

APPORT DIAGNOSTIQUE DE L'ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE (ECUS) PAR VOIE INTRAVEINEUSE EN PEDIATRIE.

A propos d'une expérience Bisontine d'environ 800 cas.

Philippe Manzoni, Aline David, Julien Behr, Marie Jacamon, Sandrine Chapuy, Marion Lenoir

Service de Radiopédiatrie et d'Imagerie de la Femme.

INTRODUCTION

Le passage de l'ECUS de l'adulte à l'enfant paraît naturel, mais semble limité par l'absence d'AMM du SonoVue* en pédiatrie. Nous rapportons l'expérience bisontine pour tenter de définir quelques indications pouvant apporter une véritable contribution à l'imagerie et par voie de conséquence à la prise en charge globale des enfants.

POURQUOI TRANSFORMER L'ECHOGRAPHIE STANDARD +/- DOPPLER NON DOULOUREUSE POUR L'ENFANT EN UN EXAMEN INVASIF DU FAIT DE L'INJECTION DE PCUS ?

En l'absence d'AMM du SonoVue* en pédiatrie, cette interrogation est sans doute un des freins à la diffusion de cette technique. A Besançon avec une expérience d'environ 800 injections de PCUS depuis 2004, même si nous ne pouvons le prouver avec certitude, nous avons acquis la conviction que cette technique devait être réalisée de façon quasi systématique lorsque l'échographie standard montrait ses limites mais surtout avant une demande d'une imagerie plus invasive comme la TDM ou l'IRM par exemple. Nous allons essayer de montrer que les indications doivent être étendues à quasiment tous les organes et à un très grand nombre de situations cliniques en apportant des arguments de bon sens prenant en compte les propriétés pharmacocinétiques du SonoVue* mais aussi en exposant un certain nombre de cas cliniques où cette technique a apporté un véritable apport diagnostique. Il faut sensibiliser la communauté radiopédiatrique pour qu'elle utilise, en pratique courante, cette méthode qui ne doit pas rester confinée à quelques experts isolés ou à certains CHU. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique qui dépasse de loin les ambitions personnelles car elle a déjà permis, dans notre expérience, d'améliorer la prise en charge diagnostique thérapeutique sans entraîner d'effets indésirables majeurs. Dans sa thèse S. Chapuis a montré que, sur 611 injections IV réalisées entre 2004 et 2013, dans 69% des cas un examen plus invasif comme la TDM ou l'IRM a pu être évité sans entraîner de conséquence négative, à moyen terme, pour l'enfant [8].

QUELS SONT LES ARGUMENTS MONTRANT LA PERTINENCE DE L'ECUS EN PRATIQUE COURANTE CHEZ L'ENFANT ?

Un certain nombre de paradoxes existe en occident et particulièrement dans les pays européens. Avec le développement exponentiel de la technique et des thérapeutiques, le coût de la santé a augmenté dans des proportions importantes. Mais avec la crise et le ralentissement économique, les gouvernants essaient au maximum de réduire les dépenses de santé tout en améliorant la prise en charge des patients ce qui paraît apparemment contradictoire. L'accroissement du nombre des intervenants et des moyens d'imagerie majore les risques d'effets secondaires et donc de pathologies iatrogènes. En imagerie pédiatrique, les complications à court terme restent faibles mais non exceptionnelles et peuvent être d'une gravité importante souvent mal vécues ou mal comprises par les parents. A plus long terme, ce qui est une préoccupation constante en pédiatre, les effets secondaires sont encore mal évaluables, souvent par manque de recul causant de nombreuses controverses. En IRM, le problème des radiofréquences et l'accumulation du gadolinium dans certaines zones du cerveau en est une parfaite illustration [2]. Le cas de la TDM est démonstratif où fantasme et effets réels de l'irradiation aux faibles doses fait toujours l'objet de discussions et de polémiques inextricables. La généralisation des scanners low-dose montre qu'en absence de consensus, le principe de précaution (dont le principe ALARA est une des composantes), reste encore d'actualité. L'ECUS répond parfaitement à ces craintes en utilisant des PCUS dont la dose est très faible (6 microlitres/ml), l'élimination totale est très rapide (99% en 15mm), et la toxicité de chaque constituant infime. L'absence de passage interstitiel, l'élimination quasi uniquement pulmonaire (et non rénale ou hépatique) et le faible volume injecté (maximum 15cc avec le sérum physiologique par injection) explique la très bonne tolérance du SonoVue* en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque contrairement aux produits de contraste utilisés au scanner ou en IRM. Une injection dans un délai très rapide peut être refaite du fait de ces caractéristiques. Chez la femme enceinte, en raison de l'absence de passage placentaire, la toxicité foetale est probablement nulle ou insignifiante comme le montre les essais sur l'animal même à des doses fortes [5] mais les précautions d'emploi restent les mêmes que pour la pédiatrie en l'absence d'AMM et d'études cliniques approfondies.

En dehors du temps réel qui permet une étude de la vascularisation complète d'un organe ou d'une lésion, l'autre particularité de l'ECUS est la très bonne résolution en contraste qui approche le 70 μ (soit environ l'équivalent de 10 globules rouges). Cette caractéristique est liée aux phénomènes de résonance des microbulles sous l'action des ultrasons qui amplifient de façon très importante les échos rétrodiffusés. La conséquence est la capacité des PCUS à détecter des flux capillaires très faibles ce qui permet de bien différencier les tumeurs des hématomes ou de visualiser et quantifier des microsaignements invisibles avec les autres modes d'imagerie.

QUELLES SONT LES FAIBLESSES DE L'ECUS EN GENERAL ET EN PEDIATRIE EN PARTICULIER ?

L'ECUS comme l'échographie standard présente les mêmes défauts structurels. Les structures osseuses et les gaz restent des barrières infranchissables.

L'imagerie en contraste ne permet pas une étude en profondeur aussi bonne qu'en échographie standard car le maximum d'énergie rétrodiffusée se fait principalement sur les fréquences harmoniques. Ce défaut est cependant moins pénalisant en pédiatrie sauf chez les enfants présentant une surcharge pondérale.

Les appareils d'échographie ont des performances en ECUS variables qui dépendent de la technologie et des logiciels et des sondes employées. Ces différentes performances n'ont, à notre connaissance, pas été évaluées dans la littérature mais notre expérience montre des disparités de qualité entre échographes qui posent un véritable problème de reproductibilité. Malheureusement, peut-être en raison du caractère relativement confidentiel de l'ECUS, les différents constructeurs ne semblent pas investir de façon prioritaire dans cette modalité.

Un défaut généralement attribué à l'échographie standard est le caractère opérateur dépendant. En ECUS, ce problème n'est pas retrouvé dans notre expérience de façon évidente. La sémiologie en ECUS semble moins complexe qu'en échographie standard surtout quand l'examen a été réalisé sur un appareil performant. Peu d'études ont été réalisées sur cette problématique. Tranquart [9], dans une étude multicentrique, a montré que le kappa interobservateur de l'ECUS a été meilleur que celui de l'échographie standard et a été équivalent à celui de la TDM et de l'IRM pour la caractérisation des nodules hépatiques chez l'adulte.

Certaines études ont montré, in vitro et in vivo, des lésions de l'endothélium vasculaire des capillaires lors de la destruction des microbulles sous le faisceau ultrasonore. Ils ont émis des réserves quand à l'utilisation des PCUS au niveau des tissus les plus fragiles comme le cerveau du prématuré et les testicules [6]. Ces objections doivent être modulées, d'une part parce que les doses utilisées étaient beaucoup plus importantes que celles utilisées en pratique courante, et d'autre part par le fait que les PCUS de 2ème génération utilisent des puissances acoustiques suffisamment faibles pour ne pas entraîner une destruction importante des microbulles.

QUELLES SONT LES INDICATIONS POTENTIELLES DE L'ECUS PAR VOIE INTRA VEINEUSE EN PEDIATRIE ?

Même si les indications de l'ECUS par voie intraveineuse sont bien codifiées dans le foie de l'adulte, celles en pédiatrie et sur les autres organes n'ont fait l'objet que de publications disparates et sont donc beaucoup moins précises. En 2011, des recommandations ont été définies par l'EFSUMB pour les organes autres que le foie mais pas pour la pédiatrie [6]. Il faut donc se référer aux études hétérogènes souvent rétrospectives et portant sur un nombre limité d'enfants.

Les traumatismes abdominaux de l'enfant semblent être l'indication la plus évidente avec la publication de plusieurs articles récents. En cas de contusions d'organes pleins, Miele [3] rapporte que la sensibilité et la spécificité de l'ECUS augmentent par rapport à celles de l'échographie standard, mais restent inférieures à celles de la TDM. L'ECUS n'est donc pas adaptée à l'exploration des traumatismes de haute énergie. Par contre elle peut être une alternative à la détection des pseudoanévrismes de survenue retardée (entre 3 et 6 jours) qui nécessitent, dans un certain nombre de cas, une embolisation ou une prise en charge chirurgicale [12]. En plus, l'ECUS, par son innocuité, permet de diminuer le nombre de TDM ou d'IRM demandées pour évaluer la régression des hématomes et ainsi prédire la date probable de guérison complète. (Cas N°1). Nous pensons que l'ECUS devrait être réalisée dans le même temps que la TDM pour évaluer le débit de fuite d'une lésion hémorragique ce qui permettrait ultérieurement de disposer d'un examen de référence pour contrôler l'hématome ou l'évolution

de cette fuite (Cas N°2). Dans les traumatismes de basse énergie, l'échographie standard même avec doppler n'est pas suffisamment performante pour affirmer l'absence de contusion des organes pleins en raison du caractère isoéchogène de l'hématome frais (< 24 heures) par rapport au parenchyme splénique ou hépatique [13]. En raison de la bonne détection des zones avasculaires après injection de SonoVue*, même si l'exploration de l'abdomen peut être incomplète et les lésions urétérales difficiles à visualiser, l'ECUS est une alternative crédible à la TDM ou à l'IRM lors de la recherche de lésions traumatiques avec une bonne balance bénéfice-risque [14-15] (Cas N°3).

Avec l'autorisation pédiatrique du SonoVue* aux USA dans le foie [2], la caractérisation des lésions hépatiques de l'enfant avec l'ECUS pourrait être tentée en 1ère intention ou alors en complément de la TDM ou l'IRM [16-17]. L'ECUS permet également d'évaluer le temps de transit hépatique dans les cirrhoses [18] et d'authentifier la régression ou non des lésions tumorales par la quantification des courbes de prise de contraste [19] particulièrement en cas de traitement antiangiogénique. Nous pensons, comme d'autres dans la littérature, que l'analyse de la prise contraste par l'ECUS des lésions tumorales devrait être étendue à tous les organes [20-21].

Des études ont été publiées sur l'intérêt de l'ECUS dans l'étude des lésions ischémiques, particulièrement en cas de torsions de l'ovaire [22] ou du testicule [23]. Dans notre expérience l'ECUS améliore de façon importante la confiance diagnostique vis à vis de ces 2 pathologies par rapport à l'échographie standard, même couplée à un doppler très sensible (Cas N°4 et N°5). Si le diagnostic des subtorsions ou des torsions-détorsions reste difficile, les zones d'ischémie complète sont très bien détectées par l'ECUS si elles ne sont pas trop profondes, ce qui permet de différencier assez facilement une torsion d'ovaire d'un simple kyste hémorragique (Cas N°6). Ce qui est valable pour les torsions l'est également pour les infarctus post emboliques et peut être appliqué à tous les organes accessibles aux ultrasons comme l'intestin, le poumon ou le cerveau du nourrisson [24] (Cas N°7). Avec l'apparition de logiciels de contraste sur les appareils d'échographie portatifs, il est probable que l'ECUS sera utilisée en pratique courante pour visualiser les zones ischémiques néonatales avant de déplacer le nourrisson en IRM. Compte tenu de son extrême sensibilité même sur des parois fines, il faudrait étendre les indications de l'ECUS à la recherche de zones de nécrose intestinale en cas d'entérocolite ulcéronécrosante, d'invagination intestinale (Cas N° 8) ou d'hypodébit sévère, ce qui représente un véritable déficit diagnostique et de prise en charge.

Des auteurs ont également souligné le potentiel de l'ECUS dans les lésions inflammatoires de l'intestin surtout pour évaluer la réponse thérapeutique avec l'analyse quantitative de la vascularisation [25]. Dans notre expérience, c'est la détection des microabcès, surtout si l'enfant est très mince ou jeune, où l'ECUS paraît le plus performant par rapport à l'échographie standard, voire à l'IRM ou la TDM (Cas N° 9). Un autre point mal évalué dans la littérature en faveur de l'ECUS, important à souligner, concerne les enfants qui ont subi un examen scanographique ou IRM non contributive, soit parce qu'il manque une séquence, une injection ou tout simplement parce que les conditions de réalisation de l'examen ne sont pas propices ou optimales. On pense particulièrement au flou de bougé en IRM chez les nourrissons mal conditionnés, à l'absence de graisse en cas de TDM chez l'adolescent mince et à tous les cas pathologiques où l'enfant ne peut être injecté en raison d'une insuffisance rénale ou cardiaque. Dans notre expérience, l'ECUS a permis, dans la plupart des cas, de résoudre le problème ou d'apporter des renseignements utiles sur la vascularisation, sans recourir à une nouvelle imagerie et sans complication secondaire immédiate ou à moyen terme et ce quel que soit l'organe ou la pathologie [8]. Un autre aspect mal appréhendé de l'ECUS est la possibilité de diminuer, de façon très rapide, la souffrance ou l'angoisse des parents quand on découvre, chez leur enfant atteint d'une tumeur considérée comme guérie, une lésion hépatique lors d'un examen échographie standard de routine. L'attente, parfois des semaines, d'un rendez-vous

d'IRM ou de biopsie hépatique peut devenir pour l'enfant et la famille un véritable calvaire que l'ECUS peut, en 3 mm, résoudre partiellement ou totalement (Cas N° 10).

CONCLUSION

L'extension au domaine pédiatrique des indications du SonoVue* dans la caractérisation des lésions hépatiques aux USA est une très bonne nouvelle car elle entérine, de facto, toutes les études et expériences personnelles disparates qui montrent l'innocuité quasi totale de ce produit chez l'adulte et l'enfant. Un frein considérable à l'utilisation de l'ECUS en pratique courante est donc levé. La transmission de notre expérience consiste à encourager les autres équipes à développer cette technique, non seulement dans le foie, mais aussi dans tous les organes et dans toutes les pathologies, si elles sont accessibles aux ultrasons. Il faut que toute la communauté radiopédiatrique se mobilise pour réaliser les études prospectives nécessaires à la mise en place de recommandations précises. C'est un véritable enjeu de santé publique.

REFERENCES

- 1- Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography for diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *PediatrRadiol* 2007; 38:40–63
- 2- Seitz K, Strobel D. A Milestone: Approval of CEUS for Diagnostic Liver Imaging in Adults and Children in the USA *Ultraschall in Med* 2016; 37:229–232
- 3- Miele V, Piccolo CL, Trinci M et al. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiol med* 2016 ; 121:409–430.
- 4- Piscaglia F, Bolondi L. Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of SonoVue* in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369–1375
- 5- Correas JM, Claudon M, Lefevre F et al. Les produits de contraste en échographie *J Radiol* 2000; 81: 423-432
- 6- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 11–29
- 7- 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 in Med* 2012; 33: 33–59

- 8- Chapuy S. Echographie de contraste en pédiatrie : étude de la faisabilité et de la pertinence diagnostique, à propos de 563 examens. Thèse 2012 ; N°12-042 UFC

- 9- Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, Vilgrain V, Aube C, et al. [Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study]. J Radiol. 2009 Jan;90(1 Pt 2):109-22.

- 10- Sivit C, Frazier AA, Eichelberger MR. Prevalence and Distribution of Extraperitoneal Hemorrhage associated with Splenic Injury in Infants and Children. AJR 1999; 172 : 1015-1017

- 11- Manetta R, Pistoria ML, Bultrini C, Stavroulis E, Di Cesare E, Masciocchi C. Ultrasound Enhanced with Sulfur-Hexafluoride-Filled Microbubbles Agent (SonoVue*) in Follow-up of Mild Liver and Spleen Trauma. Radiol Med 2009; 114: 771-779

- 12- Durkin N, Deganello A, Sellars ME, Sidhu PS, Davenport M, Makin E. Post-traumatic Liver and Splenic Pseudoaneurysms in children: diagnostic managment, and Follow-up Screening Using Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS). Journal of Pediatric Surgery 2016; 51: 289-292

- 13- Benya EC, Lim-Dunham E, Landrum O, Statter M. Abdominal Sonography in examination of Children with Blunt Trauma. AJR 2000; 174: 1613-1616

- 14- Lv F, Tang J, Luo Y, Nie Y, Liang T, Jiao Z, Zhu Z, Li T. Emergency Contrast Enhanced Ultrasonography for Pancreatic Injuries in Blunt Abdominal Trauma. Radiol Med 2014; 119: 920-927

- 15- Lobianco R, Regine R, De Siere M, Catalano O, Caiazzo C, Ragozzino A. Contrast-enhanced sonography in blunt scrotal trauma. Journal of Ultrasound. 2011; 14: 188-95.

- 16- Guang Y, Xie L, Cai A, Huang Y. Diagnosis Value of Focal Liver Lesions with SonoVue*-Enhanced Ultrasound compared with Contrast-Enhanced Computed Tomography and Contrast-Enhanced MRI: a Meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137(11): 1595-1605

- 17- Jacob J, Deganello A, Sellars ME, Sidhu PS. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) characterization of Gray-Scale Sonographic indeterminate Focal Liver Lesions in Pediatric Practice. Ultraschall Med 2013; 34(6): 529-540

- 18- Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO et al. Non Invasive Diagnosis of Hepatic Cirrhosis by Transit-Time Analysis by Ultrasound Contrast Agent: Lancet 1999; 8; 353: 1579-1583
- 19- Clevert DA, Jung ME, Stock KF, Weckbach S, Feuerbach S, Reiser M, Jung F. Evaluation of Malignant Liver Tumors: Biphasic MS-CT versus Quantitative Contrast Harmonic Imaging Ultrasound. Z Gastroenterol 2009;47: 1095-1202
- 20- Stang A, Keles H, Hentschke S, von Seydewitz CU, Dahlke J, Malzfeldt E. Differentiation of benign from malignant focal splenic lesions using sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. AJR Am J Roentgenol 2009;1 93(3): 709-721.
- 21- Wang J, Lv F, Fei X, Cui Q, Wang L, Gao X, et al. Study on the characteristics of contrast-enhanced ultrasound and its utility in assessing the microvessel density in ovarian tumors or tumor-like lesions. Int J Biol Sci 2011;_7(5): 600-606.
- 22- Svensson JF, Larsson A, Uusijarvi J, von Sivers K, Kaiser S. Oophoropexy, hyperbaric oxygen therapy, and contrast-enhanced ultrasound after asynchronous bilateral ovarian torsion. J Pediatr Surg. 2008; 43(7): 1380-1384.
- 23- Moschouris H, Stamatiou K, Lampropoulou E, Kalikis D, Matsaidonis D. Imaging of the acute scrotum: is there a place for contrast-enhanced ultrasonography? Int Braz J Urol. 2009; 35(6): 692-702; discussion -5
- 24-. Kastler A, Manzoni P, Chapuy S, Cattin F, Billon-Grand C, Aubry S, Biondi A, Thiriez G, Kastler B. Transfontanellar contrast enhanced ultrasound in infants: initial experience. J Neuroradiol 2014; 41(4): 251-258.
- 25- De Pascale A, Garofalo G, Perna M, Priola S, Fava C. Contrast-enhanced ultrasonography in Crohn's disease. Radiol Med. 2006 Jun; 111(4): 539-550.