

10 - Les produits de contraste injectables en échographie Doppler

JM Corr as*, M Claudon**

- * Hôpital Necker - Paris
- **CHU Nancy - Brabois

La nécessité d'agents de contraste en ultrasonologie a longtemps paru inutile car l'échographie apparaissait comme une méthode d'imagerie atraumatique et de réalisation facile. De plus, l'efficacité de ces agents était très insuffisante. Pourtant, le concept de rehaussement du contraste au moyen d'agents pharmaceutiques s'était étendu à toutes les modalités d'imagerie.

Cependant, au cours de ces dernières années, l'échographie a bénéficié de progrès multiples et rapides qui ont notamment porté sur l'amélioration de la résolution spatiale et de la sensibilité aux flux lents. Le traitement numérique du signal permet un recueil, une transmission et une exploitation plus aisée et fidèle des informations, et autorise l'utilisation de méthodes de traitement de l'image comparables à celles d j développées pour l'imagerie scanographique ou IRM. L'introduction des produits de contraste en ultrasonologie (PCUS) est une évolution majeure (1). Durant des dernières années, elle a suscité d'importantes innovations technologiques, progressivement implantées sur les échographes, au fur et à mesure qu'était mieux appréhendée l'interaction de ces agents avec le faisceau ultrasonore. Leur mécanisme d'action est en effet très original, fondamentalement diff rent de ceux des produits iodés ou paramagnétiques.

Parallèlement aux modes d'imagerie échographique habituels (mode B, Doppler pulsé, couleur ou puissance), viennent donc d'être introduits des modalités spécifiques aux PCUS comme les modes harmonique et inversion de phase, éventuellement potentialisés par la synchronisation de l'émission du signal ultrasonore au cycle cardiaque. Des techniques de soustraction et de quantification ouvrent la voie vers une approche fonctionnelle de la perfusion. Cette nouvelle imagerie ultrasonore devient programmable par l'opérateur en fonction de l'agent utilisé et de l'indication clinique, à l'image de la pratique courante en scanographie ou en IRM.

I - LES DIFFERENTES CLASSES DE PCUS

Dès 1967, Gramiak a montré que l'injection intra-artérielle en bolus de vert d'indocyanine permettait de rehausser le signal en mode TM dans la racine de l'aorte (2). L'origine de cet effet a été, par la suite, attribué à la formation de petites bulles lors de l'injection du colorant en bolus (3). Les produits actuels sont composés de microbulles de 2 à 10 micromètres de diamètre, franchissant le lit capillaire pulmonaire après une injection intraveineuse périphérique. Ils se différencient par la nature de leur gaz (air

ou perfluorocarbone), de leur capsule ou de leur surfactant. Il y a actuellement plus d'une vingtaine de produits disponibles ou en cours d'étude (Tableau 1).

Le mécanisme d'action des PCUS repose sur deux approches pour modifier le contraste en ultrasonologie. La première solution consiste à augmenter la réflectivité du sang et donc l'intensité du signal Doppler, sans spécificité d'organe. L'agent demeure dans le compartiment sanguin. La seconde solution repose sur les propriétés de surface de l'agent de contraste responsables d'une captation par un organe ou un système particulier. Le produit de contraste s'accumule par exemple dans le foie et la rate, car il est capté et concentré par les cellules du système réticulo-endothélial. Certains agents ont un comportement mixte, avec dans un premier temps une phase de circulation sanguine puis dans un second temps une phase de concentration tissulaire.

Les agents de contraste ultrasonores modifient les propriétés physiques des tissus et donc le comportement des ondes ultrasonores qui les traversent. Leur mécanisme d'action associe à des degrés divers une augmentation de l'intensité du faisceau ultrasonore rétrodiffusé, de l'atténuation du faisceau ultrasonore et une diminution de la vitesse des ultrasons.

Le principal effet utilisé par la majorité des agents de contraste est l'augmentation de l'intensité du faisceau ultrasonore rétrodiffusé. L'intensité du signal Doppler dépend du nombre d'éléments réflecteurs dans le volume circulant. L'efficacité d'une particule comme réflecteur dépend du rayon de la particule, du nombre d'onde, de la différence entre la compressibilité de la particule et celle du milieu, ainsi que de la différence entre la densité massique de la particule et celle du milieu.

Les microbulles représentent d'excellents réflecteurs car leur densité et surtout leur compressibilité sont très différentes du plasma. De plus, les microbulles entrent en résonance sous l'action du champ ultrasonore, et la section efficace d'une bulle d'air est environ 1000 fois supérieure à la surface théorique calculée. Dès 1970, Kremkau avait montré que l'effet de contraste obtenu par l'injection en bolus de solutions liquidiennes résultait de microbulles d'air créées par cavitation à l'extrémité du cathéter, et non pas des turbulences résultant du bolus ou de la différence d'impédance acoustique entre le sang et la solution injectée.

Certains produits de contraste solides peuvent entraîner une atténuation du faisceau ultrasonore. Ils accroissent donc le contraste entre deux territoires voisins en fonction de la densité des particules. Il s'agit par exemple du cas de l'ester éthylique de iodipamide (ou IDE). Ces particules sont captées par les cellules de Kupffer dans le foie normal. Le contraste entre tissu hépatique sain et tumoral est accru car les tumeurs hépatiques ne comportent pas de cellules du système réticulo-endothélial. Les tumeurs sont mieux visibles car elles deviennent hyperéchogènes par rapport aux tissus voisins sains, dont le signal est atténué.

II – LES PARTICULARITES DES PCUS

Plusieurs particularités différencient fondamentalement les PCUS des agents de contraste iodés ou paramagnétiques.

1 – L'interaction du faisceau ultrasonore avec les microbulles

Les PCUS sont des agents dont les propriétés acoustiques varient avec les caractéristiques de l'onde interrogatrice – le faisceau ultrasonore. Les deux principaux facteurs qui gouvernent l'interaction PCUS-US sont les propriétés physiques de la population des microbulles (nature du gaz, rigidité de la capsule, diamètre moyen et distribution de la population des bulles) et l'importance de la puissance acoustique localement délivrée.

Pour Levovist[®] qui est assez rigide, le comportement des microbulles peut être schématiquement décrit selon trois niveaux de puissance acoustique appliquée (5). A basse puissance acoustique (Index mécanique < 0.6), le diamètre des microbulles varie de façon synchrone à l'onde acoustique, sans perte de forme ; le rehaussement du signal est principalement détecté en mode Doppler (pulsé, couleur ou puissance). A puissance acoustique intermédiaire (Index mécanique entre 0.6 et 1.1 environ), la variation du diamètre des microbulles augmente et devient asynchrone de l'onde excitatrice ; ce phénomène de résonance est responsable de l'émission de fréquences harmoniques, à l'origine de l'imagerie dite «d'harmonique et d'inversion de phase». A très forte puissance acoustique (Index mécanique > 1.1), la destruction des microbulles est intense et entraîne la production d'un signal très intense, très riche en fréquences harmoniques.

A l'opposé, Optison[®], qui a une capsule d'albumine plus molle réagit de façon très différente, et donne un signal maximum à bas niveau de puissance (6).

2 – La distribution et la cinétique des microbulles

A la différence des produits de contraste iodés ou paramagnétiques classiques, les microbulles intactes demeurent strictement dans le secteur intravasculaire, sans passage significatif dans le secteur interstitiel, ni dans les tubules rénaux. Les PCUS permettent donc des développements originaux en imagerie vasculaire morphologique (gros vaisseaux, vascularisation parenchymateuse, néovascularisation tumorale, voire flux médullaire rénal sans superposition avec le passage néphronique), et fonctionnelle, ces agents étant utilisés comme traceurs intravasculaires (7).

La composante gazeuse est éliminée par le poumon avec une demi-vie très courte de l'ordre de quelques minutes. Les autres constituants (coque et surfactants) sont présents en très faible quantité et sont éliminés dans les urines après transformation hépatique pour la plupart d'entre eux.

La stagnation de certains PCUS dans les sinusoides hépatiques et spléniques, ou leur captation par le système réticulo-endothélial, permet de développer de nouvelles applications comme la détection des lésions focales du foie ou de la rate (8), celles-ci apparaissant en négatif au sein d'un parenchyme qui s'est rehaussé considérablement quelques minutes après injection.

III – LES SEQUENCES ECHOGRAPHIQUES ADAPTEES AUX PCUS

1 – L'imagerie ultrasonore conventionnelle

En mode B conventionnel et pour certains PCUS, les microbulles peuvent être détectées dans les structures vasculaires large (ventricules cardiaques, aorte, veine cave inférieure) ou dans les parenchymes lorsque l'atténuation du faisceau ultrasonore est réduite (organe superficiel). Le rehaussement du signal est également observé en mode Doppler couleur ou puissance, avec une meilleure sensibilité, mais pouvant induire un codage en dehors de la lumière vasculaire, par excès de signal ; cet artefact, appelé « blooming », est plus marqué en mode puissance .

2 – L'imagerie harmonique

Les microbulles en résonance réfléchissent une onde qui présente un pic d'intensité à une fréquence double de la fréquence fondamentale (seconde harmonique), d'amplitude inférieure à celle de la fréquence fondamentale de quelques décibels (9, 10). En imagerie harmonique, la fréquence de réception est le double de la fréquence d'émission, ce qui permet de détecter principalement le signal provenant des microbulles, très supérieur à celui des tissus solides dont la résonance est faible (Fig. 1). Le résultat est une augmentation du signal intra-vasculaire, et la réduction du « blooming », permettant de travailler à bas niveau de filtrage.

L'imagerie d'harmonique nécessite une technologie particulière avec des sondes multi-fréquences ou à large bande passant (par exemple de 2 à 5 MHz) et une gamme dynamique très large permettant de recueillir simultanément des échos d'intensité très différente.

Ce mode peut s'appliquer aussi bien au mode B, qu'au Doppler pulsé, couleur et de puissance. Néanmoins, il n'exploite qu'une bande de fréquence limitée pour la formation de l'image, aux alentours du double de la fréquence fondamentale, et les fréquences fondamentale et harmonique peuvent ne pas être complètement séparées. Enfin, l'exploration des territoires profonds est difficile en raison de l'atténuation importante des fréquences harmoniques les plus élevées.

3 – L'imagerie « en inversion de phase »

L'imagerie en « inversion de phase » repose aussi sur les propriétés de résonance des microbulles, exposées alternativement

des pressions acoustiques positives et négatives (11). Deux impulsions en inversion de phase sont émises pour la formation de chaque ligne de l'image. Les informations sont sauvegardées et additionnées pour chacune des impulsions au niveau du formateur de faisceau. Dans les tissus solides, l'onde reçue après l'émission de l'impulsion déphasée est pratiquement égale à celle de l'impulsion initiale en raison du comportement linéaire des réflecteurs, et leur somme a une amplitude faible. En revanche, en présence de microbulles, les deux ondes native et déphasée sont très différentes en raison de la résonance des microbulles ; avec un résultante des 2 impulsions d'amplitude importante (Fig. 2).

Elle extrait donc la composante harmonique du signal sans faire intervenir de filtrage et sans réduire la largeur de la bande de fréquence de l'image, contrairement à l'imagerie harmonique. Cette technique améliore considérablement le rapport signal des microbulles sur signal des tissus par rapport à l'imagerie harmonique conventionnelle.

Ce type de séquence pourrait être réalisée sur plusieurs impulsions (4 voire 6), entraînant une réduction accrue, proportionnelle, de la fréquence de rafraîchissement des images, et une sensibilité croissante au déplacement des tissus qui peut réduire l'efficacité de la soustraction d'images. Ces inconvénients peuvent toutefois être limités par un traitement simultané du signal sur plusieurs lignes de tir.

4 – Les modifications de la technique d'acquisition des images

Dans la pratique, l'opérateur doit choisir sa séquence en fonction de l'objectif clinique, ce, que nous verrons ensuite. Deux autres points sont essentiels :

- l'optimisation de l'utilisation d'une dose d'agent de contraste, qui passe par le choix de la technique d'injection. Le bolus unique donne un rehaussement maximal, souvent à l'origine de blooming et est nécessaire aux études fonctionnelles. La répétition de petits bolus fragmentés est souvent préférée car elle permet de pallier à la demande à une insuffisance de signal sur un segment donné de l'arbre vasculaire étudié. La mise en place d'une perfusion lente (débits de l'ordre de 1 ml/mn) à l'aide d'une seringue électrique ou d'un injecteur donne un niveau de rehaussement significatif (plus de 15 dB) en plateau sur plusieurs minutes (11); elle ouvre la voie aux techniques de reperfusion parenchymateuse déjà développées pour l'exploration du myocarde ou du rein (12, 13).
- le phénomène de destruction des bulles dans le plan du faisceau ultrasonore s'apparente un peu à un effet «d'entrée de coupe». A fort index mécanique où cette destruction est intense, il faut attendre un apport suffisant de nouvelles microbulles par le flux sanguin dans le plan étudié afin d'obtenir un rehaussement significatif. Cela impose une acquisition intermittente, synchronisée à l'électrocardiogramme ou à l'horloge de la machine, en particulier pour les parenchymes à débit modéré. Par exemple, avec Levovist[®], une cadence de une image tous les quatre cycles cardiaques donne un rehaussement significatif du parenchyme rénal (13). L'utilisation d'un index mécanique faible préserve les microbulles et permet une acquisition en mode continu, mais elle n'est possible qu'avec certains agents.

IV - LES PROTOCOLES ET LES PRINCIPALES INDICATIONS DES PCUS

Plusieurs protocoles peuvent être décrits, s'appliquant à des indications cliniques différentes ou ouvrant vers de nouvelles applications.

1 – Le rehaussement de l'intensité du signal Doppler

Pour détecter des anomalies de flux dans des vaisseaux profonds, l'échographie Doppler couleur en mode conventionnel est aujourd'hui la technique de choix. L'utilisation des PCUS permet de pallier aux

insuffisances d'un examen initial normalement conduit : vaisseaux profonds, trajet complexe, flux réduit,... Malgré l'amélioration de la sensibilité des machines les plus récentes pour la détection des flux lents, ces applications restent importantes et accessibles à tout échographiste.

Le produit de contraste sera administré lentement (petits bolus répétés de 1 ml par minute, perfusion lente de 1 ml/min à l'aide d'une seringue électrique ou d'un injecteur dédié). Pour éviter l'apparition de « blooming », il faut adapter le gain à l'intensité du rehaussement, ou ralentir le débit de perfusion. Les PCUS sont actuellement couramment utilisés dans plusieurs applications : examen des artères rénales notamment dans le dépistage d'une sténose de l'artère rénale (fig. 3) (14), du réseau porte à la recherche de thrombose totale ou partielle et des shunts porto-cave (fig. 4) (15), des carotides et des vaisseaux cérébraux par voie transcrânienne (16), des veines iliaques et de la cave inférieure dans le cadre des thrombophlébites (17).

De nouvelles modalités d'imagerie comme le Doppler couleur ou puissance en mode harmonique sont des techniques prometteuses dont il faudra évaluer l'efficacité pratique.

2 – Le rehaussement de l'intensité du signal dans les parenchymes

Une visualisation « exploitable » des microbulles dans les parenchymes (« parenchymographie ultrasonore ») est considérablement améliorée par l'utilisation de l'imagerie harmonique ou en inversion de phase, à forte puissance et acquisition intermittente pour certains agents, pour permettre aux microbulles de remplir de nouveau les capillaires. L'échographie perd alors son caractère d'imagerie temps réel, et l'usage de ces séquences peut être difficile dans l'abdomen en raison des mouvements de organes étudiés.

L'imagerie en « flash-écho », fondée sur une double acquisition des images, pourrait minimiser cet inconvénient. Sur une moitié de l'écran, l'émission continue des ultrasons à faible puissance (qui minimise la destruction des microbulles) permet le repérage de l'organe ou de la cible en temps réel (lésion tumorale, infarctus,...). Sur l'autre moitié de l'écran, l'acquisition est faite à la puissance acoustique maximale en imagerie harmonique de façon intermittente, soit à l'aide d'une échelle temporelle arbitraire, soit à partir de l'électrocardiogramme. D'autres séquences alternant émissions à faible et à forte puissance sont en voie de développement.

La prise de contraste observée dans les parenchymes permet d'apprécier la perfusion tissulaire. Par exemple l'augmentation du contraste entre parenchyme sain et lésionnel peut permettre de détecter des tumeurs isoéchogènes ou de petite taille, celle des infarctus et territoires ischémiques (13,18,19).

Beaucoup de travaux ont été consacrés à l'étude de la vascularisation du parenchyme normal et pathologique - en particulier myocardique, hépatique, et renal -, et le champ d'application s'élargit rapidement (20-27).

Pour l'exploration hépatique, l'insonification en mode inversion de phase quelques minutes après injection de Levovist® qui stagne dans les sinusoides ou est capté par les cellules de Kupffer du parenchyme sain permet de détecter deux fois plus d

métastases et de plus petite taille que l'examen échographique standard, atteignant un taux de détection significativement égal celui de la scanographie hélicoïdale en double acquisition (fig. 5) (20-22). La caractérisation de certaines lésions hépatiques est également possible : l'hyperplasie nodulaire focale du foie prend le contraste de façon importante et homogène, identique au parenchyme sain adjacent (24, 25) ; pour les hémangiomes, il est possible de retrouver, en imagerie d'harmoniques, la cinétique de prise de contraste décrite en scanographie ou IRM (26,27). Le suivi de carcinomes hépatocellulaires après chimiothérapie, embolisation ou thermoablation, semble intéressant pour détecter du tissu tumoral résiduel ou une récurrence (28).

A l'étage rénal, les PCUS peuvent montrer un rehaussement dans le contingent solide de tumeurs kystiques, ou détecter des hypoperfusions (19, 29)

3 – L'imagerie fonctionnelle échographique

Les PCUS utilisés comme traceurs permettent de développer l'imagerie fonctionnelle échographique. Les courbes de l'intensité du signal en fonction du temps peuvent être obtenues à l'aide de régions d'intérêt dans le myocarde, le cortex rénal ou les veines sus-hépatiques. On peut ainsi extraire différents paramètres dont la mesure est objective : délai d'apparition du contraste, pic de rehaussement, pente de décroissance du signal, aire sous la courbe, temps de transit moyen (18). La quantification du signal en mode B ou en mode Doppler couleur du cortex pourrait permettre de détecter et quantifier les sténoses de l'artère rénale, sans nécessiter l'étude du pédicule rénal (30), ou de retrouver les modifications du débit rénal en cas d'obstruction urinaire aiguë (31). La mesure du temps de transit du PCUS entre une veine périphérique et une veine sus-hépatique est significativement raccourcie en cas de cirrhose, alors qu'il ne se modifie pas en cas d'hépatopathie non cirrhotique (32).

4 - L'opacification des cavités

Les PCUS peuvent aussi être injectés dans les cavités naturelles de l'organisme (vessie, utérus) ou dans des cavités néoformées (abcès). L'hystérosalpingo-sonographie consiste à injecter le PCUS dans la cavité utérine pour en évaluer la morphologie et améliorer la visibilité des polypes et des myomes. Elle permet aussi d'étudier la perméabilité tubaire avec une bonne sensibilité et spécificité, tout en diminuant la fréquence des algies pelviennes et l'irradiation du petit bassin (33, 34). La cystographie ultrasonore, réalisée avec une concentration de 10% de PCUS, peut remplacer jusqu'à 40% des cystographies radiologiques classiques dans la recherche ou le suivi d'un reflux vésico-urétéral chez l'enfant pour certaines équipes (35).

5 – L'imagerie échographique thérapeutique à l'aide de PCUS

Une recherche très active se développe sur les possibilités de relargage in situ de molécules diagnostiques ou thérapeutiques incorporées dans les microbulles, et libérées in situ par insonification large d'un organe ou région pathologique (antimitotiques, fibrinolytiques,...).

En effet, la biodistribution des PCUS peut être orientée, spontanément ou après greffe de sites de reconnaissance sur la capsule vers un tissu pathologique (néoplasique) ou un thrombus. Le PCUS se concentrerait sur la cible pour en faciliter d'abord la détection et la caractérisation. Dans un second temps, un principe actif préalablement encapsulé (anticoagulants, drogues cytolytiques, matériel génétique) pourrait être relargué *in situ* par rupture des microsphères au moyen du même faisceau ultrasonore. L'échographie pourrait dans ces conditions permettre une thérapie spécifique et guidée des tumeurs (chimiothérapie, thérapie génique) ou des thromboses vasculaires (drogues anticoagulantes ou fibrinolytiques).

V – CONCLUSION

L'introduction des PCUS sur le marché s'avère plus lente que prévue, puisqu'à l'heure actuelle, seul le Levovist® (Schering) est autorisé en France pour des applications radiologiques. D'autres produits ont obtenus l'AMM pour des applications cardiologiques comme l'Optison® (MBI / Mallinckrodt) et l'EchoGen® (Sonus Pharmaceuticals). Plusieurs autres agents sont attendus dans les deux années à venir : Sonovue® (Bracco), Definity® (Dupont). Les raisons de la lenteur de cette pénétration sont multiples : lourdeur des protocoles de recherche clinique, difficulté de justifier une substitution avec d'autres examens, lenteur des procédures européennes et nord-américaines et persistance de procédures nationales. Le coût d'une dose – de trois cents à quatre cent cinquante francs selon la dose pour le seul produit accepté aujourd'hui – est également à prendre en considération, bien que remboursé sur les bases habituelles. Ce surcoût est justifié s'il permet un diagnostic correct et définitif, un suivi fiable des lésions, en évitant le recours à un autre examen, irradiant et/ou plus coûteux. Avec l'amélioration récente des techniques, les PCUS semblent même se poser en concurrence directe avec les autres méthodes d'imagerie, comme la scanographie.

Reste un changement dans la pratique en échographie, qui inclut la pose d'une voie veineuse, comme cela se fait habituellement et sans difficulté pour le scanner RX ou l'IRM. La préparation de l'agent de contraste est facile, de même que l'utilisation d'un injecteur. Le praticien peut utiliser les PCUS sans aide particulière, mais l'organisation des salles d'échographie se trouve modifiée. Comme pour toute nouvelle technique, un apprentissage minimum est nécessaire.

REFERENCES

1. Cosgrove DO, Blomley MJK, Jayaram V, Nihoyannopoulos P. Echo-Enhancing (Contrast) agents. *Ultrasound Quarterly* 1998;14:66-75.
2. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3:356-366.
3. Kremkau FW, Gramiak R, Carstensen EL, Shah PM, Kramer H. Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol* 1970;110:177-183.
4. Blomley MJK, Cosgrove DO, Al Brecht T, Powers JE, Urbanité A, Bell D, Bamber JC. Quantification of microbubble concentration using color power Doppler ultrasound. *Radiology* 1996;201P:158.
5. Lefèvre F, Claudon M. Des microbulles pour le rein. *J Radiol* 1999; 80:547
6. Wible JH, Wojdyla KW, Hughes MS, Brandenburger GH. Effects of Transducer frequency and output Power on the ultrasonographic contrast produced by Optison using fundamental and harmonic imaging techniques. *J Ultrasound Med* 1999;18:753-62.
7. Blomley MJK. Functional techniques with microbubbles. In :Nanda N, Schleif R, Goldberg BB, eds. *Advances in Chocontrast 2nd ed.* Dordrecht, the Netherlands; Kluwer;1997
8. Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 1996;51:50-55
9. Burns PN, Wilson SR, Muradali D, Powers JE, Fritsch TT. Microbubble destruction is the origin of harmonic signals from FS 069. *Radiology* 1996;201(P):158.
10. Simpson DH, Chin CT, Burns PN. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control.* 1999 ; 46: 372-382
11. Albrecht T, Urbank A, Mahler M, Bauer A, Doré CJ, Blomley MJK, Cosgrove DO, Schlieff R. Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion : preliminary experience. *Radiology* 1993;207:339-347
12. Porter TR, Li S, Lilzer K. Small intravenous perfluorocarbon-containing microbubbles produce greater myocardial contrast with intermittent harmonic imaging and better delineation of risk area during acute myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:792-797
13. Correas JM, Lefèvre F, Hélénon O, Claudon M. Assessment of renal transplant vascularization: optimization of contrast-enhanced sonography using triggered pulse inversion imaging; preliminary results. *Radiology* 1999;213(P):531.
14. Claudon M, Plouin PF, Baxter GM, Rohblan Th, Maniez-Devos D. Renal arteries in patients at risk of renal arterial stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SH U 508 B at color and spectral Doppler US, *Radiology* 2000; 214 (in press).
15. Uggowitz MM, Kugler C, Machan L, Hausegger Ka, Groell R, Quehenberger F, Lindbichler F, Schreyer H. Value of echo-enhanced Doppler sonography in evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Roentgenol* 1998;170:1041-1046
16. Gahn G, Ackerman RH, Candia MR, Barrett KM, Lev MH, Huang AY. Dodecafluoropentane ultrasonic contrast enhancement in carotid diagnosis: Preliminary results. *J Ultrasound Med* 1999;18:101-108.
17. Puls R, Hosten N, Böck J, Oellinger JH, Lemke AJ, Gutberlet M, Holz K, Felix R. Signal-Enhanced Color Doppler Sonography of deep venous thrombosis in the lower limbs and pelvis. *J Ultrasound Med* 1999;18:185-90.
18. Desir RM, Cheirif JB, Bolli R, al. e. Assessment of regional myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography in a canine model of varying degrees of coronary stenosis. *Am Heart J* 1994;127:56-63.
19. Taylor GA, Barnewolt CE, Claudon M, Dunning PS. Depiction of renal perfusion defects with contrast-Enhanced Harmonic Sonography in a porcine model. *AJR,* 1999 ; 173 :757-760
20. Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, Patel N, Jayaram V, Butler-Barnes J, Eckersley RJ, Bauer A, Schlieff R. Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience. *Radiol* 1999;210:409-416
21. Blomley MJ, Albrecht T, Wilson SR, Burns PN, Lafortune M, Leen EL. Improved detection of metastatic liver lesions using pulse inversion harmonic imaging with Levovist: A multicenter study. *Radiology* 1999;213(P):481
22. Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, Overberg A, Ing K, Wolf K. Improved sonographic detection of liver metastases with contrast-enhanced wideband harmonic imaging: update in 100 patients. *Radiology* 1999;213(P):488
23. Kono Y, Moriyasu F, Nada T, Kuginoshita Y, Matsumura T, Toda Y, Kakamura T, Chiba T. Ultrasonographic arterial portography with second harmonic imaging : Evaluation of hepatic parenchymal enhancement with portal venous flow. *J Ultrasound Med* 1999;18:395-402.
24. Uggowitz MM, Kugler C, Mischinger HJ, Crell R, Ruppert-Kohlmayr A, Preidler KW, Quehenberger F. Echo-enhanced Doppler sonography of focal nodular hyperplasia of the liver. *J Ultrasound Med* 1999;18:445-51.
25. Blomley MJK, Sidhu PS, Cosgrove DO, et al. Do different types of liver lesion differ in their uptake of the microbubble Levovist (SHU 508) in its late liver phase, and can this be used to distinguish between them? *Radiology* 1999;213(P):489
26. Kim TK, Han JK, Park JK, Moon S, Hong H, Choi BI. Specific features of hepatic hemangiomas on pulse inversion harmonic US using microbubble contrast agents. *Radiology* 1999;213(P):490.
27. Lopez-Ben R, Robbin ML, Weber TM, Smith JK, Needleman L, Berland LL. Doppler sonographic enhancement of hepatic hemangiomas and hepatocellular carcinomas after Perflenapent emulsion: Preliminary study. *J Ultrasound Med* 1999;18:109-116.
28. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Dellanoce M, Livraghi T, Gazelle GS. Radio-frequency ablation of hepatic metastases: postprocedural assessment with a US microbubble contrast agent-early experience. *Radiology* 1999; 211:643-649.
29. Kim AY, Kim SH, Kim YJ, Lee IH. Contrast-enhanced Power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: Preliminary study. *J Ultrasound Med* 1999;18:581-588.
30. Correas JM, Lafortune M, Burns PN. Detection of renal artery stenosis with B-mode enhancement after administration of a US contrast agent. *Radiology* 1996;201(P):218.
31. Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB. Renal blood flow in pigs : changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction.. *Radiology* 1999;212 :725-731
32. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999 ; 353: 1579-83
33. Deichert U, Schlieff R, van de Sandt M, Juhnke I. Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. *Hum Reproduct* 1989;4:418-424.
34. Ayida G, Harris P, Kennedy PS, Seif M, Barlow D, Chamberlain P. Hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) using Echovist-200 in the outpatient investigation of infertility patients. *Br J Radiol* 1997;69:910-913.
35. Darge K, Troeger J, Duetting T, Zieger B, Rohrschneider W, Moehring K, Weber C, Toenshoff B. Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology* 1999; 210:201-207

Tableau 1 : Liste des PCUS

• *Ne franchissant pas le lit capillaire pulmonaire :*

- microbulles d'air libres (sérum physiol., vert d'indocyanine, dextrose, diatrizoate)
- microbulles de dioxyde de carbone
- microbulles d'air stabilisées (Echovist®, Schering)

• *Franchissant le lit capillaire pulmonaire, avec spécificité d'organe :*

- Perfluorooctylbromide (Perflubron™ Emulsion, Alliance)
- Iodipamide Di-Ester (IDE)
- Sonavist® (SH U 563 A, Schering)
- NC100100 (Nycomed)
 - Levovist® (Schering)

• *Passant le lit capillaire pulmonaire, sans spécificité d'organe :*

- Durée de vie ≤ 5 min (injection en bolus)
 - Albunex® (MBI / Mallinckrodt)
 - Levovist® (Schering SA)
- Durée de vie > 5 min (injection en bolus)
 - EchoGen® (Sonus Ph. / Abbott)
 - Optison® (FSO69, MBI / Mallinckrodt)
 - SonoVue® (Br1, Bracco)
- Definity® (DMP115, Dupont)
- Imagent™/ Imavist® (AF0150, Schering)
 - Sonavist® (SH U 563 A, Schering)
 - Sonazoïde (NC100100, Nycomed SA)
 - Quantison™ and Myomap™ (Andaris)
 - SonoGen® (QW7437, Sonus Pharmaceuticals)

Il y a actuellement plus d'une vingtaine de produits disponibles ou en cours d'étude.