

LES PRODUITS DE CONTRASTE EN ECHOGRAPHIE

LES PRODUITS DE CONTRASTE EN ECHOGRAPHIE

- I- GENERALITES
 - ❖ 1- PRINCIPES DE L'ECHOGRAPHIE
 - ❖ 2- AVANTAGES
 - ❖ 3- INCONVENIENTS
- II- LES PRODUITS DE CONTRASTE EN ECHOGRAPHIE
 - ❖ 1- HISTORIQUE
 - ❖ 2- MECANISME D'ACTION
 - ❖ 3- PROPRIETES
 - ❖ 4- APPLICATIONS
 - ❖ 5- LES DIFFERENTES SPECIALITES
- III- CONCLUSION

I-1-PRINCIPES DE L'ECHOGRAPHIE (1)

- Technique d'imagerie utilisant les ultrasons découverte dans les années 50.
- **Terminologie :**
 - ❖ le mot « échographie » provient de la nymphe *Echo* dans la mythologie grecque qui personnifier ce phénomène et d'une racine grecque *Graphô* (écrire) Il s'agit donc d'un « écrit par l'écho »
 - ❖ Le terme échographie désigne aussi bien l'acte médical que l'image qui en découle
 - ❖ L'appareil permettant l'échographie est un « échographe ».
 - ❖ Le médecin qui pratique une échographie est un « échographiste ».
 - ❖ Les appareils modernes comportent tous une fonction Doppler. C'est pourquoi on parle d'« échographie-doppler »

I-1-PRINCIPES DE L'ECHOGRAPHIE (2)

➤ Le matériel

- ❖ Une sonde permettant l'émission et la réception d'ultrasons
- ❖ Un système informatique transformant le délai entre la réception et l'émission de l'image en ultrasons
- ❖ Une console de commande permettant la saisie des données du patient et les différents réglages
- ❖ Un système de visualisation : le moniteur
- ❖ Un système d'enregistrement des données soit de manière analogique, soit de manière numérique



➤ La sonde :

- ❖ L'élément de base est une céramique piézoélectrique
- ❖ Soumise à des impulsions électriques, elle vibre générant des ultrasons
- ❖ Les échos sont captés par cette même céramique qui joue alors le rôle de récepteur
- ❖ On parle de transducteur ultrasonore
- ❖ Une sonde échographique est munie de 64 à 12000 transducteurs ultrasoniques
- ❖ Les échos enregistrés sont des signatures des obstacles qu'ils ont rencontrés
- ❖ L'échogénicité est donc l'aptitude plus ou moins grande d'un tissu à rétrodiffuser les ultrasons.

- Ces ultrasons sont des ondes sonores de fréquence très élevée (1 à 18 MHz) dont la fréquence peut être modulée
- Augmenter la fréquence permet d'avoir un signal plus précis (et donc une image plus fine) mais l'ultrason est rapidement amorti dans l'organisme examiné (pas d'examen des structures profondes)
- En pratique, l'échographiste a plusieurs sondes à sa disposition avec des fréquences différentes

➤ Le gel :

- ❖ Le contact entre la sonde et le corps n'est pas parfait (fine couche d'air entre la sonde et le corps) ce qui entraine une atténuation du signal
- ❖ Le gel permet ce contact parfait donc une atténuation du signal moindre.

➤ Le traitement du signal :

- ❖ L'échographe amplifie et traite les signaux afin de les convertir en signal vidéo.
- ❖ L'image se fait en niveau de gris selon l'intensité de l'écho en retour
 - Liquides simples laissent traverser les sons : noirs à l'écran (hypoéchogène)
 - Liquides avec particules, sang, mucus renvoient de petits échos : tons de gris plus ou moins homogènes
 - Les structures solides (os) renvoient les échos : blanc
 - Tissus mous sont plus ou moins échogènes : plus ou moins blancs
 - Le gaz et l'air sont très blancs

LE SYSTÈME DOPPLER

- Etudie l'écoulement du sang dans les vaisseaux
- Sonde en forme de stylo.
- Ce signal est analysé et transformé en un son, une courbe et une couleur reflétant les vitesses de circulation sanguine.
- 3 différents types de doppler : continu, pulsé, couleur.
- Applications : recherches des perturbations du flux sanguin (phlébite, plaques athérome)
- Le plus souvent intégré dans l'appareil d'échographie.
- Le doppler est donc complémentaire de l'échocardiographie.

I-2- AVANTAGES

- Méthode rapide et indolore.
- Utilisation des ultrasons est quasiment sans danger : Suivi des grossesses : vitalité et développement du fœtus, dépistage d'anomalies ou encore détermination du sexe de l'enfant.
- Méthode ne nécessitant ni hospitalisation ni anesthésie et pouvant être répétée.
- Méthode peu coûteuse.
- Résultat immédiat.
- Permet l'étude de multiples organes, de l'abdomen, du petit bassin, du cou....
- Mais aussi des vaisseaux (artères, veines...) et du cœur
- Grande précision diagnostique si mains expertes et permet d'utiliser plusieurs modalités pour préciser une anomalie : 2D 3D, écho de contraste, doppler pulsé....

I-3- INCONVENIENTS

- L'image manque parfois de netteté (pb de l'échogénicité faible par ex en cas d'obésité)
- Examen et donc résultats «examineur-dépendant » :
qualité des images dépendante de la position de la sonde, de l'habilité et de la compétence de l'examineur

II- LES P.C. EN ECHOGRAPHIE :

1- Historique (1)

- Nécessité d'agents de contraste a longtemps parue inutile car méthode facile et atraumatique et PC pas très efficaces.
- Amélioration des appareils (résolution, sensibilité , système info) et apparition de nouveaux produits.
- Produits de contraste en échographie (PCUS : Produits de Contraste en UltraSonologie) ont un mécanisme d'action original différent de celui des PCI et IRM.
- 1960 : Joyner observe pour le première fois le réhaussement des échos intra-cardiaques après injection d 'une solution saline.
- 1968 : Gramiak utilise une injection intra-artérielle en bolus de vert d 'indocyanine : le rehaussement du signal était due à de minuscules bulles d 'air injectées avec le colorant.

II-1- Historique (2)

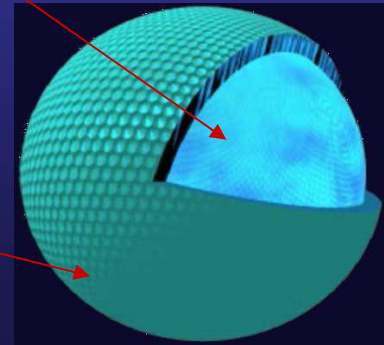
- Puis des chercheurs japonais utilisèrent le dioxyde de carbone (CO_2) comme agent de contraste pour le foie.
- Première molécule commercialisée : Echovist ® AMM en 1991
- Les produits actuels sont composés de microbulles de 2 à 10 μm de diamètre.
- Ils se différencient par la nature de leur gaz, de leur capsule ou de leur surfactant.

II-2 MECANISME D'ACTION (1)

- Les PCUS modifient les propriétés physiques des tissus et donc le comportement des ondes US qui les traversent.
- L'intensité du signal US dépend du nombre d'éléments réflecteurs dans le volume circulant
- PCUS = excellents réflecteurs
- 3 types de PCUS
 - ❖ Non spécifiques d'organes : les PCUS augmentent la réflexivité du sang
 - ❖ Spécifiques avec captation par un organe ou un système particulier (foie, rate)
 - ❖ Mixtes

II-2 MECANISME D'ACTION (2)

- Les PCUS sont composés de microbulles (diam < 10mm) stabilisées qui après injection IV diffusent fortement dans la circulation sanguine; le sang devient alors échogène
- Ces bulles sont stabilisées par une capsule pour permettre le passage des capillaires
- Gaz utilisés : air, CO₂, N₂, pentane
- Capsules : albumine, liposomes, polymères



II-3 PROPRIETES

- Ils se différencient par la nature de leur gaz, leur capsule et leur surfactant.
- Contraste stable et homogène;
- Taille réduite et reproductible des microbulles;
- Durée de vie des bulles suffisante;
- Elimination facile des bulles;
- Bonne tolérance.

DEVENIR DU PRODUIT DE CONTRASTE

- Durée de vie de l'ordre de 5 minutes compatible avec l'examen
- Elimination du produit :
 - ❖ Les microbulles ne sont pas filtrées par les reins et ne passent pas intactes dans l'urine
 - ❖ Elles ne franchissent pas non plus la barrière placentaire
 - ❖ Le gaz qui les compose se dissout dans le plasma, traverse par diffusion passive la membrane alvéolocapillaire du poumon et est éliminé dans l'air expiré
 - ❖ Les composants de la capsule sont le plus souvent éliminés par le système réticuloendothéliale, dans le foie en particulier

FIXATION DU PRODUIT DE CONTRASTE

- En général, le produit ne se fixe pas : les bulles circulent dans le sang
- Il reste en intravasculaire
- Dans certains cas, fixation sur la paroi interne des capillaires du foie; les bulles sont phagocytées par les cellules de kuppfer :
contraste foie sain / tumeur hépatique

II- 4 APPLICATIONS(1)

1- Rehaussement de l'intensité du signal Doppler

- Détection des anomalies des flux dans les vaisseaux utilisation de PCUS si vaisseaux profonds, trajet complexe, flux réduit... le PCUS est administré lentement 1ml/min.
- Ex : examens des artères rénales, recherche de shunts porto-cave, de thrombophlébites...

2- Rehaussement de l'intensité du signal dans les parenchymes :

- Exploration hépatique
- Exploration rénale

II- 4 APPLICATIONS(2)

3- Opacification des cavités :

- Cystographie ultrasonore : suivi du reflux vésico-urétral chez l'enfant
- Hystérosalpingo-sonographie : suivi des polypes et myomes

4- L'imagerie échographique thérapeutique

Recherche sur possibilité de relargage in situ de molécules thérapeutiques incorporées dans les microbulles et insonification d'un organe ou d'une région pathologique.

II-5- Les différentes spécialités en France Galactose ECHOVIST®

- **Galactose ECHOVIST®** : Solution de **microparticules** de galactose à diluer extemporanément dans une solution aqueuse saturée à 20% de galactose.
 - ❖ Arrêt de commercialisation
 - ❖ Permettait visualisation du cœur droit
- **LEVOVIST®** : Galactose 99,9% + acide palmitique 0,01%
 - ❖ Arrêt de commercialisation début 2007
 - ❖ Meilleure stabilisation des microbulles d'air.
 - ❖ Augmentation de la durée de vie donc de la rémanence vasculaire.
 - ❖ Visualisation cœur droit et gauche.

II-5- Les différentes spécialités en France SONOVUE ® (1)

- DCI = hexafluorure de soufre
- Dénomination : SONOVUE ® 8µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable.
- Laboratoire BRACCO ALTANA : AMM mars 2001
- Composition et présentation : Le principe actif est composé de microbulles constituées par une monocouche de phospholipides contenant un gaz : l'hexafluorure de soufre.
- Présence dans la formulation de macrogol et d'acide palmitique
- Présentation sous la forme d'un flacon contenant la poudre de PL et de gaz + une seringue pré-remplie de chlorure de sodium 0.9%.

SONOVUE[®] (2)

- Après adjonction du NaCl 0.9% dans le flacon de poudre et après agitation, on obtient une dispersion laiteuse de microbulles.
- Diamètre des microbulles est compris entre 2 et 8 μm .
- La partie active du produit est représentée par l'interface entre le gaz et la phase liquide de la dispersion.
- Cette interface réfléchit les ultrasons plus fortement que le sang et les tissus environnants : accroissement de l'échogénicité du sang.

SONOVUE ® (3)

- **Pharmacocinétique :**
- Après administration IV, les microbulles se dissolvent dans le sang.
- L'héxafluorure de soufre est éliminé rapidement : 80% dans l'air exhalé dans les 2 minutes suivant injection, pratiquement 100% après 15 min.
- Les PL sont naturellement présents dans l'organisme.
- La macrogol est excrété par voie rénale.

SONOVUE ® (4)

- **Indications** : uniquement si échec examen sans P.C.
 - ❖ Echocardiographie : traverse le lit capillaire pulmonaire. Il permet l'opacification des cavités cardiaques et améliore la définition du relief endocardique ventriculaire gauche.
 - ❖ Examen Doppler des gros vaisseaux : augmente la précision dans la détection ou l'exclusion d'anomalies des artères cérébrales et carotides extracrâniennes ou des artères périphériques.
 - ❖ Examen Doppler des micro-vaisseaux : améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein : meilleur caractérisation des lésions.

SONOVUE ® (5)

- Effets indésirables, précautions :
 - ❖ pharmacovigilance en mai 2004 : suspension de l'indication en échocardiographie (réactions allergiques et effets cardiaques : 3 décès)
 - ❖ juillet 2004 : indication en échocardiographie réintroduite mais avec modification des contre-indications et ajouts de mise en garde. (CF RCP)
- Statut : liste I prescription réservée aux spécialistes suivants : angiologues, cardiologues, neurologues, radiologues, réanimateurs et anesthésistes.

Les molécules commercialisées ailleurs

- **OPTISON** ® : suspension injectable contenant des microsphères d'albumine humaine traitée par la chaleur contenant du gaz perflutren comme principe actif. Indiqué en échocardiographie.
- **ALBUNEX** ® : obtenue par insonification de l'albumine humaine sérique à 5 % produisant des microbulles encapsulées de diamètre allant de 1 à 15 mm (moyenne 4,5 mm). Le passage pulmonaire est variable et la demi-vie du produit est relativement courte, de moins d'une minute. Albunex ® est actuellement autorisé pour utilisation clinique aux États-Unis et en Europe.

LES MOLECULES EN RECHERCHE

- **ECHOGEN[®]** : à température ambiante émulsion liquidienne aqueuse de dodécafluoropentane. À la température du corps, le produit se vaporise, formant des microbulles ayant une taille 2 à 5 mm. En raison de leur faible solubilité, ces bulles restent en solution plus longtemps que les bulles de CO₂ ou d'air et résistent au passage pulmonaire.
- **SONAVIST[®] (SH U 563 A, Schering)** : constitué de microsphères polymériques remplies d'air. Cet agent semble être hautement stable ; il est capté par les cellules de Küppfer du foie. Des études pilotes ont montré son intérêt pour le rehaussement spécifique du foie.
- **Liposomes gazeux (aérosomes)** Des liposomes contenant du nitrogène gazeux « piégé » ont été testés sur des animaux de laboratoire. Ils produisent un rehaussement soutenu des 4 cavités cardiaques mais également de l'aorte, la veine cave et les veines hépatiques. Ce produit est intéressant pour l'imagerie du volume sanguin.
- **DEFINITY - QUANTISON.....**