

# Intérêt de l'échographie de contraste aux microbulles en médecine vasculaire

Drs ANDREAS ERDMANN<sup>a</sup>, BARBARA NEY<sup>a</sup>, ADRIANO ALATRI<sup>a</sup>, LUCA CALANCA<sup>a</sup> et Pr LUCIA MAZZOLAI<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 2131-4

Les produits de contraste échographiques sont utilisés depuis de nombreuses années en imagerie diagnostique et font partie de l'arsenal de l'investigation cardiologique et des lésions focales de multiples organes, surtout hépatiques. Leur emploi dans le domaine vasculaire est plus récent et permet une meilleure imagerie de la vascularisation que l'écho-Doppler natif. Le développement de microbulles de gaz enrobées d'une enveloppe et franchissant les capillaires pulmonaires a permis de visualiser la perfusion des organes en temps réel. Elles sont rapidement éliminées par exhalation et peuvent être utilisées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Cette revue a pour objectif d'expliquer les principes fondamentaux de l'ultrason au contraste, et de décrire les principales applications vasculaires de celle-ci (CEUS).

## Relevance of contrast ultrasound with microbubbles in vascular medicine

*Application of ultrasound contrast media has become a standard in diagnostic imaging in cardiology and in the characterization of focal lesions in multiple organs, especially of the liver. In the past years there was a growing body of evidence for their usefulness in vascular medicine. The development of contrast media, microbubbles with a stabilizing envelope and filled with gas, small enough to pass through pulmonary capillaries made real-time imaging of organ perfusion possible. Ultrasound contrast media are rapidly eliminated by exhalation and can safely be administered to patients with renal failure. The objective of this review is to describe the basic principles of ultrasound contrast imaging and to inform about vascular applications of contrast ultrasound.*

## DÉVELOPPEMENT ET PROPRIÉTÉS DES PRODUITS DE CONTRASTE POUR L'ÉCHOGRAPHIE

L'échographie de contraste a commencé en 1967 avec des microbulles d'air, toutefois instables et d'un diamètre trop important pour franchir le lit capillaire pulmonaire, rendant l'analyse de la phase artérielle impossible.<sup>1</sup> Au cours des années 90, les premiers produits avec des microbulles stables ont été développés, permettant d'augmenter le signal Doppler. A ce jour, les microbulles d'hexafluorure de soufre (SonoVue, Bracco) sont le seul produit enregistré en Suisse avec l'indication vasculaire et cardiaque. Ces microbulles sont stabilisées par différents surfactants et ont un diamètre moyen de 2,5 micromètres, leur permettant le passage dans le lit capillaire pulmonaire. Le produit est très bien toléré, mais les

moyens nécessaires à la prise en charge des rares réactions anaphylactoïdes doivent être disponibles. Les autres effets indésirables ne sont pas plus fréquents que sous placebo.<sup>1</sup> Les contre-indications doivent être respectées (tableau 1). Les microbulles sont détruites dans la circulation et leurs composants sont majoritairement éliminés par exhalation, leurs demi-vies variant entre 2 et 33 minutes. Les produits de contraste augmentent le signal Doppler, raison pour laquelle ils ont été utilisés initialement pour faciliter l'exploration des artères rénales et la visualisation des cavités cardiaques.

## PRINCIPE DE L'ÉCHOGRAPHIE DE CONTRASTE

Après l'injection du produit de contraste, les microbulles sont visualisées dans la lumière artérielle après 10 à 30 secondes, la visualisation étant maximale entre 30 et 60 secondes, puis progressivement atténuée dans les 2 à 5 minutes suivantes. Le produit de contraste reste entièrement dans le compartiment intravasculaire et sa visualisation est indépendante de l'angle d'inclinaison et des vitesses de flux, ce qui n'est pas le cas avec le Doppler.

Le faisceau échographique induit des oscillations des microbulles qui peuvent avoir, en fonction de leur intensité, différents effets qui sont représentés dans la figure 1. A basse énergie (index mécanique, IM), les microbulles se déforment très peu. Si la pression acoustique augmente, les bulles se déforment de manière asynchrone et émettent des fréquences harmoniques. A partir d'un index mécanique de 0,5, les microbulles éclatent (figure 1).

Les échographes modernes, équipés d'un module de contraste, sont capables de détecter les fréquences harmoniques émises par les microbulles et de les séparer des signaux provenant des tissus. Les microbulles étant toutefois rapidement détruites sous imagerie à index mécanique standard, leur conservation

TABLEAU 1	Contre-indications du produit de contraste échographique (SonoVue)
-----------	--

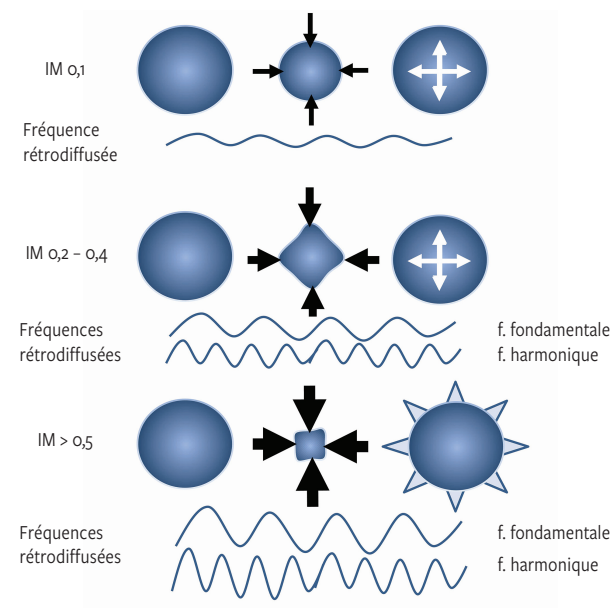
SCA: syndrome coronarien aigu; NYHA: New York Heart Association.

- Hypersensibilité au produit
- Cardiopathie ischémique instable (SCA, infarctus du myocarde)
- Intervention récente sur les artères coronaires
- Insuffisance cardiaque de stade III ou IV (NYHA)
- Arythmie cardiaque sévère
- Communication cardiaque droite-gauche connue
- Hypertension pulmonaire sévère
- Hypertension systémique non contrôlée
- Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)
- Grossesse et allaitement

<sup>a</sup> Service d'angiologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Service d'angiologie, Policlinique, 1011 Lausanne  
andreas.erdmann@chuv.ch | barbara.ney@chuv.ch | adriano.alatri@chuv.ch  
luca.calanca@chuv.ch | lucia.mazzolai@chuv.ch

**FIG 1** Effets du faisceau échographique

Effets sur les oscillations du volume et des fréquences émises par des microbulles à différents niveaux d'index mécanique (IM). A bas IM (0,1) : simple résonance avec fréquence fondamentale émise par les microbulles. IM de 0,2 à 0,4 : oscillations asymétriques avec émission de fréquences harmoniques et fondamentales, et destruction des microbulles à partir d'un IM supérieur à 0,5.



est optimisée par l'utilisation d'un index mécanique bas et en éloignant le focus du faisceau échographique de la zone d'intérêt anatomique. L'utilisation des logiciels traitant les données échographiques permet la quantification de la perfusion régionale.<sup>2</sup>

Le mode «Flash», exposant transitoirement les microbulles à un index mécanique élevé, et visant leur destruction rapide, peut être utilisé pour libérer complètement une zone d'intérêt du signal de contraste afin d'étudier la reperfusion ultérieure par le produit de contraste. Ceci peut s'avérer intéressant, par exemple pour évaluer la cinétique de flux dans le vrai et le faux chenal d'une dissection. En comparaison avec la TDM et l'IRM, les avantages de l'ultrason de contraste (CEUS - Contrast enhanced ultrasound) sont la possibilité d'une imagerie en temps réel et l'absence de néphrotoxicité, du risque d'hyperthyroïdie et d'irradiation.

La société d'ultrason européenne (EFSUMB) a publié des recommandations pour l'utilisation de produits de contraste échographiques en médecine vasculaire (tableau 2),<sup>3</sup> exposées dans la section suivante.

### MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

L'écho-Doppler des artères carotides avec quantification d'une éventuelle sténose est une méthode standardisée et bien établie dans la prise en charge de l'artériopathie précérébrale. Cependant, l'imagerie précérébrale peut être difficile en cas de subocclusion ou après stenting. L'échographie de contraste facilite la distinction entre subocclusion et oblitération complète de l'artère carotide interne et améliore la

**TABLEAU 2** Indications du CEUS en médecine vasculaire selon EFSUMB 2012<sup>3</sup>

Niveau d'évidence entre parenthèses.	
•	Caractérisation de subocclusions carotidiennes précérébrales (B; 3)
•	Caractérisation de lésions pariétales des artères précérébrales sous conditions difficiles (B; 3)
•	Néovascularisation de plaques carotidiennes (B; 1b)
•	Dépistage de dissections de l'aorte et des artères précérébrales
•	Détection de rupture de la paroi de l'aorte abdominale (B; 3)
•	Anévrisme aortique inflammatoire (C; 5)
•	Recherche d'endofuites après cure d'anévrisme aortique abdominal par endoprothèse (A; 1a)
•	Suivi d'endofuites après cure d'anévrisme aortique abdominal par endoprothèse (A; 1a)

visualisation de la lumière d'un stent carotidien.<sup>4</sup> Récemment, d'autres critères que la quantification de la sténose carotidienne ont été investigués, dont l'échostructure et la néovascularisation de plaques. Cette néovascularisation peut être visualisée par l'échographie de contraste, et paraît plus fréquente chez des patients symptomatiques.<sup>5</sup> Chez des patients avec sténoses carotidiennes asymptomatiques, une étude prospective pour évaluer le potentiel du CEUS comme facteur prédictif est en cours (NCT01732523). Quant à la qualité d'imagerie des artères intracrâniennes, elle est augmentée avec le CEUS,<sup>3,6</sup> tout comme la visibilité de membranes de dissection.<sup>4</sup>

### MALADIES DE L'AORTE ABDOMINALE

L'échographie standard est un excellent moyen de dépistage des anévrismes aortiques, et elle devient encore plus performante avec l'utilisation de contraste. Le contraste endoluminal permet une meilleure détection de matériel thrombotique et des fuites lors d'une rupture. Cependant, la recherche d'une rupture d'anévrisme aortique en urgence restera une indication pour la TDM (tomodensitométrie) puisque 75% des ruptures sont dans le rétropéritoine et qu'elle a d'autres avantages pour la planification du geste chirurgical.

Après cure d'anévrisme aortique abdominal par endoprothèse (EVAR), des complications spécifiques peuvent être observées, ce qui impose une surveillance au long cours. La complication typique pouvant survenir dans 15-45% des cas est l'endofuite.<sup>7</sup> Les endofuites sont classifiées en quatre types (figure 2). Certains auteurs en ont défini un cinquième (endotension), correspondant à une progression du sac anévrisimal sans mise en évidence de source d'endofuite, mais ce dernier type est controversé.<sup>8</sup>

Après traitement endovasculaire, l'écho-Doppler permet de contrôler l'évolution du calibre de l'anévrisme, ainsi que les flux dans le corps, les jambages des endoprothèses et les axes d'aval. Les performances de l'écho-Doppler natif (sensibilité 77%, spécificité 94%) sont cependant inférieures à celles de la TDM en termes de détection d'endofuites. L'usage du CEUS a considérablement modifié la situation, car il permet de détecter la présence d'endofuites avec une sensibilité et une spécificité comparables à celles de la TDM.<sup>7</sup>

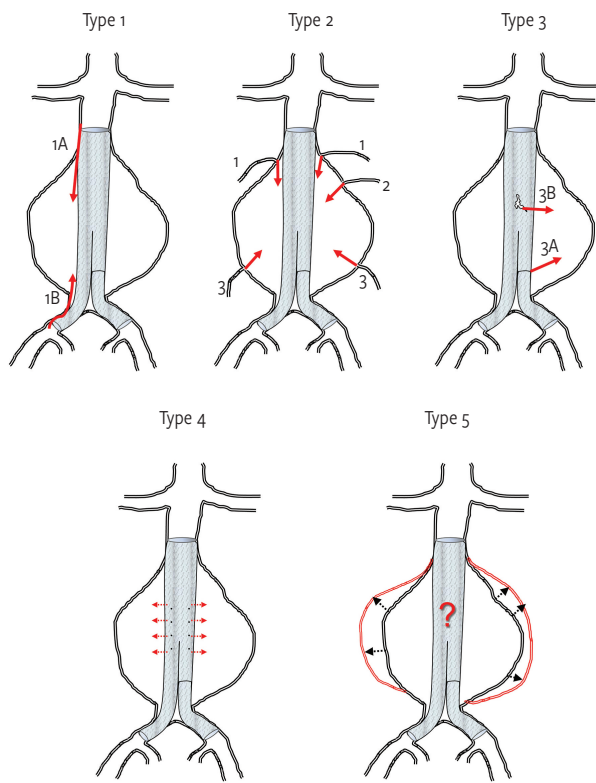
Après une étude pilote qui avait montré la faisabilité d'un CEUS intra-opératoire<sup>9</sup> et une très bonne performance du



FIG 2

**Classification d'endofuites après cure endovasculaire d'anévrisme aortique abdominal**

Type 1: fuite proximale (1A) ou distale (1B) de la prothèse (1C si dispositif d'occlusion iliaque et cross-over fémoro-fémoral). Type 2: inversion de flux des branches de l'aorte (1 = artères testiculaires/ovariennes, 2 = artère mésentérique inférieure, 3 = artères lombaires). Type 3: fuite entre les jambages ou rupture. Type 4: porosité de la prothèse. Type 5: progression du sac anévrisimal sans visualisation d'endofuite (controversé).



CEUS-3D dans le suivi des anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) après EVAR,<sup>10</sup> celui-ci a été comparé avec l'angiographie en salle d'opération pendant la pose d'endoprothèses aortiques.<sup>11</sup> Dans cette étude prospective sur 20 patients, 13 endofuites ont été mises en évidence par le CEUS-2D/3D, et 3 par l'angiographie. Une des endofuites non détectables par angiogramme était de type I nécessitant un complément d'intervention. Ces données doivent être confirmées dans de plus grandes études. Quant à la valeur ajoutée du CEUS-3D par rapport au 2D, elle est encore à prouver, puisque une seule étude les comparant a été publiée.<sup>12</sup>

Les dissections de l'aorte abdominale correspondent dans la majorité des cas à une extension de dissection thoracique, et restent donc du domaine de la TDM. Dans l'imagerie aortique abdominale, l'écho-Doppler en couleur pulsé est souvent limité par des problèmes d'angle du doppler. Avec le CEUS cependant, et en l'absence de thrombose du faux chenal, les deux lumières et la membrane de dissection sont mieux visualisées.<sup>3</sup> Le CEUS peut également se révéler utile dans les rares cas d'anévrismes aortiques inflammatoires et chez les patients atteints d'une vasculite des grands vaisseaux, où une prise de contraste pariétale peut être observée.

**ARTÈRES ET PARENCHYME RÉNAUX**

Lors d'un écho-Doppler pour recherche de sténoses des artères rénales, le signal doppler couleur pulsé peut être intensifié par l'injection d'un produit de contraste échographique, mais le gain en qualité reste marginal (10%), raison pour laquelle son utilisation n'est pas répandue en routine. Par contre, la performance diagnostique du CEUS pour l'ischémie du parenchyme rénal focal est excellente et comparable à celle de la TDM.<sup>3</sup> Le flux plasmatique rénal effectif (EPRF) est quantifiable par CEUS avec une précision comparable à la clairance du para-hippurane.<sup>13</sup> L'exploration vasculaire du rein transplanté est facilitée, avec une qualité d'imagerie souvent excellente grâce à la position en fosse iliaque.<sup>6</sup> Plusieurs paramètres indiquant un rejet du greffon ont été étudiés, comme la prolongation du temps d'arrivée du produit de contraste au cortex rénal,<sup>14</sup> ou un index basé sur la différence corticomédullaire du temps jusqu'au maximum de contraste et la clairance de la créatinine.<sup>15</sup> Ces données prometteuses sont à confirmer dans une plus grande étude avant de proposer le CEUS dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë du transplanté rénal.

**THROMBOSE VEINEUSE**

Le CEUS peut être utilisé pour la recherche de thromboses veineuses aux endroits où la compressibilité de la veine ne peut être testée. Un exemple est la recherche d'une thrombose de la veine porte et sa caractérisation. En cas d'infiltration maligne de la veine porte, une prise de contraste peut être observée.<sup>16</sup> La différenciation entre thrombose et infiltration maligne de la veine porte est d'une grande importance chez des patients en préparation de transplantation hépatique. Pour d'autres localisations de thromboses, la contribution du CEUS est plutôt marginale, mais un cas a été publié dans lequel le CEUS a permis de confirmer une thrombose iliaque interne.<sup>17</sup> Une étude en cours (NCT01367769) étudie la valeur du CEUS dans les thromboses aiguës. Si une prise de contraste est systématiquement confirmée en phase aiguë, le CEUS pourrait permettre de mieux déterminer l'âge d'une thrombose.

**PERFUSION DES TISSUS MOUS**

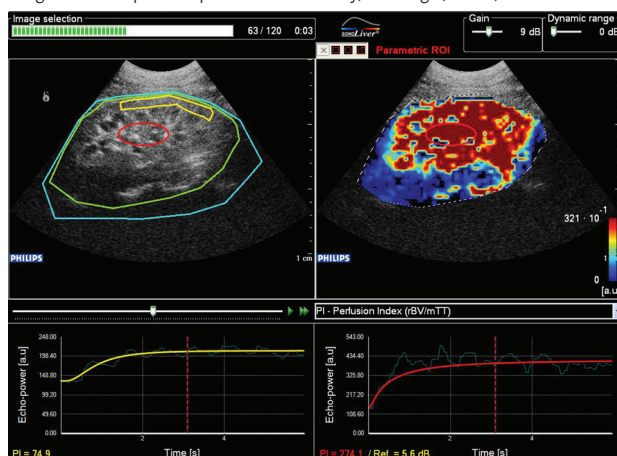
Le développement de logiciels a permis la quantification de la perfusion régionale (figure 3), ce qui a stimulé la réalisation de nombreux projets de recherche étudiant la microcirculation des tissus mous. Les paramètres mesurés sont le pic de contraste, le temps jusqu'au maximum de signal de contraste dans une zone d'intérêt (ROI - region of interest) et dans le flux sanguin, le temps de transit artérioveineux, et leur modification après geste de revascularisation ou lors d'un test d'effort. Actuellement encore utilisé de manière expérimentale, le CEUS a le potentiel de devenir un outil pour mesurer la perfusion des membres inférieurs des patients atteints d'une artériopathie en ischémie critique, pour mesurer l'effet des traitements,<sup>5</sup> et pour évaluer la viabilité des autogreffes après chirurgie plastique.<sup>18</sup>

**FIG 3** Capture d'écran de SONOLiver montrant les index de perfusion dans deux zones d'intérêt (ROI)

En haut à gauche: séquence DICOM native permettant le choix de zones d'intérêt (marquées en rouge et jaune). La zone marquée en vert est utilisée uniquement pour le calibrage. En haut à droite: mode d'imagerie paramétrique permettant le placement optimal des zones d'intérêt.

rBV: flux sanguin rénal; mTT: moyenne du temps de transit.

Image mise à disposition par le Pr J.-Y. Meuwly, radiologie, CHUV, Lausanne.



**LIMITATIONS**

Les limitations générales de l'échographie s'appliquent également au CEUS. Il s'agit d'une méthode opérateur-dépendante et l'échogénicité du patient est importante. Mais dans la plupart des cas, avec préparation optimale du patient, le CEUS est un outil très performant. Les endoprothèses en PTFE (polytétrafluoroéthylène) restent souvent inexplorables par échographie pendant un à six mois après EVAR.<sup>7</sup>

**CONCLUSIONS**

Les produits de contraste offrent de nouvelles possibilités de caractérisation de pathologies macro et microvasculaires. Leur tolérance clinique est excellente, et ils peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale. Dans des conditions optimales, et effectué par un opérateur bien formé, le CEUS est une modalité d'imagerie alternative à la TDM pour le suivi des patients après EVAR et un complément lors de l'exploration des axes précérébraux. Des études scientifiques à plus large échelle sont encore nécessaires pour prouver sa valeur complémentaire dans d'autres pathologies aortiques. Pour ce qui est des vaisseaux difficilement explorables, le contraste est une option permettant d'améliorer la visualisation de l'espace endovasculaire. Quant à l'étude de la microcirculation par le CEUS, les données de la littérature étant prometteuses, une extension des indications semble fort probable.

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

**IMPLICATIONS PRATIQUES**

- L'échographie de contraste (CEUS) est devenue un outil performant de plus en plus répandu en médecine vasculaire
- Les applications vasculaires les plus intéressantes sont la détection d'endofuites après une cure endovasculaire d'anévrismes aortiques abdominaux et l'étude de la microcirculation non seulement des parois des grands vaisseaux mais aussi des tissus, ouvrant des nouvelles possibilités

1 \*Meuwly JY, Correas JM, Bleuzen A, et al. Detection modes of ultrasound contrast agents. *J Radiol* 2003;84 (12 Pt 2):2013-24.  
 2 Fröhlich E, Muller R, Cui XW, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion. *J Ultrasound Med* 2015;34:179-96.  
 3 \*\*Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012;33:33-59.  
 4 Clevert DA, Paprottka P, Sommer WH, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in imaging carotid arterial diseases. *Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34:204-12.  
 5 \*\*Kaspar M, Partovi S, Aschwanden M, et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: A new approach in vascular medicine. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14047.

6 Correas JM, Tranquart F, Claudon M. Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *J Radiol* 2009;90(1 Pt 2):123-38.  
 7 \*\*Cantisani V, Grazhdani H, Clevert DA, et al. EVAR: Benefits of CEUS for monitoring stent-graft status. *Eur J Radiol* 2015;84:1658-65.  
 8 Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014;35: 2873-926.  
 9 Kopp R, Zürn W, Weidenhagen R, et al. First experience using intraoperative contrast-enhanced ultrasound during endovascular aneurysm repair for infrarenal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;51:1103-10.  
 10 Abbas A, Hansrani V, Sedgwick N, et al. 3D contrast enhanced ultrasound for detecting endoleak following endovascular

aneurysm repair (EVAR). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:487-92.  
 11 Ormisher DC, Lowe C, Sedgwick N, et al. Use of three-dimensional contrast-enhanced duplex ultrasound imaging during endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;60:1468-72.  
 12 Pfister K, Schierling W, Jung EM, et al. Standardized 2D ultrasound versus 3D/4D ultrasound and image fusion for measurement of aortic aneurysm diameter in follow-up after EVAR. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015, epub ahead of print.  
 13 Schneider AG, Hofmann L, Wuerzner G, et al. Renal perfusion evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:674-81.  
 14 Fischer T, Filimonov S, Rudolph J, et al. Arrival time parametric imaging: new ultrasound technique for quantifying perfusion of kidney grafts. *Ultraschall Med* 2008;29:418-23.  
 15 Jin Y, Yang C, Wu S, et al. A novel simple noninvasive index to predict renal

transplant acute rejection by contrast-enhanced ultrasonography. *Transplantation* 2015;99:636-41.  
 16 Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2008;18: 1749-56.  
 17 de Perrot T, Righini M, Bounameaux H, Poletti PA. Contrast-enhanced sonographic diagnosis of unsuspected internal iliac vein thrombosis. *J Clin Ultrasound* 2011;39:553-5.  
 18 Staub D, Partovi S, Imfeld S, et al. Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine. *Vasa* 2013;42:17-31.  
 \* à lire  
 \*\* à lire absolument