

MISE AU POINT

Produits de contraste et exploration échographique du rein et de ses vaisseaux

M. CLAUDON, F. LEFÈVRE, A. MARTIN-BERTAUX, M.-N. LERCHER, D. RÉGENT

Service de Radiologie, Hôpital de Brabois, F-54511 Vandœuvre-lès-Nancy.

RÉSUMÉ

Si l'exploration Doppler de la vascularisation rénale se heurte à certaines limites parfois, le recours aux produits de contraste se devait de combler une partie des lacunes.

De plus, les développements récents laissent entrevoir des possibilités intéressantes pour l'étude de la vascularisation corticale ou l'analyse fonctionnelle. Dans le cas du rein, les injections en bolus sont utiles pour l'étude de la perméabilité des vaisseaux, les injections plus lentes permettant des études vasculaires plus longues ou les études parenchymateuses. Pour le diagnostic de sténose de l'artère rénale, l'injection de Levovist permet d'améliorer de façon très significative (+20 %) le nombre de patients dont l'exploration des principales artères rénales devient complète.

En ce qui concerne les tumeurs rénales, il a été montré que l'injection de Levovist permettait de mettre en évidence des vaisseaux au sein de la tumeur dans tous les cas d'adénocarcinome à cellules claires.

La mise en évidence de zones d'infarctus par injection de produits de contraste pourrait présenter un intérêt dans le diagnostic des pyélonéphrites aiguës.

D'autres indications (reflux vésico-urétéral, thrombose de veines rénales, transplant rénal) semblent également prometteuses.

Mots-clés : Reins. Sténose artérielle. Produit de contraste ultrasonore. Cancer.

SUMMARY : Contrast agents and ultrasound exploration of the kidney and its vascularization.

Doppler exploration of the renal circulation has some limitations which can be partially overcome by the use of contrast agents. Recent developments also suggest that the cortical vascularization could be visualized for functional analysis. In kidney explorations, bolus injections are useful for studying arterial permeability, while slow infusion could be dedicated for longer vascular studies or for parenchymal investigations. In case of renal artery stenosis, Levovist injections give a marked improvement (20%) in the percentage of patients for whom complete explorations can be achieved. For renal tumors, vessels within the tumor can be visualized in all clear-cell adenocarcinoma after Levovist injection. Visualizing infarct zones using these agents could be helpful in the diagnosis of acute pyelonephritis. Other indications such as bladder-ureteral reflux, renal vein thrombosis, or kidney transplant explorations remain to be confirmed.

Key-words : Kidney. Arterial stenosis. Ultrasound contrast agents. Neoplasms.

Le rein est un organe privilégié pour l'exploration Doppler en raison de son débit élevé : 400 à 500 ml/mn chez l'adulte au repos, soit 10 % du débit cardiaque pour chaque rein.

L'exploration Doppler de la vascularisation rénale se heurte toutefois à de nombreuses limites, liées à la morphologie du patient, la morphologie des artères rénales, l'altération de l'hémodynamique intrarénale, voire à la physique ultrasonore. Ce sont ces limites que l'utilisation des produits de contraste en échographie (PCUS) s'est initialement proposée de reculer [1, 2]. Récemment, de nouvelles applications des PCUS ont vu le jour, permettant d'accéder à des domaines jusqu'à présent

non ou mal explorés par les ultrasons : étude fine de la vascularisation corticale, analyses fonctionnelles...

Nous présentons les particularités d'utilisation des PCUS dans l'exploration du rein et de ses vaisseaux, puis un état des lieux des principales applications cliniques validées, en évaluation ou possibles.

PROTOCOLE D'UTILISATION

Rappel sur la vascularisation rénale

La vascularisation rénale est riche et complexe. Le réseau artériel comprend l'artère rénale principale et les éventuelles artères polaires (rencontrées dans

Article reçu le 20 octobre 1998. Accepté le 17 novembre 1998.

Tirés à part : M. Claudon, adresse ci-dessus.

20 à 30 % des cas), les branches segmentaires, interlobaires et arqués. Ces dernières donnent naissance à deux types de branches : celles qui irriguent les glomérules du cortex moyen et externe, se prolongeant par des vaisseaux efférents vers le cortex sous-capsulaire et les tubes proximaux ; celles à destinée des glomérules juxtaglomérulaires, plus profonds dont les vaisseaux efférents plongent vers la médullaire externe et interne. Le réseau capillaire post-glomérulaire est de type porte, car il irrigue les tubes urinaires avant de donner les veines. Celles-ci ont de fréquentes anastomoses au niveau capsulaire et périaliciel. Le retour veineux s'effectue par les veines arquées, interlobaires, segmentaires et enfin pédiculaire.

La vascularisation rénale est sous la dépendance de nombreux facteurs de régulation, nerveux, hormonaux (système rénine-angiotensine, thromboxane, prostaglandines,...), ou médicamenteux (furosémide, inhibiteurs de l'enzyme de conversion...). Cette anatomie et cette physiologie complexes doivent être prises en compte pour comprendre la topographie et la cinétique de rehaussement observées avec les PCUS. La plupart de ceux-ci, à la différence des produits de contraste iodés ou paramagnétiques, sont purement intravasculaires.

Modes et séquences échographiques

Le rehaussement du signal échographique observé dans les vaisseaux après injection intraveineuse de PCUS peut atteindre 30 dB (fig. 1). Ce niveau est toutefois variable en fonction des caractéristiques de l'onde et du faisceau ultrasonores, de la profondeur du champ d'exploration et la concentration du produit dans l'organe étudié [3].

Ce rehaussement a été initialement étudié en modes Doppler couleur et puissance. Il en résultait une amélioration sensible de la visualisation des vaisseaux présentant spontanément un faible signal Doppler, en raison de vitesses d'écoulement faibles (veines rénales, veine cave inférieure), d'une situation profonde (artères rénales), ou encore d'un diamètre trop faible (vaisseaux corticaux).

De façon plus récente, il est devenu possible d'utiliser le mode bidimensionnel associé aux modes harmonique et inversion de pulse [4], qui fournissent une image du rehaussement intravasculaire spectaculaire, d'apparence assez proche de celle observée au cours de l'urographie intraveineuse, du scanner ou de l'IRM, sans toutefois le passage interstitiel et néphronique propre aux produits iodés ou paramagnétiques. Les acquisitions sont également libérées des contraintes du Doppler : angle dépendance, blooming...

Si l'on augmente l'index mécanique des impulsions ultrasonores, on accroît la destruction des micro-

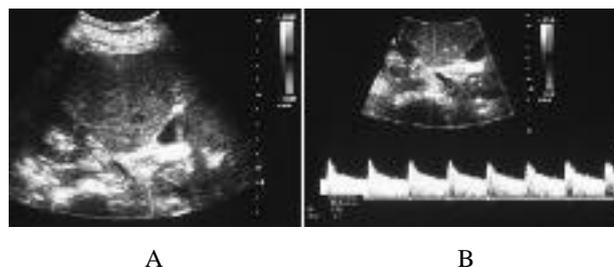


Fig. 1. — Artère rénale gauche normale. A) Avant contraste, médiocres visualisation du réseau artériel, et enregistrement difficile des tracés spectraux. B) Après injection de Levovist à la concentration de 200 mg/ml (Schering), nette amélioration de la visualisation de l'artère rénale et de ses branches, et obtention de tracés spectraux de bonne qualité, avec meilleure appréciation de l'angle incident.

Fig. 1. — Normal left renal artery. A) Before contrast injection, poor visualization of the arterial network unsatisfactory recordings of the spectral tracings. B) After injection of Levovist at 200 mg/ml (Schering), visualization of the renal artery and its branches is clearly improved, good quality spectral tracings are achieved with better estimation of the incidence angle.

bulles, et l'on obtient un meilleur signal des vaisseaux centraux ; le rehaussement au niveau du cortex périphérique est lié à la technique d'exploration : si on étudie la même zone de parenchyme, il existe avec un rehaussement homogène sur les premières images, puis une atténuation du signal au niveau des vaisseaux corticaux distaux par destruction des microbulles, non ou mal compensée par le flux sanguin distal. Une façon de remédier à cela est de balayer le parenchyme rénal de proche en proche, pour permettre le « rafraîchissement » en microbulles d'une zone donnée. Il est aussi possible d'utiliser une émission intermittente, par exemple une image par cycle cardiaque.

En dehors de l'imagerie en échelle de gris ou Doppler, les PCUS peuvent aussi être utilisés comme traceurs : les courbes dynamiques représentant l'évolution du signal en fonction du temps après une injection en bolus s'apparentent aux études réalisées en médecine nucléaire [3, 5, 6]. Elles permettent de mettre en évidence des retards, ou asymétries de comportements dans des zones d'intérêt sélectionnées. Cela nécessite de disposer de logiciels spéciaux de traitement du signal, non encore disponibles sur toutes les machines.

Techniques d'injection

Trois techniques d'injection peuvent être utilisées au niveau rénal [7-9] :

— l'injection en bolus (<5 s) reste utile lorsque l'on veut simplement s'assurer de la perméabilité

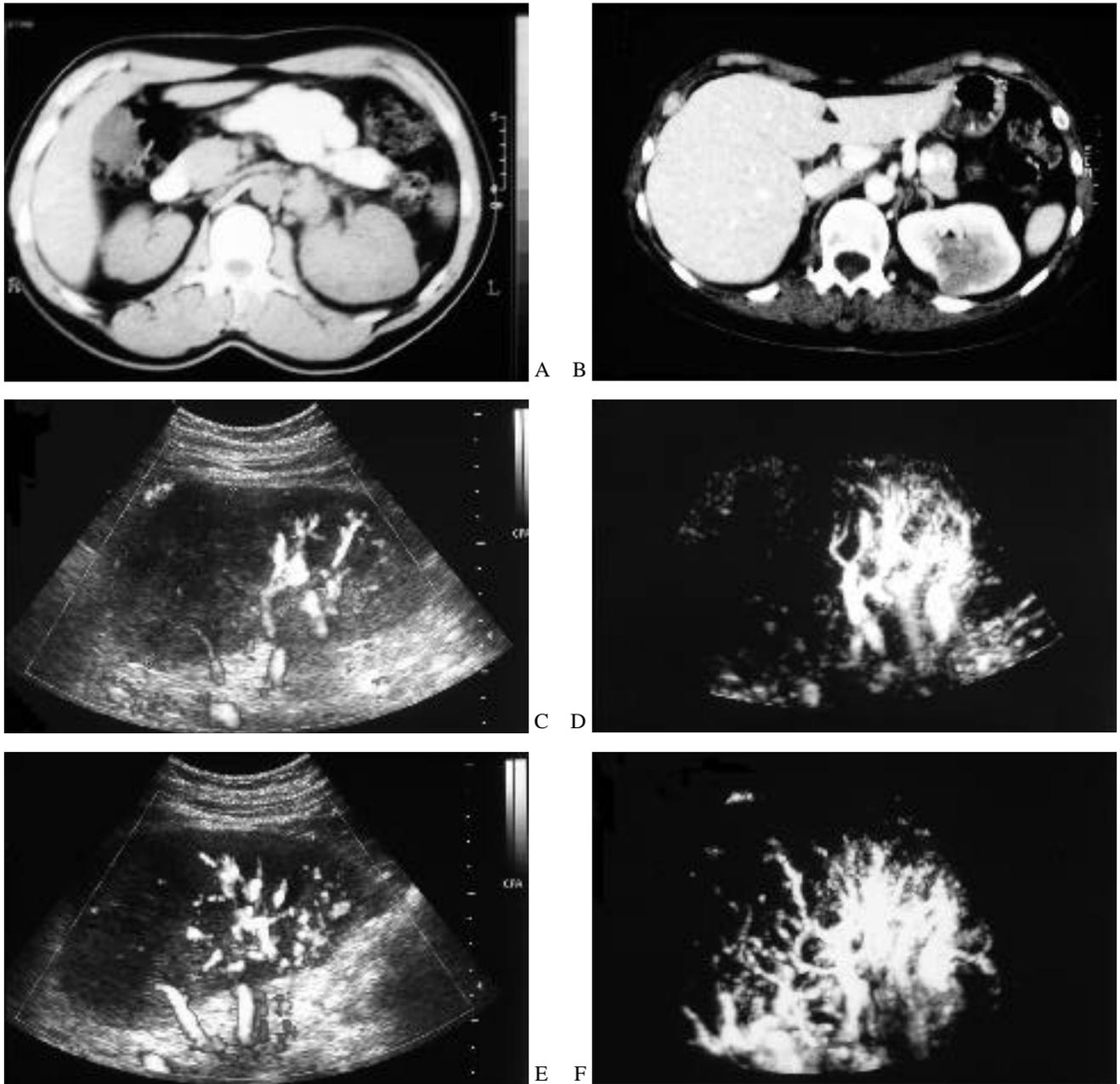


Fig. 2. — Adénocarcinome à cellules claires du rein. A) Aspect scanographique : lésion polaire supérieure isodense, présentant un faible rehaussement après injection de contraste iodé (B). C) Aspect en mode Doppler puissance, et D) reconstruction 3D avant injection : très peu de vaisseaux sont visibles dans la lésion, en comparaison du pôle inférieur. E) Rehaussement important en mode puissance après injection de 1,2 ml de Sonovue (BR1, Bracco). F) Reconstruction 3D permettant de visualiser une partie de l'architecture vasculaire lésionnelle.

Fig. 2. — Clear-cell renal carcinoma. A) Ultrasound aspect: isodense lesion of the upper pole with weak enhanced after iodine contrast material (B). C) Power Doppler. D) 3D reconstruction before injection: very few vessels are visible in the lesion compared with the lower pole. E) Power Doppler shows strong enhancement after injecting 1.2 ml Sonovue (BR1, Bracco). F) 3D reconstruction enables partial visualization of the lesion's vascular architecture.

d'un vaisseau ; elle est indispensable pour les études dynamiques. Elle induit toutefois des artefacts liés à l'excès de signal (« blooming » en mode couleur et saturation en mode spectral), rencontrés

lors du pic maximal de signal de la première phase artérielle, et qui peuvent s'avérer gênants ; — l'injection plus lente, sur 20 à 40 secondes prévient la formation d'artefacts, grâce à un pic de

concentration maximum plus bas – donc un rehaussement d'intensité moindre, mais de durée significativement prolongé ;

— des injections très lentes (de l'ordre de 10 à 40 minutes) peuvent être obtenues grâce à des seringues auto-pousseuses.

APPLICATIONS CLINIQUES

Des travaux expérimentaux et des études cliniques chez l'homme ont permis de cerner plusieurs domaines d'applications cliniques des PCUS.

Sténose de l'artère rénale

Une sténose de l'artère rénale (SAR), athéromateuse ou dysplasique, peut induire une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale. Selon les séries, seuls 0,5 à 20 % des hypertensions de l'adulte sont d'origine rénovasculaire : si l'angiographie reste la méthode diagnostique de référence, une méthode de dépistage d'utilisation facile et d'efficacité diagnostique satisfaisante est donc nécessaire.

L'échographie Doppler est une méthode largement utilisée dans le cadre de ce dépistage, mais ses limites – rappelées en introduction – en pénalisent la valeur : le taux de faisabilité oscille en général entre 70 et 80 % selon les équipes pour l'examen des artères rénales et la recherche des signes directs de sténose (c'est-à-dire des signes localisés, retrouvés au niveau même de la sténose : augmentation des vitesses systoliques maximum, présence de turbulences) ; par ailleurs, la sensibilité des signes indirects (c'est-à-dire intrarénaux : présence d'un amortissement, augmentation du temps de montée systolique,...) est très faible pour les sténoses inférieures 75 % [10-12].

Plusieurs travaux ont montré l'intérêt de Levovist (Schering), ou Echogen (Sonus, Mallinkrot) dans la recherche des signes directs ou indirects de sténose de l'artère rénale [13-16].

Dans une large étude multicentrique européenne [16], l'injection de Levovist permet d'améliorer de façon très significative (+20 %) le nombre de patients pour lesquels l'exploration des artères principales rénales devient complète ($p < 0,001$), atteignant 84 % d'examens complets. Ceci est notamment valable chez les personnes obèses et chez les patients présentant une insuffisance rénale, chez lesquelles l'examen Doppler est particulièrement difficile. Dans la grande majorité des cas, une injection par rein est suffisante. Le pourcentage d'examens Doppler en accord avec l'angiographie pour la détection ou l'exclusion d'une SAR augmente dans le même pourcentage, significatif. Le nombre

d'artères polaires détectées est également accru. Cette amélioration de la faisabilité de l'examen Doppler par l'injection de Levovist a été acquise sans altération des principaux indices d'efficacité diagnostique, en particulier de la sensibilité et de la spécificité. La valeur prédictive négative de l'ordre de 90 %, ce qui est appréciable pour une méthode de dépistage. Il apparaît donc possible d'envisager de se passer d'angiographie rénale diagnostique dans environ 20 % des patients, ce qui est particulièrement intéressant chez ceux qui ont une fonction rénale altérée.

Dans les études monocentriques [13-15], l'utilisation de Levovist ou Echogen a permis d'atteindre 95 % de taux de faisabilité de l'examen Doppler des artères pédiculaires et segmentaires, et une meilleure détection des artères polaires, tout en améliorant le niveau de confiance de l'opérateur. Ces études ont montré une amélioration significative de la sensibilité et de la spécificité du Doppler dans la détection des sténoses de l'artère rénale avec des chiffres qui atteignent 95 %.

Il est vraisemblable que l'injection de Levovist puisse raccourcir le temps d'examen de façon sensible [14]. Toutefois, il paraît logique de ne recommander l'usage de Levovist que lorsqu'un examen Doppler classique mené sur un appareillage de qualité a été sans succès. L'expérience de l'opérateur reste essentielle.

L'analyse de la morphologie de la sténose en mode harmonique a été proposée avec des images intéressantes, qui restent cependant à confirmer [17].

La mise en évidence d'une asymétrie de perfusion d'un rein ou partie de rein par rapport au rein controlatéral, est possible grâce aux études fonctionnelles et à la réalisation des courbes intensité-temps obtenues à partir d'une zone d'intérêt corticale [6].

Tumeurs du rein

Chez l'adulte, le diagnostic d'une masse rénale solide est dominé par l'adénocarcinome à cellules claires (ACC), qui représente 80 à 90 % des étiologies. Le diagnostic différentiel principal inclut les pseudotumeurs, les lésions infectieuses, les autres tumeurs qu'elles soient bénignes (angiomyolipome, oncocytome), ou malignes (lymphome, sarcome, métastase). A la différence du foie, il n'existe actuellement pas de travaux sur l'intérêt des PCUS dans la détection des lésions focales rénales. En revanche, la caractérisation des masses tumorales du rein avec PCUS a fait l'objet de quelques travaux : il a été montré que l'injection de Levovist permettait de mettre en évidence des vaisseaux au sein de la tumeur dans tous les cas d'ACC, et que cela était utile dans les petites tumeurs ou le

scanner est parfois difficile à interpréter en raison d'effet de volume partiel [18, 19]. Dans les lésions kystiques, type 2 et 3 de la classification de Bosniak, l'étude attentive de la coque ou d'un contingent solide intralésionnel après injection de PCUS pourrait permettre de mettre en évidence des vaisseaux, et orienter vers une étiologie tumorale, dans le même esprit que ce qui est actuellement réalisé par scanner ou IRM. Dans les tumeurs plus volumineuses, le rehaussement du signal permet de mieux étudier la distribution vasculaire : le balayage de la lésion et des reconstructions 3D permettent d'obtenir dans les cas favorables une représentation de qualité des vaisseaux normaux et pathologiques, et de produire une sorte de cartographie vasculaire [12] (*fig. 2*). Cependant, l'intérêt de l'étude de la vascularisation lésionnelle reste aléatoire, les études angiographiques ayant déjà montré le caractère non spécifique des aspects d'hypervascularisation décrits dans différentes tumeurs : des aspects obtenus en Doppler après injection de PCUS peuvent être identiques entre adénocarcinome et angiomyolipome « atypique » [18].

L'association de PCUS et de reconstructions 3D peut être utile dans le bilan d'extension intrarénal afin de planifier une chirurgie limitée [18], en évaluant l'extension tumorale au sein de la veine rénale ou de la veine cave inférieure, et en recherchant le caractère adhérent ou non d'un bourgeon tumoral à la paroi de la veine [19].

Infarctus et ischémie rénale

Plusieurs travaux expérimentaux, après création d'infarctus localisés chez l'animal, ont montré l'aptitude des PCUS à visualiser, en mode harmonique, les défauts de vascularisation induits au sein du parenchyme rénal [20] (*fig. 3*). Alors que l'échographie bidimensionnelle ne montre aucune modification du parenchyme dans les premières heures qui suivent l'infarctissement, l'injection de PCUS pourrait alors permettre de montrer un défaut de vascularisation triangulaire, à limites nettes, à sommet capsulaire, chez un patient se présentant avec une lombalgie aiguë.

Cela pourrait être appliqué au diagnostic des pyélonéphrites, dont l'approche en mode Doppler puissance peut être gênée par les artefacts dus aux mouvements ou à la respiration, ou par l'atténuation en profondeur [21].

Divers

— Le diagnostic d'un *reflux vésico-urétéral* peut être réalisé au niveau des cavités pyélocalicielles ou de l'uretère rétrovésical, avec une excellente sensibilité et sans irradiation, en utilisant une concentra-

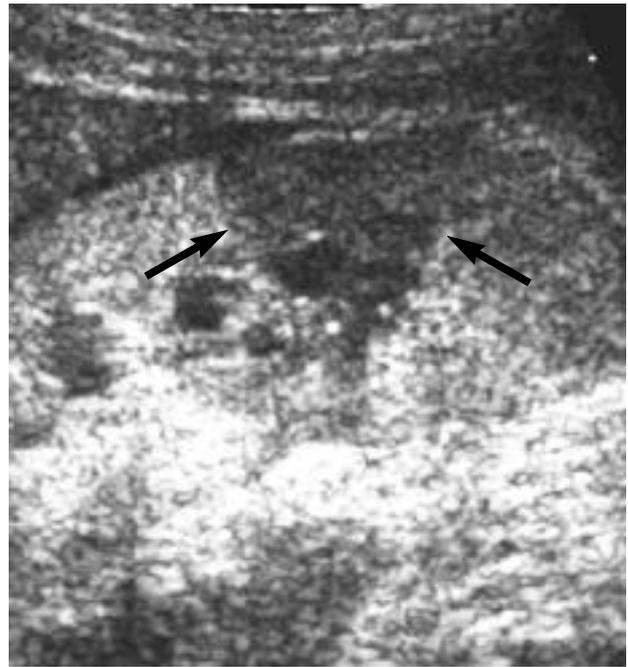


Fig. 3. — Infarctus expérimentalement créé chez un porc par injection dans l'artère rénale d'un caillot autologue. Nette délimitation de la zone infarctée, uniquement visible après injection d'Imagent (Alliance, Schering) et insonification en mode échelle de gris et harmonique (flèche) (Etude réalisée avec les Dr GA Taylor et C Barnewolt, Children's Hospital, Boston).

Fig. 3. — *Experimental infarct in a pig induced by injecting an autologous clot into the renal artery. The limits of the infarct zone are only clearly visible after injecting imagent (Alliance, Schering) and with gray level and harmonic insonification (arrow)* (Study performed with Dr GA Taylor and Dr C Barnewolt, Children's Hospital, Boston).

tion faible de PCUS injecté après cathétérisme vésical. Cette technique pourrait se substituer à terme à certaines cystographies rétrogrades ou à la cystographie isotopique [22].

— La recherche de vaisseaux polaires responsables de *syndrome de jonction pyélo-urétéral* semble également prometteuse [23].

— La *thrombose des veines rénales* chez les patients présentant une insuffisance rénale dans le cadre d'un syndrome néphrotique, ou en réanimation est souvent difficile à affirmer en raison de la réduction du flux sanguin rénal et/ou de conditions d'accès médiocres. L'injection de PCUS devrait permettre en rehaussant le niveau de signal dans le réseau veineux, de raccourcir le temps d'examen et d'améliorer son efficacité.

— Le *transplant rénal*, devrait lui aussi pouvoir bénéficier de l'utilisation de PCUS dans les cas où le greffon est profond : exploration du pédicule et des axes vasculaires iliaques, ou de certaines pathologies ischémiques (infarctus, rejet, ...).

CONCLUSION

L'apport des PCUS en pathologie rénale est déjà très intéressant. L'évolution rapide de la technologie des échographes, et l'arrivée sur le marché de produits différents, parfois complémentaires devrait en renforcer l'utilisation.

RÉFÉRENCES

- Schlieff R. Galactose-based echo-enhancing agents. In : *Ultrasound Contrast Agents*, edited by B Goldberg, Mosby Publisher, 1997, 75-82.
- Jakobsen J. Echo-enhancing agents in the renal tract. *Clinical Radiology* 1996 ; 51 : 40-3.
- Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB. Changes in renal blood flow depicted with contrast harmonic imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* (in press).
- Burns PN, Powers JE, Hope-Simpson D, Uhlendorf V, Fritsch T. Harmonic contrast enhanced Doppler as a method for the elimination of clutter – in vivo duplex and color studies. *Radiology* 1993 ; 189 : 285.
- Baxter GM, Watt A, Bolger A, Bamber JC, Bell D. Levovist microbubble enhanced sonorenography. A new functional diagnostic technique in the diagnosis of renal artery stenosis. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 241.
- Corréas JM, Lafortune M, Burns PM. Detection of renal artery stenosis after administration of a US contrast agent. *Radiology* 1996 ; 201 (P) : 218.
- Albrecht T, Blomley M, Urbank A, Jayaram V, Cosgrove DO, Schlieff R. Doppler quantification of Levovist infusions in vivo. A linear dose response relationship. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 337.
- Albrecht T. The influence of injection modes on the enhancing of ultrasound contrast. 10th meeting of Efsumb, XIX^e Congrès de la Sfaumb. Tours, March 26-30 1998.
- Lefèvre F, Martin Bertaux A, Lercher MN, Rubini-Remigy D, Lecuiller P, Claudon M. The use of an automatic injector for the intravenous administration of an ultrasound contrast agent. 10th meeting of Efsumb, XIX^e Congrès de la Sfaumb. Tours, March 26-30 1998.
- Hélénon O, El Rody F, Correas JM *et al.* Color Doppler US of renovascular disease in native kidneys. *Radiographics* 1995 ; 15 : 833-54.
- Van der Hulst VPM, Van Baalen J, Schultze Kool L *et al.* Renal artery stenosis : endovascular flow wire study for validation of Doppler US. *Radiology* 1996 ; 200 : 165-8.
- Kliwer MA, Tupler RH, Carroll BA *et al.* Renal artery stenosis : analysis of tardus and parvus pattern. *Radiology* 1993 ; 189 : 779-87.
- Missouri CG, Allen CM, Balen FG, Buckenham T, Lees WR, Mac Gregor GA. Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. *J Hypertens* 1996 ; 14 : 519-24.
- Lees WR. Echo-enhanced renal ultrasound imaging with Levovist (SHU 508 A). *Angiology* 1996 ; 47 : S31-S37.
- Melany ML, Grant EG, Duerinckx AJ, Watts TM, Levine BS. Ability of a Phase-shift US contrast agent to improve imaging of the main renal arteries. *Radiology* 1997 ; 205 : 147-52.
- Claudon M, Rohban T. Levovist (SH U 508A) in the Diagnosis of renal artery stenosis : results of a controlled multicenter study. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 242.
- Calliada F, Botinelli O, Campani R, Sala G, Corradi B, Draghi F. Optimization of color and spectral Doppler scanning of the renal arteries using a US contrast agent and second harmonic imaging. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 24.
- Weskott HP, Brands A. Transpulmonary ultrasound contrast agent helps to characterize small renal masses. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 242.
- Summaria V. Usefulness of ultrasound contrast agents in the characterization of focal renal lesions. Congrès SFAUMB-EFSUMB, Tours, 27 mars 1998.
- Taylor GA, Ecklund K, Dunning P. Renal cortical perfusion in rabbits : visualization with color amplitude imaging and an experimental microbubble-based US contrast agent. *Radiology* 1996 ; 201 : 125-9.
- Dacher JN, Pfister C, Monroe M *et al.* Power Doppler sonographic pattern of acute pyelonephritis in children : comparison with CT. *AJR* 1996 ; 166 : 1451-5.
- Karge K, Troeger J, Duetting T, Zieger B, Rohrschneider. Ultrasonographic diagnosis of vesicoureteral reflux with the application of an echo-enhancing agent. 6th European Symposium on Uroradiology. Strasbourg, September 12-16 1998.
- Frauscher F, Janetschek G, Klauser A, Münsterer B, Helweg G, Bartzch G. Detection of crossing vessels at the ureteropelvic junction using contrast enhanced color Doppler sonography. 6th European Symposium on Uroradiology. Strasbourg, September 12-16 1998.