

Imagerie et quantification de la Stéatose Hépatique : de la théorie à la pratique

Pr Boris Guiu

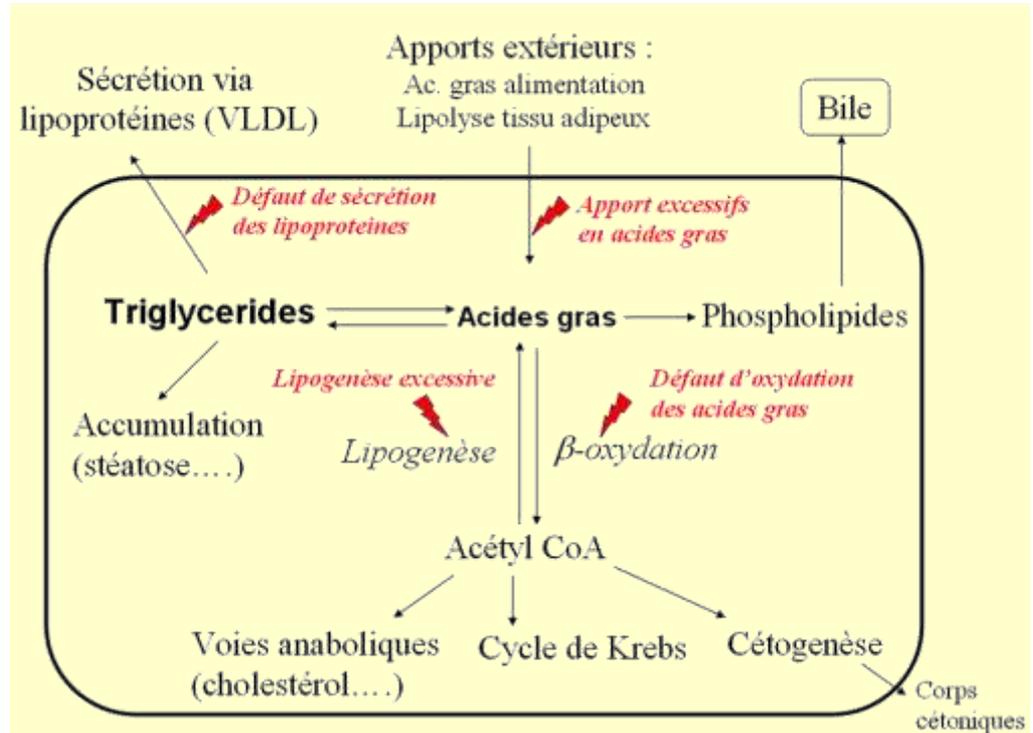
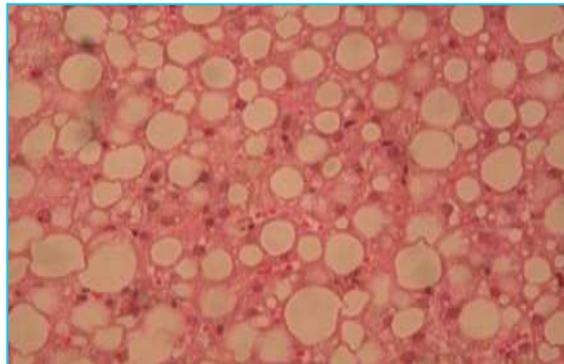
Département de d'Imagerie Médicale
Pôle Digestif
Hôpital Saint-Eloi – CHU de Montpellier



B-guiu@chu-montpellier.fr

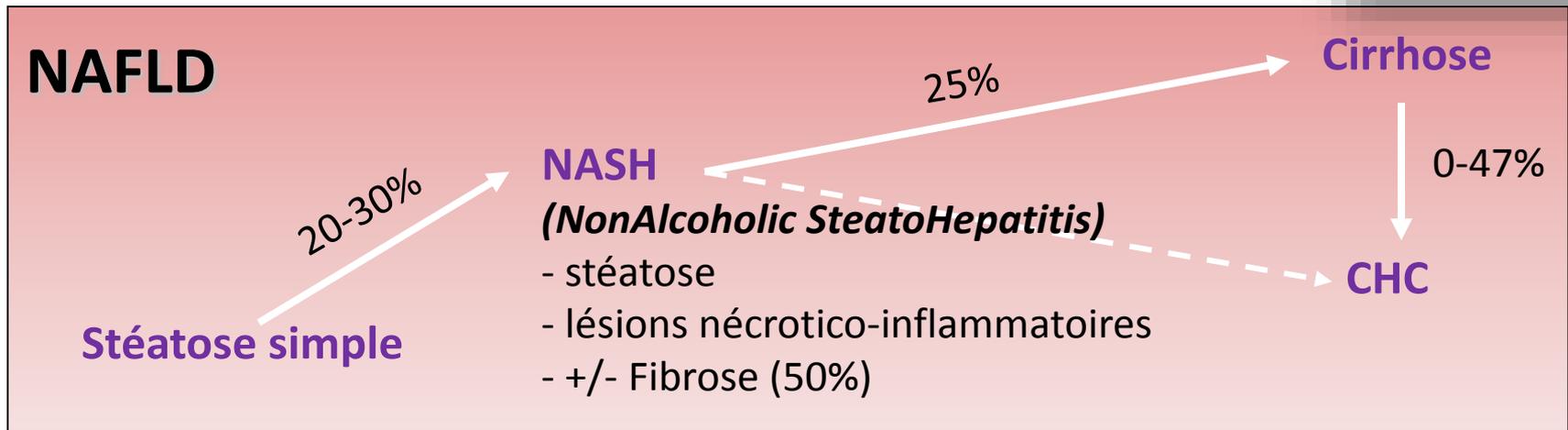
Stéatose Hépatique

- Pathologie métabolique de surcharge en triglycérides



- Stéatose hépatique = contingent lipidique > 5% de la masse hépatique totale

Non alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

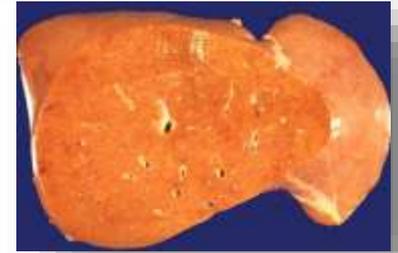


- 30% population US
- ≈ 20% population EUR
- 75% des obèses
- 60-70% des diabétiques

Stefan et al., Endocrine Rev. 2008
Serfaty et al., Diabetes & Metab. 2008
Browning et al., Hepatology 2004
Bellentani et al., Ann Intern Med 2000

Tiniakos et al., Annu. Rev. Pathol. 2010
Michelotti et al. Nat Rev Gastro Hepato 2013

NAFLD : quelques chiffres supplémentaires...



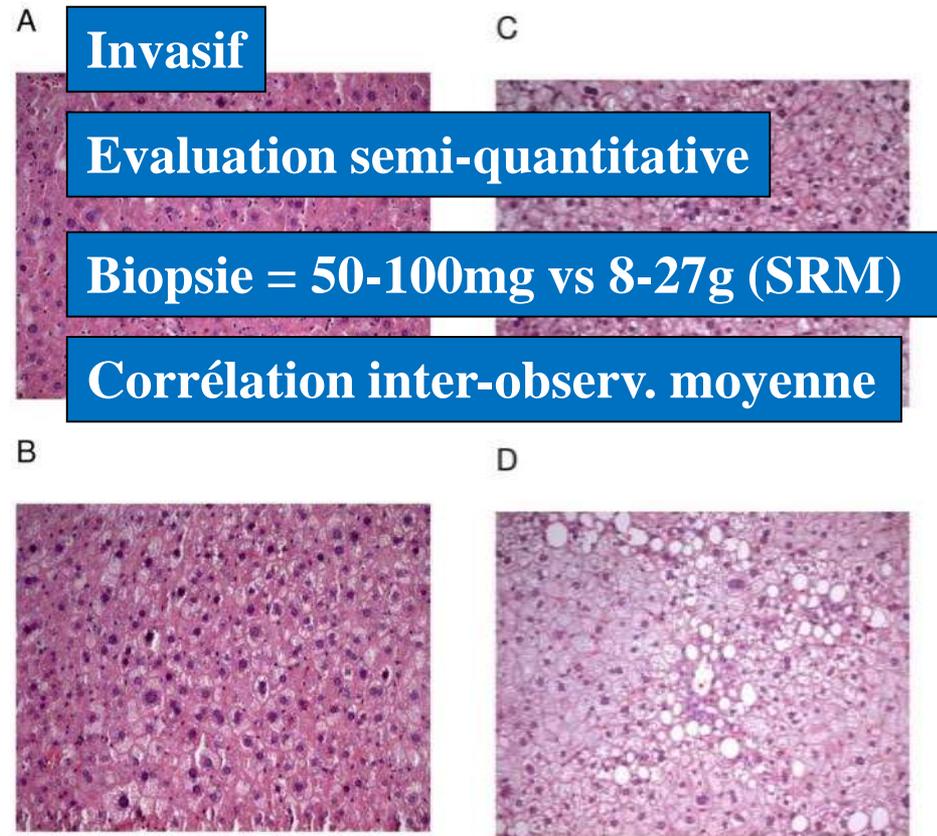
- ✓ \approx 1-2% pop. US a une cirrhose métabolique
- ✓ 15-30% des CHC sont développés à partir d'une cirrhose métab.
- ✓ Hépatopathie virale C : stéatose * 2-3 le risque de CHC
- ✓ NAFLD fréquemment associée au Sd métabolique (obésité, HTA, DT2, hypertrigly)
- ✓ DT2 est un facteur de risque indépendant de CHC (RR=2.5)
- ✓ Obésité est un facteur de risque aggravant de CHC (RR=1.9 – 4.5)
- ✓ Obésité + DT2 = risque CHC * 100

Quantifier la stéatose

Gold-standard = Biopsie ?
Quelle analyse ?

Steatosis grade	
Degree	Description
0	<5%
1	5–33%
2	34–66%
3	>66%
–	–

Kleiner et al., Hepatology 2005

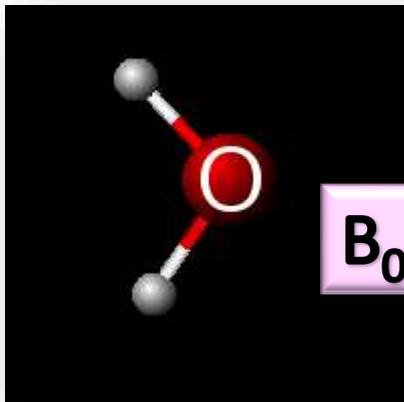


Merriman RB et al., Hepatology 2006
Ratziu et al., Gastroenterology 2005
El-Badry, Ann Surg 2009

- L'équation de Larmor donne la fréquence de résonance (ou fréquence de Larmor) par :

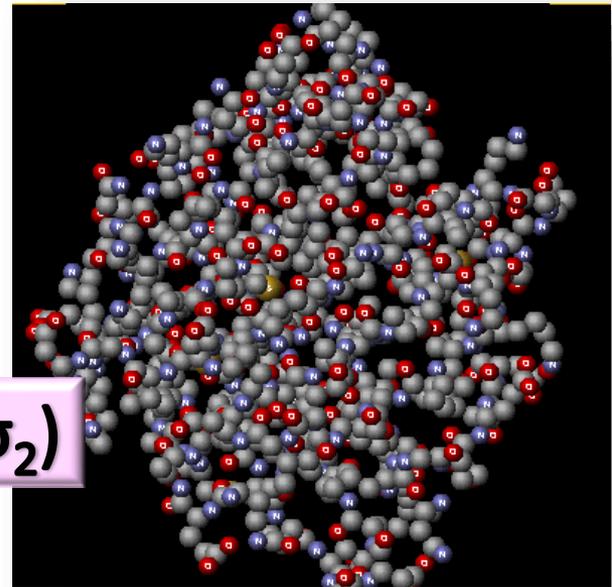
$$f_0 = \gamma \frac{B_0}{2\pi}$$

f_0 s'exprime en Hertz, γ est le rapport gyromagnétique spécifique à chaque noyau (=2,6751987.108 rad.T-1.s-1 pour le proton), et B_0 représente le champ magnétique principal.



$$B_0(1-\sigma_1)$$

H2O

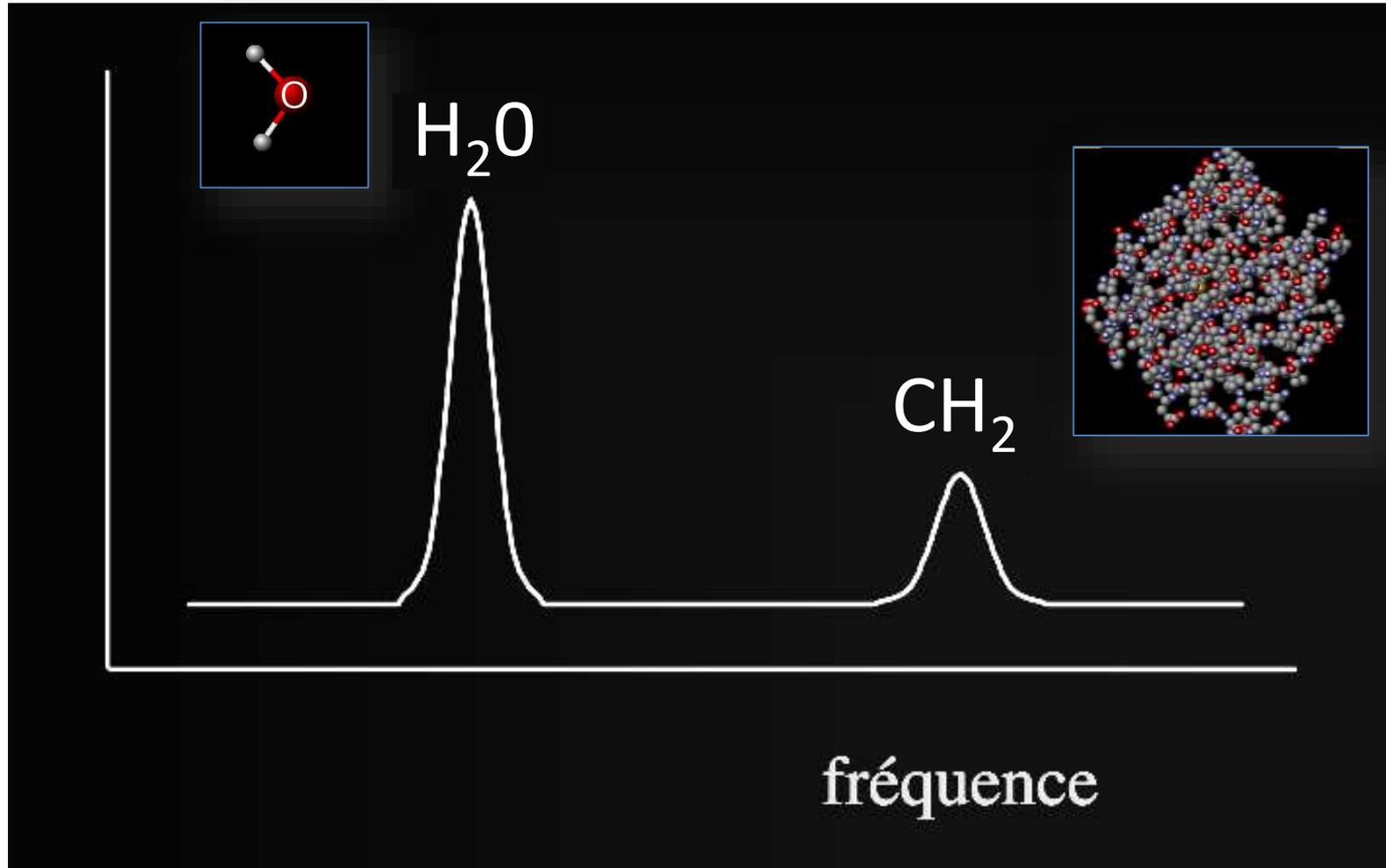


$$B_0(1-\sigma_2)$$

Ac. oléique

Décalage de 415Hz (3T), 208Hz (1.5T) →

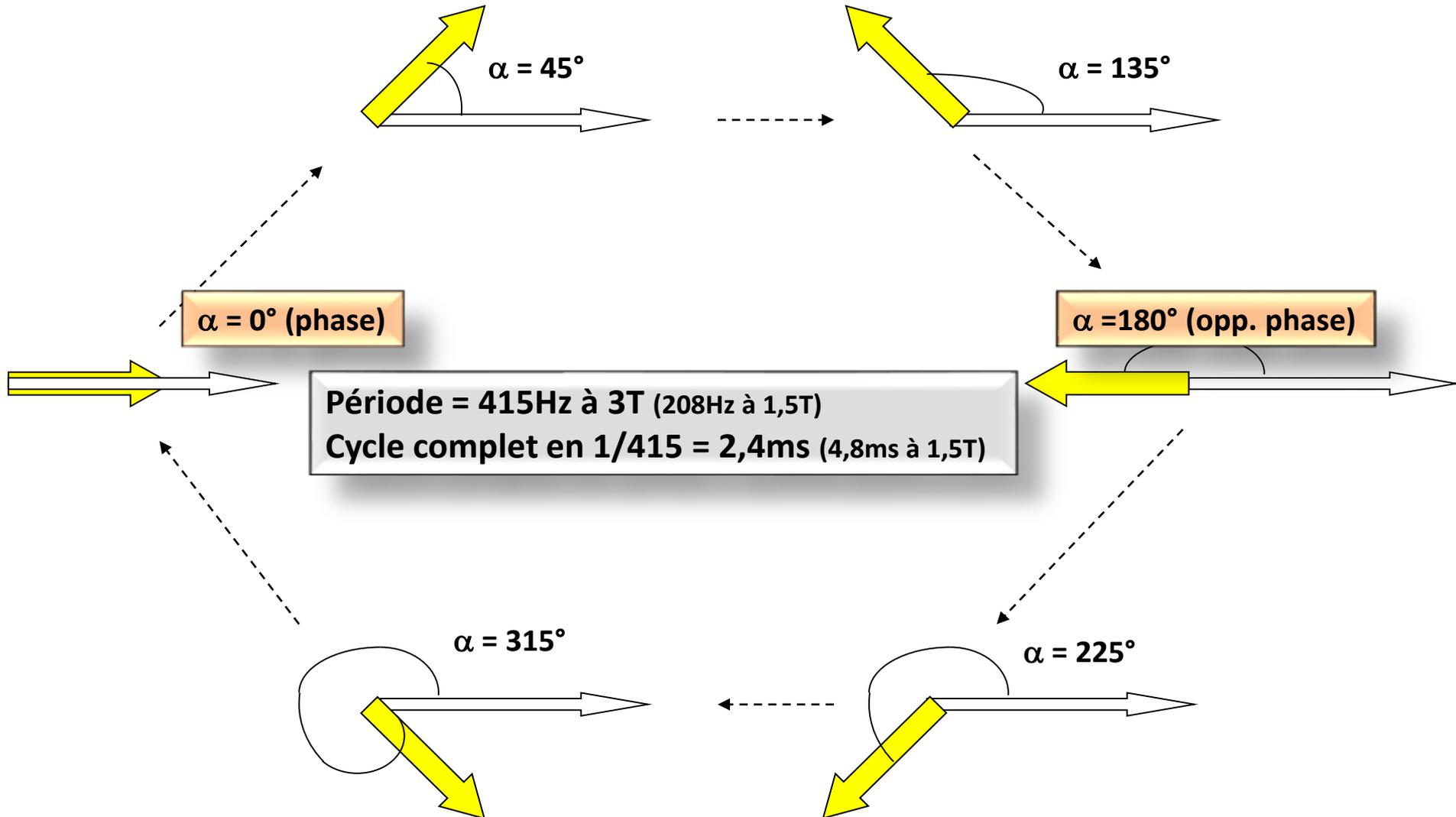
Principe de la spectroscopie



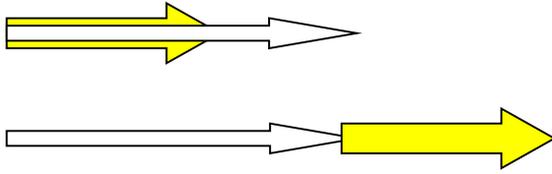
Principe du IP / OP

 Lipides

 Eau



$\alpha = 0^\circ$ (phase)

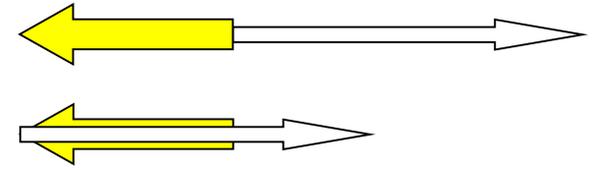


Signal_{IP} = eau + lipides

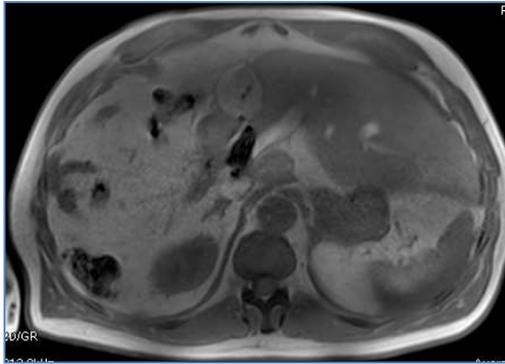
PHASE eau/lipides

SIGNAL

$\alpha = 180^\circ$ (opp. phase)

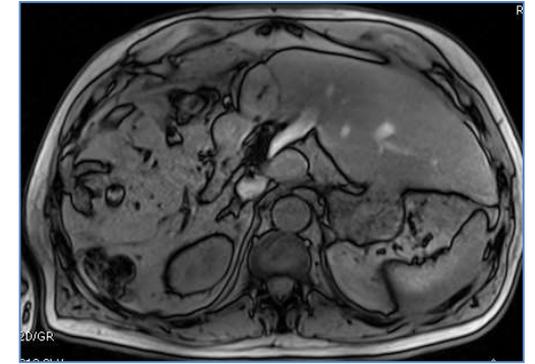


Signal_{OP} = |eau - lipides|



TE_{IP} = 4.8ms, 9.6ms, ... à 1.5T
(2.46ms, 4.92ms, ...etc à 3T)

$$TE_n = \frac{n}{2 \cdot CS_{eau - lipides} \cdot f_0}$$



TE_{OP} = 2.4ms, 7.2ms, ... à 1.5T
(1.23ms, 3.69ms, ...etc à 3T)

1.5 T (x 2)

2.4ms / 4.8 ms
(OP / IP)

3 T (x 2 / x 3)

2.46ms / 3.69 ms
(IP / OP)

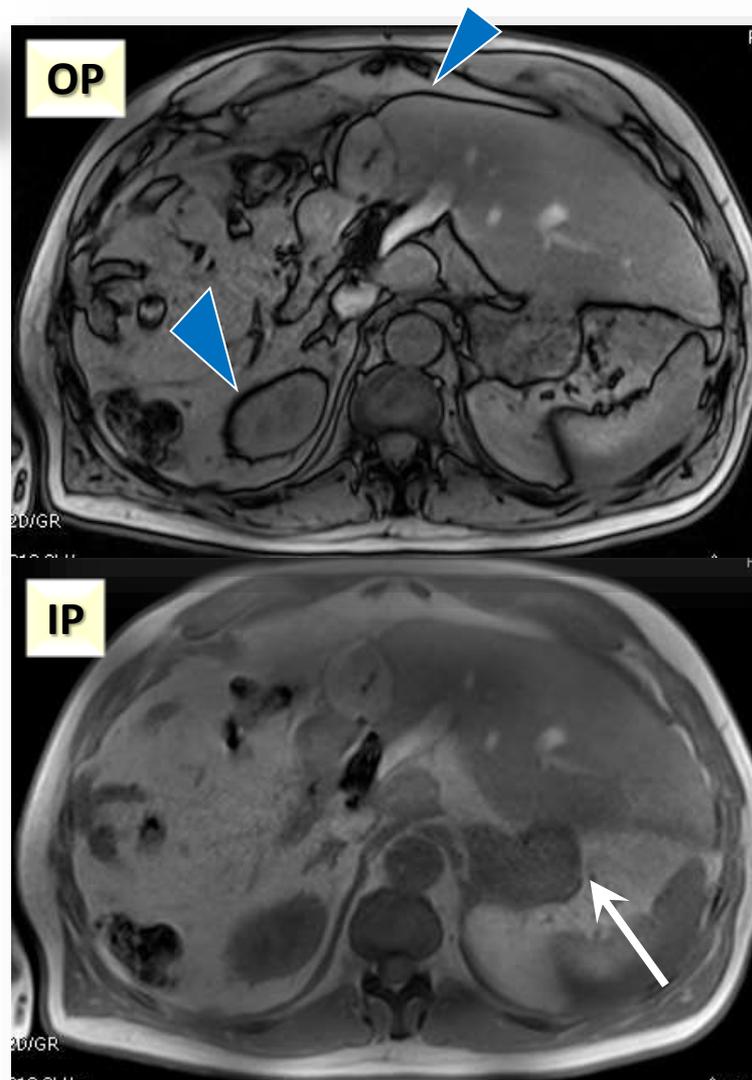
Aspects pratiques

Artefact en encre de Chine



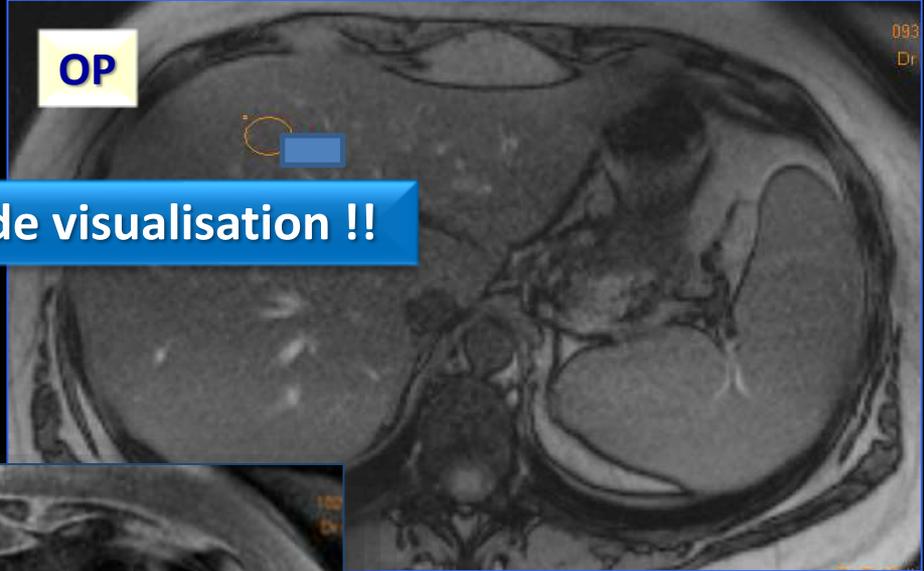
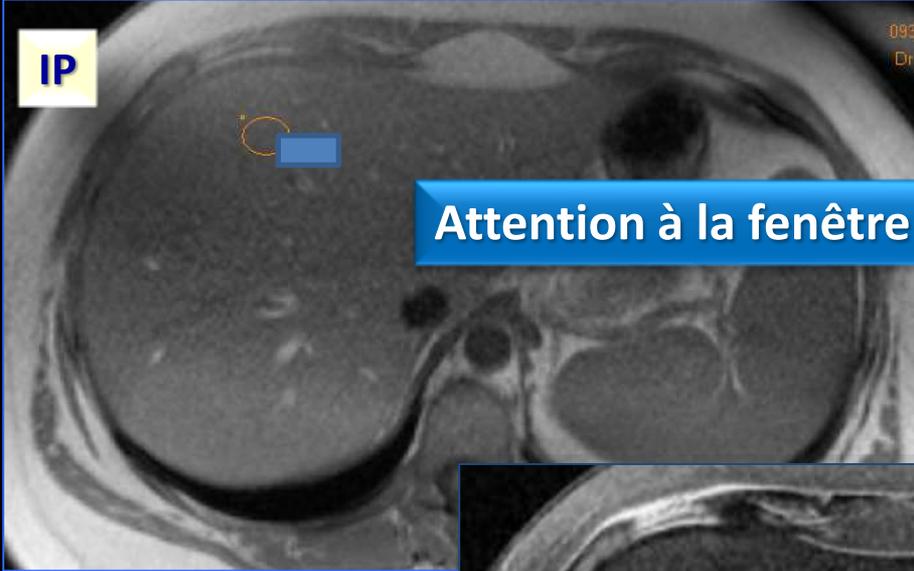
Le déplacement chimique n'est observé que dans le sens du codage de fréquence, et seulement d'un côté.

Cet artefact est minoré si on augmente la bande passante (mais au détriment du rapport signal/bruit)



Détection et caractérisation des lésions focales

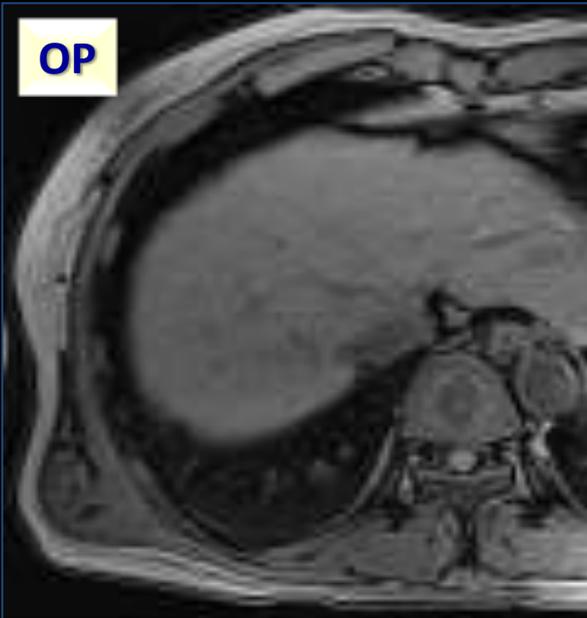
- **Bénignes**
 - Lipome
 - Lésions xanthomateuses de l'histiocytose langheransienne
 - Epiploplastie
 - Adénome
 - Hepatic adrenal rest tumor
 - Angiomyolipome
 - HNF
 - Tératome
 - Stéatose focale
 - Stéatose pseudotumorale
- **Malignes**
 - Liposarcome primitif
 - Carcinome hépato-cellulaire
 - Métastases (rarissime) ←



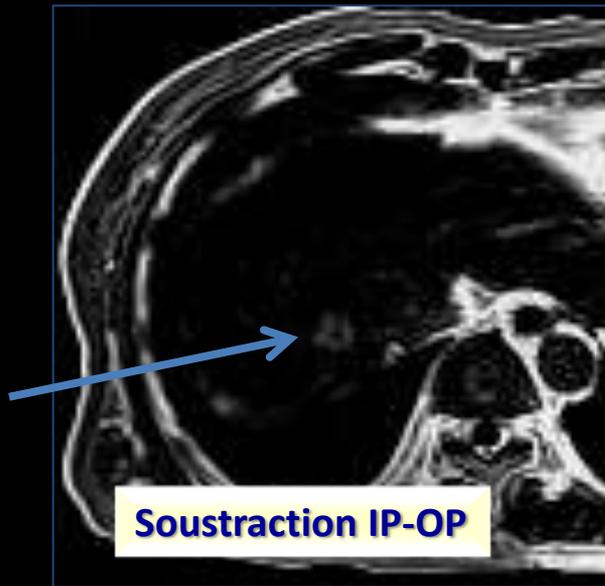
Attention à la fenêtre de visualisation !!



Intérêt de la soustraction IP-OP +++

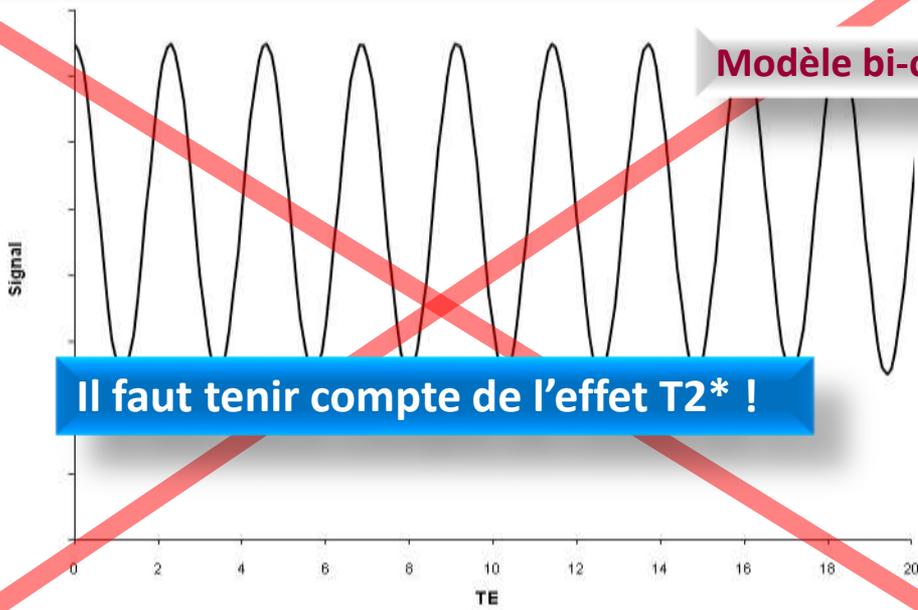


?

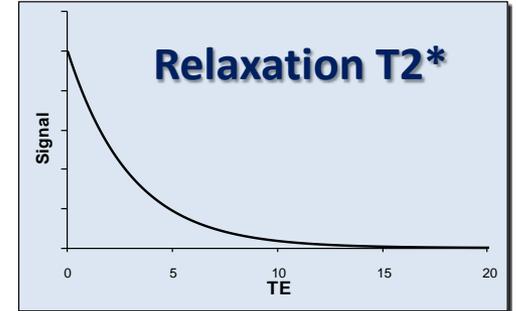


CHC

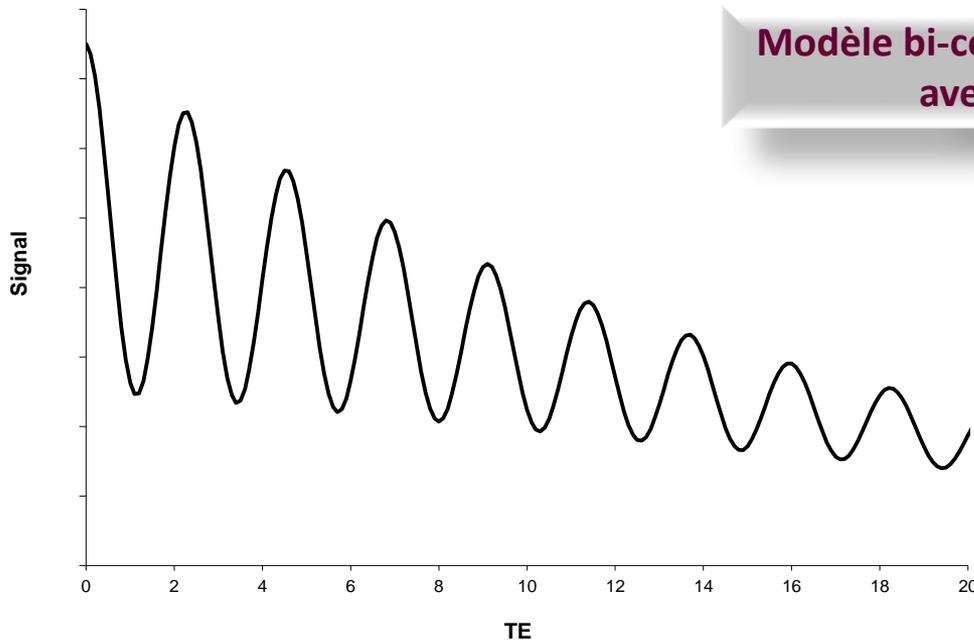
Modèle bi-compartmental simplifié



Il faut tenir compte de l'effet T2* !

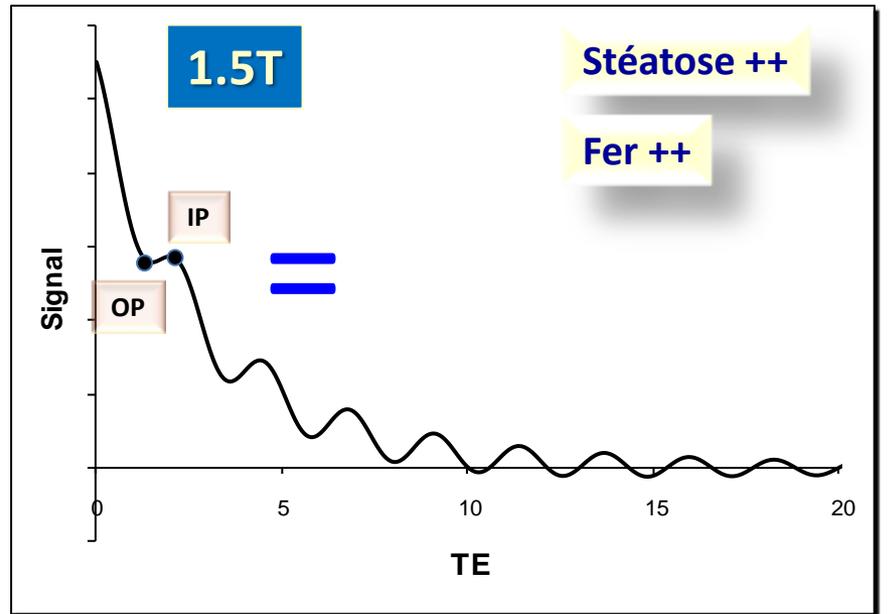
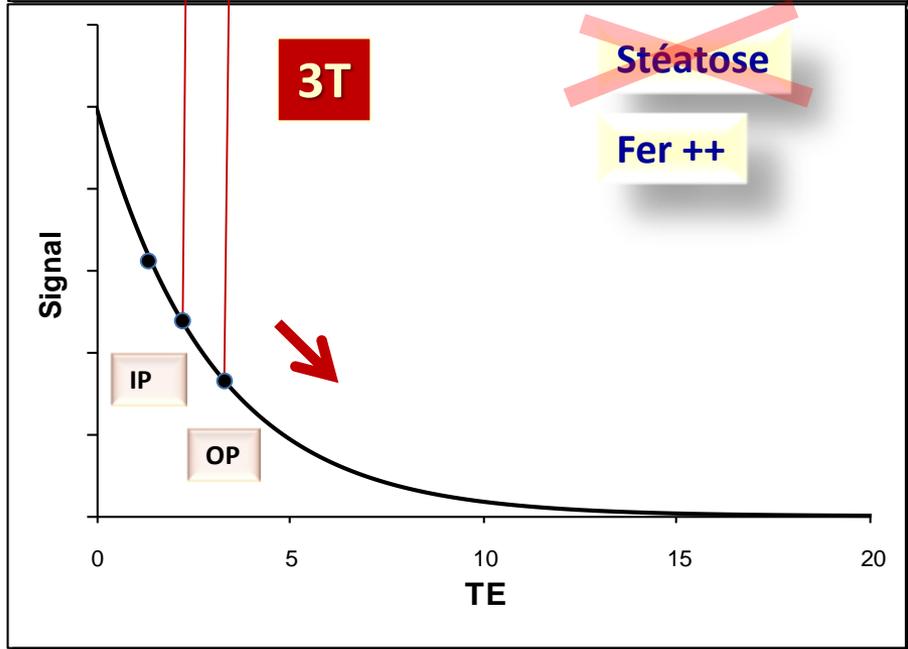
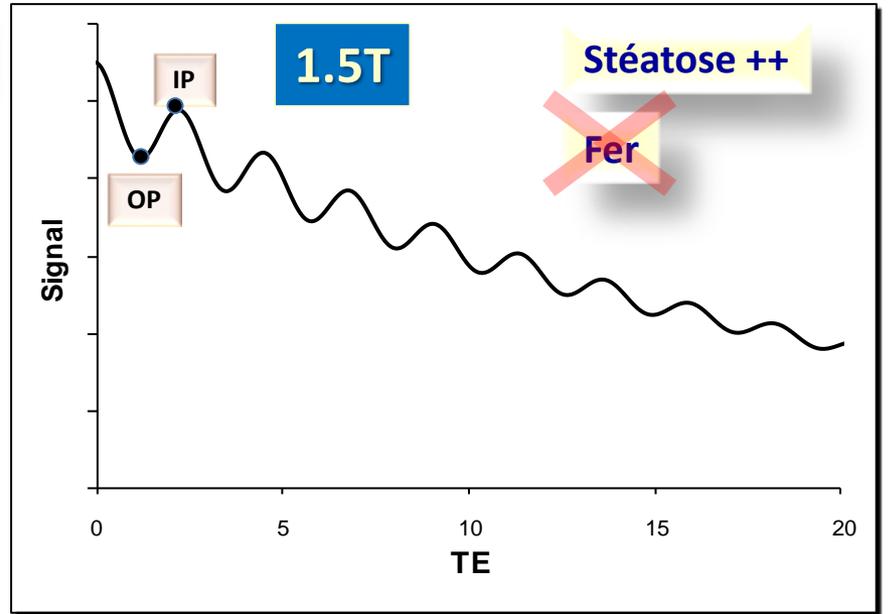
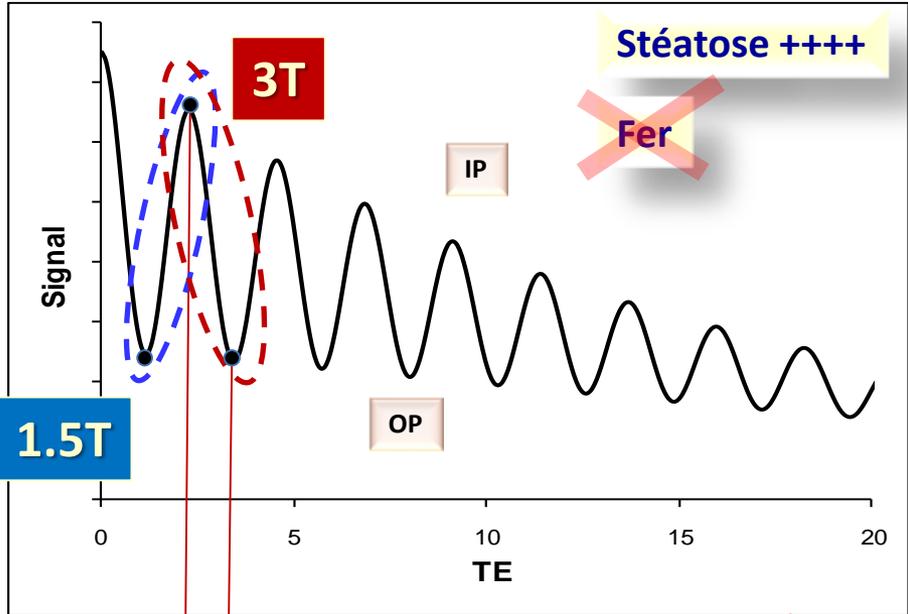


Modèle bi-compartmental avec T2*

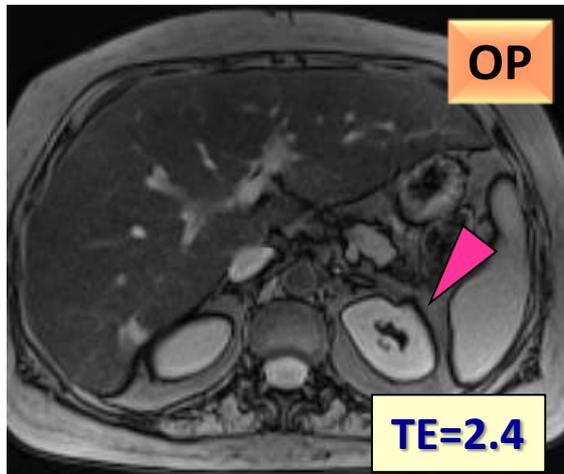
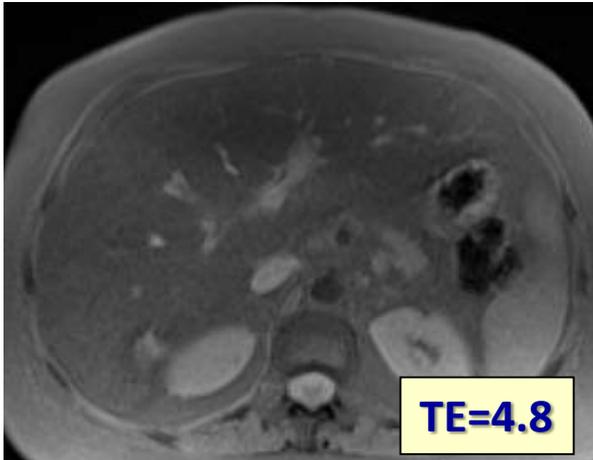


Maladies chroniques du foie +++
(*Hépatite C, Stéatose Hépatique, Cirrhose, Hémochromatose*) ont des dépôts de fer associés

Westphalen, Radiology 2007



1.5T



- 1) Quelle image est en OP ?
- 2) Quels sont les TEs ?

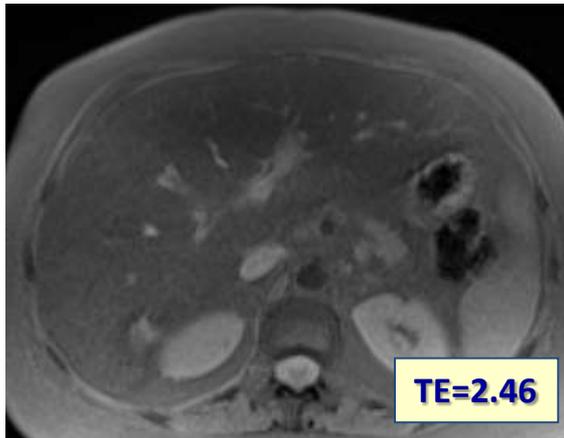
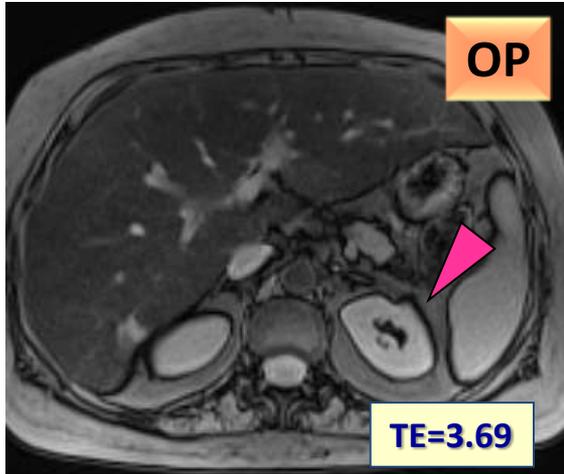
- * Les TEs sont OK
- * Chute de signal en OP
- * L'OP est l'écho le + précoce, donc cette chute ne peut s'expliquer par la présence de fer

⇒ Stéatose hépatique

Mais peut-il y avoir du fer en + ???

- La graisse entraîne une chute de signal en OP
- Le fer (T2*) entraîne une chute de signal sur l'écho le + tardif

3T



- 1) Quelle image est en OP ?
- 2) Quels sont les TEs ?

- * Les TEs sont OK
- * Chute de signal en OP
- * L'OP est l'écho le + tardif, donc cette chute peut être expliquée par la présence de fer

**Stéatose ou surcharge en fer ??? ou...
les 2 ????**

- La graisse entraîne une chute de signal en OP
- Le fer (T2*) entraîne une chute de signal sur l'écho le + tardif

On peut aller + loin ...

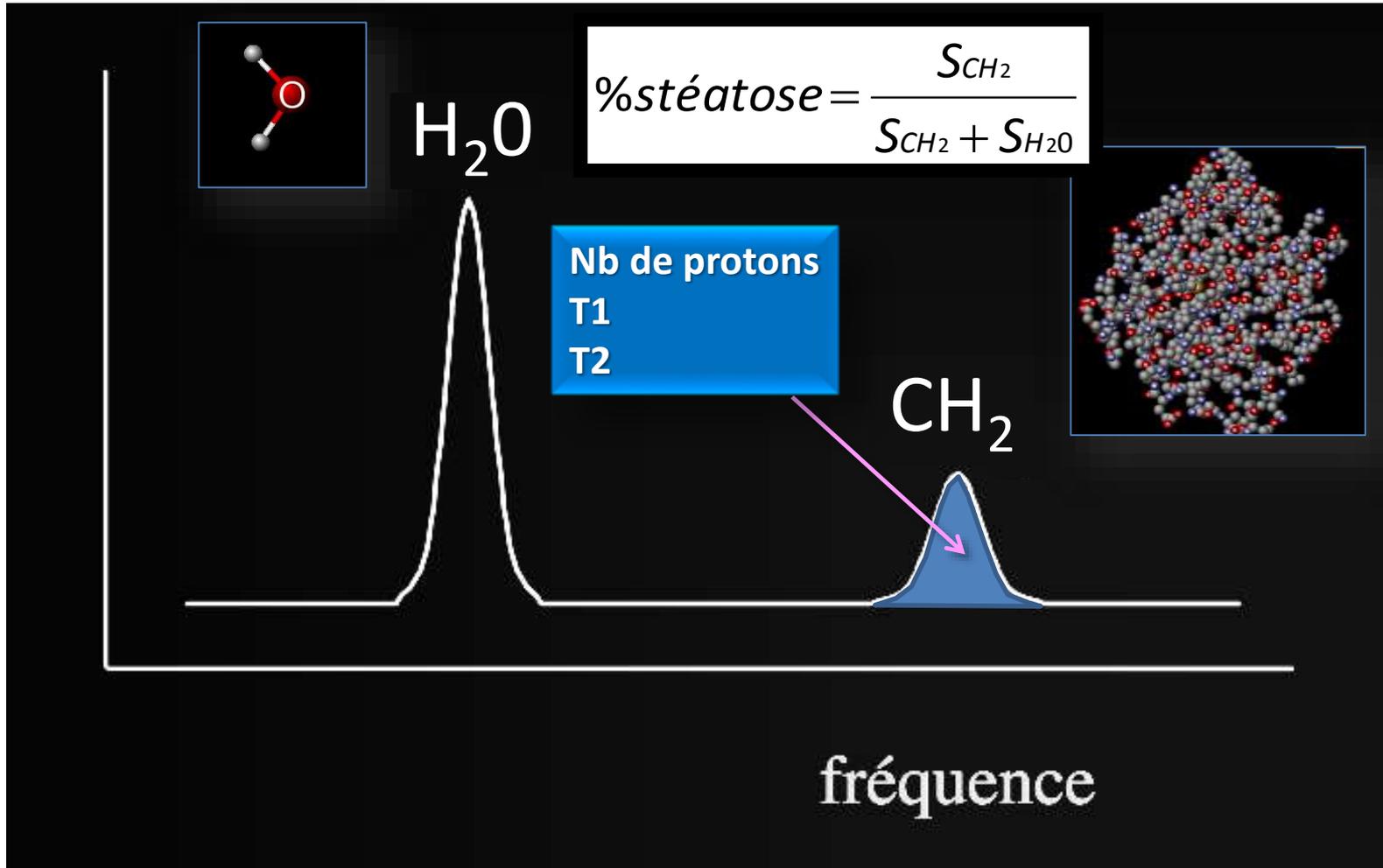
... avec la quantification

Principales techniques de quantification

Référence

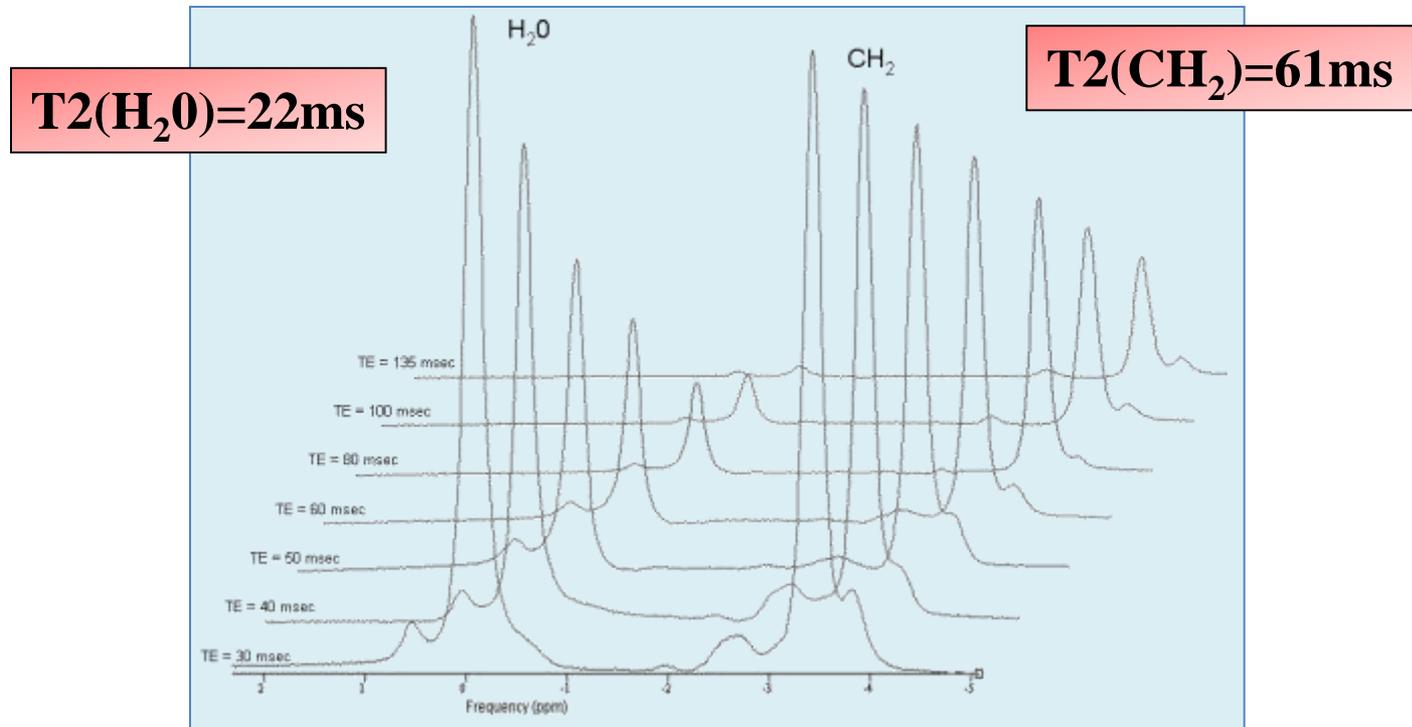
- Spectroscopie
- Saturation signal graisse ou eau
- Excitation sélective eau ou graisse
- Techniques IP/OP
 - dual-, triple-, multi-écho

Principe de la spectroscopie

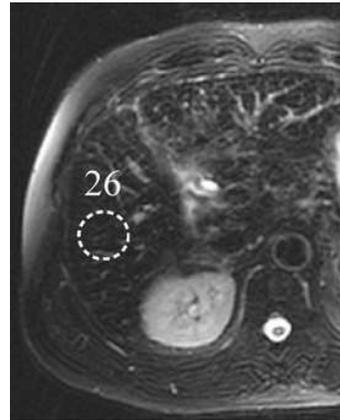
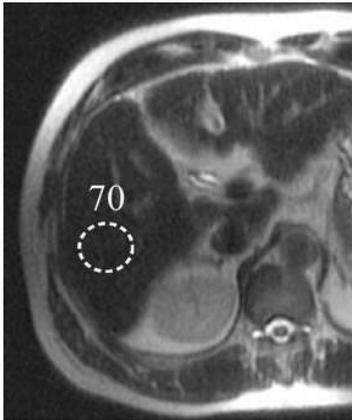
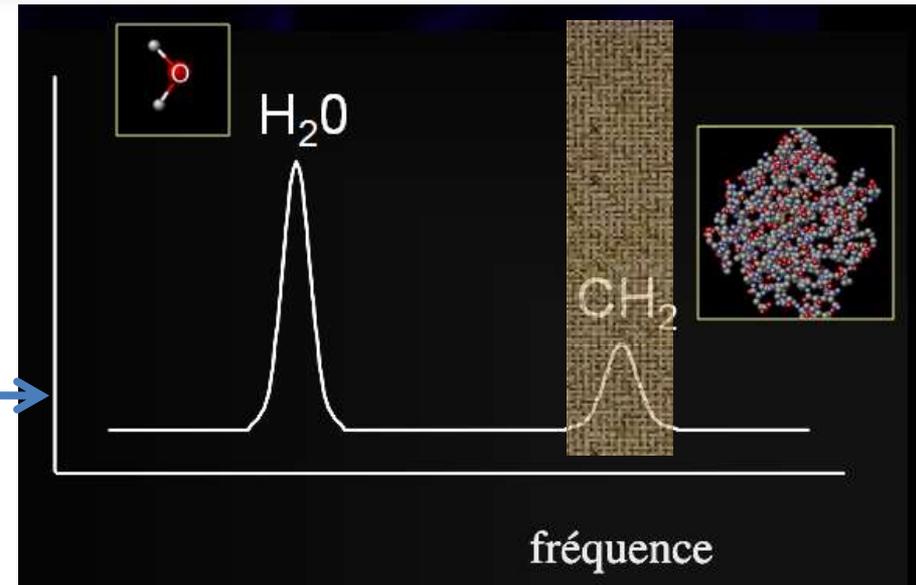
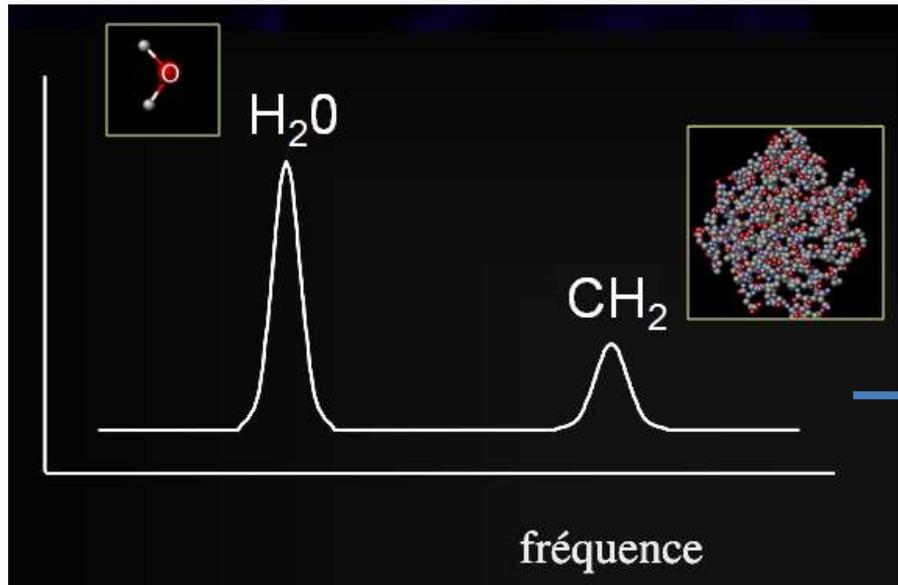


Mesurer la stéatose en spectroscopie

- **Variation en fonction du T1**
 - Utiliser un TR long (i.e. 3000 – 5000ms)
- **Variation en fonction du T2**
 - Le TE de la séquence n'est pas égal à 0
 - Influence de la relaxation T2 +++



Suppression du signal de la graisse

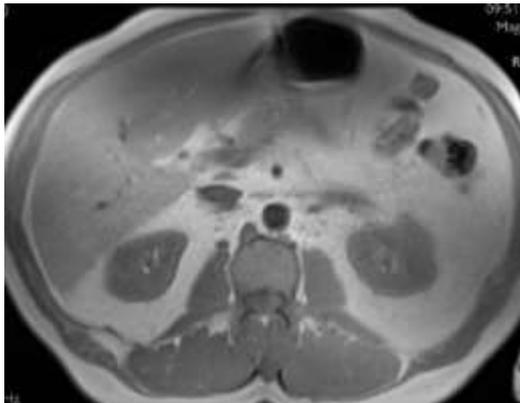
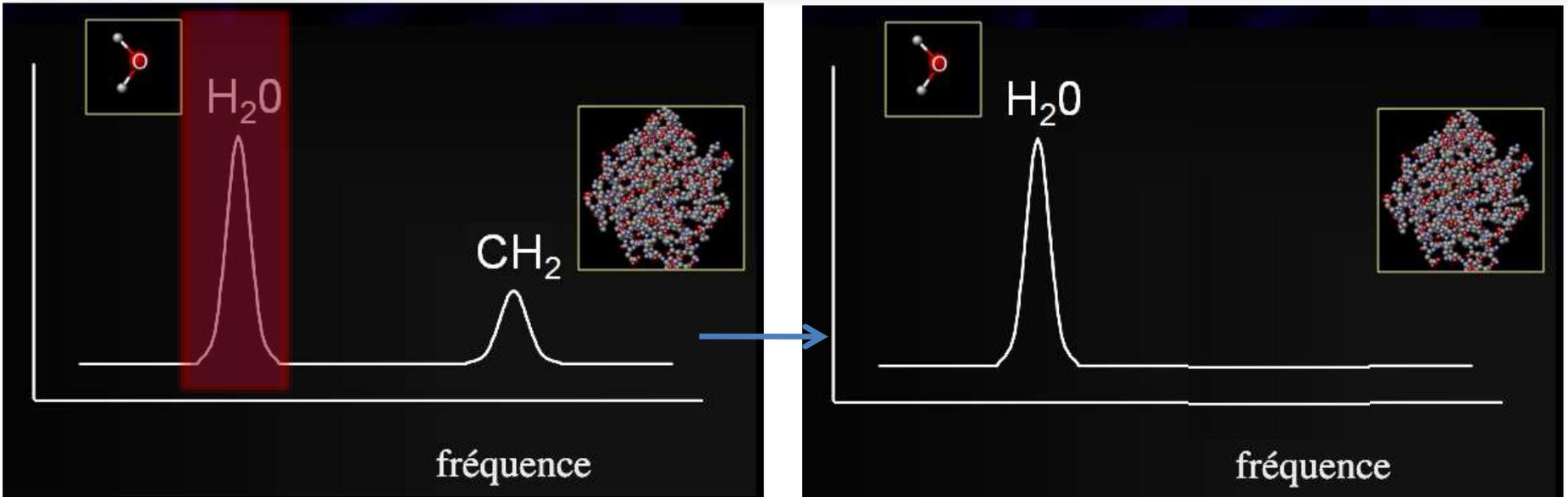


La graisse est obtenue par soustraction

Qayyum, Radiology 2005

- Pbs :**
- 2 acquisitions séparées → pas les mêmes plans de coupe !
 - Suppression de graisse imparfaite dans toute l'image (shim non homogène)
 - Suppression de graisse imparfaite si surcharge en fer (pics larges +++)

Excitation sélective du signal de l'eau

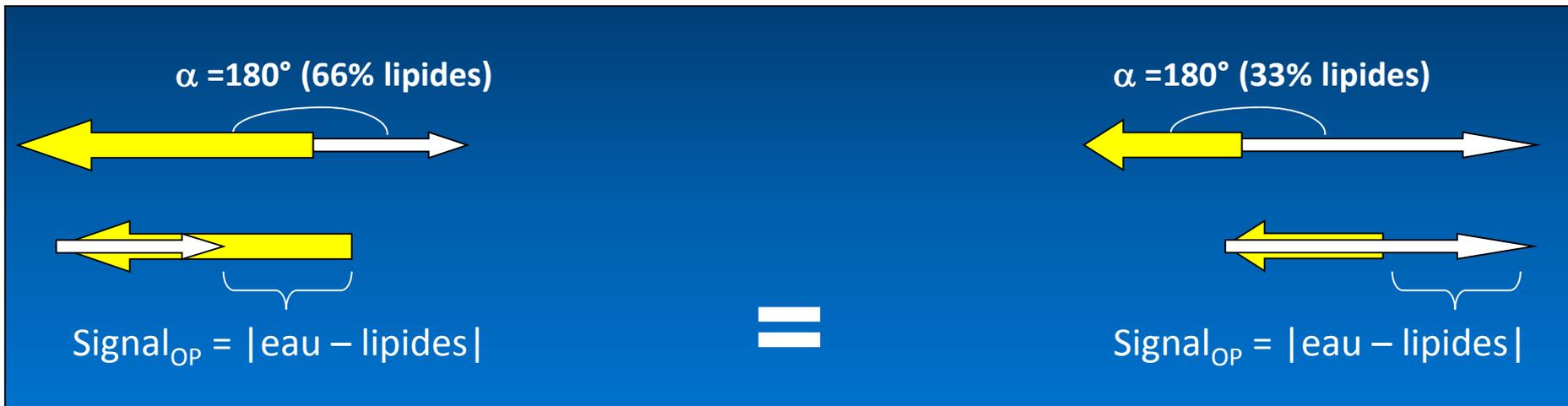


- Pbs :**
- 2 acquisitions séparées → pas les mêmes plans de coupe !
 - Excitation de l'eau imparfaite dans toute l'image (shim non homogène)
 - Excitation de l'eau imparfaite si surcharge en fer (pics larges +++)

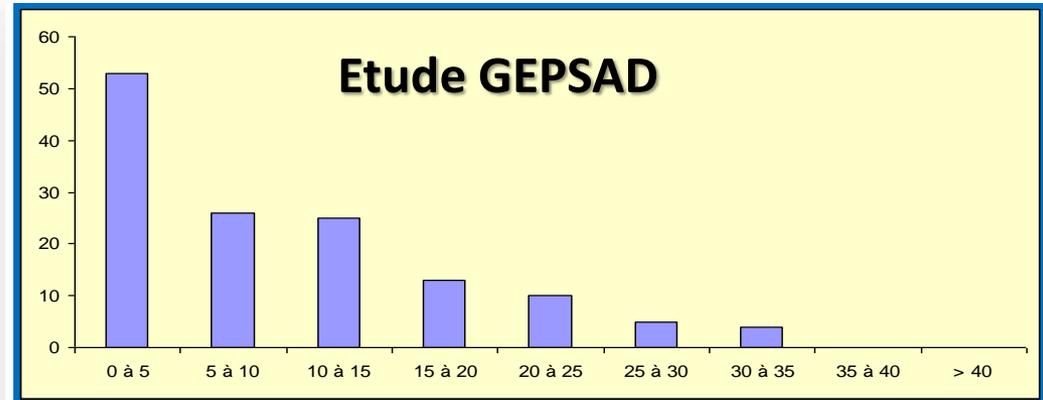
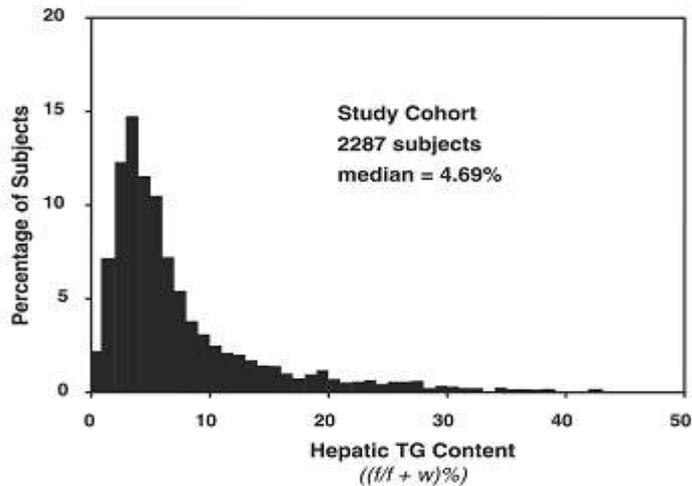
Quantifier la stéatose en IP/OP

- 3 problèmes à résoudre

- Corriger l'effet T2*
- Corriger l'effet T1
- Connaître le composant dominant (lipides/eau)



Le problème du composant dominant



Szczepaniak et al., Am J Physiol Endocrinol Metab 2005

Une stéatose > 50% : ça n'existe pas !

Kim, Magn Reson Med 2005

O'Regan, Radiology 2008

Browning, Hepatology 2006

Irwan, Eur Radiol 2008

Korenblat, Gastroenterology 2008

Kotronen, Diabetes Care, 2008

Machann, Magn Res Med 2006

Szczepaniak, Am J Physiol Endocrinol Metab 2005



(Source INRA)

Quantifier la stéatose en IP/OP

- 3 problèmes à résoudre

- Corriger l'effet T2*

- Corriger l'effet T1

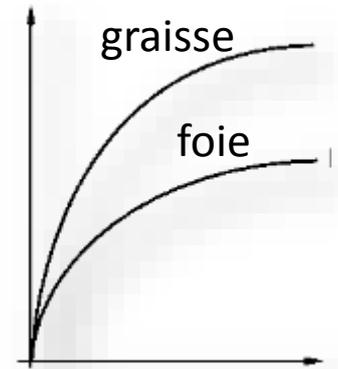
- ~~– Connaître le composant dominant (lipides/eau)~~

INUTILE !

Corriger l'effet T1

- Foie (H₂O) et la graisse ont des T1 très différents
 - 850ms et 318ms à 3T

De Bazelaire, Radiology 2004



- Entre TE_{IP} (2.46ms) et TE_{OP} (3.69ms), foie et graisse se relaxent différemment en T1
 - Leurs rapports changent !

⇒ Il faut se débarrasser de cet effet T1 parasite

Idée simple = Angle de bascule faible (20°)

Quantifier la stéatose en IP/OP

- 3 problèmes à résoudre

- Corriger l'effet T2*

- ~~– Corriger l'effet T1~~

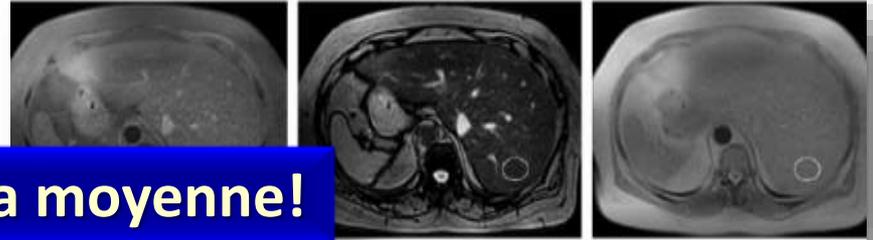
$\alpha = 20^\circ$

- ~~– Connaître le composant dominant (lipides/eau)~~

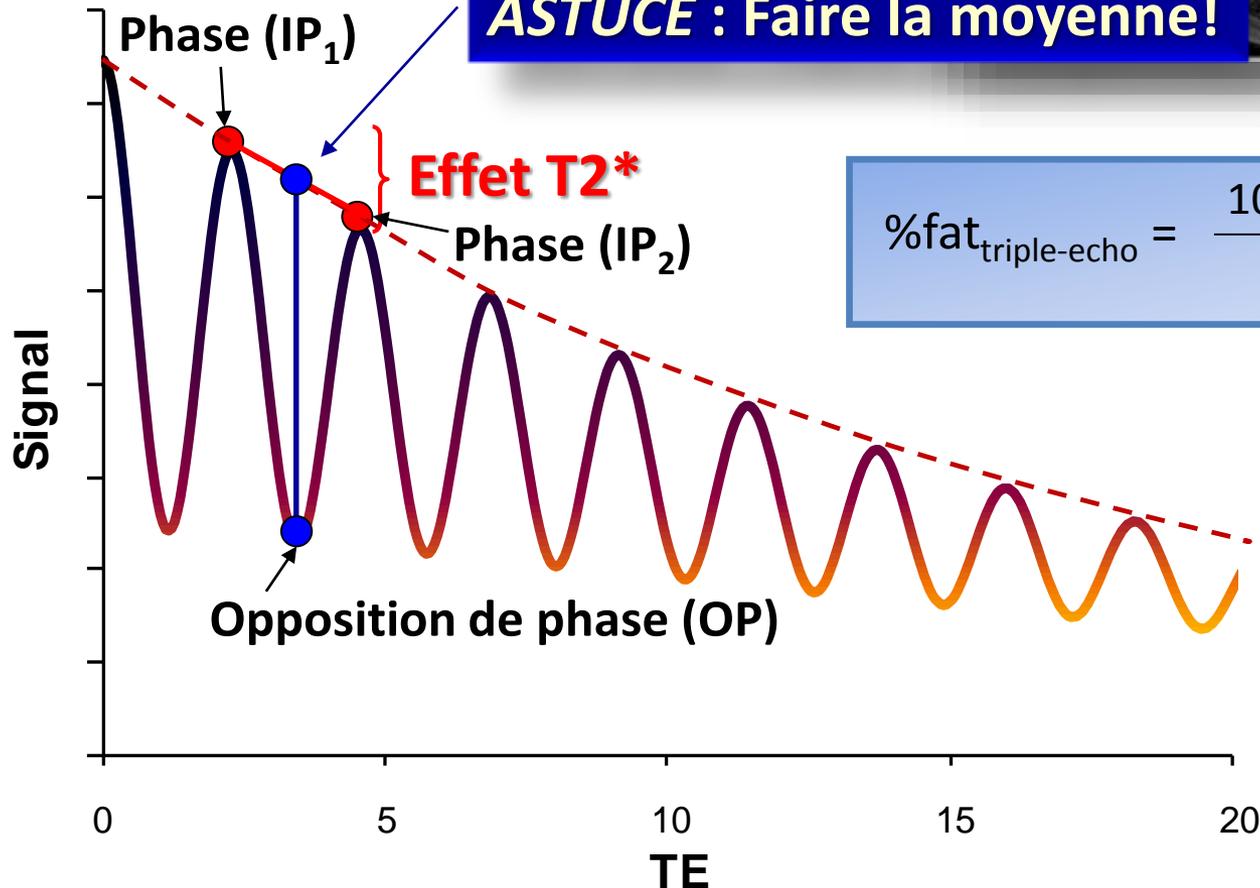
INUTILE !

Principe du multi-écho / triple-écho

3 échos minimum +++



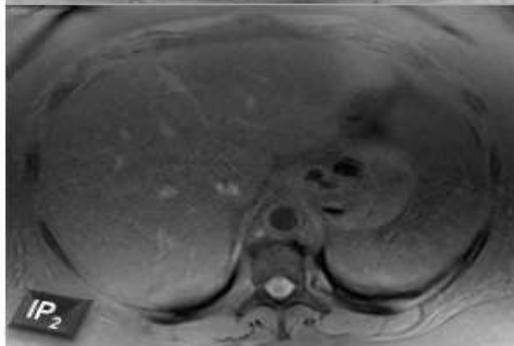
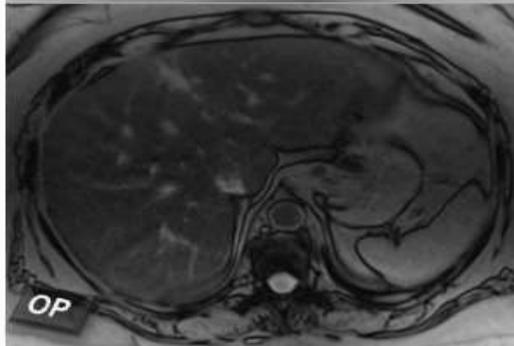
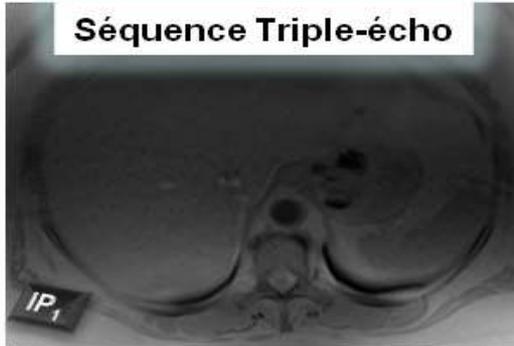
ASTUCE : Faire la moyenne!



$$\%fat_{\text{triple-echo}} = \frac{100 * (SI_{IP_corrige} - SI_{OP})}{2 * SI_{IP_corrige}}$$

Cartographie « triple-écho » : Principe

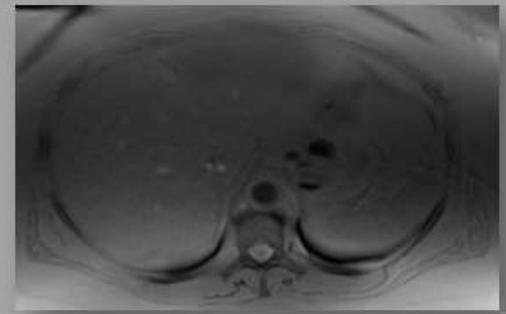
Séquence Triple-écho



Opération #1

Image IP_{corrige}

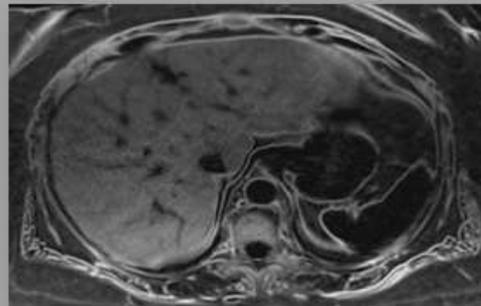
$$= \frac{IP_1 + IP_2}{2}$$



Opération #2

Image Soustraction

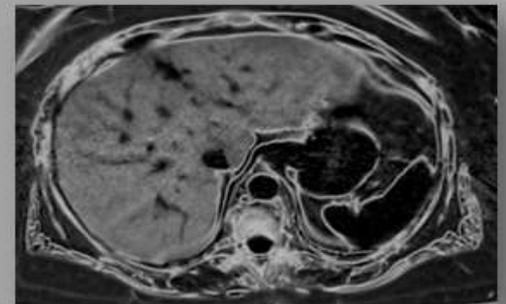
$$= IP_{\text{corrige}} - OP$$

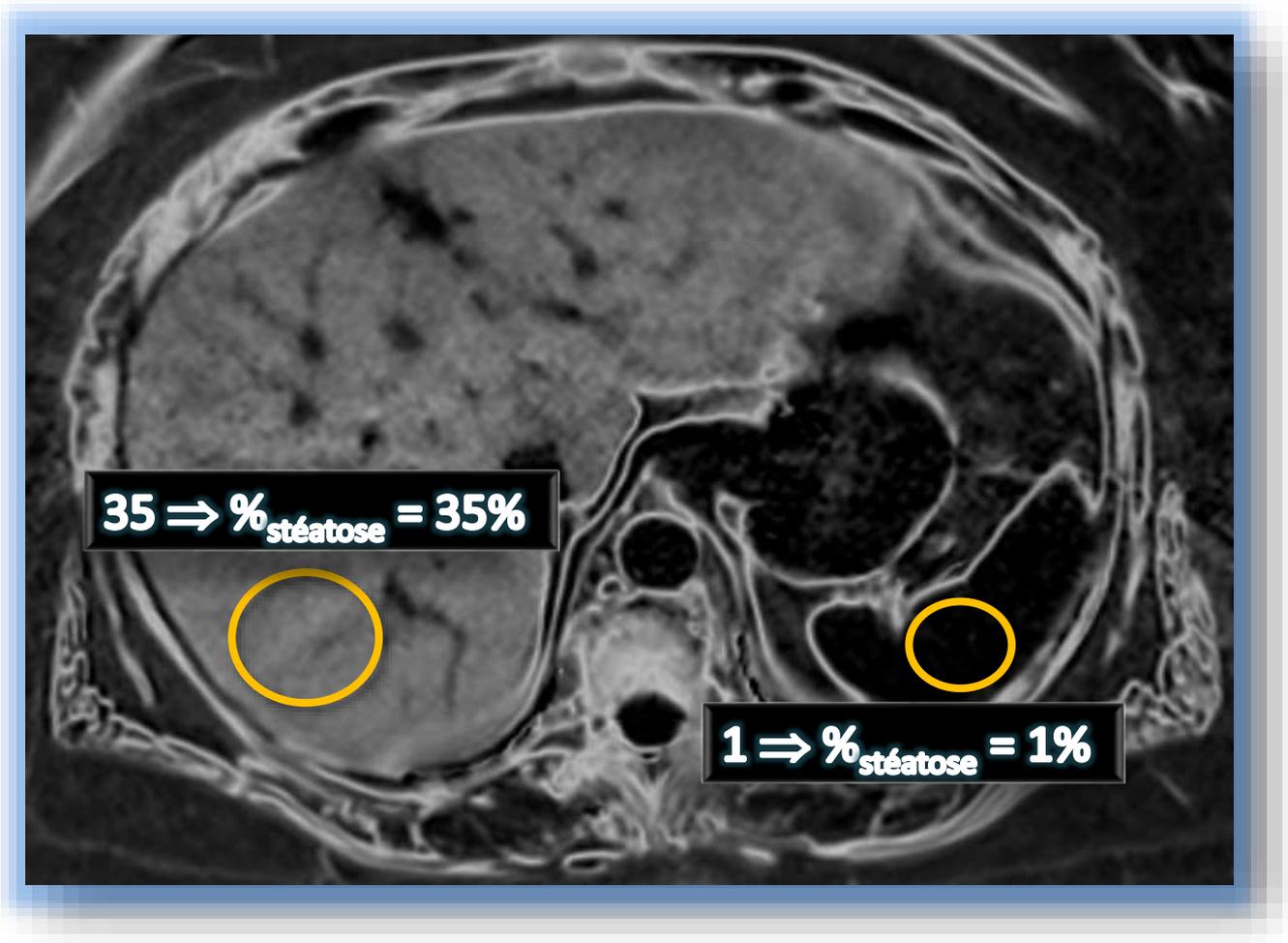


Opération #3

Cartographie

$$= 100 * \frac{\text{Soustraction}}{2 * IP_{\text{corrige}}}$$





**Mesure instantanée du pourcentage de stéatose
dans n'importe quelle région d'intérêt**

signal = % stéatose

Quelques exemples ...

CAS n° 1

- Patiente de 25 ans
- Découverte fortuite d'une plage hétérogène en échographie
- Suspicion de stéatose focale...

La quantification de la stéatose au sein des lésions focales devient possible !

T2 HASTE

EG T1 opposition de phase

2.8%

Foie non stéatosique

12.3%

Stéatose focale

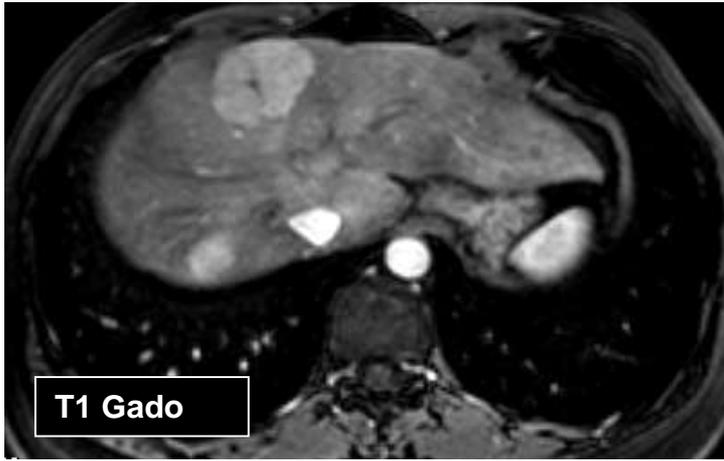
0.8%

Pas de stéatose...
normal

Image paramétrique de la stéatose

CAS n° 2

- HNF multiples...



9%

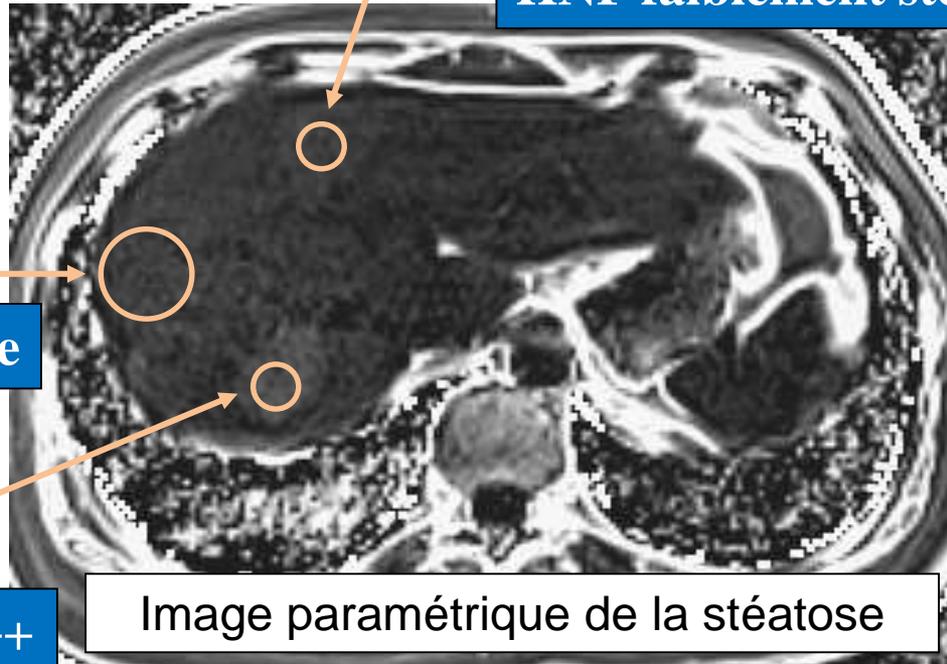
HNF faiblement stéatosique

7.1%

Stéatose hépatique modérée

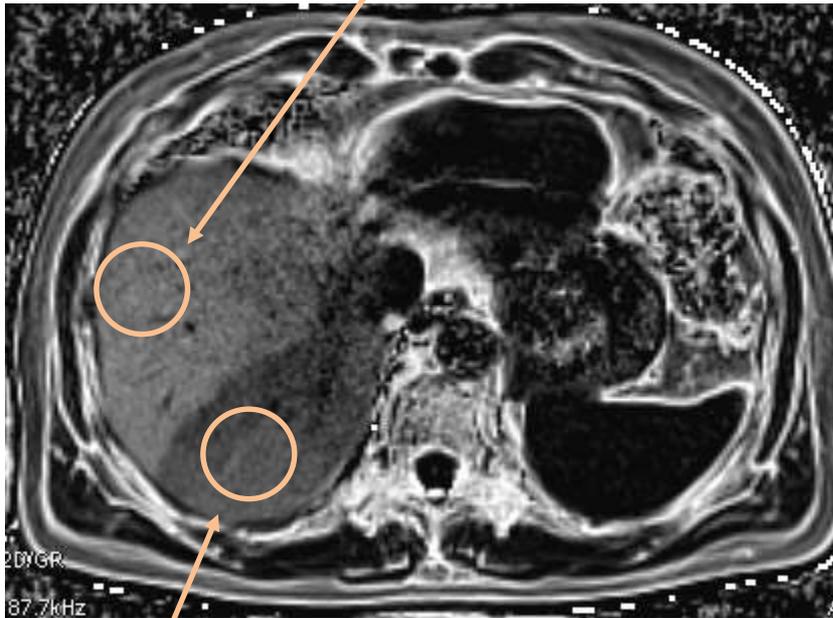
16%

HNF Stéatosique +++

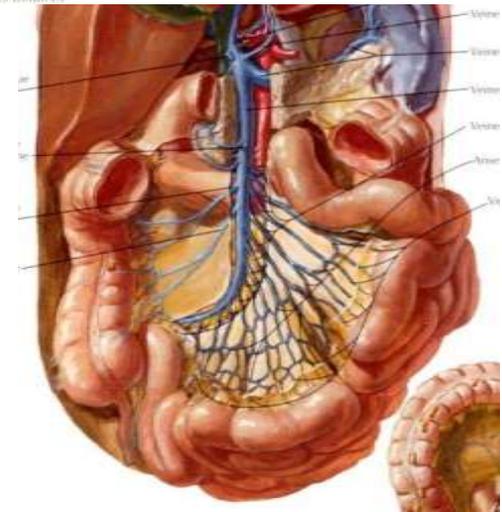
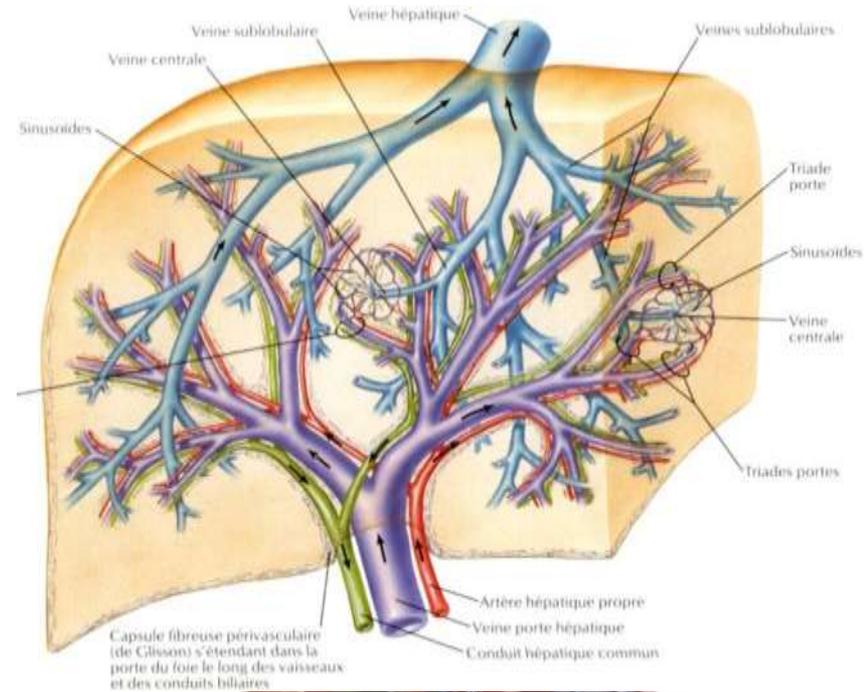


Cas n° 3 : Stéatose hétérogène...

22.1%

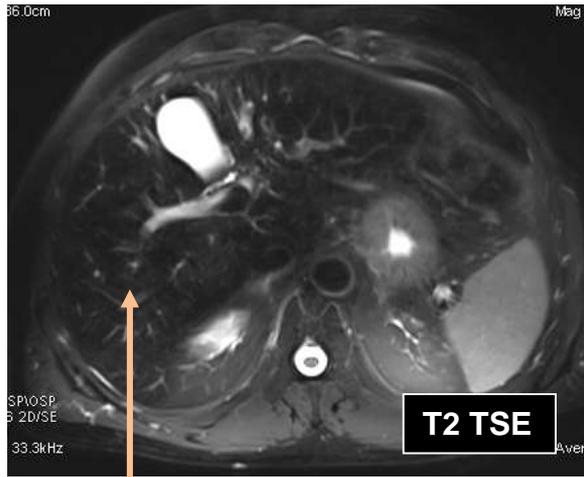


11.2%



CAS n° 4

- Cà se complique...



T2 TSE

Le foie est en hyposignal++ / muscle



T1 IP

TE=2.43



T1 OP

TE=3.69

Chute de signal en OP :
hémochromatose ± stéatose?

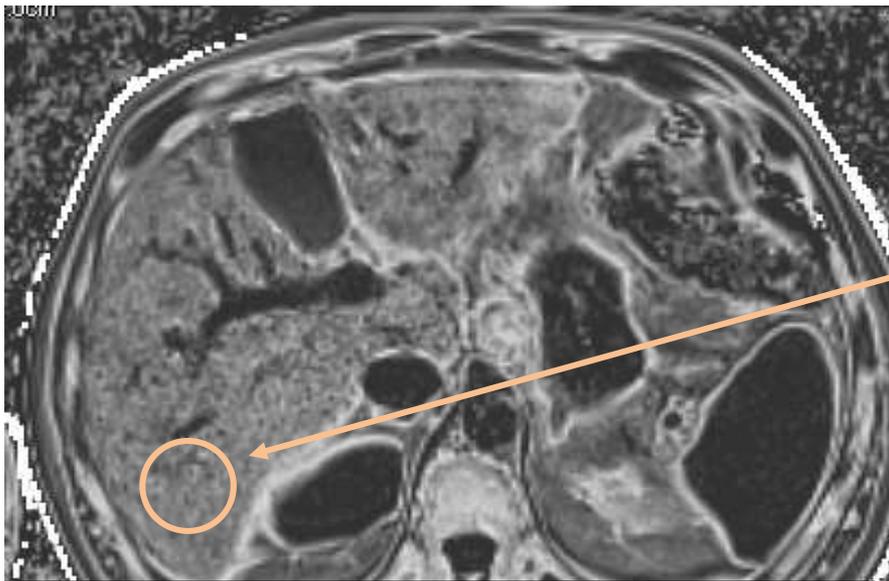


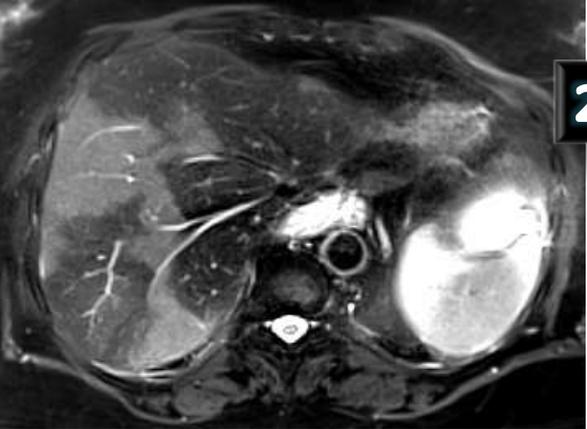
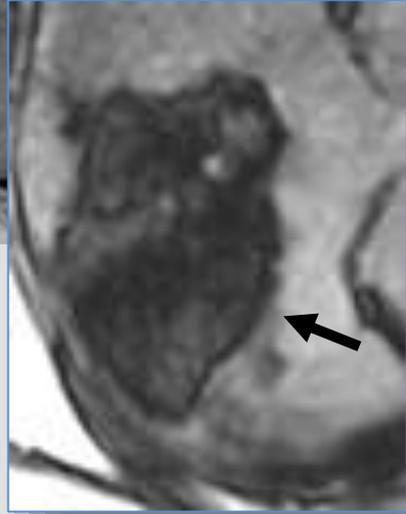
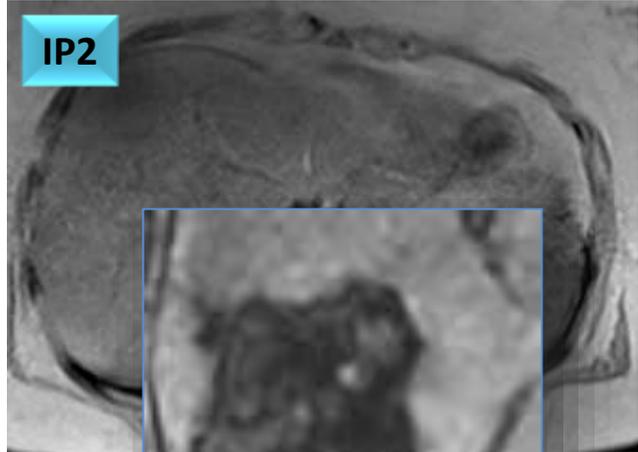
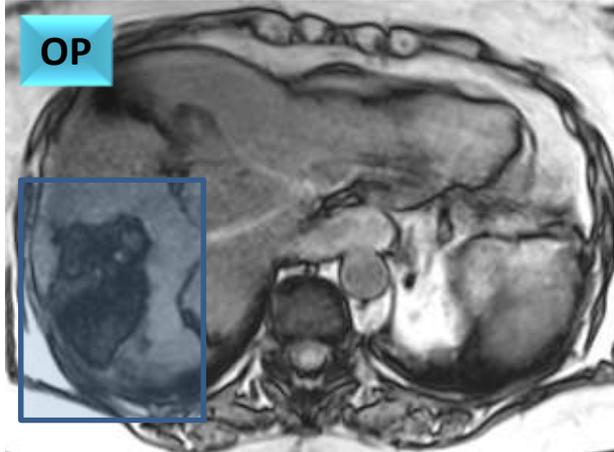
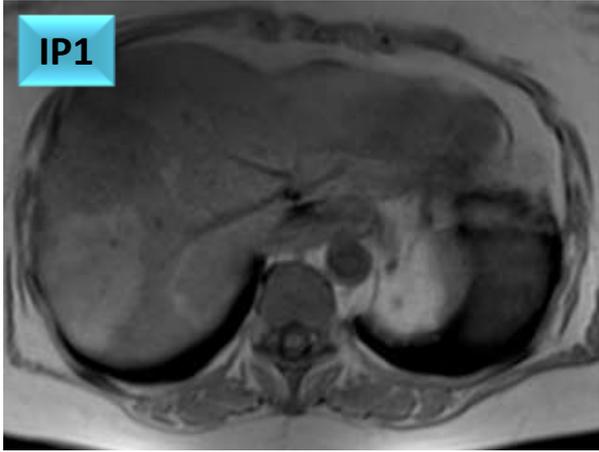
Image paramétrique de la stéatose

25.8%
Avec la cartographie :
Stéatose sévère + Hémochromatose

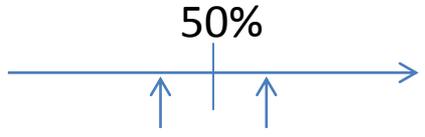
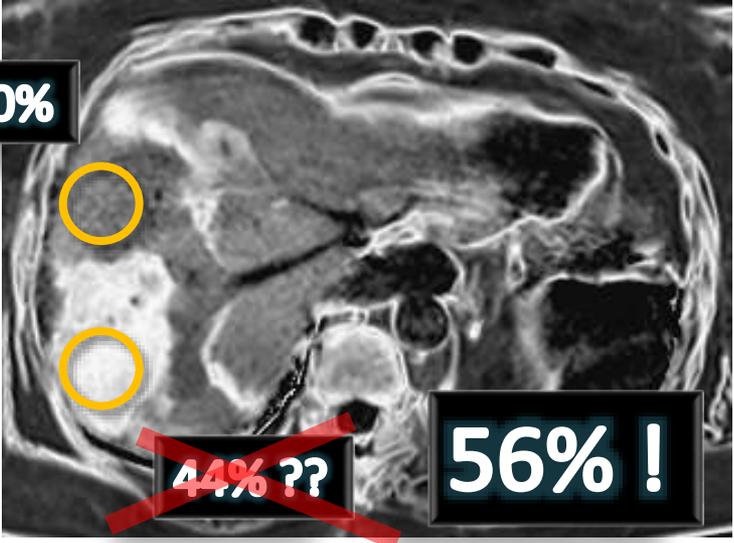
Le T2* est corrigé par la séquence « triple écho » : pas de confusion entre les 2 pathologies intriquées !

Cas n° 8

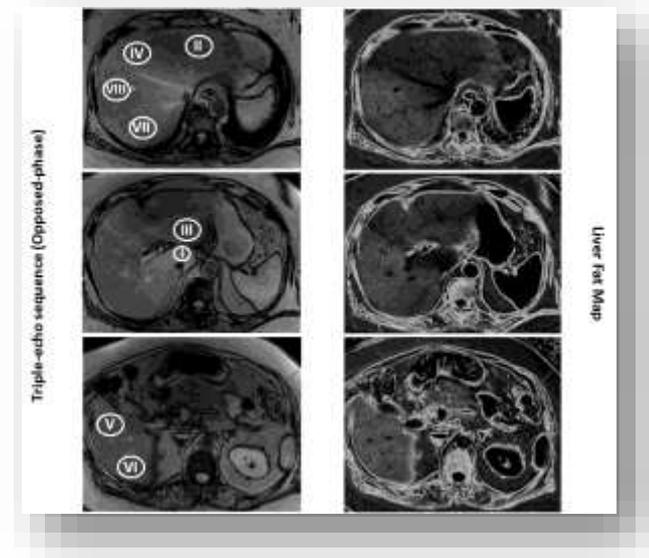
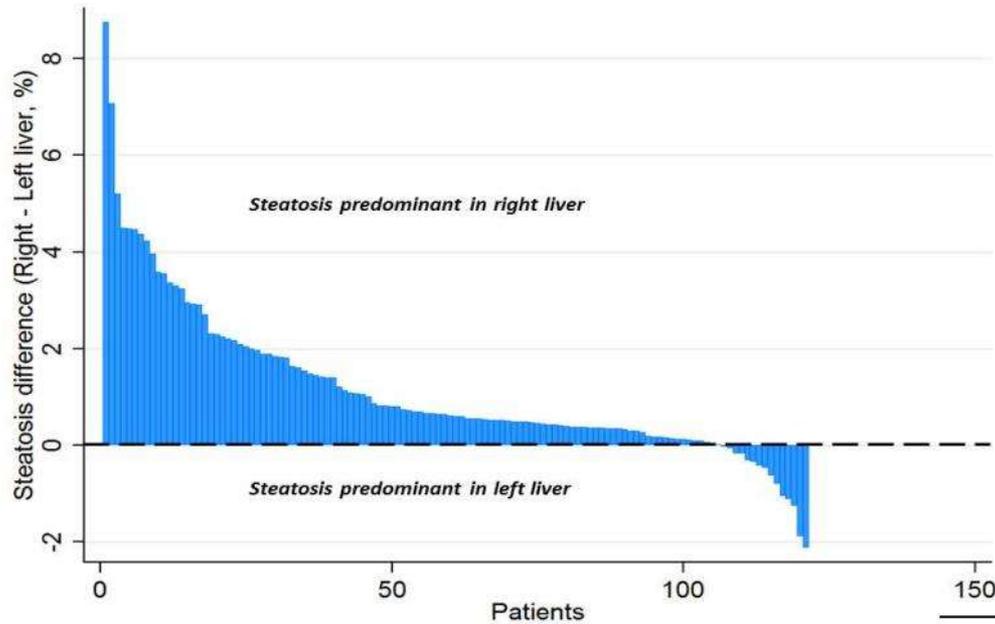
- H 57ans
- Nodule suspect en échographie



20%



Hétérogénéité macroscopique : Foie Dt vs. G



- Différence moyenne = 1,14% (0,01 – 8.75%)
- Chez 7 patients (5,8%) un lobe est stéatosique et l'autre ne l'est pas !

Streamline flow theory ??

	Liver fat content (mean ± SD)	Min-max	P value
All patients (n=121)			<0.0001
Right liver	8.86 %±8.55	0.78–35.62	
Left liver	7.72 %±8.12	0.21–37.74	
No steatosis (n=62)			<0.0001
Right liver	2.26 %±1.38	0.78–5.75	
Left liver	1.82 %±1.27	0.21–6.09	
Steatosis (n=59)			<0.0001
Right liver	15.8 %±7.32	6.38–35.62	
Left liver	13.92 %±7.65	4.44–37.74	

Modèles mixtes

Hétérogénéité macroscopique : segments

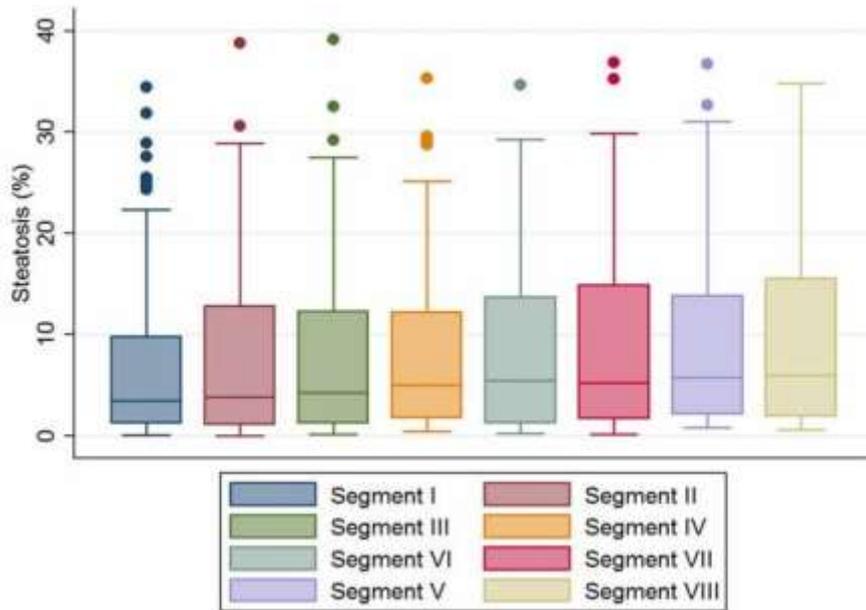


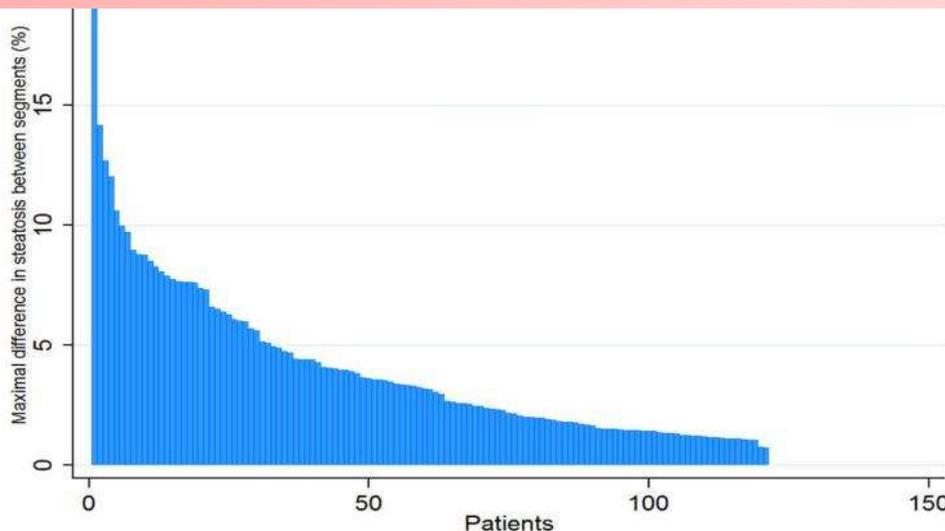
Table 2 Liver fat content in all hepatic segments (Couinaud classification)

	Liver fat content (mean \pm SD)	Min-max
No steatosis (n=62)		
Segment I	1.55 % \pm 1.13	0.05-5.67
Segment II	1.49 % \pm 1.21	0-5.51
Segment III	1.8 % \pm 1.6	0.11-7.5
Segment IV	2.18 % \pm 1.31	0.41-6.28
Segment V	2.63 % \pm 1.38	0.8-6.09
Segment VI	1.9 % \pm 1.53	0.18-6.5
Segment VII	2.07 % \pm 1.43	0.11-5.58
Segment VIII	2.44 % \pm 1.52	0.6-6.23
Steatosis (n=59)		
Segment I	13.08 % \pm 8.08	2.79-34.45
Segment II	13.27 % \pm 7.72	3.54-38.76
Segment III	13.96 % \pm 7.92	3.54-39.16
Segment IV	14.52 % \pm 7.58	4.14-35.32
Segment V	15.64 % \pm 7.29	6.27-36.75
Segment VI	15.09 % \pm 7.11	3.54-34.63
Segment VII	15.93 % \pm 7.9	5.06-36.85
Segment VIII	16.52 % \pm 7.6	6.14-34.82

Modèles mixtes

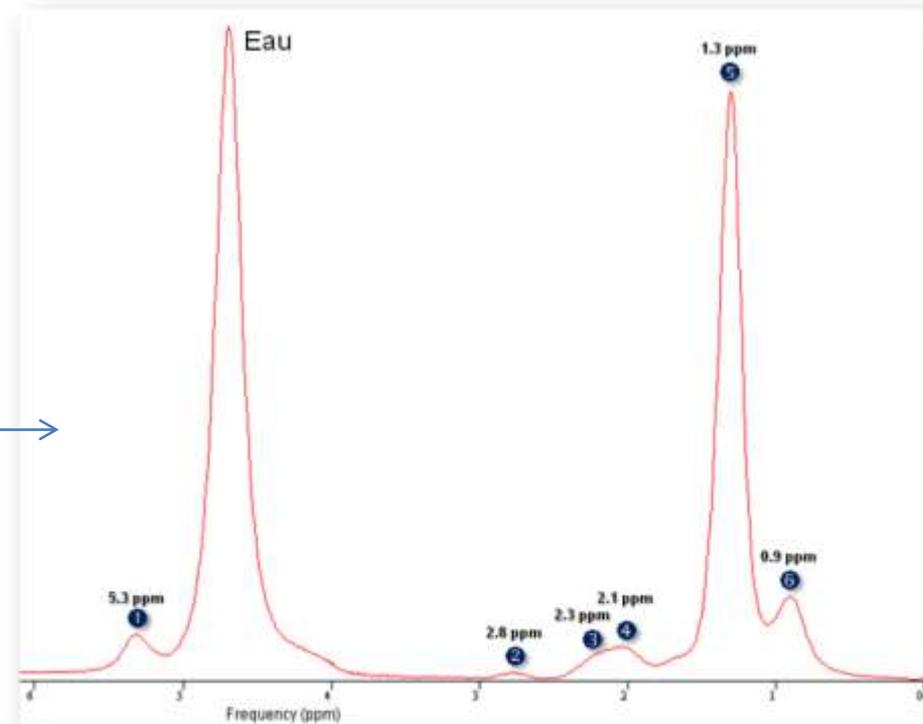
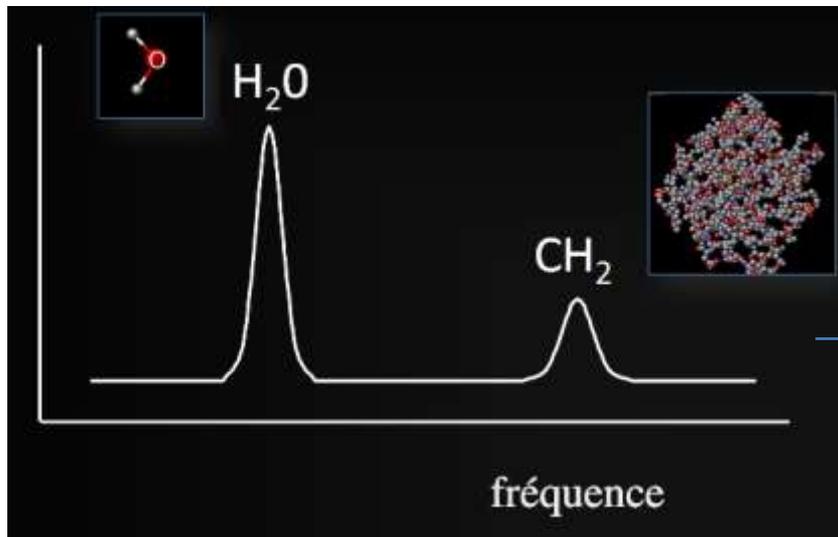
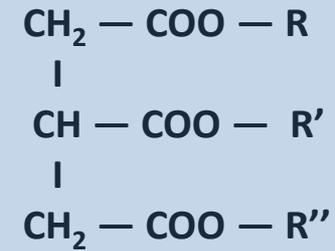
- Différence moyenne = 3,98% (0,74 – 19.3%)
- Chez 23 patients (19%) un segment n'est pas stéatosique alors qu'au moins 1 autre l'est !

La stéatose est hétérogène à l'échelle segmentaire (P<0,001)



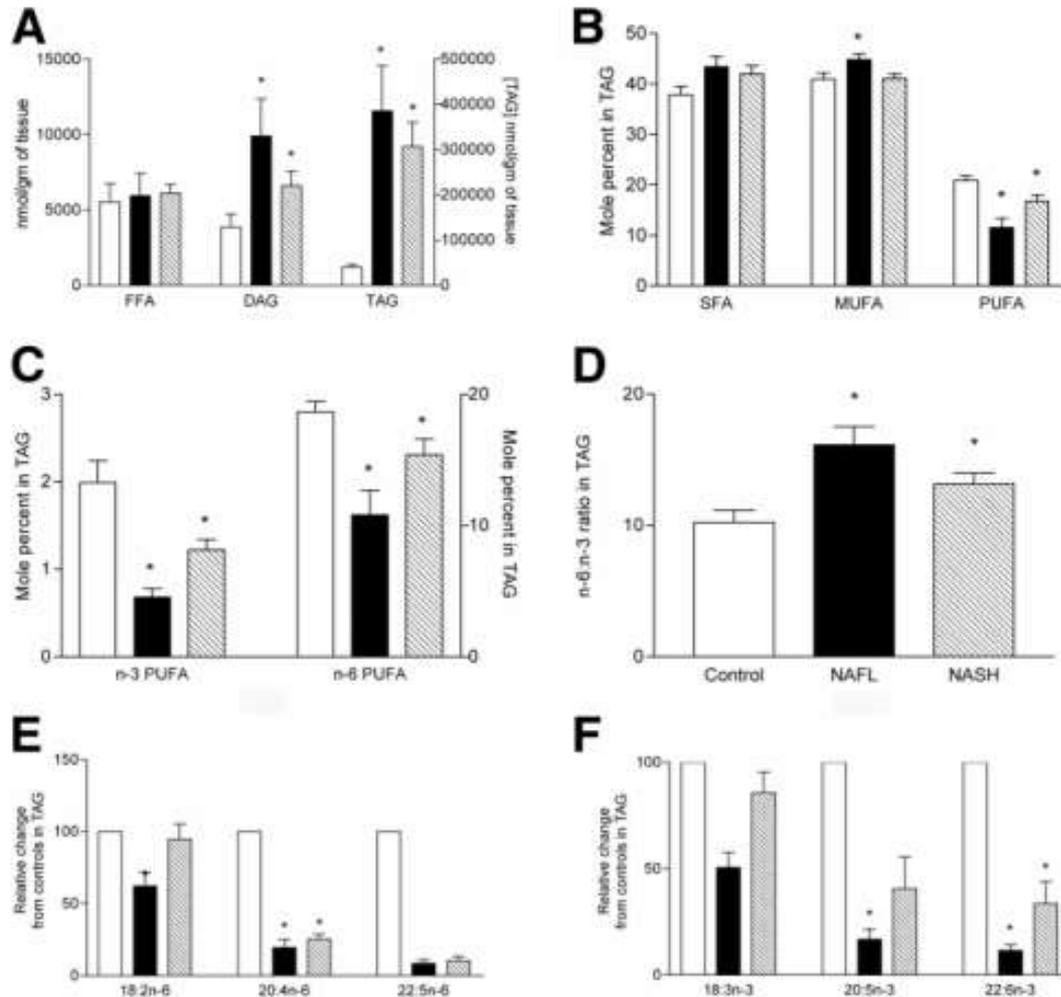
Spectroscopie : la réalité est plus complexe...

Triglycéride



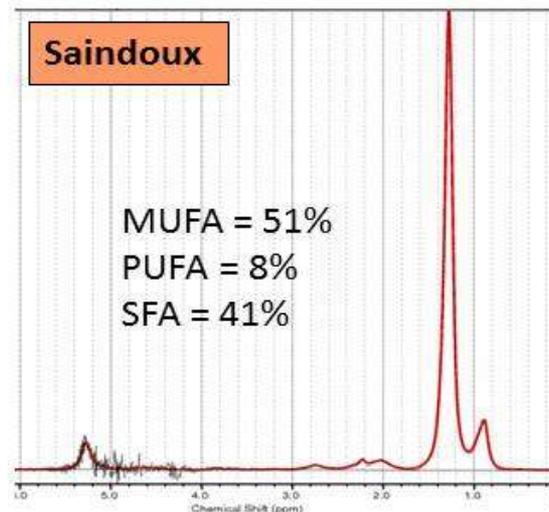
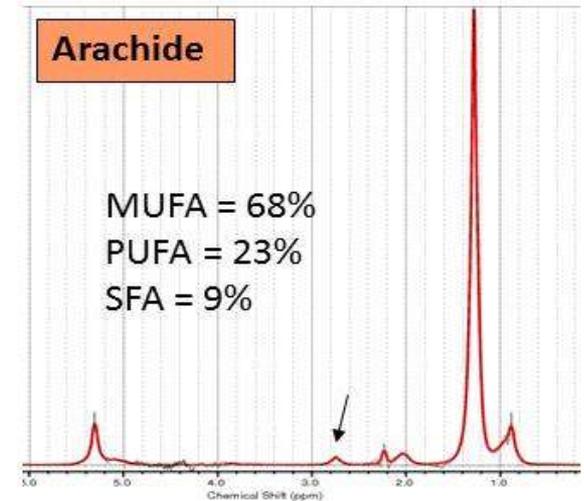
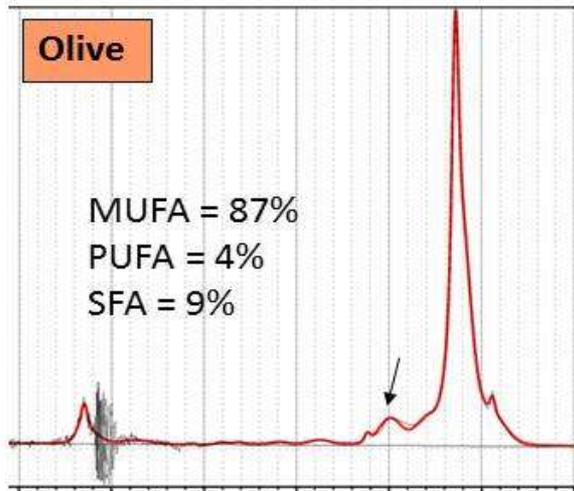
A Lipidomic Analysis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Puneet Puri,¹ Rebecca A. Baillie,³ Michelle M. Wiest,³ Faridoddin Mirshahi,¹ Jayanta Choudhury,¹ Onpan Cheung,¹ Carol Sargeant,¹ Melissa J. Contos,² and Arun J. Sanyal¹

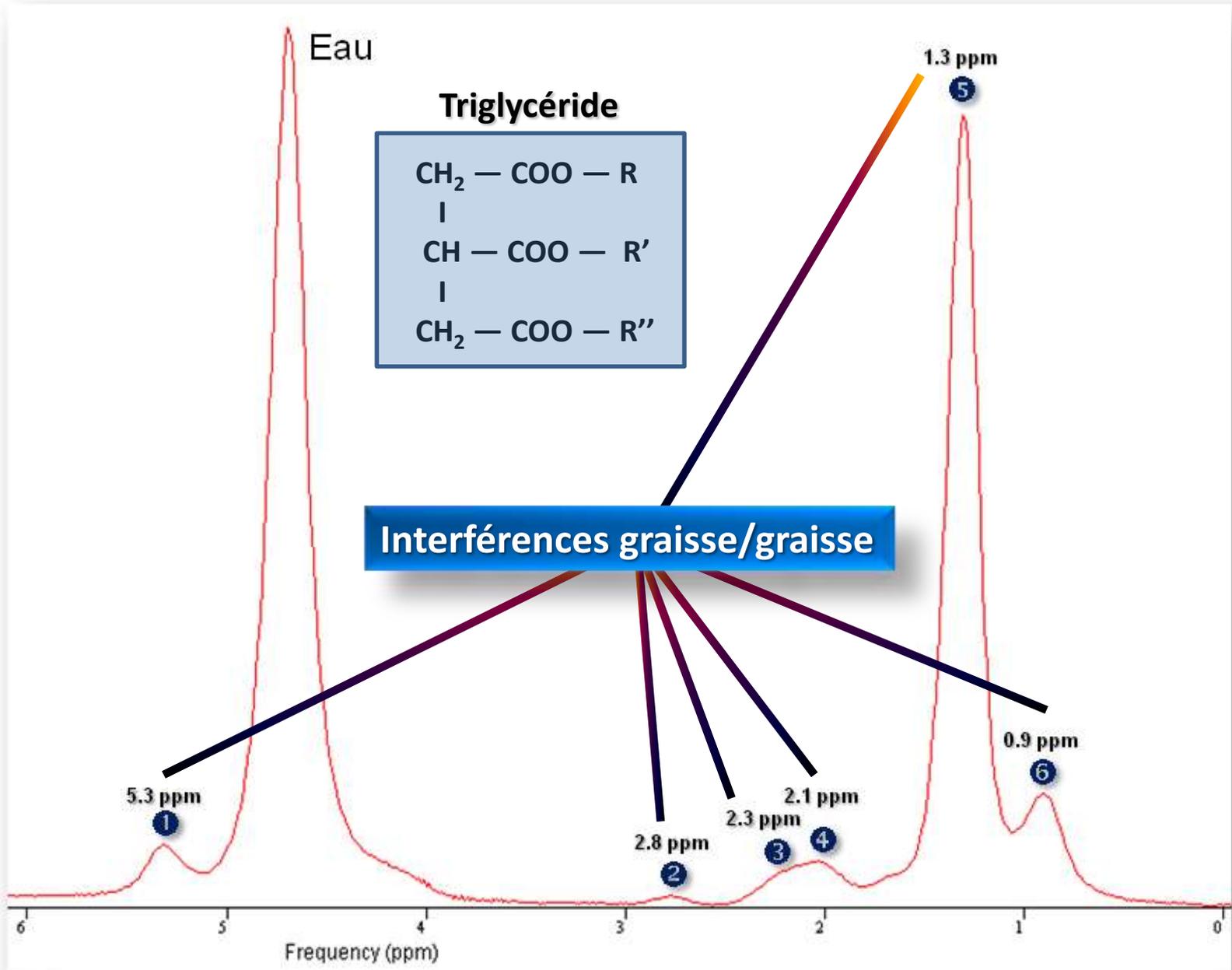


- La composition de la stéatose varie peu
- Mais certains AG (a. arachidonique) sont diminués dans la NASH

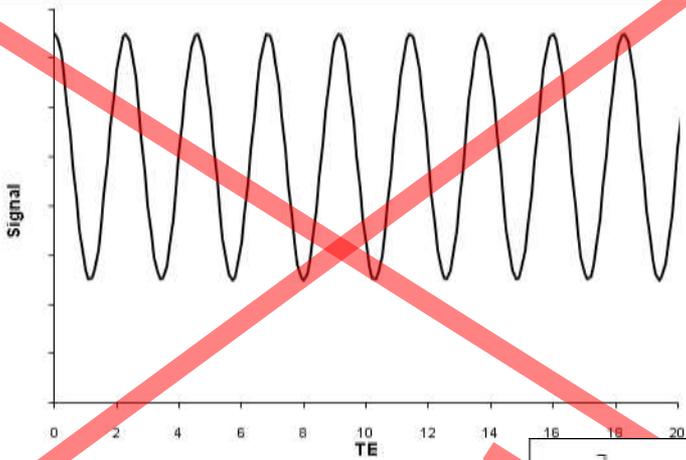
La spectroscopie : perspectives



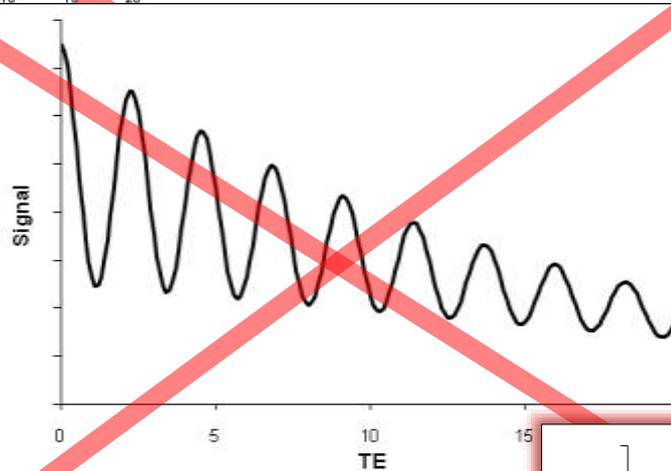
Résolution spectrale et rapport S/B des séquences de ^1H -MRS sur des imageurs cliniques très insuffisante pour permettre une étude qualitative correcte



Modèle bi-compartmental simplifié

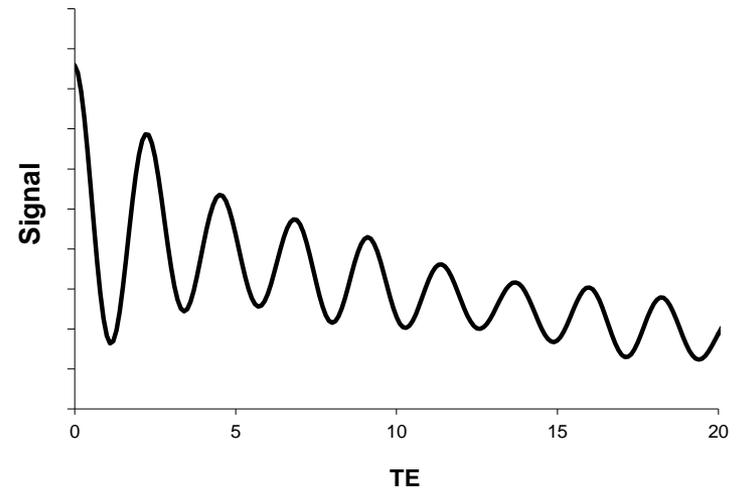


Modèle bi-compartmental avec T2*



Modèle multi-compartmental avec T2*

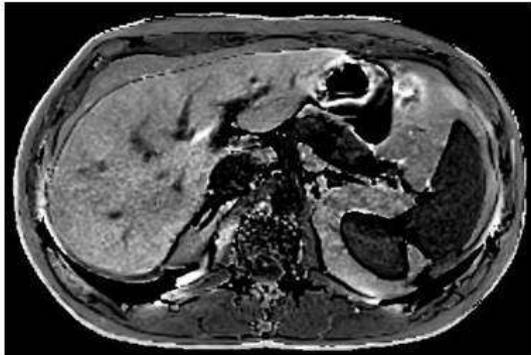
6 pics de graisse + 1 pic d'eau
 $\rho, T1, T2$
=Modèle à 21 inconnues...



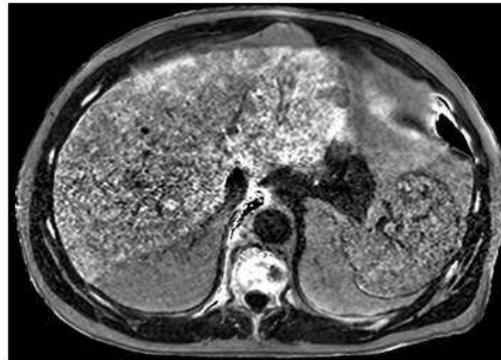
La séquence « triple-écho » : perspectives

Le fer

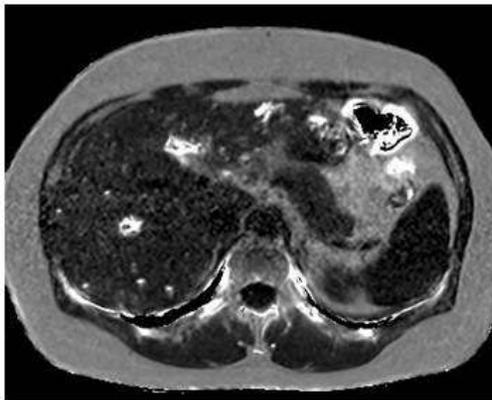
- Cartographie du fer possible en passant par le R2*
- Etude de la répartition intra-hépatique du fer
- Etude de la concentration en fer dans les maladies stéatosiques



Hémochromatose

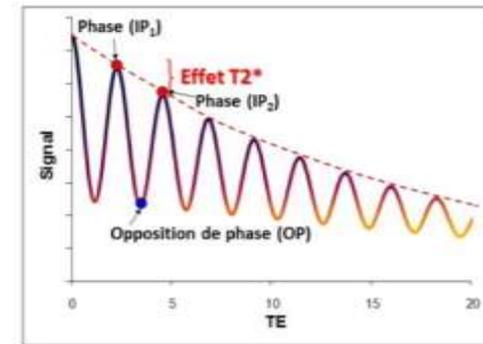


Porphyrie cutanée tardive



Nodules d'hépatosidérose

Cartographies R2*



CONCLUSIONS

- **Toujours faire une séquence IP/OP**
 - **Toujours vérifier les fenêtres de visualisation ou mieux, faire une soustraction !**
 - **2 questions & 2 aphorismes**
 - 1) Quelle image est en OP ? (encre de chine +++)
 - 2) Quels sont les TEs ?
 - *La graisse entraîne une chute de signal en OP*
 - *Le fer (T2*) entraîne une chute de signal sur l'écho le + tardif*
 - **Pour éviter les problèmes : quantifier la stéatose !...**
- ...dans une large région d'intérêt, avec une séquence triple-écho...**