

Echographie de contraste

Place dans le diagnostic et la caractérisation des tumeurs du foie

MODULE 2

Christophe AUBÉ, Jérôme LEBIGOT

Radiologie, CHU Angers, 4, rue Larrey, 49033, Angers Cedex 01.

TABLE DES MATIÈRES

PRINCIPES DE BASE

IMAGERIE ADAPTÉE AUX PRODUITS DE CONTRASTE ÉCHOGRAPHIQUE

- Emission acoustique stimulée
- Imagerie non linéaire
 - Imagerie harmonique conventionnelle
 - Imagerie harmonique par inversion de pulse
 - Evolutions prévisibles
 - Artefacts

PRODUITS DE CONTRASTE

- Principes
- Tolérance
- Principaux produits de contraste : Léovist® - SonoVue®

APPLICATION AUX LÉSIONS FOCALES HÉPATIQUES

- Détection des lésions focales hépatiques
- Dépistage du carcinome hépatocellulaire
- Caractérisation des lésions focales hépatiques
- Etude de la vascularisation tumorale
- Etude du rehaussement lésionnel

LIMITATIONS DE LA TECHNIQUE — ÉVOLUTIONS

CONCLUSION

En pathologie hépatique, l'échographie est l'examen d'imagerie de première intention et l'apparition de produit de contraste modifie complètement la réalisation de cet examen. Mais les techniques utilisées sont encore en pleine évolution et leur apport réel est loin d'être clair. La compréhension des principes de base de cette imagerie est nécessaire à la maîtrise des différentes techniques d'exploitation de ces produits de contraste. La sémiologie obtenue apparaît alors logique.

L'analyse des premières études publiées est encore délicate du fait de la multiplication des techniques, des prototypes utilisés et des faibles effectifs. Toutefois, l'utilisation de produit de contraste échographique semble pouvoir améliorer de façon significative les performances de l'échographie, dont la place dans le diagnostic des lésions focales hépatiques va sans doute devoir être redéfinie.

Principes de base

Le mécanisme essentiel du rehaussement engendré par les micro-bulles est le même que pour tout écho de réflexion :

CONTENTS

Ultrasound with microbubble contrast agents: diagnosis and characterisation of hepatic tumors

BASIC PRINCIPLES

ULTRASOUND CONTRAST AGENT IMAGING

- Stimulated acoustic emission
- Non linear imaging
 - Conventional harmonic imaging
 - Pulse inversion imaging
 - Foreseeable evolutions
 - Artefacts

CONTRAST AGENTS

- Principes
- Tolerance
- Main contrast agents: Léovist® - SonoVue®

USE FOR FOCAL HEPATIC LESIONS

- Detection of focal hepatic lesions
- Screening for hepatocellular carcinoma
- Characterisation of focal hepatic lesions
- Study of tumoral vascularization
- Study of enhancement

LIMITATIONS — EVOLUTIONS

CONCLUSION

L'augmentation du signal ultrasonore réfléchi est proportionnelle à la différence d'impédance acoustique entre deux structures. L'air, ou un autre gaz, a une impédance acoustique très élevée comparativement au sang et aux tissus humains. Aussi, la quantité de signal ultrasonore réfléchi par les tissus dont la micro vascularisation contiendra ces micro-bulles sera notablement augmentée. Le signal réfléchi peut être jusqu'à 100 fois supérieur à celui du sang normal. L'importance du signal recueilli varie en fonction de la puissance six du diamètre des micro-bulles et est directement proportionnel à leur concentration. Compte tenu du faible diamètre des micro-bulles utilisées (< 9 Nm) et de leur faible concentration dans le réseau vasculaire, le signal recueilli demeurerait faible s'il n'existait pas d'autres mécanismes [1, 2].

Deux autres mécanismes accroissent de façon majeure le signal recueilli [3]. Le premier est l'oscillation des micro-bulles soumises au faisceau ultrasonore. Cette oscillation est un phénomène de résonance qui produit un signal non linéaire. La non linéarité est due à la différence d'énergie nécessaire à la compression et à la dilatation des micro-bulles. Ce signal non linéaire ou harmoniques, s'additionne au signal normalement réfléchi qui est alors supérieur à celui que l'on recueillerait si les

micro-bulles étaient rigides. La fréquence de résonance produite est fonction du diamètre des micro-bulles. C'est le hasard qui fait que la taille des micro-bulles utilisées, conditionnée par leur passage capillaire (moins de 9 Nm), correspond à une fréquence de résonance comprise entre 2 et 15 MHz, échelle de fréquences habituellement utilisée en diagnostic.

Ce signal non linéaire est en quelque sorte la signature des micro-bulles et va être à l'origine de 2 techniques d'imagerie avec contraste : l'imagerie harmonique conventionnelle et l'imagerie harmonique par inversion de pulse.

Le second mécanisme générateur de signal est la *destruction des micro-bulles* soumises à une pression acoustique élevée. L'index mécanique affiché par la plupart des échographes est le reflet de cette pression acoustique. Lorsque l'index mécanique est supérieur à 0,7, ce qui est toujours le cas lorsque l'appareil est réglé pour un examen échographique standard, les micro-bulles sont détruites par le faisceau ultrasonore. Cette destruction entraîne l'émission d'une quantité extrêmement importante de signal et la production d'un nombre important d'harmoniques. Ce mécanisme de destruction des micro-bulles est à l'origine d'un autre mode d'imagerie de contraste : l'émission acoustique stimulée.

Imagerie adaptée aux produits de contraste échographique

Le signal engendré par les micro-bulles, et donc le type d'imagerie qu'elles produisent, dépend principalement de la puissance acoustique à laquelle elles sont soumises. Cette puissance acoustique reflétée par l'index mécanique, dépend de la puissance émise, de la fréquence transmise et de l'atténuation du faisceau ultrasonore avec la profondeur. Toutefois, la valeur de l'index mécanique correspondant à un type de réponse donnée peut varier en fonction des différents produits de contraste utilisés puisque cette réponse est aussi fonction du gaz et du surfactant composant les micro-bulles [4].

Emission acoustique stimulée

L'utilisation d'un index mécanique élevé ($> 0,7$) produit, après quelques rapides et amples oscillations, la destruction des micro-bulles et la diffusion rapide du gaz dans le sang environnant. Cette destruction produit un signal très bref mais très puissant, très riche en composants non linéaires [4]. Cette méthode est actuellement la plus sensible et la plus spécifique pour détecter les micro-bulles [1]. Elle peut être utilisée en imagerie noir et blanc ou en imagerie Doppler. En Doppler couleur et plus encore Doppler puissance, elle est capable de dépister une micro vascularisation impossible à détecter sans produit de contraste puisque le signal reçu ne dépend pas seulement du flux mais de la simple présence de bulles dans les micro vaisseaux. En outre, elle ne nécessite pas de logiciels ou de réglages particuliers, si ce n'est de diminuer de façon importante le gain avant le balayage post contraste pour ne pas être « saturé » (blooming artefact) par l'importance du signal recueilli.

Cette technique présente une limitation majeure : le caractère très transitoire de l'image obtenue. En effet une fois les micro-bulles rompues, il faut attendre un rechargement vasculaire hépatique et celui-ci ne donnera jamais une intensité de signal équivalente à celle obtenue lors du premier balayage. De plus, ce rechargement n'est pas illimité, puisque l'on peut estimer que si on réalise un balayage complet du foie, 1 à 3 passages sont possibles au maximum avant d'avoir épuisé le capital de

micro-bulles [1]. Dans le cadre de la détection de lésions hépatiques, il faut donc bien avoir repéré au préalable le balayage que l'on va réaliser avant d'injecter. Le foie devra être balayé en un seul mouvement, puisque si l'on revient en arrière on explore une zone dépourvue de micro-bulles. La lecture de ce balayage se fera secondairement sur le ciné loop. Ces balayages nécessitent une apnée stricte afin que les mouvements respiratoires n'interfèrent pas avec le mouvement de balayage. Si on utilise le mode Doppler puissance le moindre mouvement respiratoire occasionnera des artefacts très importants.

Dans le cadre de la caractérisation d'une lésion hépatique, il est impossible de laisser le faisceau ultrasonore centré sur la lésion, puisque les micro-bulles seraient détruites au fur et à mesure de leur arrivée dans le plan exploré. Il faut donc faire des balayages courts centrés sur la lésion, à des temps vasculaires définis (artériel, portal, équilibre, tardif), manipulations qui requièrent une certaine habitude de la part de l'opérateur. Enfin, le rehaussement est fréquemment inhomogène car la destruction des micro-bulles est focale dépendante [4].

Imagerie non linéaire

Deux principales techniques permettent de recueillir la composante non linéaire (les harmoniques) émise par les micro-bulles lorsqu'elles sont soumises à un faisceau ultrasonore de faible puissance acoustique (index mécanique < 5) : l'imagerie harmonique conventionnelle et l'imagerie harmonique par inversion de pulse [1, 4, 5].

L'utilisation d'un index mécanique faible diminue la destruction des micro-bulles par le faisceau ultrasonore et autorise ainsi le suivi de l'apparition du produit de contraste dans le parenchyme hépatique, reflet de la micro vascularisation tissulaire. On peut alors étudier la cinétique de rehaussement d'une lésion et l'imagerie se rapproche de celle décrite en tomodensitométrie après injection de produit de contraste iodé.

IMAGERIE HARMONIQUE CONVENTIONNELLE

Parmi les harmoniques émises par les micro-bulles, la seconde, dont la fréquence est le double de la fréquence fondamentale, est la plus puissante. L'utilisation d'un filtre électronique à la réception permet de ne capter que cette fréquence et donc d'obtenir une imagerie des micro-bulles. Comme les tissus émettent eux aussi des harmoniques, il ne s'agit pas d'une imagerie véritablement spécifique du produit de contraste. Cette technique est utilisable en imagerie noir et blanc et dans la plupart des modalités Doppler où son principal intérêt est de réduire les artefacts de blooming et donc d'augmenter le rapport signal sur bruit.

Cette technique comporte plusieurs défaut : 1) comme il existe un certain degré de recouvrement entre la fréquence fondamentale et la seconde harmonique, la séparation n'est pas parfaite et une partie du signal harmonique est perdu ; 2) la fréquence de la seconde harmonique est très atténuée entraînant une diminution de la profondeur de champ ; 3) seule la seconde harmonique est recueillie, négligeant une quantité importante de signal représenté par les autres harmoniques.

IMAGERIE HARMONIQUE PAR INVERSION DE PULSE

Le transducteur émet successivement un pulse dans un sens et immédiatement à suivre un pulse équivalent, mais de sens contraire [6]. Le faisceau réfléchi par l'organe, qui va être la somme des 2 pulses, est donc voisin de zéro. Lorsqu'il existe une composante non linéaire (harmoniques), celle-ci va se surajouter aux pulses dont la somme ne va plus être égale à zéro. Le signal recueilli est celui de la réponse des micro-bulles (ainsi que des

autres tissus comme nous l'avons déjà vu). Cette technique réalise une véritable soustraction de la fréquence fondamentale, sans problème de recouvrement comme en imagerie harmonique conventionnelle. Elle permet le recueil de toutes les harmoniques et, comme celles-ci sont de fréquences élevées, la résolution spatiale est améliorée. Toutefois, l'utilisation de plusieurs pulses pour construire une ligne ralentit la cadence image et expose au risque d'artéfact de mouvement [5]. Mais en imagerie de contraste, ce ralentissement n'est pas gênant puisque l'on utilise volontairement une faible cadence image afin de réduire la destruction des micro-bulles.

ÉVOLUTIONS PRÉVISIBLES

Les techniques d'imagerie permettant l'utilisation des produits de contraste échographique sont en phase d'évolution extrêmement rapide et déjà des grandes firmes échographiques développent de nouvelles technologies qui demeurent basées sur l'imagerie non linéaire mais n'utilisent plus l'inversion de pulse. Il est donc prévisible dans les années, voir dans les mois à venir, que les moyens techniques d'utilisation des produits de contraste échographique, tout en gardant les mêmes bases, seront soumis à d'importantes évolutions.

ARTEFACTS

Les artefacts intéressent l'imagerie Doppler pulsé, couleur et puissance [4].

Artefact de blooming

C'est le plus fréquent. Lors du pic de rehaussement, il existe une sursaturation des couleurs, avec apparition d'un bruit péri-vasculaire qui ne permet plus de discerner les vaisseaux. Pour réduire cet artefact, il faut diminuer le gain Doppler, utiliser des filtres, augmenter la fréquence de répétition des pulses (l'échelle de vitesse). L'utilisation de l'imagerie harmonique conventionnelle associée au Doppler diminue les artefacts de blooming, mais au dépend de sa sensibilité.

Élévation du pic de vitesse systolique

L'augmentation peut atteindre 50 %. Elle doit faire interpréter avec précaution non pas le diagnostic de sténose, mais sa quantification.

Produits de contraste

Principes

Les micro-bulles sont constituées d'un gaz, stabilisé par un surfactant qui peut être constitué de sucre, d'albumine ou de lipide selon les produits. Dans la circulation sanguine, le surfactant va lentement se déliter, le gaz va diffuser et être résorbé.

Plusieurs propriétés pharmacologiques de ces micro-bulles méritent d'être signalées.

— Leur taille définit leur utilisation. En effet pour être utilisable en pathologie hépatique, les micro-bulles doivent avoir un diamètre inférieur à 9 μ afin de pouvoir franchir les capillaires pulmonaires après leur injection intraveineuse périphérique.

— La stabilité des micro-bulles dépend de leur encapsulant et surtout du gaz qui les compose. L'air est utilisé dans les produits de première génération, et la famille des perfluorocarbones dans les produits de seconde génération. Les perfluorocarbones, gaz inertes, sont moins diffusibles et ont une plus grande durée de vie [7].

— Certains produits de contraste ont une *spécificité hépatique* par des phénomènes encore incomplètement expliqués. La fixation par le système réticulo-endothélial est certainement l'un de ces mécanismes [8].

Tolérance

L'insonification de gaz intra-tissulaire peut théoriquement engendrer deux types d'effets secondaires : la désolubilisation des gaz et surtout des phénomènes de cavitations. Ces derniers s'accompagnent d'élévation de température et de pression locale très importante [9].

Toutefois la tolérance aux produits de contraste échographique actuellement utilisés est excellente puisqu'aucun incident secondaire à leur utilisation a été décrit.

Principaux produits

De nombreux produits de contraste sont actuellement utilisés dans le monde, soit commercialisés, soit en phase d'étude clinique (tableau I). A l'heure où cet article a été écrit, seul le Léovist® (Schering, Berlin, Allemagne) avait l'AMM en France et l'on pouvait espérer une AMM dans le courant de l'année pour le SonoVue® (Bracco, Milan, Italie) ; les autres produits de contraste ne seront sans doute pas disponibles avant 2 à 3 ans, au mieux.

LÉOVIST®

C'est le premier produit de contraste ultrasonore à avoir été utilisé en radiologie en Europe et c'est actuellement le seul autorisé en France. Le gaz utilisé est l'air, et le surfactant est constitué de galactose et de 0,1 % d'acide palmitique. Le diamètre moyen des micro-bulles est de 2 μ et 97 % d'entre elles ont un diamètre inférieur à 6 μ . Le Léovist® est disponible en flacon de 2,5 ou 4 g de poudre de galactose. Le produit est reconstitué par adjonction d'eau et l'agitation du flacon. Suivant la quantité d'eau injectée, la concentration du produit diffère. Pour l'étude du parenchyme hépatique, les concentrations de 300 et 400 mg/mL peuvent être utilisées.

Le Léovist® est un produit à courte durée de vie, fragile lorsqu'il est insonifié. Il se prête donc bien à l'imagerie acoustique stimulée ainsi qu'à l'imagerie intermittente, mais il ne permet pas

Tableau I. – Produits de contraste échographique [4].

Ultrasound contrast agents.

Produits dont la durée de vie est inférieure à 5 minutes
Léovist® (Schering) : seul produit disponible actuellement en France
Produits dont la durée de vie est supérieure à 5 minutes
SonoVue® (Bracco)
Optison® (Amersham)
Sonazoid® (Amersham)
Imagent® (Schering)
Imavist® (Schering)
Sonavist® (Schering)
Definity® (Du Pont)
Produits avec une spécificité hépatique
Léovist®
Sonazoid®
Sonavist®

une imagerie permanente, même en diminuant de façon drastique la cadence image [10]. Le Léovist® a une spécificité hépatique car il se fixe par un mécanisme mal compris. Il semble qu'il existe une adhésion des micro-bulles dans les sinusoides hépatiques et peut-être une captation par le système réticulo-endothélial [8].

SONOVUE®

Le SonoVue® est un produit de seconde génération utilisée en Europe et aux Etats Unis. Le gaz utilisé est l'hexafluoro sulfure qui appartient à la famille des perfluorocarbones. Les surfactants sont multiples : polyéthylène glycol, phospholipides, acide palmitique. Les micro-bulles ont un diamètre moyen de 2,5 µ et 90 % des micro-bulles ont un diamètre inférieur à 8 µ [11]. Le produit se présente sous forme d'un liophylisat que l'on reconstitue par injection d'un sérum salé. Le produit préparé reste stable et utilisable environ 6 heures. Sa mise sur le marché est espérée en France courant 2002.

Le SonoVue® est un produit plus stable qui autorise une insonification plus longue à faible index mécanique, mais qui peut aussi être utilisé en imagerie acoustique stimulée. Il est ainsi plus facile à utiliser [10]. Il ne possède aucune spécificité d'organe.

Application aux lésions focales hépatiques

Détection des lésions focales hépatiques

Le dépistage des métastases a été étudié en utilisant le plus souvent la technique de l'imagerie acoustique stimulée [12, 13]. Les métastases étant le plus fréquemment hypovascularisées ou ayant un « lavage » lésionnel rapide, un balayage tardif les fait apparaître en hyposignal, car ne contenant pas, ou plus, de micro-bulles, alors que le foie environnant est fortement rehaussé par le produit de contraste (figure 1). De plus, la plupart des métastases ne comportant pas de système réticulo-endothélial, si on utilise un produit de contraste à spécificité hépatique, tel le Léovist®, elles ne sont pas rehaussées.

En pratique, la technique d'échographie stimulée consiste, après injection en bolus du produit de contraste, à réaliser un

balayage tardif (après 3 minutes) du foie droit puis du foie gauche. Il semble possible de réaliser ce balayage jusqu'à 30 minutes après l'injection du produit pour bénéficier de la fixation hépatique spécifique de certains produits de contraste échographique [10]. La lecture de l'acquisition se fait partiellement en temps réel, mais surtout sur les images enregistrées, le plus souvent sur le cinéloop.

Dans cette indication, l'utilisation du Doppler lors du balayage est moins performante que l'utilisation de l'imagerie noir et blanc, du fait d'une résolution spatiale inférieure et d'important artefacts (blooming) en Doppler [14]. Il existe actuellement peu d'études comparant les performances, en terme de détection, de l'échographie avec produit de contraste aux techniques d'imagerie TDM ou IRM.

La visualisation des lésions serait nettement améliorée par rapport à l'imagerie échographique conventionnelle [13, 15, 16]. Blomley et al. [12] rapportent la détection de lésions supplémentaires dans 66 % des cas (6 malades sur 9) en utilisant la technique d'échographie stimulée, chez des malades ayant déjà des métastases dépistées en échographie conventionnelle. Solbiati et al. [17] rapportent sur une série de 32 malades, une détection du nombre de métastases par malade en échographie avec contraste supérieure à l'échographie conventionnelle dans 66 % des cas, et supérieure à la TDM dans 28 % des cas. Parmi les métastases non visibles en TDM, 89 % avaient un diamètre inférieur à 1 cm.

DÉPISTAGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (CHC)

L'utilisation de l'échographie stimulée semble plus difficilement applicable au CHC. En effet la fibrose, très fréquemment associée, est responsable d'une inhomogénéité de diffusion des micro-bulles dans le parenchyme hépatique. Cette hétérogénéité de rehaussement rend la détection lésionnelle difficile.

La détection des tumeurs hépatiques hyper-vascularisées, tel le CHC, semble plutôt dévolue à l'imagerie intermittente ou mieux, à l'utilisation d'un produit de contraste de seconde génération qui, avec un index mécanique faible, permet un balayage quasi continu durant 4 à 5 minutes [5, 14]. Il est ainsi possible d'étudier la cinétique de rehaussement de la lésion et notamment son comportement au temps artériel (figure 2). Dans une étude portant sur 27 lésions focales hépatiques hyper-vascularisées (21 CHC et 6 hyperplasies nodulaires focales), en utilisant la TDM et l'IRM comme gold standard, la sensibilité de

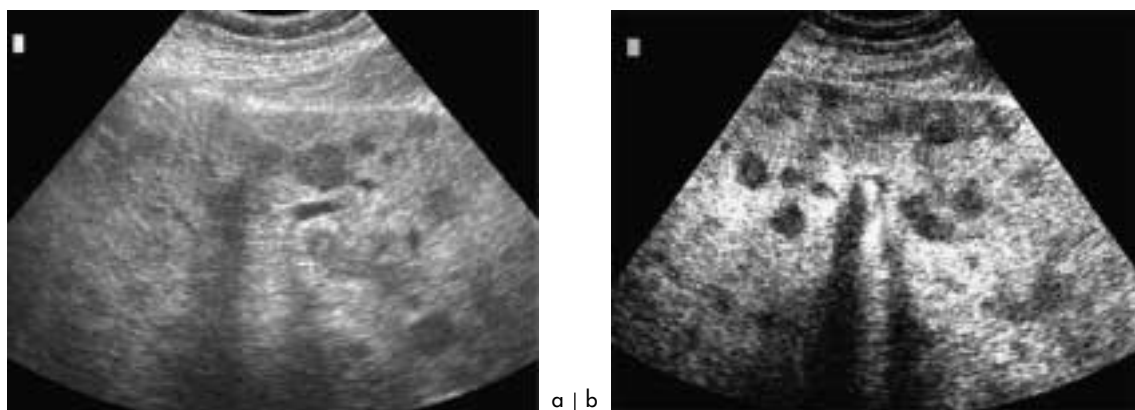


Fig. 1 – Multiples métastases hépatiques infra-centimétriques d'un adénocarcinome colique.

a) Echographie sans contraste.

b) Imagerie par émission acoustique stimulée. Balayage réalisé 3 minutes après injection de 6 mL de Léovist (concentration 400 mg/mL). Hypersignal normal du parenchyme hépatique sain et visualisation des métastases en hyposignal.

Sub-centimetre multiple metastases of a colonic adenocarcinoma.

a) Conventional US.

b) Stimulated acoustic imaging obtained 3 minutes after injection of 6 mL of Levovist (concentration 400 mg/mL).

Normal hyperechoic aspect of liver parenchyma and hypoechoic aspect of metastases.

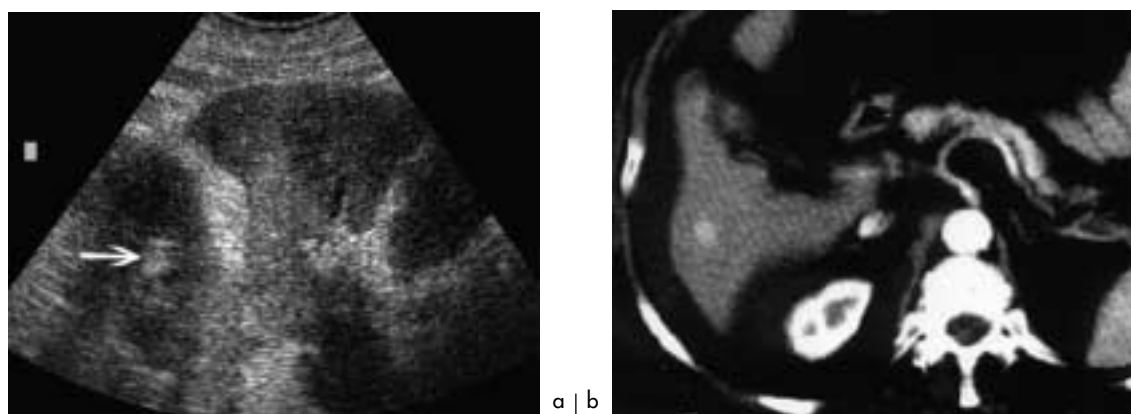


Fig. 2 – Carcinome hépatocellulaire hypervascularisé de 12 mm de diamètre.
 a) Imagerie intermittente après injection de 6 mL de Léovist (concentration 400 mg/mL). Balayage au temps artériel tardif (35 secondes). Le carcinome hépatocellulaire apparaît hyperéchogène (flèche).
 b) L'imagerie est tout à fait superposable à l'imagerie TDM.
*Twelve millimetres diameter hypervascular hepatocellular carcinoma.
 a) Intermittent imaging obtained after injection of 6 mL of Levovist (concentration 400 mg/mL). Late arterial phase (35 s.). Hepatocellular carcinoma is seen as a hyperechoic lesion (arrow).
 b) US and CT lesional aspects are quite similar.*

l'échographie conventionnelle était de 37 % et celle de l'échographie avec contraste de 85 % [18]. Solbiati et al. [17] rapportent une sensibilité de 88 % pour le dépistage du CHC en prenant la TDM comme référence.

Les performances accrues du Doppler avec injection de contraste permettent d'objectiver une vascularisation dans les thromboses portes éventuellement associées au CHC et d'en affirmer ainsi le caractère tumoral [19].

Pour la détection des récurrences tumorales après traitement percutané (radiofréquence, injection d'éthanol), l'échographie Doppler avec contraste a des résultats comparables à la TDM et à l'IRM [20]. La récurrence locale apparaît comme une vascularisation intra-tumorale résiduelle après traitement. En utilisant la ponction échoguidée comme référence, Puig et al. [21] rapportent une performance diagnostique de 76,5 %, équivalente pour le Doppler avec contraste et l'IRM.

Caractérisation des lésions focales hépatiques

L'échographie de contraste apporte plusieurs informations concernant la caractérisation tissulaire.

ÉTUDE DE LA VASCULARISATION TUMORALE

Celle-ci est particulièrement performante avec les produits de seconde génération qui permettent, en utilisant un index mécani-

que faible, une étude Doppler continue. Le Doppler puissance est la technique la mieux adaptée à la détection de cette vascularisation [22]. En utilisant ce seul critère, Lee et al. obtiennent une sensibilité de 97 % et une spécificité de 90 % dans la différenciation tumeurs malignes et tumeurs bénignes [23].

ÉTUDE DU REHAUSSEMENT LÉSIONNEL

Il peut être suivi à différentes phases vasculaires en utilisant l'imagerie intermittente ou une imagerie plus continue avec des index mécaniques faibles et des produits de seconde génération. La sémiologie de ces lésions face au contraste est alors proche de celle décrite en TDM après injection de produit de contraste iodé, bien qu'il n'existe pas véritablement de phase d'équilibre du produit de contraste puisqu'il n'y a pas de passage de celui-ci dans l'interstitium. Toutefois, les produits de contraste à spécificité hépatique étant captés par le foie, ils produisent de fait une sorte de phase d'équilibre [10]. Les aspects des différentes tumeurs en échographie de contraste sont rapportés dans le tableau II.

Comparativement au Doppler sans contraste, l'utilisation de produit de contraste pour l'étude Doppler des lésions focales hépatiques augmente de façon significative la spécificité et la valeur prédictive positive, mais très peu la sensibilité et la valeur prédictive négative. Le nombre d'examen non concluants est diminué et la concordance inter-observateur est améliorée. Toutefois, cette concordance reste moyenne [23]. La concordance de l'échographie avec contraste avec la TDM et l'IRM est

Tableau II. – Sémiologie échographique avec injection de produit de contraste des principales tumeurs hépatiques.

Hepatic tumors: ultrasound contrast agent-enhancement patterns.

	Vascularisation	Prise de contraste à la phase artérielle	Prise de contraste à la phase portale
Hémangiome	Absente ou péri lésionnelle en spot	Nodulaire, périphérique	Progressive, centripète
Hyperplasie nodulaire focale	Importante, stellaire, avec une artère nourricière	Intense avec une zone centrale stellaire	Persistante avec une zone centrale stellaire
Carcinome hépatocellulaire	Abondante, souvent dysmorphique	Intense, avec possible nécrose	Lavage lésionnel rapide
Métastase	Variée. Le plus souvent faible, exceptionnellement importante	Habituellement absente ou en anneau	Habituellement absente

de 90 % pour la caractérisation des lésions focales hépatiques [24]. La concordance des phases artérielles (95 %) est supérieure à celle des phases portales (77 %). De plus l'échographie Doppler avec contraste semble supérieure à la TDM pour l'analyse de la vascularisation tumorale, qui participe à cette caractérisation tissulaire [25].

Classiquement, les hémangiomes ne sont pas vascularisés lors de l'étude Doppler. Leur prise de contraste est progressive, nodulaire, centripète. Cette forme typique est mise en évidence dans 44 à 95 % des cas [6, 24-26, 28], et a une grande spécificité (98 %). Le début de la prise de contraste nodulaire survient entre 15 et 25 s après l'injection du produit de contraste. Les prises de contraste globales semblent rares (5 %) et des prises de contraste en anneau ont été décrites [28], correspondant vraisemblablement à des formes centripètes très lentes.

L'hyperplasie nodulaire focale a une vascularisation riche, souvent en rayon de roue, avec le plus souvent une artère nourricière bien individualisable (figure 3). La prise de contraste est intense, homogène dès le temps artériel (15 à 25 s.) avec la persistance d'une prise de contraste au temps portal et tardif, dans 83 à 88 % des cas [25, 26]. La zone centrale est visible au temps artériel et portal.

Le carcinome hépatocellulaire apparaît très vascularisé avec de nombreux vaisseaux souvent dysmorphiques [27]. Son rehaussement est intense dès le temps artériel, hétérogène dans environ 50 % des cas, avec un lavage lésionnel rapide (à 70-85 s.) dans 88 % à 94 % des cas [24, 25, 28].

Lors de l'étude vasculaire Doppler, les métastases sont généralement hypo-vascularisées. Leur rehaussement est varié [28, 26] : absent (24 %), en anneau (41 %), ponctiforme (6 %), homogène (21 %). Elles sont peu ou pas rehaussées notamment pour les métastases des tumeurs colo-rectales. En revanche les métastases de tumeurs hyper-vasculaires peuvent avoir un aspect identique à celui d'un CHC [17]. Dill-Macky et al. [26] rapportent qu'en prenant comme critère l'absence ou le faible rehaussement des lésions aux temps artériel et tardif, la sensibilité de l'échographie de contraste pour le diagnostic de métastase est de 83 % et sa spécificité de 77 %, en prenant la TDM comme examen de référence.

Limitations de la technique — évolutions

Plusieurs limitations freinent encore le développement des produits de contraste échographiques.

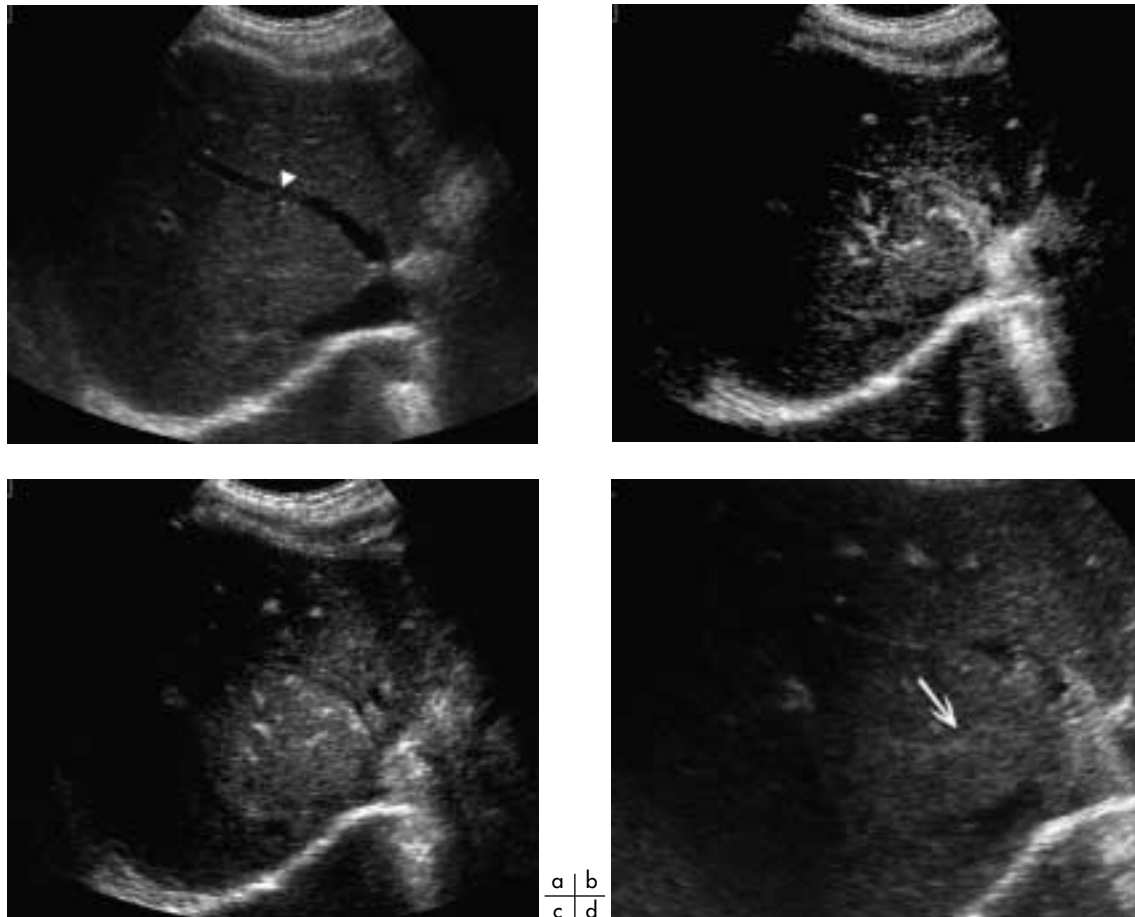


Fig. 3 – Hyperplasie nodulaire focale.

- a) Avant injection de produit de contraste : la lésion apparaît pratiquement isoéchogène, refoulant la veine sus hépatique médiane (tête de flèche).
- b, c, d. Imagerie intermittente après injection de 8 mL de Lévovist (concentration 400 mg/mL).
- b) Vascularisation riche, en rayon de roue.
- c) Prise de contraste intense, homogène au temps artériel (25 s) sans visibilité de la zone centrale.
- d) Prise de contraste de la zone centrale (flèche) au temps tardif (120 s).

Nodular focal hyperplasia.

- a) Before contrast media injection, lesion is nearly isoechoic, pressing median hepatic venous (head of arrow).
- b, c, d : Intermittent imaging obtained after injection of 8 mL of Levovist.
- b) Important stellar vascularisation.
- c) Arterial phase (25 s) shows intensive, homogenous enhancement, without visualisation of a central area.
- d) Late enhancement (120 s.) of the central area (arrow).

Tout d'abord, il existe un frein culturel à transformer un examen simple et non invasif, en un examen plus complexe, nécessitant une préparation du malade. Ce fait est renforcé par l'absence de cotation spécifique d'un acte qui requiert du temps et des compétences spécifiques. La complexité des réglages de l'échographe nécessaires à la réalisation de l'examen et l'absence de protocoles standardisés sont des éléments qui peuvent rebuter. La multiplication des techniques, des logiciels échographiques, et l'indisponibilité en France d'un produit de contraste d'utilisation plus aisée que le Léovist® vont aussi dans ce sens. La pratique de l'imagerie intermittente qui apparaît comme la plus performante avec le Léovist® nécessite une certaine habitude.

Le développement de la technique impose que les appareils d'échographie comportent des logiciels simples, faciles d'accès (une touche) et que les protocoles de réalisation des examens soient clairement définis.

D'autres limitations sont inhérentes à la technique échographique elle-même. Cet examen demeure hautement observateur dépendant, et les limitations dues au malade (gaz, morphotype, apnée) grèvent les performances de la technique. Pour la caractérisation lésionnelle, le balayage ne se faisant que dans un seul plan, en cas de lésions multiples, il est impossible de caractériser toutes les lésions en même temps.

L'échographie avec contraste présente l'avantage de pouvoir résoudre un problème en un seul temps. En effet, l'échographie Doppler, bien qu'ayant des performances diagnostiques modestes, demeure l'examen de première intention dans la pathologie hépatique. La possibilité lors de la découverte d'une lésion focale hépatique d'en faire la caractérisation et le bilan d'extension locale dans le même temps est très séduisante. Ainsi lors de la seule conférence de consensus ayant eu trait à cette technique [10], il a été considéré que 5 à 10 % des examens échographiques hépatiques pourraient être complétés par une injection de produit de contraste.

Conclusions

L'échographie Doppler avec injection de produit de contraste améliore significativement les performances de l'échographie Doppler conventionnelle. Bien que très peu d'études aient été conduites, ses performances semblent proches de la TDM, avec sans doute un avantage pour l'analyse de la vascularisation tumorale. L'imagerie noir et blanc est sans doute la voie d'avenir avec l'utilisation du Doppler puissance en appoint. La place de cette nouvelle technique n'est pas encore clairement définie dans la démarche diagnostique des lésions focales hépatiques. Son développement passe obligatoirement par la mise à disposition de produits de contraste faciles à utiliser et surtout par la simplification de l'utilisation des techniques échographiques nécessaire à sa réalisation.

RÉFÉRENCES

- Albrecht T. Contrast media : transient imaging and harmonic imaging. In Bracco education in diagnostic imaging, eds. Post graduate course in vascular Doppler. Ljubljana-Slovenia : EFSUMB 1999:23-5.
- Cosgrove DO. Contrast media : physical principles and technology. In Bracco education in diagnostic imaging, eds. Post graduate course in vascular Doppler. Ljubljana-Slovenia : EFSUMB 1999:17-21.
- Dawson P. The physics of the oscillating bubble made simple. Eur J Radiol 2002;41:176-8.
- Corréas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O. Ultrasound contrast agents : properties, principles of action, tolerance, and artifacts. Eur Radiol 2001;11:1316-28.
- Kim TK, Kim AY, Choi BI. Hepatocellular carcinoma : harmonic ultrasound and contrast agent. Abdom Imaging 2002;27:129-38.
- Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow. Improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. Invest Radiol 2000;35:58-71.
- Quay SC. Microbubble based ultrasound contrast agents : the role of gas selection in microbubbles persistence. J Ultrasound Med 1994;13:S9.
- Marreli C. Preliminary experience with NC100100, a new ultrasound contrast agent for intravenous injection. Eur Radiol 1999;9(Supl3): S343-6.
- ter Haar GR. Ultrasonic contrast agents : safety considerations reviewed. Eur J Radiol 2002;41:217-21.
- Albrecht T, Barr R, Blomley M, Burns P, Calliada F, Campani R, et al. Seeking consensus : contrast ultrasound in radiology. Invest Radiol 2002;4:205-14.
- Schneider M, Arditi M, Barreau MB, Brochot J, Broillet A, Ventrone R, et al. BR1 : a new sonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride filled microbubbles. Invest Radiol 1995;30:451-7.
- Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, Patel N, Jayaram V, Butler-Barnes J, et al. Improved imaging of liver metastase with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A : early experience. Radiology 1999;210:409-16.
- Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, Overberg A, Ilg M, Behren PL et al. B-mode enhancement at phase inversion US with air based microbubble contrast agent : Initial experience in humans. Radiology 2000;216:273-8.
- Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent : initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma and metastasis. Radiology 2000;215:153-61.
- Jacobsen Å. Ultrasound contrast agent : clinical applications. Eur Radiol 2001;11:1329-37.
- Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Heckmann RA, Butler-Barnes J, Cosgrove DO. Pulse inversion mode imaging of liver specific microbubbles : improved detection of subcentimeter metastases. Lancet 2000;355:807-8.
- Solbiati L, Tonolini M, Cova L, Goldberg SN. The role of the contrast enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions. Eur Radiol 2001;11:E15-E26.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Donati F, Franchini C, Perri M, et al. Contrast tuned imaging : a new tool for the detection of hypervascular liver lesion with second generation contrast agents. SGR and ESGAR joint meeting. Abdominal radiology course 2002. Orlando. Eur Radiol 2002;12:SS4-15:B8.
- Ricci P, Cantisani V, Biancari F, Drud FM, Coniglio M, Filippo A, et al. Contrast enhanced color Doppler US in malignant portal vein thrombosis. Acta Radiol 2000;215:470-3.
- Choi D, Lim HK, Kim SH, Lee WJ, Jang HJ, Lee JY, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radiofrequency ablation : usefulness of power Doppler US with a microbubble contrast agent in evaluating therapeutic response-Preliminary results. Radiology 2000;217:558-63.
- Puig JM, Martin J, Donoso L, Darnell A, Bella R. Assessment of reponse to treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with percutaneous ethanol injection : a comparison between contrast enhanced color Doppler ultrasonography and gadolinium enhanced MR. SGR and ESGAR joint meeting. Abdominal radiology course 2002. Orlando, April 14-16, 2002;SS3-7 p 35.
- Basilico R, Blomley MJK, Harvey CJ, Filippone A, Heckemann RA, Eckersley RJ, et al. Which continuous US scanning mode is optimal for the detection of vascularity in liver lesions when enhanced with a second generation contrast agent ? Eur J Radiol 2002;41:184-91.

23. Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S, Bongartz G, Blomley M, Del Machio A, et al. Multicenter clinical study evaluating the efficacy of Sono Vue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions. *Eur J Radiol* 2002;41:200-6.
24. Cioni D, Lencioni R, Crocetti L, Donati F, Perri M, Franchini C, et al. Sono Vue enhanced intermittent C-cube ultrasound imaging : value in focal liver lesions characterization. SGR and ESGAR joint meeting. Abdominal radiology course 2002. Orlando. *Eur Radiol* 2002;12:SS4-13:B8.
25. Brannigan M, Khalili K, Burns P, Wilson S. Definity enhancement ultrasound of focal liver masses : a comparison with contrast enhanced CT/MR scans abstract). SGR and ESGAR joint meeting. Abdominal radiology course 2002. Orlando. *Eur Radiol* 2002;12:SS4-12:B8.
26. Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR. Focal hepatic masses : enhancement patters with SH U 508A and pulse inversion US. *Radiology* 2002;222:95-102.
27. Choi BI, Kim TK, Han JK, Kim AY, Seong CK, Park SP. Vascularity of the hepatocellular carcinoma : assessment with contrast-enhanced second harmonic versus conventional power Doppler US. *Radiology* 2000;214:381-6.
28. Kim TK, Choi BY, Han JK, Hong HS, Park SH, Moon SG. Hepatic tumors : contrast agent-enhancement patterns with pulse inversion harmonic US. *Radiology* 2000;216:411-7.