

FIBROSE, STÉATOSE ET IRM

Bernard VAN BEERS

INSERM U773, CRB3 Université Denis Diderot-Paris 7 ; et de Radiologie

Hôpital Beaujon – Clichy

1. Fibrose

Imagerie morphologique

De nombreuses méthodes non vulnérantes sont développées pour détecter et évaluer la sévérité de la fibrose hépatique. L'imagerie morphologique est limitée à la détection de la cirrhose (foie bosselé, atrophies et hypertrophies régionales) et des signes d'hypertension portale. En imagerie par résonance magnétique (IRM), la fibrose hépatique peut être directement observée sous forme de bandes hyper intenses en T2, hypo intenses en T1 et hyper intenses après injection d'un chélate de gadolinium ou de particules d'oxyde de fer. L'injection simultanée de ces deux types d'agents de contraste a été recommandée pour améliorer la sensibilité de la détection de la fibrose (1). Cependant, du fait de la résolution spatiale limitée de l'IRM, seuls les stades avancés de fibrose (F3, F4) peuvent être détectés. En raison des limites de l'imagerie morphologique dans la détection de la fibrose hépatique, des méthodes d'IRM fonctionnelles ont été proposées. Ces méthodes comprennent l'IRM de perfusion, l'IRM de diffusion et l'élastographie par RM.

IRM de perfusion

L'IRM de perfusion permet de calculer les paramètres micro-circulatoires du foie. La méthode comprend l'injection en bolus d'un agent de contraste et l'évaluation des courbes de rehaussement du signal hépatique au moyen d'un modèle pharmacocinétique. Après injection d'un agent de contraste de petite taille (poids moléculaire < 1000 daltons) on observe une diminution de la perfusion portale et de la perfusion hépatique totale et une augmentation de

la perfusion artérielle hépatique, ainsi que du temps du transit moyen de l'agent de contraste (2-4). Ces modifications micro-circulatoires s'expliquent par l'hypertension portale et la capillarisation des sinusoides. La capillarisation des sinusoides liée à la fibrose est mieux démontrée en utilisant des agents de contraste macro-moléculaires (poids moléculaire > 50 000 daltons) (3). Ces agents ne sont cependant pas encore disponibles en clinique.

IRM de diffusion

L'IRM de diffusion permet de détecter les mouvements browniens. Elle est obtenue en ajoutant dans une séquence d'IRM des gradients de diffusion dont l'importance détermine ce que l'on appelle le facteur b. En utilisant plusieurs facteurs b, on peut calculer le coefficient apparent de diffusion. Ce coefficient est influencé par la diffusion dans les tissus, mais également par la perfusion. Il a été montré que la fibrose hépatique s'accompagnait d'une diminution du coefficient apparent de diffusion (5,6). Cependant, l'IRM de diffusion n'est pas très discriminante pour séparer les différents stades de fibrose. De plus, la diminution de la perfusion dans la fibrose apparaît être un élément important pour expliquer la diminution du coefficient apparent de diffusion.

Elastographie par RM

L'élastographie permet d'évaluer la dureté des tissus. Les méthodes d'élastographie comprennent trois étapes. a) Le tissu est soumis à une force externe ou interne ; b) le mouvement tissulaire induit par cette force est mesuré par ultrasons (Fibroscan) ou IRM; c) les propriétés visco-élastiques du tissu sont estimées de manière qualitative ou quantitative à partir du déplacement tissulaire. L'analyse de la propagation de l'onde en IRM se fait par une séquence en contraste de phase sensible au mouvement. La séquence comprend un gradient sinusoïdal d'encodage de flux. Ce gradient est en phase avec l'excitation mécanique.

L'élastographie par RM du foie nécessite de s'affranchir des mouvements respiratoires. Si

l'acquisition est faite en écho de spin, une synchronisation respiratoire est utilisée et seules les données acquises en expiration sont prises en compte dans les mesures. Ceci accroît le temps d'acquisition qui est d'environ 20 minutes et dépend de la fréquence respiratoire. Si les images sont acquises en écho de gradient ou en écho-planaire, l'acquisition peut être faite en apnée et est beaucoup plus rapide (7,8).

Par rapport au Fibroscan, l'élastographie par IRM offre plusieurs avantages. L'utilisation d'ondes de compression permet une bonne pénétration dans la profondeur du foie. Le volume analysé est donc beaucoup plus grand en IRM qu'au Fibroscan. Les problèmes d'échantillonnage liés à l'hétérogénéité de la fibrose ne se rencontrent donc pas en IRM. De plus, les ondes de compression, utilisées dans l'élastographie par IRM, se propagent dans l'ascite, contrairement aux ondes de cisaillement utilisées au Fibroscan. Enfin, l'élastographie par IRM permet d'étudier la propagation des ondes mécaniques dans les trois plans de l'espace donnant ainsi une mesure plus robuste des paramètres visco-élastiques par rapport au Fibroscan.

La fibrose hépatique augmente l'élasticité du foie. De multiples études ont montré la possibilité d'évaluer la sévérité de la fibrose hépatique par élastographie (9). Les plus grandes séries de patients ont été étudiées en utilisant le Fibroscan. Le Fibroscan a une bonne sensibilité et spécificité pour évaluer le stade de fibrose. Cependant, une méta-analyse a montré une efficacité diagnostique moindre dans la fibrose significative ($F \geq 2$ dans la classification Metavir, aire sous la courbe ROC : 0.84) que dans la fibrose sévère ($F \geq 3$, aire sous la courbe ROC : 0.89) et la cirrhose ($F = 4$; aire sous la courbe ROC : 0.94) (10).

L'élastographie par RM quant à elle est une méthode très sensible et spécifique pour déterminer la sévérité de la fibrose hépatique. Dans une étude portant sur une centaine de patients porteurs de fibrose hépatique prouvée par biopsie et évaluée selon Metavir, nous avons observé une supériorité significative de l'élastographie par RM par rapport au Fibroscan en termes de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité (11). De plus,

l'efficacité diagnostique du Fibroscan et celle de la diffusion par IRM étant semblables (6), on peut en déduire que l'élastographie par RM est également supérieure à l'IRM de diffusion pour évaluer le stade de fibrose hépatique.

Contrairement au Fibroscan, l'élastographie par RM n'est pas limitée par l'ascite et l'obésité. Seule l'obésité extrême empêche la réalisation d'un examen d'élastographie par RM lorsque le patient ne peut pénétrer dans le tunnel du scanner d'IRM. De plus, l'élastographie par RM ne peut pas être réalisée en cas d'importante surcharge hépatique en fer, en raison d'un rapport signal-bruit trop faible.

Des études réalisées chez le rat et la souris ont également montré une corrélation substantielle entre les paramètres visco-élastiques mesurés en IRM et la quantité totale de fibrose hépatique déterminée par morphométrie et dosage de l'hydroxyproline hépatique (12). L'efficacité diagnostique supérieure de l'élastographie par RM par rapport au Fibroscan est contrebalancée par son coût plus élevé et sa moindre disponibilité. La place exacte de l'élastographie par RM et par échographie devra être déterminée dans des études longitudinales comparant l'efficacité diagnostique des deux méthodes pour évaluer l'évolution spontanée et sous traitement de la fibrose hépatique.

Il faut cependant se souvenir que les méthodes d'élastographie ne mesurent pas directement la fibrose, mais évaluent les propriétés biomécaniques des tissus. Ces propriétés peuvent être modifiées par d'autres phénomènes que la fibrose. Plusieurs études réalisées avec le Fibroscan ont montré que l'inflammation hépatique pouvait augmenter de manière importante et transitoire l'élasticité du foie (13). Dans une étude chez des rats porteurs de stéatohépatite fibrosante induite par un régime déficient en choline et fixé en acides aminés, nous avons observé une augmentation de l'élasticité et de la viscosité du foie avant l'apparition d'une fibrose. Ces modifications visco-élastiques s'observaient en parallèle avec l'apparition d'une inflammation et d'une activation des cellules étoilées hépatiques (14). L'augmentation de

l'élasticité et de la viscosité hépatique pourrait aider au diagnostic précoce de la stéatohépatite non alcoolique chez les patients porteurs d'une stéatose.

2. Stéatose hépatique

La stéatose hépatique peut être détectée par échographie, tomodynamométrie et IRM.

En échographie, le foie stéatosique apparaît hyper échogène par rapport au rein droit.

L'échographie ne permet cependant pas d'évaluer de manière précise la quantité de graisse dans le foie. En tomodynamométrie, la densité du foie diminue en cas de surcharge en graisse. Cette diminution de densité peut être mesurée. Cependant, l'exactitude diagnostique de la tomodynamométrie dans la quantification de la stéatose reste débattue (15).

Les méthodes de résonance magnétique permettent de détecter et de quantifier de manière précise et non irradiante la stéatose hépatique. Ces méthodes sont basées sur l'évaluation de la différence de fréquence de résonance entre l'eau et la graisse. Cette différence de fréquence est liée à la différence d'environnement électronique des protons dans l'eau et la graisse.

Plusieurs méthodes de résonance magnétique ont été proposées. Il s'agit essentiellement de la spectroscopie du proton, de l'imagerie sélective de la graisse et de l'imagerie du déplacement chimique.

La spectroscopie du proton est considérée comme étant la méthode de référence pour la quantification de la stéatose (16). Elle est cependant peu disponible en pratique clinique.

L'imagerie sélective de la graisse permet également une quantification de la stéatose hépatique, mais impose des contraintes technologiques particulières (ondes de radiofréquences parfaitement centrées sur la graisse, champ magnétique très homogène) (17).

L'imagerie de déplacement chimique est basée sur l'acquisition d'images avec au moins deux temps d'échos permettant de mettre l'eau et la graisse en phase et en opposition de phase (18).

La réalisation d'une séquence multi-écho permet une évaluation plus précise de la surcharge

en graisse du foie, en particulier lorsqu'il existe une surcharge concomitante en fer (19).

L'imagerie de déplacement chimique est utilisée de manière croissante pour détecter et quantifier la stéatose hépatique.

Conclusion

L'élastographie par RM et l'imagerie de déplacement chimique ont une bonne exactitude diagnostique pour détecter et évaluer la sévérité de la fibrose et de la stéatose hépatiques.

REFERENCES :

- (1) Aguirre D, Behling B, Alpert E, Hassanein T, Sirlin C. Liver fibrosis: non-invasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 425-437.
- (2) Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers B. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 2003; 229: 409-414.
- (3) Van Beers B, Materne R, Annet L, Hermoye L, Sempoux C, Peeters F, Smith A, Jamart J, Horsmans Y. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med* 2003; 49: 692-699.
- (4) Hagiwara M, Rusinek H, Lee V, Losada M, Bannan M, Krinsky G, Taouli B. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging. *Radiology* 2008; 246: 926-934.
- (5) Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire J-L, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226: 71-78.
- (6) Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, Guéchet, Hoeffel C, Arrivé L, Tubiana J, Poupon R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 658-665.
- (7) Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek L, Horsmans Y, Van Beers BE. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006; 19:173-179.
- (8) Huwart L, Salameh N, ter Beek LC, Vicaut E, Peeters F, Sinkus R, Van Beers BE. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 2535-2541.
- (9) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.

- (10) Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960-74.
- (11) Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Slameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the non-invasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 32-40.
- (12) Salameh N, Peeters F, Sinkus R, Abarca-Quinones J, Annet L, ter Beek LC, Leclercq I, Van Beers BE. Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography: correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:956-962.
- (13) Arena U, Vizzuti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47:380-384.
- (14) Salameh N, Larrat B, Abarca-Quinones J, Pallu S, Dorvillius M, Leclercq I, Fink M, Sinkus R, Van Beers BE. Early detection of steatohepatitis in the fatty liver of the rat with MR elastography. *Radiology* 2008; in press.
- (15) Mehta S, Thomas L, Bell J, Johnston D, Taylor-Robinson S. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3476-3483.
- (16) Szczepaniak L, Nurenberg P, Leonard D, Browning J, Reingold J, Grundy S, Hobbs H, Dobbins R. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 462-468.
- (17) Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Stefan N, Haring H, Claussen C, Fritsche A, Schick F. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 55: 913-917.
- (18) Borra R, MD, Salo S, Kirsti Dean K, MD, Lautamäki R, Nuutila P, Komu M, Parkkola R. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. *Radiology* 2008, 10.1148/radiol.2501071934.
- (19) O'Regan D, Callaghan M, Wylezinska-Arridge M, Fitzpatrick J, Naoumova R, Hajnal J, Schmitz S. Liver fat content and T2*: simultaneous measurement by using breath-hold multiecho MR imaging at 3.0 T. *Radiology* 2008; 247: 550-557.