tardif, la lésion n'étant pas rehaussée au temps artériel.

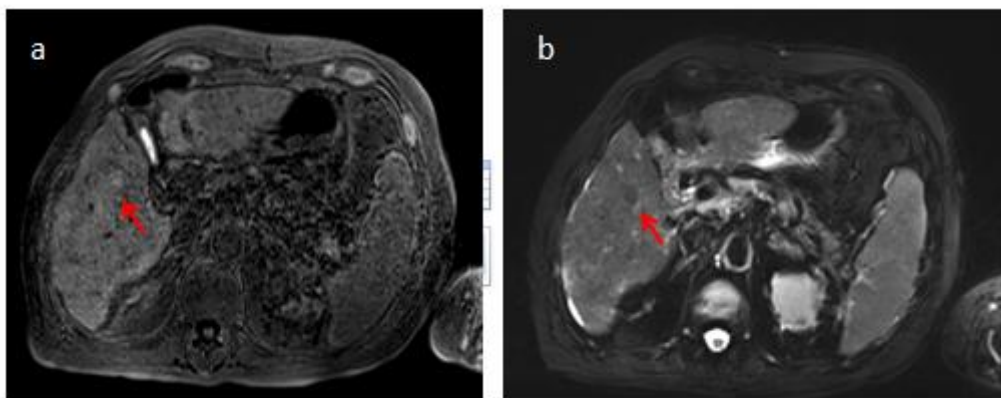


Figure 5 : Lésion en hypersignal T1 et hyposignal T2. IRM en pondérations T1 (a) et T2 (b). Possible nodule sidérotique. Artéfacts liés à la position des bras le long du corps.

b. Lors de la surveillance rapprochée

Les 66 patients inclus ont bénéficié d'une surveillance rapprochée après découverte d'une ou plusieurs lésions aspécifiques, selon un délai allant de 2 mois et 3 jours à 4 mois et 19 jours (*Tableau 3a*).

Si la modalité initiale était plutôt le scanner, l'IRM était préférée pour le premier contrôle rapproché (58 % des cas). On notera qu'un patient a bénéficié des 2 modalités le même jour.

La modalité de surveillance a été changée pour plus de la moitié des patients, de TDM à l'IRM à 42 %, et d'IRM à TDM à 14 %.

A l'issue de ce suivi rapproché, il persistait des lésions pour seulement 50 patients (76 %), modifiées ou non par rapport à l'inclusion.

Pour ce qui est du nombre ces lésions, elles étaient uniques pour 22 patients, de 2 à 3 pour 18, et de plus de 3 pour 10 autres. Comparativement à l'inclusion, cela restait stable chez 32 patients, en diminution chez 10 et en augmentation chez 8 autres (*Tableau 3b*).

Pour ce qui est de la taille de la plus grande lésion, elle restait majoritairement supra-centimétrique quand elle persistait, de 1 à 2 cm chez 28 patients, de 2 à 3 cm chez 8, et de plus de 5 cm chez un autre. Seuls 13 patients avaient pour plus grande lésion une lésion infra-centimétrique. Comparativement à l'inclusion, cela restait stable chez 21 patients, en diminution chez 17 et en augmentation chez 12.

Pour ce qui est de l'aspect TDM/IRM, 12 patients présentaient plusieurs lésions aspécifiques de sémiologie différentes.

On retrouvait des lésions WI+ WO+ chez 8 patients (12 %) (*Figure 6*).

Pour les autres, on retrouvait des lésions WI- WO-, WI+ artériel WO-, WI+ portal WO- et WI- WO+ chez respectivement 9, 28, 3 et 6 patients.

Si 25 patients présentaient des lésions de même signal et de même cinétique de rehaussement, d'autres ont été modifiées comparativement à l'imagerie initiale. On notait l'apparition d'un rehaussement artériel WI+ chez 5 patients (8 %). Pour 2 d'entre eux pré-existait un WO+, permettant donc le diagnostic de CHC. A l'inverse, un lavage WO+ était apparu chez 10 patients (15 %), 6 présentaient déjà un WI+, parvenant au même diagnostic.

Les modifications de signal chez les patients surveillés par 2 IRM successives n'ont quant à elles pas abouti au diagnostic d'hépatocarcinome. Par contre, la présence d'un hypersignal T2 avec restriction de diffusion a permis, chez 3 patients suivis par TDM puis IRM, de le suspecter fortement.

Tableau 3a : Caractéristiques des lésions à M3 (n=66 patients)

Modalité		
	TDM	29 (44 %)
	IRM	38 (58 %)
Nombres de lésions		
	0	16 (24 %)
	1	22 (34 %)
	2 à 3	18 (27 %)
	> 3	10 (15 %)
Diamètre de la plus grande lésion		
	Pas de lésion	16 (24 %)
	< 1cm	13 (20 %)
	1 à 2 cm	28 (42 %)
	2 à 3 cm	8 (12 %)
	3 à 4 cm	0
	4 à 5 cm	0
	> 5 cm	1 (2%)
Caractéristiques sémiologiques *		
TDM/IRM		
	WI- WO-	9 (14 %)
	WI+ WO-	28 (42 %)
	WI- WO+	6 (9 %)
	WI+ port WO-	3 (5 %)
	WI+ WO+	8 (12 %)
TDM		
	spontanément hypodense	2 (7 %)
IRM		
	hypersignal T2 et/ou diffusion	10 (26 %)
	hyposignal T2	7 (18 %)
	hypersignal T1	10 (26 %)
	hyposignal T1	6 (16 %)
		n (%)

* 12 des 66 patients présentaient plusieurs lésions de sémiologie différentes

Tableau 3b : Evolution des lésions à M3 (n=66 patients)

Evolution en nombre		
Disparition		16 (24 %)
Diminution		10 (15 %)
Stabilité		32 (49 %)
Majoration		8 (12 %)
Evolution en taille de la plus grande lésion		
Disparition		16 (24 %)
Diminution		17 (26 %)
Stabilité		21 (32 %)
Majoration		12 (18 %)
Evolution de la sémiologie TDM/IRM		
Disparition complète		16 (24 %)
Apparition d'un WI+		5 (8 %)
Apparition d'un WO+		10 (15 %)
 IRM vers IRM (n=10 patients)		
Apparition hypersignal T2 et/ou diffusion		1 (10 %)
Perte de l'hypersignal T2		1 (10 %)
Apparition d'un hyposignal T2		1 (10 %)
Perte de l'hyposignal T2		2 (20 %)
Apparition d'un hypersignal T1		0
Perte de l'hypersignal T1		2 (20 %)
Apparition d'un hyposignal T1		0
Perte de l'hyposignal T1		0
		n (%)

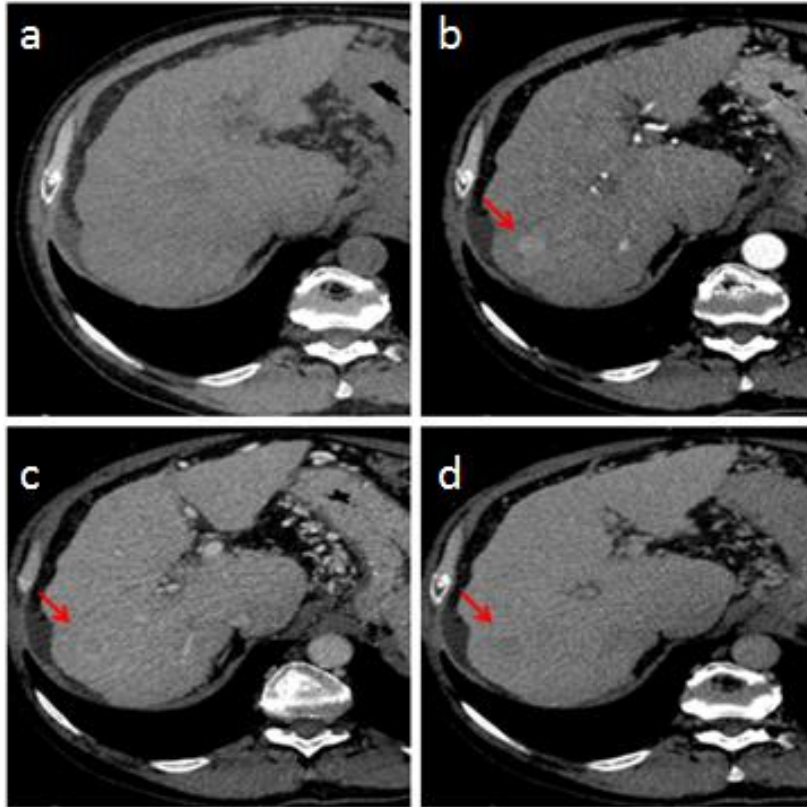


Figure 6 : Prise de contraste artérielle avec lavage portal et tardif (WI+ WO+). Scanner multiphasique en contraste spontané (a), puis avec injection et acquisitions aux temps artériel (b), portal (c), et tardif (d), carcinome hépatocellulaire typique (flèche) avec nodule hyperartérialisé se lavant aux temps portal et tardif. Evolution à 3 mois d'une lésion WI+ WO- (figure 2).

c. Au terme du suivi

- **TDM**

Les caractéristiques TDM des lésions aspécifiques au terme du suivi ont uniquement été évaluées chez 52 patients (*Tableau 4a*). En effet, 14 patients n'ont soit jamais eu de TDM, ou soit à l'inclusion uniquement.

Au terme du suivi TDM, il persistait des lésions chez seulement 33 patients (63 %).

Il s'agissait de lésions uniques chez 14 patients, de 2 à 3 lésions chez 12 autres, et de plus de 3 lésions chez 7. Le nombre de lésions par rapport à l'inclusion était donc stable chez 17, diminué chez 6 et majoré chez 10 patients. (*Tableau 4b*).

En ce qui concerne la taille des plus grandes lésions, la plupart restaient supra-centimétriques quand elles n'avaient pas disparu, à savoir de 1 à 2 cm chez 14 patients, de 2 à 3 cm chez 11, de 4 à 5 cm chez 1 seul et de plus de 5 cm chez 3 autres. Elles étaient infra-centimétriques chez seulement 4 patients. La taille de la plus grande lésion par rapport à l'inclusion était donc stable chez 5, diminuée chez 4 et majorée chez 24 patients.

Pour la cinétique de rehaussement, 7 patients présentaient plusieurs lésions de sémiologie différentes.

On retrouvait des lésions WI+ WO+ chez 14 patients (27 %), des lésions WI- WO- chez 3, des lésions WI+ WO- chez 15, et des lésions WI- WO+ chez 4. On notait l'apparition d'un WI+ chez 9 patients (17 %) et l'apparition d'un WO+ chez 15 (29 %).

L'ensemble de ces modifications vasculaires a permis, sur respectivement des lésions WO+ ou WI+ pré-existantes, un diagnostic de CHC chez 15 patients.

**Tableau 4a : Caractéristiques des lésions en TDM au terme du suivi
(n= 52 patients)**

Nombre de lésions	
0	19 (37 %)
1	14 (27 %)
2 à 3	12 (23 %)
> 3	7 (13 %)
Diamètre de la plus grande lésion	
Pas de lésion	19 (36 %)
< 1 cm	4 (8 %)
1 à 2 cm	14 (27 %)
2 à 3 cm	11 (21 %)
3 à 4 cm	0
4 à 5 cm	1 (2 %)
> 5 cm	3 (6 %)
Caractéristiques sémiologiques*	
WI- WO-	3 (6 %)
WI+ WO-	15 (29 %)
WI- WO+	4 (8 %)
WI+ portal WO-	0
WI+ WO+	14 (27 %)
Spontanément hypodense	7 (13 %)
	n (%)

* 7 des 52 patients présentaient plusieurs lésions de sémiologie différentes

**Tableau 4b : Evolution des lésions en TDM au terme du suivi par rapport à t=0
(n= 52 patients)**

Evolution en nombre		
	Disparition	19 (36 %)
	Diminution	6 (12 %)
	Stabilité	17 (33 %)
	Majoration	10 (19 %)
Evolution en taille de la plus grande lésion		
	Disparition	19 (36 %)
	Diminution	4 (8 %)
	Stabilité	5 (10 %)
	Majoration	24 (46 %)
Evolution de la sémiologie TDM		
	Disparition complète	19 (36 %)
	Apparition d'un WI+	9 (17 %)
	Apparition d'un WO+	15 (29 %)
		n (%)

- **IRM**

Les caractéristiques IRM des lésions aspécifiques au terme du suivi n'ont pu être évaluées que chez 50 patients (*Tableau 5a*). En effet, 16 patients n'ont soit pas eu d'IRM durant le suivi ou soit à l'inclusion uniquement.

Au terme du suivi IRM, il persistait des lésions chez seulement 41 patients (82 %).

Il s'agissait d'une lésion unique chez 16 patients, de 2 à 3 lésions chez 11, et de plus de 3 lésions chez 14 autres. Le nombre de lésions par rapport à l'inclusion était donc stable chez 16 patients, diminué chez 14 et majoré chez 11 (*Tableau 5b*).

En ce qui concerne la taille des plus grandes lésions, la plupart restaient supra-centimétriques quand elles n'avaient pas disparu, à savoir de 1 à 2 cm chez 19 patients, de 2 à 3 cm chez 13, et de 3 à 4 cm chez 1 seul. Chez 8 patients, ces lésions étaient infra-centimétriques. La taille de la plus grande lésion par rapport à l'inclusion était donc stable chez 10 patients, diminuée chez 9 et majorée chez 22.

Pour les caractéristiques IRM, 10 patients présentaient plusieurs lésions aspécifiques de sémiologie différentes.

Pour les caractéristiques de cinétiques de rehaussement, on retrouvait des lésions WI+ WO+ chez 8 patients (16 %), des lésions WI- WO- chez 18, des lésions WI+ WO- chez 22, et des lésions WI- WO+ chez 3 autres. On notait donc l'apparition d'un WI+ chez 9 patients (18 %) et l'apparition d'un WO+ chez 8 autres (16 %). Certaines de ces modifications se rajoutaient à des lésions respectivement WO+ et WI+, permettant un diagnostic de CHC chez 8 patients.

Pour les anomalies de signal, 16 patients présentaient au moins un hypersignal T2 au terme du suivi. Si pour 10 celui-ci était visible dès la première IRM réalisée, il est apparu chez les 6 autres au fur et à mesure des contrôles IRM. L'apparition d'un hypersignal T2 pendant le suivi a au final contribué au diagnostic de CHC chez 5

patients, bien que non indispensable chez 4 d'entre eux car présentant déjà un WI+ WO+ suffisant au diagnostic. Les autres modifications de signal n'ont pas permis en revanche le diagnostic de CHC supplémentaires.

**Tableau 5a : Caractéristiques des lésions en IRM au terme du suivi
(n= 50 patients)**

Nombre de lésions	
0	9 (18 %)
1	16 (32 %)
2 à 3	11 (22 %)
> 3	14 (28 %)
Diamètre de la plus grande lésion	
Pas de lésion	9 (18 %)
< 1 cm	8 (16 %)
1 à 2 cm	19 (38 %)
2 à 3 cm	13 (26 %)
3 à 4 cm	1 (2 %)
4 à 5 cm	0
> 5 cm	0
Caractéristique sémiologiques*	
WI- WO-	18 (36 %)
WI+ WO-	22 (44 %)
WI- WO+	3 (6 %)
WI+ portal WO-	0
WI+ WO+	8 (16 %)
Hypersignal T2 et/ou diffusion	16 (32 %)
Hyposignal T2	9 (18 %)
Hypersignal T1	18 (36 %)
Hyposignal T1	6 (12 %)
	n (%)

*10 des 50 patients présentaient plusieurs lésions de sémiologie différentes

**Tableau 5 b : Evolution des lésions en IRM au terme du suivi par rapport à t= 0
(n= 50 patients)**

Evolution en nombre		
	Disparition	9 (18 %)
	Diminution	14 (28 %)
	Stabilité	16 (32 %)
	Majoration	11 (22 %)
Evolution en taille de la plus grande lésion		
	Disparition	9 (18 %)
	Diminution	9 (18 %)
	Stabilité	10 (20 %)
	Majoration	22 (44 %)
Evolution de la sémiologie IRM		
	Disparition complète	9 (18 %)
	Apparition d'un WI+	9 (18 %)
	Apparition d'un WO+	8 (16 %)
	Apparition d'un hypersignal T2 et/ou diffusion	6 (12 %)
	Perte d'un hypersignal T2	3 (6 %)
	Apparition d'un hyposignal T2	2 (4 %)
	Perte d'un hyposignal T2	3 (6 %)
	Apparition d'un hypersignal T1	4 (8 %)
	Perte d'un hypersignal T1	3 (6 %)
	Apparition d'un hyposignal T1	0
	Perte d'un hyposignal T1	0
		n(%)

3. Impact de la surveillance rapprochée

a. Diagnostique

Sur les 66 patients inclus, 16 (24 %) n'avaient pas de lésion décelable lors du contrôle rapproché. Il persistait donc au moins une lésion chez 50 patients. On évoquait un seul type de lésion chez 41 d'entre eux, 2 types différents chez 7, et enfin jusqu'à 3 types chez 2 autres. Pour 26 patients (39 %), des lésions sont restées aspécifiques. Enfin, pour les 24 autres (36 %), l'imagerie de contrôle a permis de suspecter voire de poser un diagnostic (*Tableau 6*). Le patient présentant une lésion WI+ WO+ à l'inclusion, a vu sa lésion être finalement considérée aspécifique sur le contrôle rapproché, WI- WO+.

Le diagnostic de carcinome hépato-cellulaire a formellement été posé chez 8 patients (12 %), respectant les critères non invasifs de Barcelone. Il a été suspecté chez 5 patients (8 %), fortement probable, mais non typique (*tableau 7*). Tous ces CHC sont issus de lésions aspécifiques initialement surveillées.

Un cholangiocarcinome a lui été suspecté chez 3 patients, en sachant que pour 2 d'entre eux, les 2 diagnostics (CK et CHC) ont été évoqués. Au total, cette surveillance rapprochée a permis de suspecter ou de poser un diagnostic néoplasique, chez 14 patients (21 %). Pour ce qui est des autres diagnostics, on évoquait des nodules régénératifs chez 4 patients, des nodules dysplasiques chez 9, des troubles perfusionnels chez 3, avec un nodule sidérotique, un hémangiome, et un kyste biliaire.

Seules 3 biopsies ont découlé de ce suivi rapproché.

La surveillance préconisée pour les lésions indéterminées ou non néoplasiques favorisait d'avantage sa poursuite à 3 mois (44 %) que sa reprise à 6 mois (32 %).

On notera, pour des raisons non précisables, un nouveau suivi à 3 mois chez un patient porteur d'une lésion pourtant suspecte d'un cholangiocarcinome et le contrôle à 6 mois d'un patient porteur d'un CHC.

b. Thérapeutique

L'impact thérapeutique était mesuré par le nombre de patients ayant reçu un traitement à visée oncologique à la suite de ce contrôle rapproché, soit ici 9 patients (14 %). Parmi ces derniers, 6 ont été traités par radiofréquence seule, 1 a été inscrit sur liste de greffe, et 2 ont bénéficié d'un traitement combiné par chimio-embolisation avec radiofréquence ou transplantation. Une fistule artério-veineuse post-biopsie trans-jugulaire a par ailleurs été embolisée chez 1 patient. Sur les patients restants, 56 d'entre eux (85 %) sont restés sans thérapeutique spécifique, dont 1 pour lequel l'abstention a été préconisée en raison de son mauvais état général.

Dans les suites de cette surveillance rapprochée, 4 patients ont été perdus de vue, et 3 patients sont décédés.

Tableau 6 : Impact diagnostique et thérapeutique à M3 (n= 66 patients)

Diagnostic imagerie évoqué à M3*	
Disparition lésionnelle	16 (24 %)
Aspécifique	26 (39 %)
Suspicion de CHC	5 (8 %)
CHC certain	8 (12 %)
Nodule régénératif	4 (6 %)
Nodule dysplasique	9 (14 %)
Nodule sidérotique	1 (2 %)
Hémangiome	1 (2 %)
Trouble perfusionnel	3 (5 %)
Kyste biliaire	1 (2 %)
Cholangiocarcinome	3 (5 %)
Autres (HNF, adénome...)	0
Impact diagnostique	
CHC/CK suspecté ou certain	14 (21 %)
Impact thérapeutique**	
Aucun	55 (83 %)
Abstention	1 (2 %)
Radiofréquence	7 (11 %)
Résection chirurgicale	0
Inscription sur liste de greffe	2 (3 %)
Chimio-embolisation	2 (3 %)
Sorafénib	0
Embolisation de fistule	1 (2 %)
	n (%)

* Plusieurs diagnostics ont été évoqués chez 9 des 66 patients

** 2 patients ont bénéficiés de 2 traitements différents

Tableau 7 : Caractéristiques ayant fait suspecter un CHC (n= 5 patients)

n°1	WI- WO+ avec élévation de l'alpha-foeto-protéine
n°2	Majoration de taille lésionnelle à type d'infiltration hétérogène
n°3	WI+ WO-, hypersignal T2 et diffusion
n°4	WI+ WO-, hypersignal T2 et diffusion
n°5	WI+ WO-, hypersignal T2 et diffusion

4. Caractéristiques des CHC diagnostiqués lors du suivi ultérieur

La durée moyenne de suivi de la population après la découverte de la lésion aspécifique était de 19 mois (*Tableau 8*). Trente cinq patients restaient en cours de suivi, 11 étaient perdus de vue et 20 décédés.

Au cours de ce suivi, le diagnostic de CHC a été posé, soit à l'imagerie soit après biopsie, chez 26 patients différents. Il s'agissait pour 21 patients (32 % des 66 inclus dans l'étude) de l'évolution des lésions aspécifiques initialement surveillées, et pour les 5 autres de lésions nouvellement apparues. Le diagnostic était obtenu par TDM pour 15 patients, par IRM pour 10, et par les 2 modalités le même jour pour 1 patient.

Le délai moyen entre le diagnostic néoplasique et la découverte de la lésion aspécifique était de 7 mois et 4 jours.

Tableau 8 : Suivi ultérieur (n= 66 patients)

Durée totale de suivi après découverte de la lésion		19 mois *
Suivi en cours		35 (53 %) **
Perdu de vue		11 (17 %)
Décès		20 (30 %)
Diagnostic		
	CHC	26 (39 %)
	CHC sur lésion initialement suivie	21 (32 %)
	CHC sur autre lésion	5 (8 %)
Modalité de diagnostic du CHC		
	TDM	15 (58 %)
	IRM	10 (38 %)
	TDM et IRM	1 (4 %)
Délai entre la découverte de la lésion et le diagnostic de CHC		7 mois et 4 jours *
		*moyenne **n(%)

En ce qui concerne les CHC diagnostiqués, il s'agissait d'une atteinte unifocale pour 15 patients, bifocale pour 7, trifocale pour 3, ou supérieur à 3 lésions pour 1 seul autre (*Tableau 9*).

Tous les CHC unifocaux étaient supra-centimétriques. En cas de multi-focalité, il en était de même pour les plus grandes lésions. La taille des plus grandes lésions était de 1 à 2 cm pour 12 patients, de 2 à 3 cm pour 10, aucun de 3 et 4 cm, de 4 à 5 cm pour 2 et enfin de plus de 5 cm pour 2 autres.

Seuls 16 patients soit 62 % ont réuni les critères de Barcelone avec des lésions hyper-artérialisées avec lavage portal et/ou tardif (WI+ WO+). Les autres CHC ne les réunissant pas, ont soit été prouvés histologiquement, soit suspectés à l'imagerie et traités d'emblée comme tels sans preuve. On retrouvait donc des lésions hypovasculaires WI- WO- chez 5 patients (*Figure 7*), des lésions WI+ WO- chez 3, ainsi que des lésions WI- WO+ chez 2 autres.

Cinq patients avaient des CHC spontanément hypodenses au TDM.

Neuf patients avaient des CHC en hypersignal T2 et/ou en hypersignal diffusion, 5 en hypersignal T1 et 3 en hyposignal T1.

Tableau 9: Caractéristiques des CHC diagnostiqués (n=26 patients)

Nombre de CHC		
	1	15 (57 %)
	2	7 (27 %)
	3	3 (12 %)
	>3	1 (4 %)
Taille du plus grand CHC		
	< 1 cm	0
	1 à 2 cm	12 (46 %)
	2 à 3 cm	10 (38 %)
	3 à 4 cm	0
	4 à 5 cm	2 (8 %)
	> 5 cm	2 (8 %)
Caractéristiques sémiologiques des CHC diagnostiqués		
TDM/IRM		
	WI+ WO+	16 (62 %)
	WI- WO-	5 (19 %)
	WI+ WO-	3 (12 %)
	WI- WO+	2 (8 %)
	WI+ portal WO-	0
TDM		
	spontanément hypodense	5 (31 %)
IRM		
	hypersignal T2 et/ou diffusion	9 (82 %)
	hyposignal T2	0
	hypersignal T1	5 (45 %)
	hyposignal T1	3 (27 %)
		n (%)

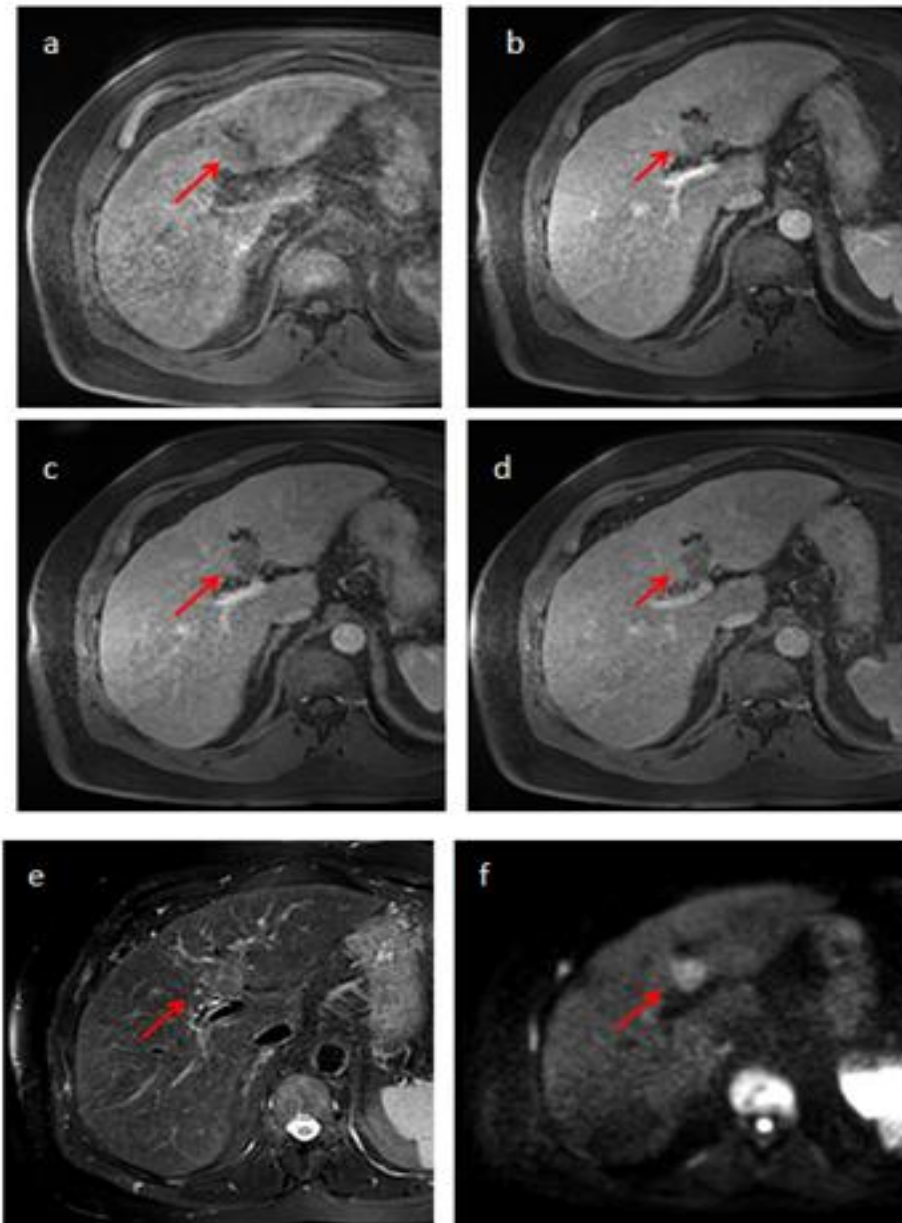


Figure 7 : CHC hypovasculaire.

IRM multiphasique, sans injection (a) puis avec injection et acquisitions aux temps artériel (b), portal (c), et tardif (d). Séquences en pondération T2 (e) et diffusion (f). Lésion en hypersignal T2 modéré, en hypersignal diffusion, hypointense à tous les temps d'injection.

5. Lésions aspécifiques évoluant vers un CHC

Un CHC, issu des lésions aspécifiques initialement surveillées, a été diagnostiqué chez 21 patients. Il s'agissait de l'évolution de lésions WI+ WO- pour 67 % d'entre eux. Ils résultaient également en IRM, mais dans une moindre mesure, de lésions en hypersignal T2 (33 % des 6 patients diagnostiqués à l'IRM) (*Tableau 10*).

Tableau 10 : Caractéristiques des lésions ayant évolué vers un CHC (n=21 patients)

Modalité à l'inclusion		
	TDM	15 (73 %)
	IRM	6 (27 %)
Caractéristiques sémiologiques		
TDM/IRM		
	WI- WO-	3 (14 %)
	WI+ WO-	14 (67 %)
	WI+ portal WO-	1 (5 %)
	WI- WO +	3 (14 %)
TDM		
	spontanément hypodense	1 (7 %)
IRM		
	hypersignal T2 et/ou diffusion	2 (33 %)
	hyposignal T2	0
	hypersignal T1	3 (50 %)
	hyposignal T1	1 (17 %)
		n (%)

6. Qualité des examens réalisés

Sur les 132 TDM réalisées au cours de l'étude, 115 (87 %) étaient considérées de bonne qualité, et 17 (13%) de qualité moyenne d'interprétation limitée. En ce qui concerne les 106 IRM réalisées, 68 (64 %) étaient de bonne qualité contre 38 (36 %) de qualité moyenne (*Figure 8*).

Sur un total de 138 examens TDM ou IRM montrant un rehaussement artériel, 39 % l'étaient sur une phase artérielle précoce contre 61 % sur une phase artérielle tardive.

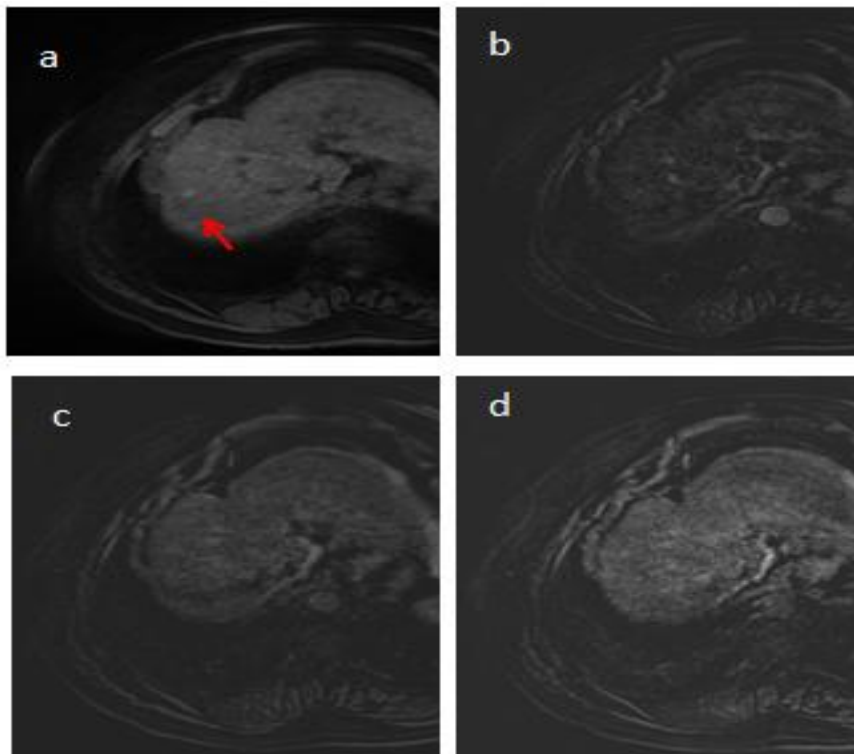


Figure 8 : Hypersignal T1, sans prise de contraste ni lavage (WI- WO-). IRM multiphasique en hypersignal T1 spontané, puis avec injection, séquences de soustraction, acquisitions aux temps artériel (b), portal (c) et tardif (d), montrant un hypersignal T1 spontané sans cinétique de rehaussement décelable. Exemple d'IRM artéfactée par l'obésité du patient et les mouvements respiratoires.

IV-DISCUSSION

1. Dépistage et diagnostic du CHC

a. Intérêt du dépistage

L'enjeu du dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques est de réduire la mortalité qui lui est imputée. Ceci passe par un diagnostic néoplasique précoce, à un stade accessible à un traitement curatif pour lequel la survie à 5 ans varie actuellement entre 40 et 70 % (6). La décision d'instaurer un dépistage repose à la fois sur la prévalence de la maladie dans la population et sur les ressources du pays. Singal et al., à travers une méta-analyse, se positionnent en faveur de l'efficacité du dépistage semestriel du CHC, avec une détection tumorale précoce et une survie globale par conséquent prolongée (7). D'autres comme Bolondi et al. (8), concernant une cohorte italienne, émettent plus de réserves quant à la rentabilité de ce dépistage, avec des bénéfices en terme de survie moins probants et à des coûts conséquents. La même constatation est faite pour Jepsen et al., avec une cohorte danoise de patients cirrhotiques éthyliques, dont le risque de développer un CHC ne dépasse pas 1 % à 5 ans, la survenue de ce dernier n'étant en outre que faiblement liée à la mortalité dans cette population (9). Les patients justifiant d'un dépistage doivent donc être sélectionnés en amont, pour un gain de survie significatif tout en restant compatible avec les politiques économiques actuelles de santé publique (10).

L'EORTC a établi de ce fait la liste ci-dessous des patients éligibles au dépistage (4) :

- 1- Patients cirrhotiques Child A et B
- 2- Patients cirrhotiques Child C en attente de transplantation
- 3- Patients HBV non cirrhotiques, avec hépatite active ou antécédent familial de CHC
- 4- Patients non cirrhotiques avec hépatite C chronique ou fibrose hépatique avancée F3

Figure 9 : Patients à risque de CHC recommandés pour le dépistage - EASL - (4)

b. Modalités du dépistage

L'ensemble des sociétés internationales s'accorde sur les modalités de ce dépistage, associant une échographie au dosage de l'alpha-foeto-protéine selon un rythme semestriel, permettant d'obtenir des performances élevées (sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 %) dans la détection des CHC (11). Le rythme de surveillance a également été débattu. Wang et al. ont comparé le dépistage à 4 mois versus 12 mois, ce premier détectant plus de petits CHC (CHC inférieurs à 2 cm) mais avec une survie globale à 4 ans équivalente (12). Trinchet et al. ont comparé un dépistage trimestriel à un dépistage semestriel, retrouvant plus de lésions focales hépatiques à 3 mois mais un taux de CHC non significativement différent (5). Les recommandations japonaises proposent quant à elles un dépistage trimestriel (4). L'intervalle optimal doit être dicté par la vitesse de croissance lésionnelle, celle-ci étant très variable pour le carcinome hépato-cellulaire, de 4 à 12 mois pour passer

d'une lésion indétectable à une lésion de 2 cm (3), avec un temps de doublement tumoral de 1 à 19 mois (13), soit en moyenne 204 jours. Le dépistage semestriel apparaît donc raisonnable au regard de ces données.

c. Politique de rappel

Les nodules échographiques infra-centimétriques sur foie cirrhotique sont non néoplasiques pour au moins la moitié d'entre eux. Min et al. évaluent l'incidence du CHC provenant de ces lésions à 4.6 % à 1 an, 10.6 % à 2 ans et 20.4 % à 5 ans (14). La petite taille de ces lésions complique cependant la caractérisation par imagerie en coupe et limite la faisabilité d'un prélèvement histologique. Un suivi rapproché est donc proposé, l'objectif étant de répéter les échographies jusqu'à obtention de lésions supra-centimétriques (3). Les politiques de rappel des nodules échographiques infra-centimétriques diffèrent cependant quelque peu selon les recommandations internationales (15) : l'AASLD préconise un suivi tous les 3 mois pendant 2 ans alors que l'EASL propose une surveillance tous les 3-4 mois pendant la première année avant de reprendre le dépistage semestriel habituel (4). Aucune étude n'a cependant validé cette stratégie.

d. Diagnostic du CHC

La carcinogénèse hépatique de novo bien qu'évoquée, le mécanisme le plus admis reste un processus multi-étapes, d'un nodule régénératif évoluant vers un carcinome hépato-cellulaire en passant par une phase dysplasique (16,17). Ces différentes lésions représentent un continuum histopathologique. L'évolutivité nodulaire

s'associe à un changement de vascularisation, la néo-angiogénèse apparaissant comme la clé en imagerie. Si la vascularisation du nodule régénératif est d'origine portale, une artérialisation la remplace progressivement jusqu'à en être exclusive, le diagnostic radiologique du carcinome hépato-cellulaire étant dans ce cas plus aisé. Il existe en effet un profil vasculaire typique du CHC, sur lequel repose les critères non invasifs, à savoir une hypervascularisation artérielle (wash-in) associée à un lavage au(x) temps portal et/ou tardif (wash-out). Le lavage est défini par un hypo-rehaussement de la lésion, au(x) temps portal et/ou tardif, par rapport au parenchyme hépatique avoisinant, ce nodule pouvant être hyper-rehaussé ou non à la phase artérielle. Selon les recommandations européennes de l'EORTC en 2012 (4), la présence de ces critères en TDM ou en IRM, suffit en cas de lésion supra-centimétrique chez le patient cirrhotique. Dans le cas contraire, une biopsie est indiquée (15). La conférence de Barcelone en 2000 (3) imposait initialement la concordance de ces critères au scanner et à l'IRM pour les lésions de 1 à 2 cm. Sersté et al. ont montré quant à eux que la présence d'un wash-in puis d'un wash-out sur au moins l'une des modalités, pour des lésions de même taille, étaient soit des carcinomes hépatocellulaires, soit des nodules dysplasiques de haut grade (18). La difficulté diagnostique repose donc sur les petites lésions : si certaines caractéristiques de cinétique vasculaire ou de signal sont typiques, il existe une variabilité radiologique pour chacune des lésions retrouvées sur un foie cirrhotique, CHC compris (19).

2. Lésions hépatiques aspécifiques en TDM/IRM

a. Découverte des lésions aspécifiques

Si la TDM et l'IRM ne sont pas recommandées dans le dépistage car trop coûteuses et présentant des effets secondaires potentiels (irradiation, réactions allergiques, néphrotoxicité) (20), leur utilisation devient néanmoins de plus en plus fréquente. En effet, pour les patients cirrhotiques, le surpoids et l'ascite dégradent l'échogénicité. C'est le cas de notre population dont l'IMC moyen s'élève à 29 kg/m². L'imagerie en coupe peut espérer s'affranchir de ces limitations et devient fréquente en pratique clinique. La sensibilité en TDM et à l'IRM pour la détection des lésions focales hépatiques, est supérieure à celle de l'échographie, respectivement de 79 %, 82 %, et 62 % (21). Cela aboutit inévitablement à la détection de nombreuses lésions, certaines étant aspécifiques, problématiques en l'absence de stratégie diagnostique clairement définie.

Dans notre étude, plus de 3/4 de ces lésions aspécifiques, majoritairement découvertes par TDM, étaient hyper-artérialisées. En effet, cette modalité ne permet pas la mise en évidence des atypies de signal de l'IRM, mais reste préférée en première intention par son accessibilité.

Ces lésions étaient par ailleurs fréquemment de petites tailles, moins de 2 cm dans 86 % des cas. Environ la moitié d'entre elles faisaient entre 1 et 2 cm. La biopsie est de ce fait indiquée (3), mais rarement réalisable, surtout si la lésion est uniquement visible au temps artériel (16,22). Le caractère bien différencié des CHC précoces rend par ailleurs difficile son diagnostic, aussi bien à l'imagerie qu'en histologie.

b. Surveillance et évolution des lésions

Watanabe et al. proposent en conséquence une surveillance à 3 mois des lésions aspécifiques hyper-vasculaires, à la recherche d'une croissance lésionnelle ou de l'apparition d'un lavage (16). Willat et al. effectuent quant à eux une surveillance entre 3 et 6 mois, selon la taille et la morphologie de ces lésions. Ils ne font cependant pas mention dans leurs articles des lésions non hyper-vasculaires et n'étudient pas l'impact diagnostique et thérapeutique de ce suivi rapproché (23).

Il s'agissait de l'objectif principal de notre étude ; le délai du suivi rapproché a dû être élargi pour une inclusion suffisante de patients. Ce délai, de 2 mois à 4 mois et 20 jours, nous a semblé raisonnable, suffisamment éloigné du premier examen pour apprécier une évolutivité lésionnelle, mais également suffisamment rapproché par opposition au suivi semestriel.

Une disparition de ces lésions aspécifiques était notée chez 24 % des patients. Baron et al. évoquent, pour expliquer la disparition des nodules hyper-vasculaires, la possibilité de rehaussements transitoires, soit par shunts artério-portes, soit par obstruction focale du flux veineux portal distal (19). Les modalités d'acquisition peuvent également varier et être responsables de certains faux-négatifs.

Il existait une majoration en taille chez 18 % des patients mais sans augmentation de la proportion des lésions supérieures à 2 cm. Jeong et al. ont constaté que la croissance des petits nodules hyper-vasculaires de moins de 20 mm est hautement prédictive de CHC sur les foies cirrhotiques. Leur suivi se faisait par IRM itératives, sans précision du rythme, avec une durée moyenne de 15 mois. Tous les nodules hyperartérialisés majorés en taille (7 sur 60) se sont révélés être des CHC (22).

Ce premier suivi rapproché a aussi mis en évidence l'apparition d'un lavage chez 15 % des patients. Il existait à l'inverse chez 8 % des patients suivis, l'apparition de prises de contrastes artérielles sur de nouvelles lésions mais aussi sur des lésions préexistantes présentant déjà un lavage. D'un point de vue du signal en IRM, on notait l'apparition d'un hypersignal T2 chez un patient. En effet, l'augmentation du signal T2 d'un nodule cirrhotique pourrait être le signe d'une transformation maligne et ainsi différencier un nodule dysplasique de haut grade d'un CHC précoce. De la même façon, la perte d'un hypersignal T1 pourrait être un signe de progression du grade histologique (24). C'était le cas pour 2 patients mais sans aboutir à un diagnostic d'hépatocarcinome.

c. Surveillance rapprochée : impact diagnostique

L'ensemble de ces modifications a donc permis, de poser un diagnostic formel de CHC chez 8 des 66 patients (12 %) , mais aussi de le suspecter fortement chez 5 autres (8 %), pouvant être traités comme tel. Chez ces derniers, un hypersignal T2, une restriction de diffusion, une franche majoration de taille et une élévation concomitante de l'alpha-foeto-protéine ont été des arguments supplémentaires en faveur du CHC, même si celui-ci ne répondait pas aux critères non-invasifs (WI+ WO+).

Au total, un diagnostic néoplasique, comprenant également un cholangiocarcinome, a été fortement suspecté si ce n'est confirmé chez 14 patients (21 %) à l'issue du suivi rapproché. Ce résultat semble à lui seul conforter cette stratégie diagnostique.

d. Surveillance rapprochée : impact thérapeutique

Ce diagnostic précoce n'a cependant de sens, que s'il permet d'anticiper de 3 mois un traitement adapté, si possible curatif. Les indications thérapeutiques sont actuellement régies par le système pronostique BCLC, validé par l'AASLD (25) et l'EASL (4) (Figure 10). Il prend en compte le stade tumoral, la fonction hépatique et l'état général du patient, lui-même évalué par le performance status.

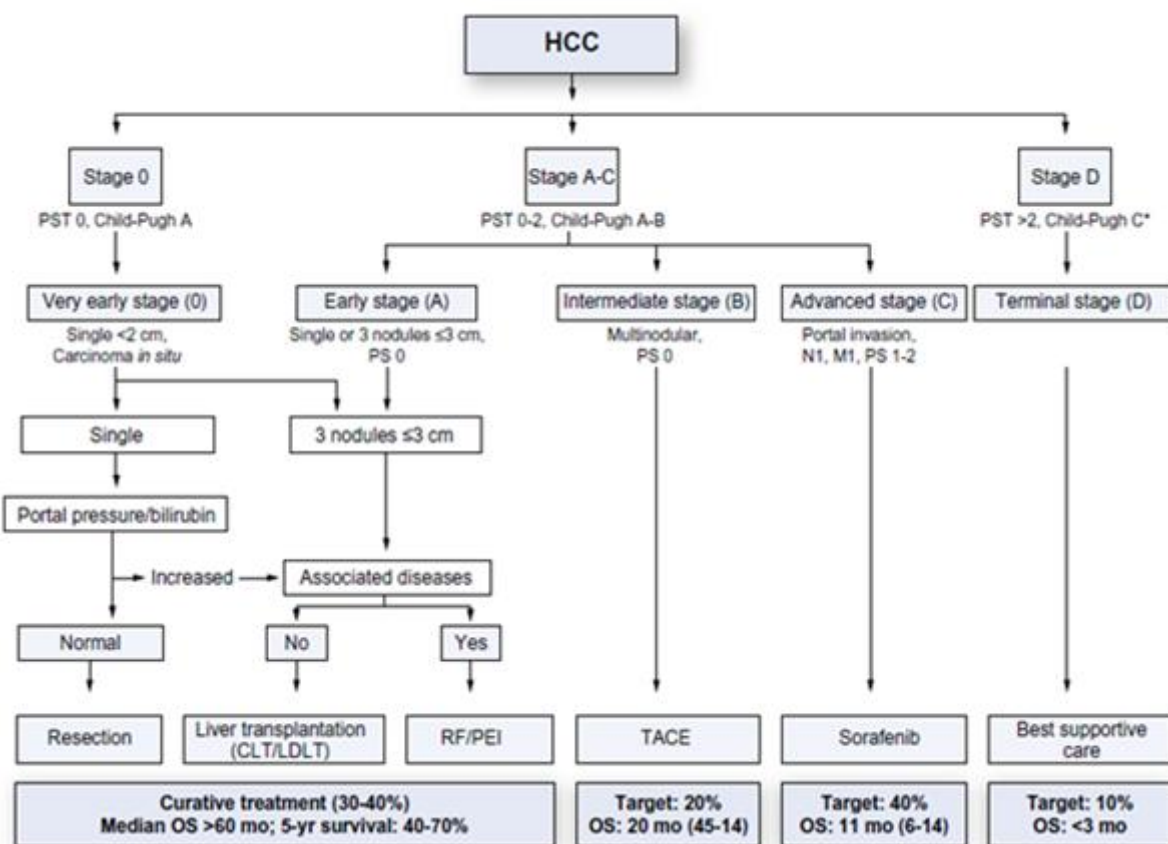


Figure 10 : Stratégie thérapeutique en fonction de la classification BCLC 2011(4).

Seuls les CHC dits très précoces ou précoces sont indiqués pour un traitement curatif, avec une survie moyenne dépassant les 60 mois. Dans le premier cas il s'agit de lésions unifocales de moins de 2 cm, chez des patients Child A en très bon état

général (PS=0), éligibles à une résection chirurgicale. Dans le second cas, il s'agit de lésions unifocales ou multifocales jusqu'à 3 de moins de 3 cm, chez des patients Child A ou B, également en très bon état général (PS=0). Ils sont alors éligibles à la transplantation hépatique ou à la radiofréquence, en fonction des co-morbidités associées. Les autres traitements non curatifs, principalement la chimio-embolisation et le Sorafénib, ont également montré un bénéfice en terme de survie (6), mais bien moindre, les survies moyennes étant respectivement de 20 et 11 mois. Notre population est composée majoritairement de patients cirrhotiques de sévérité faible à modérée, avec seulement 14 % de patients Child C.

Dans notre étude et après ce premier contrôle rapproché, 9 des 14 patients avec un diagnostic néoplasique ont pu bénéficier d'un traitement anti-tumoral. Les 5 autres sont restés sans suite thérapeutique immédiate, soit en raison d'un mauvais état général, soit probablement par manque de conviction diagnostique. Un patient a, par ailleurs, été perdu de vue. Les traitements administrés étaient pour 7 patients des traitements curatifs : 6 radiofréquences et 1 greffe hépatique. Les 2 autres patients ont quant à eux bénéficié d'un traitement combiné associant une chimio-embolisation à une radiofréquence ou à une inscription sur une liste de greffe, traitement considéré en conséquence non curatif.

Les traitements curatifs ont donc concerné au total, à l'issue de cette surveillance rapprochée, 11 % des patients initialement surveillés mais surtout 54 % des CHC diagnostiqués. En Occident et au Japon, 30 % des patients avec un CHC détecté grâce au dépistage semestriel semblent éligibles à un traitement curatif (2). La surveillance rapprochée, en augmentant la proportion et le délai de mise en route de traitements curatifs, pourrait donc présager un allongement de la survie, donnée en revanche non analysée ici.

e. Choix de la modalité : TDM ou IRM

Notre étude semble donc confirmer, au vu de la difficulté diagnostique liée à la diversité des profils radiologiques, l'intérêt d'une surveillance rapprochée trimestrielle des lésions hépatiques aspécifiques. La modalité utilisée a-t-elle également son importance ? Dans notre étude, nous observons que le taux de diagnostic de CHC à 3 mois est sensiblement équivalent, autant par contrôle TDM que par contrôle IRM. De la même façon, le changement de modalité, n'a pas apporté de gain significatif dans le diagnostic de CHC : 20 %, contre 18 % en l'absence de changement. Il serait à notre avis plus intéressant de se fier à la qualité des premiers examens réalisés pour décider des suivants.

Nous avons fait le constat que la qualité des examens reste cependant inférieure en IRM qu'en scanner. Cela s'explique la plupart du temps par la présence d'artéfacts de mouvements respiratoires ainsi que par la position des bras le long du corps, normalement placés au-dessus de la tête. Le surpoids, la présence d'autres comorbidités, notamment pulmonaires, sont autant de facteurs associés de dégradation de l'image en IRM. Karadeniz et al. ont d'ailleurs observé que la principale cause de faux-négatifs résidait dans la qualité médiocre des images par incapacité du patient à tenir l'apnée (26). La sensibilité à l'IRM pour la détection des lésions focales hépatiques reste néanmoins supérieure à la TDM, à qualité équivalente. Il serait donc préférable, en fonction des capacités respiratoires du patient, de privilégier l'IRM si celles-ci semblent bonnes, mais de s'orienter plutôt vers un suivi par TDM dans le cas contraire. Un examen TDM de bonne qualité reste plus informatif qu'une IRM artéfactée.

f. Evolution à plus long terme des lésions

Il reste également à savoir que faire des autres lésions, celles qui ne font pas leurs preuves lors du contrôle rapproché à 3 mois. Pour plus de la moitié de ces patients, une surveillance à 3 mois a été poursuivie ; pour un peu plus d'un tiers une surveillance à 6 mois a été reprise. Le choix entre l'une ou l'autre alternative n'a pas été expliqué.

Le suivi à plus long terme de ces lésions, nous a permis de mieux les appréhender, et d'essayer de déterminer la politique de rappel la mieux adaptée. Il nous a paru pour cela important de différencier le devenir de ces lésions, en TDM mais aussi à l'IRM.

La stabilité à 3 mois n'exclut pas la malignité. Plusieurs auteurs s'accordent sur une stabilité à 2 ans des nodules hyper-vasculaires de moins de 2 cm pour les classer comme lésions bénignes (22,23). Notre suivi, de 19 mois en moyenne, ne nous a donc pas permis de statuer sur plusieurs lésions.

Que ce soit en TDM ou en IRM, ces lésions se majorent d'avantage en taille, respectivement 46 % et 44 %, qu'en nombre, respectivement 19 % et 22 %. La croissance lésionnelle, hautement prédictive de CHC, exige au maximum, quand elle est possible, la réalisation d'une biopsie. Celle-ci nécessite une visibilité lésionnelle en échographie, ou une visualisation sur les acquisitions en contraste spontané ou tardives en TDM. Enfin cette biopsie est préférable sur des lésions de taille suffisante, un prélèvement représentatif sera gage d'une meilleure fiabilité diagnostique histologique. Seuls 9 patients avaient des lésions de plus de 2 cm à l'inclusion et sur le premier suivi rapproché, contre 15 au TDM et 14 à l'IRM au terme du suivi, la faisabilité de la biopsie était ainsi augmentée.

En ce qui concerne les modifications des caractéristiques de signal, peu nombreuses, elles ne semblent pas avoir un impact diagnostique majeur. En revanche, des modifications de la cinétique vasculaire étaient plus fréquemment observées. Un rehaussement artériel est apparu chez 17 à 18 % des patients. De la même façon, un lavage portal et/ou tardif est apparu chez 16 à 29 % des patients. Dans les 2 cas, cela peut traduire une progression de grade histologique, l'artérialisation lésionnelle se développant au détriment de l'approvisionnement portal. Il est d'ailleurs observé, chez 2 patients dans notre étude, des lésions uniquement hyper-artérialisées sur l'une des modalités, et uniquement lavées sur l'autre, fortement suspectes de CHC.

Au cours du suivi, un diagnostic de CHC a été posé chez 26 patients (39 %). Seul 1 patient présentait une multi-focalité à plus de 3 lésions et 4 avec des CHC de plus de 3 cm. Le stade tumoral n'était donc pas un frein à l'accès au traitement curatif dans la plupart des cas. Les critères non invasifs de l'EASL (WI+ WO+) ont été remplis pour 62 % des patients ; les autres ont été traités soit après une preuve histologique, soit sur une forte présomption radiologique. Ce résultat est en accord avec celui de Bolondi et al. qui ont évalué, par une analyse prospective, le devenir de petits nodules hyper-vasculaires aspécifiques sur foies cirrhotiques, de 1 à 3 cm. Les CHC diagnostiqués répondaient aux critères non invasifs dans 61 % des cas, laissant une place encore non négligeable à la biopsie (27). La variabilité de la cinétique vasculaire des CHC la rend parfois indispensable : à un stade précoce, le CHC est possiblement hyper-artérialisé mais habituellement hypovasculaire (28). Il s'agit alors souvent de petites lésions bien différenciées (29). D'autre part les performances diagnostiques pour les CHC de moins de 2 cm sont plus faibles, non pas par

l'existence de CHC hypovasculaires qui reste rare, 10 à 15 % (27), mais par l'absence de lavage après hyper-artérialisation dans 38.3 % des cas d'après Forner et al. (30)

L'hypersignal T2 était également fréquemment associé, pour 82 % d'entre eux, aux CHC diagnostiqués. En effet, le CHC à un stade avancé ou de grande taille est souvent en hypersignal T2, contrairement au CHC précoce, pouvant présenter un iso voire même un hyposignal T2 (28).

3. Lésions aspécifiques et CHC : quels moyens pour les différencier ?

a. Caractéristiques des lésions aspécifiques évoluant vers un CHC

Si 5 des 26 patients ont développé un CHC sans lésion pré-existante à l'inclusion, conséquence de l'évolution naturelle de la cirrhose, il était issu d'une lésion initialement surveillée pour les 21 autres. Le CHC a été détecté, pour 62 % de ces 21 patients, lors du suivi rapproché initial, argument supplémentaire pour maintenir cette pratique.

Le délai moyen entre le début de la surveillance des lésions aspécifiques et le diagnostic de CHC était de 7 mois et 4 jours (*Figure 11*). Il paraîtrait raisonnable de poursuivre une surveillance trimestrielle pendant 9 mois avant de reprendre la surveillance semestrielle habituelle. Avec cette politique de rappel, seuls 5 patients (24 %) n'auraient pas bénéficié d'un diagnostic anticipé.

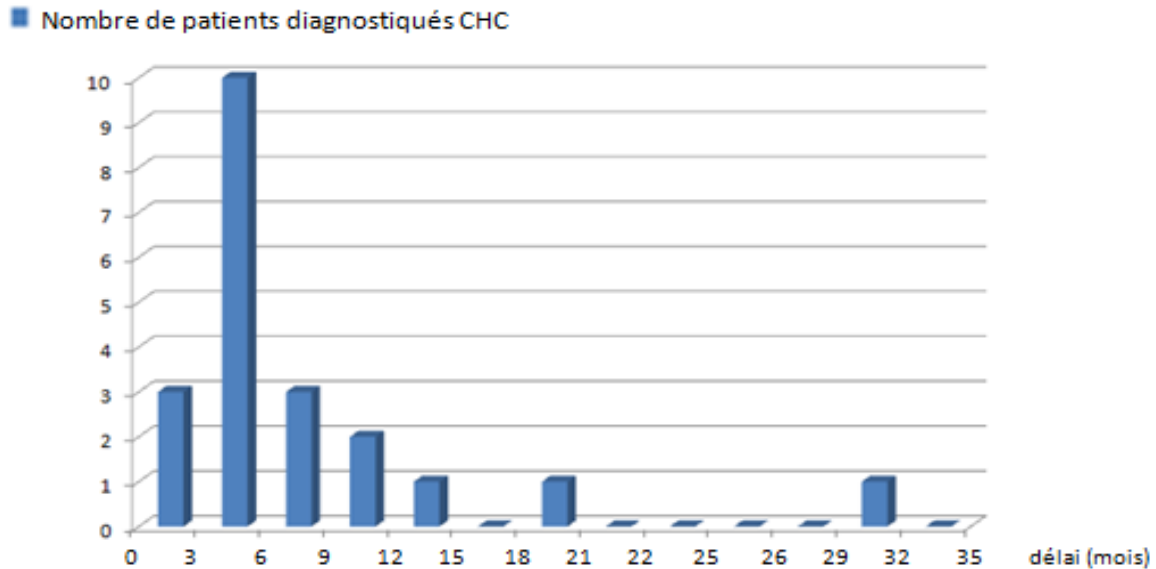


Figure 11 : Délai entre la découverte de la lésion aspécifique et le diagnostic du CHC

En reprenant les caractéristiques des lésions aspécifiques ayant évolué vers un CHC, nous constatons que 67 % d'entre elles étaient des lésions hyper-artérialisées sans lavage. Shimizu et al. ont quant à eux étudié 158 nodules hyper-artérialisés, en analysant également la forme. Cent quatre étaient ronds ou ovales, en opposition aux prises de contrastes triangulaires ou de forme géométriques. Parmi les ronds/ovales, 52 % ont disparu ou diminué de taille, considérés comme de définitives pseudo-lésions, et 28 % comme des CHC. Même si ces lésions sont rondes ou ovales, la plupart sont non évolutives en taille et sont plus souvent des pseudo-lésions que des CHC (31).

D'autres lésions non néoplasiques peuvent s'artérialiser sur un foie de cirrhose et ainsi mimer un CHC. C'est le cas d'abord des nodules dysplasiques, surtout de haut grade, typiquement en hypersignal T1 et en hyposignal T2, habituellement hypovasculaires mais parfois hypervasculaires (28). Ils ne présentent pas de lavage,

les distinguant du CHC, mais peuvent en faire le nid, avec classiquement un aspect de « nodule en hypersignal T2 dans un nodule en hyposignal T2 ». La possibilité d'un développement en 4 mois d'un CHC dans un nodule dysplasique impose donc une surveillance rapprochée à 3 mois (16).

La fibrose focale, présente surtout dans les cirrhoses évoluées, est habituellement hypodense, mais peut présenter un rehaussement artériel avec un hypersignal T2. La présence d'une atrophie et d'une rétraction aide au diagnostic (19).

D'autres lésions sont artérialisées comme les angiomes et les troubles de perfusion, mais outre la morphologie qui peut être caractéristique pour ces derniers, ce rehaussement se prolonge sur les phases portale et tardive, contrairement au CHC qui se lave (19). Ces lésions, comme l'adénome, l'hyperplasie nodulaire focale et les métastases hypervasculaires, restent rares sur un foie cirrhotique, effacées par la fibrose extensive destructrice (5).

Si toutes ne deviennent pas des CHC, elles sont, parmi les lésions hépatiques aspécifiques, les plus à risque de le devenir, et doivent faire l'objet d'une vigilance particulière.

Les nodules en hypersignal T1 spontané, sans lavage et associés à un iso- ou hyposignal T2, sont plus souvent des nodules bénins. Shimizu et al. ont en effet observé que les petites lésions en hypersignal T1 non hyper-artérialisées n'évoluent pas en taille voire disparaissent sur les contrôles itératifs (32). Dans notre étude, 3 lésions ayant évolué vers un CHC présentaient cependant un hypersignal T1 spontané.

L'hypersignal T2 modéré, bien que ne faisant pas partie des critères non invasifs, est lui par contre un argument supplémentaire en faveur du CHC. Il reste néanmoins non

spécifique, potentiellement visible sur des lésions bénignes sans hyperartérialisation ni lavage, et ainsi simuler un CHC hypovasculaire. C'est le cas de certains kystes remaniés, d'angiomes thrombosés ou encore d'infarctus de nodules régénératifs (19).

b. Délai de la phase artérielle

Le caractère précoce ou tardif de la phase artérielle reste a longtemps été débattu. Une acquisition tardive améliorerait, selon Murukami, la sensibilité de la détection du CHC. Il propose également une double acquisition artérielle en TDM, précoce et tardive, pour une meilleure sensibilité et valeur prédictive positive, avec réduction du nombre de faux-positifs (33). Mori et al. vont même plus loin en réalisant une triple phase artérielle (précoce, intermédiaire et tardive). La phase intermédiaire a montré la meilleure sensibilité dans la détection des CHC, avec une précision diagnostique équivalente à celle des 3 phases réunies (34). Enfin, Ito et al., avec 6 phases artérielles au total en IRM, ont observé que les pseudo-lésions hyper-vasculaires présentaient un rehaussement artériel prolongé jusqu'à la 6^{ème} phase, contrairement aux CHC, pour la moitié desquels le rehaussement disparaissait à cette phase (35). Si ces résultats semblent séduisants pour distinguer les pseudo-lésions hyper-vasculaires des CHC, cette multi-acquisition artérielle apparait néanmoins difficilement applicable en routine clinique. Dans notre étude, la majorité des examens mettant en évidence des prises de contrastes artérielles était réalisée à un temps tardif (61 %).

c. Nouveaux agents de contrastes

De nouveaux agents de contrastes sont en cours d'exploration pour l'IRM hépatique. Outre les agents de contrastes extra-cellulaires à base de gadolinium classiquement utilisés, des particules supra-magnétiques de fer et des agents de contrastes hépato-biliaires ont fait leur apparition. Seule la Japan Society les recommande actuellement. Contrairement aux particules ferriques, non disponibles sur le marché, deux agents hépato-biliaires sont actuellement commercialisés, le gadobénate de dimeglumine (Gd-BOPTA), le seul validé aux Etats-Unis, et l'acide Gadoxétique (Gd-EOB-DTPA) (16). Jusqu'à 5 % de ces agents sont captés par les hépatocytes et éliminés par excrétion biliaire. Leur utilisation semble prometteuse pour différencier les lésions aspécifiques des CHC. En effet, Sun a montré, avec l'utilisation de l'acide Gadoxétique, que les pseudo-lésions hyper-vasculaires présentent des caractéristiques de rehaussement différentes à la phase hépato-biliaire : 95 % des CHC étaient en hyposignal à la phase hépato-biliaire, 94 % des pseudo-lésions étaient en isosignal (36) (*Figure 12*). Motosugi et al. ont établi un seuil d'intensité de signal à 0.84 sur la phase hépato-biliaire, seuil en dessous duquel il s'agirait plus d'un CHC que d'une pseudo-lésion (37). Enfin, chez les patients diagnostiqués CHC unifocal par TDM, l'IRM par acide gadoxétique permet la détection de CHC supplémentaires chez 16 % des patients, et par voie de conséquence, la diminution du taux de petits CHC non traités, de la récurrence et de la mortalité (38). La phase hépato-biliaire débute en moyenne à 5 minutes après l'injection, mais la caractérisation lésionnelle optimale nécessite un retard de 30 à 120 minutes (29). Cela impose un deuxième passage dans l'IRM, relativement contraignant.

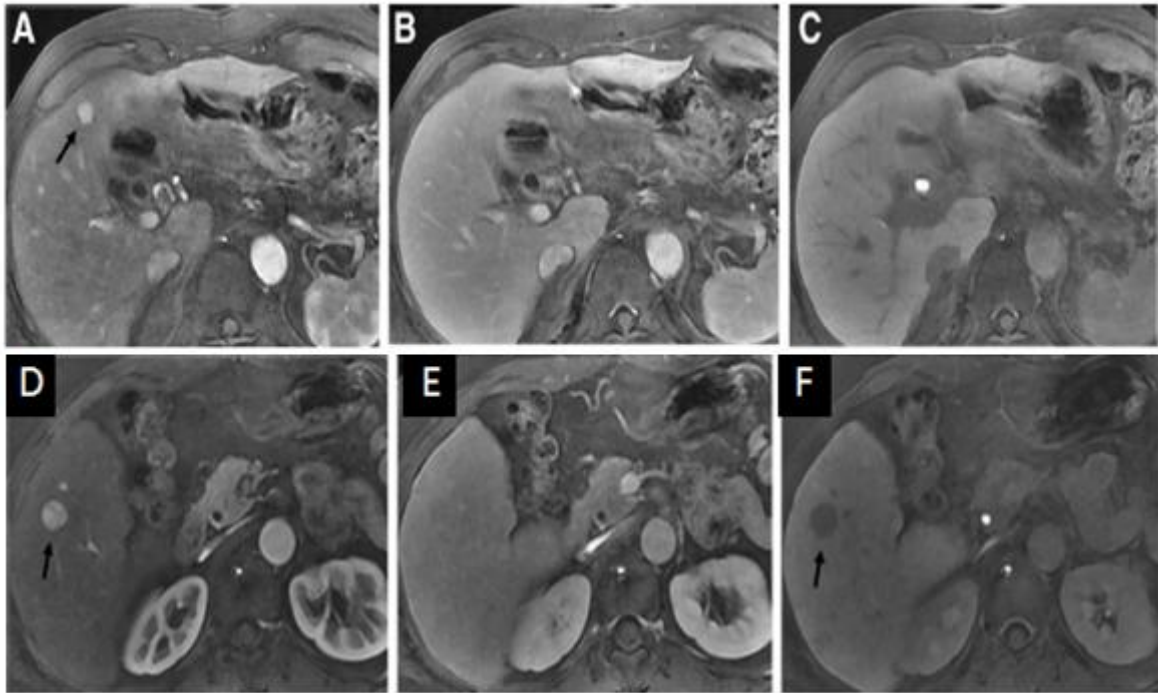


Figure 12 : Pseudo-lésion artérielle et CHC par IRM injectée à l'acide gadoxétique. IRM multiphasique aux phases artérielle (A), portale (B) et hépato-biliaire à 20 minutes (C). Rehaussement artériel sans lavage au temps portal, en isosignal sur la phase hépato-biliaire compatible avec une pseudo-lésion artérielle. IRM multiphasique aux phases artérielle (D), tardive à 3 minutes (E) et hépato-biliaire à 20 minutes (F). Rehaussement artériel sans lavage au temps tardif, en hyposignal sur la phase hépato-biliaire, compatible avec un CHC.

4. Limites

Cette étude était rétrospective, ce qui constitue une limite. Une étude prospective comparant un suivi à 3 mois versus un suivi à 6 mois de ces lésions aurait plus de puissance. L'impact sur la survie globale est également primordial, nécessitant un recul plus long.

Un nombre suffisant de patients à l'inclusion a nécessité d'élargir le délai de la surveillance rapprochée, qui, bien que raisonnable, n'était pas de 3 mois stricto sensu dans plusieurs des cas. De plus, le suivi n'était pas uniforme selon les patients. Il n'atteignait pas 2 ans en moyenne, avec un suivi interrompu pour quasiment la moitié des patients, décédés ou perdus de vue.

Le recrutement étalé sur 6 ans constitue également un biais. En effet, que ce soit par TDM ou à l'IRM, les paramètres techniques d'acquisition ont pu évoluer durant ce délai. Le renouvellement des équipements et l'optimisation des séquences en sont responsables, les paramètres pouvant différer entre les patients voire même au sein d'un suivi d'un même patient.

V- CONCLUSION

La surveillance rapprochée, autour de 3 mois, des lésions hépatiques aspécifiques sur cirrhose semble bien présenter un impact diagnostique et thérapeutique. En effet, pour 62 % des patients ayant développé un CHC issu de ces lésions, le diagnostic a pu être posé lors du premier suivi rapproché. Ces CHC, majoritairement révélés à un stade précoce, ont pu bénéficier d'un traitement curatif anticipé dans 54 % des cas. Le délai moyen de 7 mois entre la découverte de la lésion aspécifique et le diagnostic de CHC justifierait la poursuite de la surveillance rapprochée trimestrielle pendant au moins 9 mois avant de reprendre le rythme semestriel habituel.

La variabilité des profils vasculaires et de signal IRM des nodules cirrhotiques incite à la plus grande méfiance avant d'affirmer la bénignité. Les nodules hyper-artérialisés sans lavage sont les plus fréquemment rencontrés et les plus à risque de devenir de véritables CHC : les différencier des CHC précoces reste un challenge radiologique. L'utilisation d'agents de contraste hépato-spécifiques, bien que plus contraignante, pourrait être la réponse à cette problématique.

VI- BIBLIOGRAPHIE

1. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose : Cirrhose. Rev Prat. 2005;55(14):1527-32.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet Lond Engl. 6 déc 2003;362(9399):1907-17.
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. sept 2001;35(3):421-30.
4. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mars 2012;48(5):599-641.
5. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. Hepatol Baltim Md. déc 2011;54(6):1987-97.
6. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. The Lancet. 31 mars 2012;379(9822):1245-55.
7. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. PLoS Med [Internet]. 1 avr 2014 [cité 25 juill 2017];11(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972088/>
8. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut. févr 2001;48(2):251-9.
9. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. Ann Intern Med. 19 juin 2012;156(12):841-7, W295.
10. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med. oct 1996;101(4):422-34.
11. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. mai 2012;21(5):793-9.
12. Wang J-H, Chang K-C, Kee K-M, Chen P-F, Yen Y-H, Tseng P-L, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. Am J Gastroenterol. mars 2013;108(3):416-24.

13. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. juill 1992;16(1):132-7.
14. Min YW, Gwak G-Y, Lee MW, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Clinical course of sub-centimeter-sized nodules detected during surveillance for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* WJG. 7 juin 2012;18(21):2654-60.
15. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2013;33(6):1653-68.
16. Watanabe A, Ramalho M, AIObaidy M, Kim HJ, Velloni FG, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An update. *World J Hepatol.* 27 mars 2015;7(3):468-87.
17. Efremidis SC, Hytiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol.* avr 2002;12(4):753-64.
18. Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme M-P, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology*. mars 2012;55(3):800-6.
19. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2001;21 Spec No:S117-132.
20. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 22 sept 2011;365(12):1118-27.
21. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 19 mai 2015;162(10):697-711.
22. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2002;178(6):1327-34.
23. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Challenges and Controversies. *Radiology.* 1 mai 2008;247(2):311-30.
24. Chou C-T, Chou J-M, Chang T-A, Huang S-F, Chen C-B, Chen Y-L, et al. Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: the utility of conventional MR imaging. *World J Gastroenterol.* 14 nov 2013;19(42):7433-9.
25. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. nov 2005;42(5):1208-36.
26. Karadeniz-Bilgili MY, Braga L, Birchard KR, Gerber D, Firat Z, Woosley JT, et al. Hepatocellular carcinoma missed on gadolinium enhanced MR imaging, discovered in

- liver explants: Retrospective evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 1 févr 2006;23(2):210-5.
27. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. juill 2005;42(1):27-34.
 28. Parente DB, Perez RM, Eiras-Araujo A, Oliveira Neto JA, Marchiori E, Constantino CP, et al. MR Imaging of Hypervascular Lesions in the Cirrhotic Liver: A Diagnostic Dilemma. *RadioGraphics*. 1 mai 2012;32(3):767-87.
 29. Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. juin 2008;28(3):747-69.
 30. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. janv 2008;47(1):97-104.
 31. Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or Chronic Hepatitis: Evaluation of Small (≤ 2 -cm) Early-Enhancing Hepatic Lesions with Serial Contrast-enhanced Dynamic MR Imaging. *Radiology*. 1 févr 2003;226(2):550-5.
 32. Shimizu A, Ito K, Sasaki K, Hayashida M, Tanabe M, Shimizu K, et al. Small hyperintense hepatic lesions on T1-weighted images in patients with cirrhosis: evaluation with serial MRI and imaging features for clinical benignity. *Magn Reson Imaging*. 1 déc 2007;25(10):1430-6.
 33. Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, et al. Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: Detection with Double Arterial Phase Multi-Detector Row Helical CT. *Radiology*. 1 mars 2001;218(3):763-7.
 34. Mori K, Yoshioka H, Takahashi N, Yamaguchi M, Ueno T, Yamaki T, et al. Triple arterial phase dynamic MRI with sensitivity encoding for hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison of the diagnostic accuracy among the early, middle, late, and whole triple arterial phase imaging. *AJR Am J Roentgenol*. janv 2005;184(1):63-9.
 35. Ito K, Fujita T, Shimizu A, Koike S, Sasaki K, Matsunaga N, et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis: differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions. *AJR Am J Roentgenol*. sept 2004;183(3):699-705.
 36. Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas ($<$ or $= 2$ cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol*. févr 2010;45(2):96-103.
 37. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Muhi A, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. juill 2010;256(1):151-8.
 38. Kim H-D, Lim Y-S, Han S, An J, Kim G-A, Kim SY, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoteric acid detects

additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology*. juin 2015;148(7):1371-82.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

Titre de Thèse : Intérêt du suivi rapproché par IRM et scanner des lésions indéterminées sur foie de cirrhose d'origine alcoolique : Impact diagnostique et thérapeutique

RESUME

Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique du suivi rapproché des lésions hépatiques aspécifiques, découvertes par TDM ou à l'IRM, chez des patients cirrhotiques éthyliques.

Matériel et méthodes : Les patients cirrhotiques éthyliques, suivis au CHU de Nantes de 2010 à 2016, étaient éligibles. L'inclusion nécessitait la découverte en TDM ou en IRM d'une lésion hépatique considérée aspécifique, ayant fait l'objet d'une surveillance rapprochée de 2 mois à 4 mois et 20 jours. Le nombre, la taille et l'aspect de ces lésions ont été analysés et comparés pour chaque patient à 3 reprises : à l'inclusion, lors du suivi rapproché, et au terme du suivi. Le nombre de CHC diagnostiqués ainsi que les traitements alloués à l'issue du suivi rapproché ont été recueillis. Nous avons également étudié les caractéristiques des lésions aspécifiques qui ont évolué vers un CHC au cours du suivi.

Résultats : Soixante-six patients ont été inclus pour une durée de suivi moyenne de 19 mois. A l'issue du suivi rapproché, un CHC a été formellement diagnostiqué chez 8 patients, et fortement suspecté chez 5 autres. Au total un diagnostic néoplasique, cholangiocarcinome compris, a été évoqué chez 14 patients (21 %). Neuf patients ont par la suite bénéficié d'un traitement anti-tumoral, dont 7 curatifs : 6 par radiofréquence seule et 1 inscrit sur liste de greffe. Sur les 21 patients ayant développés un CHC issu d'une lésion aspécifique, 62 % ont été diagnostiqués lors du premier contrôle rapproché et il s'agissait pour 67 % de l'évolution de nodules hyper-artérialisés sans lavage.

Conclusion : Le suivi rapproché des lésions aspécifiques chez les patients cirrhotiques éthyliques permet un diagnostic non négligeable de CHC. La plupart, de stade précoce, permettent de bénéficier dans des délais anticipés de traitements curatifs.

MOTS-CLES

Surveillance rapprochée- Lésions aspécifiques- TDM- IRM -nodule hyperartérialisé- carcinome hépato-cellulaire