

## **Propagation Ultrasonore dans des Suspensions de Nanoparticules Encapsulées Compressibles**

M. Guédra<sup>a</sup>, K. Astafyeva<sup>b</sup>, J.-M. Conoir<sup>a</sup>, F. Coulouvat<sup>a</sup>, N. Taulier<sup>c</sup>, J.-L. Thomas<sup>b</sup>,  
W. Urbach<sup>c</sup> et T. Valier-Brasier<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institut Jean le Rond d'Alembert, 4 place Jussieu, 75252 Paris, France

<sup>b</sup>Institut des Nanosciences de Paris, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France

<sup>c</sup>Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, 15 rue de l'école de médecine, 75006 Paris, France  
matthieu.guedra@dalembert.upmc.fr

La dispersion et l'absorption des ondes ultrasonores sont étudiées pour des solutions diluées de nanoparticules. Ces particules sont des gouttelettes liquides entourées d'une coque, dont le rayon moyen est de l'ordre de la centaine de nanomètres. Ce type de particules constitue une nouvelle génération d'agents thérapeutiques destinés à la délivrance ciblée de principes actifs au niveau des sites tumoraux. Comparés aux Agents de Contraste Ultrasonore (ACU) standards utilisés pour l'imagerie médicale, ces nano-Véhicules pour la Délivrance ciblée (nVD) sont de taille plus réduite pour pouvoir passer au travers de la barrière endothéliale, leur durée de vie est augmentée par la présence d'une coque en polymère et leur cœur est liquide plutôt que gazeux. Pour étudier la propagation acoustique dans ces suspensions, un modèle diphasique est utilisé, qui tient compte i) du mouvement radial de la particule soumise à des oscillations de pression, ii) du mouvement de translation induit par l'interaction visco-inertielle avec le fluide ambiant, iii) du caractère polydispersé de la solution en terme de rayon et d'épaisseur de coque. Dans ce travail, l'accent est mis sur la prise en compte de la compressibilité de la coque dans la modélisation du mouvement radial de la particule, qui conduit à une généralisation des équations de Rayleigh-Plesset habituellement utilisées pour ce type de problème. L'effet de la compressibilité est quantifié en régime d'excitation harmonique linéaire, permettant ainsi d'identifier le rôle de la coque dans la dispersion et l'atténuation des ondes ultrasonores. Des résultats de simulations sont obtenus sur une gamme de fréquences 1-100 MHz (englobant celles typiquement utilisées en imagerie médicale) pour des suspensions de nVD, ainsi que pour des ACU gazeux plus classiques. (Ce travail est réalisé dans le cadre du projet NABUCCO - Plan Cancer 2009-2013).

## 1 Introduction

La caractérisation des solutions colloïdales nécessite la description de la propagation des ondes acoustiques dans les suspensions diluées de particules [1]. La spectroscopie acoustique, par exemple, consiste à mesurer les variations fréquentielles de la célérité et de l'atténuation des ondes dans la suspension. Comparées à un modèle, ces mesures permettent de remonter aux propriétés physiques du mélange. En terme de modélisation, la diffusion d'une onde plane incidente par une sphère en régime linéaire est obtenue par la théorie ECAH (Epstein, Carhart, Allegra et Hawley) [2, 3]. Lorsque la suspension est suffisamment diluée, la diffusion multiple de l'onde acoustique peut être décrite par l'ISA (Independent Scattering Approximation) [4]. Une seconde approche est basée des modèles diphasiques [5] linéarisés qui permettent d'établir la relation de dispersion de la suspension. Notons que l'ensemble de ces travaux concernent la réponse linéaire des particules et peuvent servir de modèles pour la caractérisation des suspensions. Le comportement acoustique des suspensions présente également un intérêt par exemple pour l'étude des agents de contraste développés pour des applications médicales. Les effets de dilatation étant dominants pour ce type de particule, plusieurs modèles basés sur des généralisations de l'équation de Rayleigh-Plesset ont été développés [6]. D'un point de vue applicatif, le rôle thérapeutique des agents de contraste gazeux est néanmoins limité par leur taille micrométrique qui empêche l'extravasation et leur courte durée de vie qui réduit considérablement la possibilité de cibler des tissus spécifiques [7]. De nouvelles particules actuellement à l'étude [8] possèdent un diamètre d'une centaine de nanomètres, un cœur liquide et une coque épaisse en polymère. De nouveaux modèles sont donc nécessaires pour décrire le comportement acoustique de ces objets.

Dans ce travail, nous présentons un modèle diphasique qui tient compte des modes de dilatation et de translation de l'agent ultrasonore, modes de vibration d'amplitudes comparables pour ce type de particule [9]. Les effets visco-inertiels dus au mouvement de translation sont donnés par la formule de Faxén [10]. Le mouvement radial est donné par la généralisation du modèle de Church [11], complété ici de manière à prendre en compte la compressibilité de

la coque en polymère [12]. Sous l'hypothèse d'oscillations harmoniques de faible amplitude, la relation de dispersion est établie pour le cas général d'une suspension polydispense. Il convient cependant de préciser que la polydispersité des particules n'a que peu d'influence sur la dispersion et l'atténuation des ondes [12]. L'accent sera donc mis ici sur l'effet de la compressibilité de la coque et les résultats de simulation seront donnés pour des solutions monodisperses.

## 2 Dynamique de la particule

La particule (Fig. 1) est constituée d'une coque de rayons interne  $R_1$  et externe  $R_2$  entourant un cœur de masse volumique  $\rho^c$  et caractérisé par une célérité  $c^c$  des ondes de compression. La coque est immergée dans un liquide Newtonien compressible de masse volumique  $\rho$ , célérité  $c$ , viscosité de cisaillement  $\mu$  et viscosité de volume  $\zeta$ .

### 2.1 Liquide extérieur

Lorsque le rayon de la particule est petit devant la longueur d'onde incidente – une hypothèse largement vérifiée pour des micro- et nanoparticules dans la gamme de fréquences 1-10 MHz caractéristique de l'échographie ultrasonore – le liquide extérieur peut être considéré comme incompressible dans une couche de fluide au voisinage de la particule. Une situation identique est rencontrée lors de l'établissement de l'équation de Rayleigh-Plesset pour des bulles de gaz dans un liquide. Ici, nous utilisons l'équation proposée par Prosperetti [13] pour tenir compte du caractère faiblement compressible du fluide :

$$R_2 \ddot{R}_2 + \frac{3}{2} \dot{R}_2^2 - \frac{1}{c} (R_2^2 \ddot{R}_2 + 6R_2 \dot{R}_2 \ddot{R}_2 + 2\dot{R}_2^3) = \frac{p - p_\infty}{\rho}, \quad (1)$$

où  $p$  est la pression dans le liquide à l'interface  $r = R_2$  et  $p_\infty$  est la pression à l'infini (typiquement, à une distance suffisamment grande devant la couche de fluide mentionnée précédemment). À cette distance, le caractère faiblement compressible du fluide étant posé, la pression  $p_\infty$  est la somme de la pression ambiante  $p_0$  et de la pression acoustique.

## 2.2 Champ de vitesse dans la particule

Le mouvement de la particule étant supposé purement radial, la vitesse est donnée par  $\mathbf{v}^{c,s} = v^{c,s}(r,t)\mathbf{e}_r$ , où  $r$  est la coordonnée radiale et  $c$  et  $s$  correspondent respectivement au cœur et à la coque. Les masses volumiques  $\rho^{c,s}$  des milieux sont spatialement uniformes en régime de grande longueur d'onde et l'absence d'échanges de masse entre les différents milieux conduit à écrire les équations de conservation de la masse sous la forme :

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 v^{c,s})}{\partial r} = 3\dot{A}^{c,s}, \quad (2)$$

où  $\dot{A}^{c,s}$  sont des fonctions du temps uniquement et sont définies par :

$$\dot{A}^s = \frac{R_2^2 \dot{R}_2 - R_1^2 \dot{R}_1}{R_2^3 - R_1^3}, \quad (3)$$

$$\dot{A}^c = \frac{\dot{R}_1}{R_1}. \quad (4)$$

L'intégration de l'Eq. (2) conduit directement à l'expression des champs de vitesse dans la coque et dans le cœur :

$$v^{c,s} = r\dot{A}^{c,s} + \frac{\dot{B}^{c,s}}{r^2}, \quad (5)$$

où les fonctions  $\dot{B}^{c,s}$  sont déterminées par les conditions aux limites  $v^s(R_2) = \dot{R}_2$  et  $\partial_r v^c(r=0) = 0$  :

$$\dot{B}^s = \frac{R_1^2 R_2^2 (R_2 \dot{R}_1 - R_1 \dot{R}_2)}{R_2^3 - R_1^3}, \quad (6)$$

$$\dot{B}^c = 0. \quad (7)$$

## 2.3 Expressions des contraintes

En raison du mouvement radial et de l'isotropie des milieux, le champ des contraintes normales est donné ici pour des lois de comportement viscoélastiques linéaires (Kelvin-Voigt) sous la forme :

$$\sigma_{rr}^{s,c}(r,t) = \epsilon_{rr}^{s,c}(r,t) + \tau_{rr}^{s,c}(r,t), \quad (8)$$

où les parties élastique ( $\epsilon_{rr}^{s,c}$ ) et visqueuse ( $\tau_{rr}^{s,c}$ ) du tenseur des contraintes sont respectivement définies en fonction du déplacement radial  $u^{s,c}(r,t)$  et de la vitesse dans la particule :

$$\epsilon_{rr}^{s,c}(r,t) = K^{s,c} \left( \frac{\partial u^{s,c}}{\partial r} + \frac{2u^{s,c}}{r} \right) + \frac{4}{3} G^{s,c} \left( \frac{\partial u^{s,c}}{\partial r} - \frac{u^{s,c}}{r} \right), \quad (9a)$$

$$\tau_{rr}^{s,c}(r,t) = \zeta^{s,c} \left( \frac{\partial v^{s,c}}{\partial r} + \frac{2v^{s,c}}{r} \right) + \frac{4}{3} \mu^{s,c} \left( \frac{\partial v^{s,c}}{\partial r} - \frac{v^{s,c}}{r} \right). \quad (9b)$$

Les Eqs. (9) font apparaître les modules d'élasticité  $K^{s,c}$  (compression) et  $G^{s,c}$  (cisaillement) et les viscosités  $\zeta^{s,c}$  (volume) et  $\mu^{s,c}$  (cisaillement) des deux milieux. Le report de l'expression Eq. (5) du champ de vitesse dans l'Eq. (9b) conduit directement à l'expression des contraintes visqueuses  $\tau_{rr}^{s,c}$ . En revanche, l'Eq. (5) n'est pas intégrable et ne peut conduire à une expression triviale du champ de déplacement dans toute la particule. Néanmoins, il a été montré que cette difficulté peut être contournée en recherchant les expressions des contraintes uniquement aux interfaces  $R_1$  et  $R_2$  [12]. En adoptant cette démarche, les

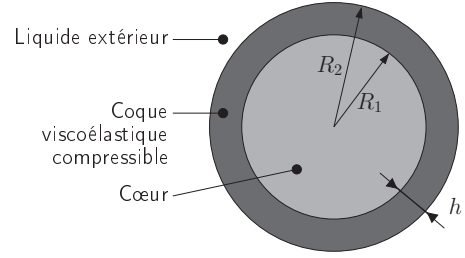


FIGURE 1 – Représentation schématique d'une particule.

contraintes normales aux interfaces sont alors données par les expressions suivantes :

$$\sigma_{rr}^s(R_1) = -p_0 + K^s \ln \left( \frac{R_2^3 - R_1^3}{R_{20}^3 - R_{10}^3} \right) + 3\zeta^s \dot{A}^s + \frac{4}{3} G^s \ln \left( \frac{R_{10}^3}{R_1^3} \frac{R_2^3 - R_1^3}{R_{20}^3 - R_{10}^3} \right) + 4\mu^s \frac{\dot{B}^s}{R_1^3}, \quad (10a)$$

$$\sigma_{rr}^s(R_2) = -p_0 + K^s \ln \left( \frac{R_2^3 - R_1^3}{R_{20}^3 - R_{10}^3} \right) + 3\zeta^s \dot{A}^s + \frac{4}{3} G^s \ln \left( \frac{R_{20}^3}{R_2^3} \frac{R_2^3 - R_1^3}{R_{20}^3 - R_{10}^3} \right) + 4\mu^s \frac{\dot{B}^s}{R_2^3}, \quad (10b)$$

$$\sigma_{rr}^c(R_1) = -p_0 + K^c \ln \left( \frac{R_1^3}{R_{10}^3} \right) + 3\zeta^c \dot{A}^c, \quad (10c)$$

où  $p_0$  est la pression ambiante (statique) et  $R_{10}$  et  $R_{20}$  sont les rayons interne et externe correspondant à l'équilibre non-contraint.

## 2.4 Équations de Rayleigh-Plesset généralisées

La pression  $p$  dans le liquide extérieur est reliée aux contraintes dans la particule par les équations de continuité classiques :

$$-p + 4\mu \frac{\dot{R}_2}{R_2} = \sigma_{rr}^s(R_2), \quad (11a)$$

$$\sigma_{rr}^s(R_1) = \sigma_{rr}^c(R_1). \quad (11b)$$

Les Eqs. (11) combinées à l'Eq. (1), compte tenu des expressions des contraintes Eqs. (10), conduisent finalement à un système de deux équations différentielles couplées régissant le mouvement radial de la particule compressible :

$$\rho \left[ R_2 \ddot{R}_2 + \frac{3}{2} \dot{R}_2^2 - \frac{1}{c} (R_2^2 \ddot{R}_2 + 6R_2 \dot{R}_2 \ddot{R}_2 + 2\dot{R}_2^3) \right] = p_0 - p_\infty - 4\mu \frac{\dot{R}_2}{R_2} - M^s \ln \left( \frac{R_2^3 - R_1^3}{R_{20}^3 - R_{10}^3} \right) + 4G^s \ln \left( \frac{R_2}{R_{20}} \right) - 3\zeta^s \frac{R_2^2 \dot{R}_2 - R_1^2 \dot{R}_1}{R_2^3 - R_1^3} - 4\mu^s \frac{R_1^3}{R_2^3 - R_1^3} \left( \frac{\dot{R}_1}{R_1} - \frac{\dot{R}_2}{R_2} \right), \quad (12a)$$

$$3K^c \ln \left( \frac{R_1}{R_{10}} \right) + 3\zeta^c \frac{\dot{R}_1}{R_1} - M^s \ln \left( \frac{R_2^3 - R_1^3}{R_{20}^3 - R_{10}^3} \right) + 4G^s \ln \left( \frac{R_1}{R_{10}} \right) - 3\zeta^s \frac{R_2^2 \dot{R}_2 - R_1^2 \dot{R}_1}{R_2^3 - R_1^3} - 4\mu^s \frac{R_2^3}{R_2^3 - R_1^3} \left( \frac{\dot{R}_1}{R_1} - \frac{\dot{R}_2}{R_2} \right) = 0, \quad (12b)$$

dans lesquelles est introduit le module de l'onde longitudinale dans la coque  $M^s = K^s + 4/3G^s$ .

Le système d'Eqs. (12) est une généralisation de l'équation de Rayleigh-Plesset qui tient compte du caractère compressible de la coque [12]. Sous l'hypothèse d'une coque incompressible, le modèle de Church décrit dans la Ref. [11] est retrouvé, à ceci près que le modèle actuel n'intègre pas les effets de tension de surface et l'inertie de la coque. L'absence des effets d'inertie provient de la linéarisation de l'équation de conservation de la masse Eq. (2). En ce qui concerne les tensions de surface, notons que les valeurs réelles ne sont pas connues pour les nanoparticules à coque polymère [8]. Pour des valeurs classiques de l'ordre de 0.1 N.m<sup>-1</sup>, il a été montré que l'effet est au minimum d'un ordre de grandeur inférieur à l'effet de l'élasticité de la coque [9] et peut donc largement être négligé.

### 3 Influence de la compressibilité de la coque

#### 3.1 Linéarisation

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, l'étude de la dynamique de la particule en régime linéaire est utile pour la comparaison d'un modèle avec des mesures par spectroscopie acoustique. Pour des oscillations de faible amplitude, la linéarisation des Eqs. (12) conduit aux équations suivantes :

$$\begin{aligned} p_a &= -\rho_0 R_{20}^2 \left( \ddot{r}_{2a} - \frac{R_{20}}{c} \ddot{r}_{2a} \right) \\ &\quad - (3K^c + 4G^s) r_{1a} - 3\zeta^c \dot{r}_{1a} \\ &\quad + \left( 4G^s + \frac{2\sigma_2}{R_{20}} \right) r_{2a} - 4\mu \dot{r}_{2a} - 4\mu^s (\dot{r}_{1a} - \dot{r}_{2a}), \quad (13a) \\ 0 &= (3K^c + 4G^s) r_{1a} + 3\zeta^c \dot{r}_{1a} \\ &\quad - 3M^s \frac{V_{20} r_{2a} - V_{10} r_{1a}}{V_{S0}} - 3\zeta^s \frac{V_{20} \dot{r}_{2a} - V_{10} \dot{r}_{1a}}{V_{S0}} \\ &\quad + 4\mu^s \frac{V_{20}}{V_{S0}} (\dot{r}_{1a} - \dot{r}_{2a}), \quad (13b) \end{aligned}$$

où  $p_a(t)$  est la perturbation acoustique de la pression due à l'onde incidente, et où  $r_{1a}(t) = R_{1a}(t)/R_{10}$  et  $r_{2a}(t) = R_{2a}(t)/R_{20}$  sont les mouvements respectifs des deux interfaces, adimensionnés ici par les rayons à l'équilibre statique. Dans les Eqs. (13), nous avons également introduit les volumes à l'équilibre pour le cœur,  $V_{10} = 4\pi R_{10}^3/3$ , pour la particule,  $V_{20} = 4\pi R_{20}^3/3$ , et pour la coque,  $V_{S0} = V_{20} - V_{10}$ .

En régime d'oscillation harmonique, les composantes acoustiques  $p_a$ ,  $r_{1a}$  et  $r_{2a}$  sont écrites sous la forme  $q_a = \hat{q}_a \exp[-i\omega t]$  et les Eqs. (13) deviennent donc :

$$\hat{p}_a = \left[ \rho_0 R_{20}^2 \omega^2 \left( 1 + i\omega \frac{R_{20}}{c} \right) + 4\tilde{G}^s + 4i\omega\mu \right] \hat{r}_{2a} - \left( 3\tilde{K}^c + 4\tilde{G}^s \right) \hat{r}_{1a}, \quad (14a)$$

$$0 = \left( 3\tilde{K}^c + 4\tilde{G}^s \right) \hat{r}_{1a} - 3\tilde{M}^s \frac{V_{20} \hat{r}_{2a} - V_{10} \hat{r}_{1a}}{V_{S0}}, \quad (14b)$$

où les modules dynamiques complexes

$$\tilde{K}^s = K^s - i\omega\zeta^s, \quad (15a)$$

$$\tilde{G}^s = G^s - i\omega\mu^s, \quad (15b)$$

$$\tilde{K}^c = K^c - i\omega\zeta^c, \quad (15c)$$

tiennent compte du comportement viscoélastique de la coque et du cœur, avec  $\tilde{M}^s = \tilde{K}^s + 4\tilde{G}^s/3$ .

L'Eq. (14b) donne la relation entre les rayons interne et externe ; elle peut être réécrite sous la forme suivante :

$$\frac{\hat{r}_{2a}}{\hat{r}_{1a}} \frac{V_{20}}{V_{10}} = 1 + \frac{V_{S0}}{V_{10}} \frac{\tilde{K}^c + \frac{4}{3}\tilde{G}^s}{\tilde{M}^s} \equiv 1 + \chi. \quad (16)$$

Dans le cas particulier d'une coque incompressible [11], cette équation se réduit à la condition d'incompressibilité  $\hat{r}_{2a}/\hat{r}_{1a} = V_{10}/V_{20}$ , soit donc  $\chi = 0$ . Le domaine de validité de l'hypothèse d'incompressibilité est donc restreint à une coque suffisamment fine ( $V_{S0} \ll V_{10}$ ), ou constituée d'un matériau mou ( $\tilde{G}^s \ll \tilde{K}^s$ ) et bien moins compressible que le cœur ( $\tilde{K}^c \ll \tilde{K}^s$ ).

#### 3.2 Quantification des effets de compressibilité

L'effet de la compressibilité de la coque est entièrement inclus dans la fonction  $\chi(\omega)$  définie par l'Eq. (16). Notons que la quantité

$$\frac{V_{10}}{V_{S0}} \chi = \frac{\tilde{K}^c + \frac{4}{3}\tilde{G}^s}{\tilde{M}^s}, \quad (17)$$

présente la même dépendance fréquentielle qu'un modèle de relaxation de Zener :

$$\frac{V_{10}}{V_{S0}} \chi = \beta_0 - i\omega\tau_{ch} \frac{\beta_\infty}{1 - i\omega\tau_{ch}}, \quad (18)$$

défini par un temps caractéristique

$$\tau_{ch} = \frac{1}{2\pi f_{ch}} = \frac{\zeta^s + \frac{4}{3}\mu^s}{K^s + \frac{4}{3}G^s}, \quad (19)$$

un rapport des modules d'élasticité à basses fréquences

$$\beta_0 = \frac{K^c + \frac{4}{3}G^s}{K^s + \frac{4}{3}G^s}, \quad (20)$$

et un rapport des viscosités à hautes fréquences

$$\beta_0 + \beta_\infty = \frac{1 + \frac{3}{4} \frac{\zeta^c}{\mu^s}}{1 + \frac{3}{4} \frac{\zeta^s}{\mu^s}}. \quad (21)$$

Pour illustrer ces propos, nous considérons une particule semblable aux agents nanométriques développés pour l'imagerie médicale, et nous simplifions notre analyse en fixant  $V_{S0} = V_{10}$ . Le cœur est constitué de per-fluoropentane (PFP) de masse volumique  $\rho^c = 1630 \text{ kg.m}^{-3}$ , célérité  $c^c = 427 \text{ m.s}^{-1}$  ( $K^c \approx 0.3 \text{ GPa}$ ) et viscosité  $\zeta^c = 0.64 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$ . Les valeurs choisies pour les paramètres de la coque sont proches de celles typiquement rencontrées pour des copolymères utilisés en imagerie médical (acide polylactique-*co*-glycolique, PLGA, par exemple) :  $G^s = 1.6 \text{ GPa}$ ,  $K^s = 5.2 \text{ GPa}$  et  $\mu^s = 8 \text{ Pa.s}$ . Précisons que les valeurs des modules élastiques sont en accord avec des mesures de célérité des ondes longitudinales,  $V_L \approx 2400 \text{ m.s}^{-1}$ , issues de la littérature [14] (avec  $\rho^s = 1350 \text{ kg.m}^{-3}$ ).

La Fig. 2 présente l'évolution de  $\chi$  en fonction de la fréquence, pour trois valeurs de la viscosité de volume  $\zeta^s$  de la coque, autour de la valeur critique  $\zeta_{crit}^s \approx 22 \text{ Pa.s}$  pour laquelle l'effet de la compressibilité devient

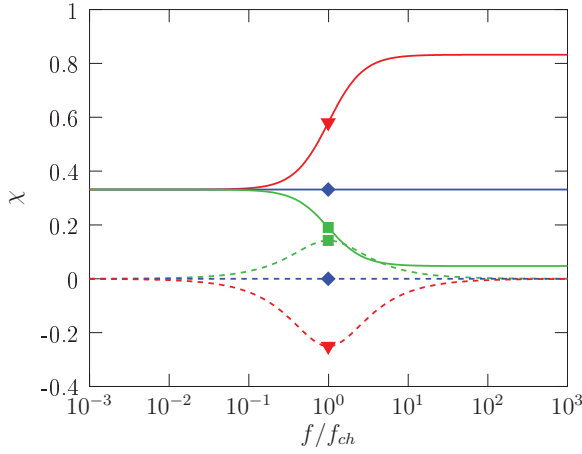


FIGURE 2 – Parties réelle (—) et imaginaire (---) de la fonction  $\chi(\omega)$  pour trois valeurs de la viscosité de volume  $\zeta^s$  :  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=0.5$  (▼),  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=1$  (◆) et  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=2$  (■), où  $\zeta_{crit}^s$  est la valeur critique définie par l'Eq. (22). La fréquence est normalisée ici par la fréquence caractéristique de la coque compressible.

indépendant de la fréquence, c'est à dire lorsque les constantes viscoélastiques vérifient la relation suivante :

$$\zeta_{crit}^s = \frac{\zeta^c \left[ K^s + \frac{4}{3} G^s \right] + \frac{4}{3} \mu^s \left[ K^s - K^c \right]}{K^c + \frac{4}{3} G^s}. \quad (22)$$

La compressibilité de la coque introduit un comportement dispersif qui n'est pas dû à une relaxation propre à la rhéologie du milieu. Comme nous l'avons discuté précédemment, la fonction  $\chi$  apparaît comme le produit du rapport  $V_{S0}/V_{10}$  avec une quantité complexe qui dépend de la fréquence de la même manière qu'un modèle de relaxation (Zener). Cela signifie que la fonction  $\chi$  est purement réelle pour les cas asymptotiques à hautes et basses fréquences – relativement à la fréquence caractéristique  $f_{ch} = 1/(2\pi\tau_{ch})$  – et converge vers des valeurs finies qui dépendent de l'épaisseur de la coque et de ses paramètres viscoélastiques. Puisque nous avons limité notre étude à une rhéologie de Kelvin-Voigt, le comportement de  $\chi$  à basses fréquences est contrôlé par l'élasticité de la particule, tandis que son comportement à hautes fréquences est contrôlé par la viscosité. La Fig. 2 présente notamment des résultats pour différentes valeurs de viscosité  $\zeta^s$  qui affectent la partie réelle de  $\chi$  seulement en haute fréquence. À proximité de la fréquence caractéristique, l'élasticité et la viscosité apportent leur contribution et la partie imaginaire atteint un extremum. Les résultats repérés par un losange (◆) sont ceux obtenus pour le cas particulier  $\zeta^s = \zeta_{crit}^s$  pour lequel les valeurs asymptotiques à hautes et basses fréquences sont identiques. Lorsque  $\zeta^s > \zeta_{crit}^s$ , la coque est davantage incompressible au-dessus de la fréquence caractéristique. Ce comportement est naturellement inversé lorsque  $\zeta^s < \zeta_{crit}^s$ .

## 4 Dispersion et atténuation des ondes ultrasonores

### 4.1 Relation de dispersion

Les équations obtenues dans la section précédente décrivent les oscillations radiales d'une goutte encapsulée

par une coque compressible. Lorsqu'elles sont introduites dans le modèle présenté dans la Ref. [12], ces équations décrivent la propagation d'une onde plane harmonique dans une solution polydispense de particules. En régime linéaire, la relation de dispersion est alors donnée par :

$$\left( \frac{k}{k^*} \right)^2 = \left( \frac{1 - \Phi_0}{1 - i\omega\tau_V \frac{1-D}{1+T}} \right) (1 - D) \left( \frac{1 + rT}{1 + T} \right), \quad (23)$$

où  $k^* = \omega/c$  représente le nombre d'onde sans pertes dans le fluide en l'absence de particules et  $\Phi_0$  est la concentration de particules dans la suspension. Dans l'Eq. (23), le temps caractéristique  $\tau_V$  défini par :

$$\tau_V = \frac{1}{\rho_0 c^2} \left( \zeta + \frac{4}{3} \mu \right), \quad (24)$$

caractérise l'absorption dans le fluide extérieur, le coefficient  $T$  défini par :

$$T(\omega) = \frac{1}{1 - \Phi_0} \iint n_0(\mathbf{a}) V_{20}(\mathbf{a}) W(\mathbf{a}, \omega) d\mathbf{a}, \quad (25)$$

décrit les effets de translation de la particule, et le coefficient  $D$  défini par :

$$D(\omega) = \frac{\rho_0 c^2}{1 - \Phi_0} \iint \frac{n_0(\mathbf{a}) S_{20}(\mathbf{a})}{C(\mathbf{a}, \omega)} d\mathbf{a}, \quad (26)$$

décrit les effets de dilatation. Il convient de noter que les termes intégraux qui interviennent dans ces différentes expressions traduisent la polydispersité des particules dans la suspension, caractérisée par le nombre (par unité de volume)  $n_0(\mathbf{a})$  de particules dont les rayons interne et externe se situent entre  $\mathbf{a} = (R_{10}, R_{20})$  et  $\mathbf{a} + d\mathbf{a} = (R_{10} + dR_{10}, R_{20} + dR_{20})$ . Rappelons également que pour une suspension monodisperse contenant des particules caractérisées par un seul couple  $\mathbf{a}_0 = (< R_{10} >, < R_{20} >)$ , on a  $n_0(\mathbf{a}) = n_0 \delta(\mathbf{a} - \mathbf{a}_0)$  avec  $\delta$  est la distribution de Dirac, et on retrouve alors les résultats obtenus par Coulouvrat *et coll.* [9].

Le terme de dilatation  $D$  fait intervenir le coefficient  $C$  qui tient compte de la compressibilité de la particule. Ce coefficient est donné par la relation linéaire entre la pression acoustique et le rayon externe de la particule,  $\hat{p}_a = C(\omega) \hat{R}_{2a}$  ; il est obtenu à partir des Eqs. (14) sous la forme :

$$C(\omega) = \omega^2 \rho_0 R_{20} \left( 1 + i\omega \frac{R_{20}}{c} \right) - 3 \frac{\tilde{K}^c (1 + \eta)^3}{R_{20} (1 + \chi)} - 4 \frac{\tilde{G}^s}{R_{20}} \left( \frac{(1 + \eta)^3}{1 + \chi} - 1 \right) + 4i \frac{\omega}{R_{20}} \mu, \quad (27)$$

où  $\eta = h_0/R_{10}$  est le rapport entre l'épaisseur de la coque  $h_0 = R_{20} - R_{10}$  et le rayon interne.

Le terme de translation  $T$  fait quant-à-lui intervenir le coefficient  $W$  qui tient compte des forces visco-inertielles s'exerçant sur la particule en mouvement dans le fluide ; il peut être écrit en régime linéaire à partir du modèle de Faxén [10], dans le cas d'un mouvement oscillant de faible amplitude.

## 4.2 Résultats

### 4.2.1 Particules nanométriques à cœur liquide

Le modèle est utilisé pour caractériser des agents ultrasonores potentiellement utilisés pour la délivrance

ciblée de médicament. Les simulations sont réalisées ici pour une suspension aqueuse diluée à 1%. Les particules sont des gouttes de PFP liquide encapsulées par une coque en polymère. La polydispersion des particules n'est pas prise en compte dans les simulations et l'analyse se focalise uniquement sur la quantification des effets de la compressibilité. Une particule est caractérisée par son rayon externe  $R_{20}=45$  nm et un rapport d'épaisseur de coque sur rayon externe de  $h_0/R_{20}=0.17$ . Les paramètres viscoélastiques de la coque sont identiques à ceux considérés dans le paragraphe 3.2. La Fig. 3 présente la vitesse de phase  $c_\phi = \omega/\Re(k)$  et le coefficient d'atténuation  $\alpha = \Im(k)$  – où  $\Re(k)$  et  $\Im(k)$  représentent respectivement les parties réelle et imaginaire du nombre d'onde – sur la gamme de fréquence [1-100] MHz. Les résultats correspondent à différentes valeurs de la viscosité de volume  $\zeta^s$  (normalisée par sa valeur critique  $\zeta_{crit}^s$  définie par l'Eq. (22)). Ils sont comparés aux résultats obtenus pour une coque incompressible (courbes en noir), correspondant à  $\chi = 0$  dans l'Eq. (27). Indépendamment de la fréquence, la prise en compte de la compressibilité de la coque se traduit par une vitesse du son inférieure à celle du cas incompressible, du fait de la diminution de la rigidité de la particule. Les propriétés élastiques restent identiques pour les quatre cas présentés sur la Fig. 3, et les résultats convergent donc vers la même valeur limite à très basses fréquences. Lorsque la viscosité de volume est fixée à 10 fois la valeur critique, les courbes de dispersion pour les cas compressible (●) et incompressible (—) présentent une différence importante mais convergent pour les plus hautes fréquences : dans ce cas, nous sommes typiquement dans les mêmes conditions que celles décrites par la courbe (■) présentée sur la Fig. 2. De plus, la diminution de la viscosité de volume conduit à une augmentation de la fréquence caractéristique. Pour une fréquence caractéristique suffisamment élevée ( $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=0.1$ , ◆), la courbe de dispersion peut être vue comme un décalage global du cas incompressible (sur l'ensemble de la gamme de fréquence) et l'effet dispersif dû à la compressibilité de la coque devient négligeable. En revanche, pour  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s < 1$ , le comportement de l'absorption est davantage modifié puisqu'une dépendance fréquentielle quasi linéaire est obtenue.

#### 4.2.2 Particules micrométriques à cœur gazeux

Nous considérons à présent une solution diluée de bulles d'air de rayon externe  $R_{20}=10$   $\mu\text{m}$  encapsulées par une coque fine d'épaisseur  $h_0 = R_{20} - R_{20}=15$  nm, comparables aux agents de contraste ultrasonores utilisés pour l'imagerie médicale. Les paramètres de la coque restent identiques à ceux utilisés dans le paragraphe précédent. La Fig. 4 présente la vitesse de phase et le coefficient d'atténuation pour  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=0.1$  (◆) et  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=10$  (●). Les courbes en noir correspondent au cas d'une coque incompressible. Contrairement aux particules nanométriques liquides, les particules gazeuses de plus grande taille deviennent résonantes. La compressibilité de la coque provoque une légère diminution de la fréquence de résonance des particules. Elle n'a aucune influence à hautes fréquences et on retrouve alors naturellement les résultats du modèle de Church pour des coques incompressibles [11]. Lorsque la fréquence caractéristique  $f_{ch}$  est suffisamment élevée,

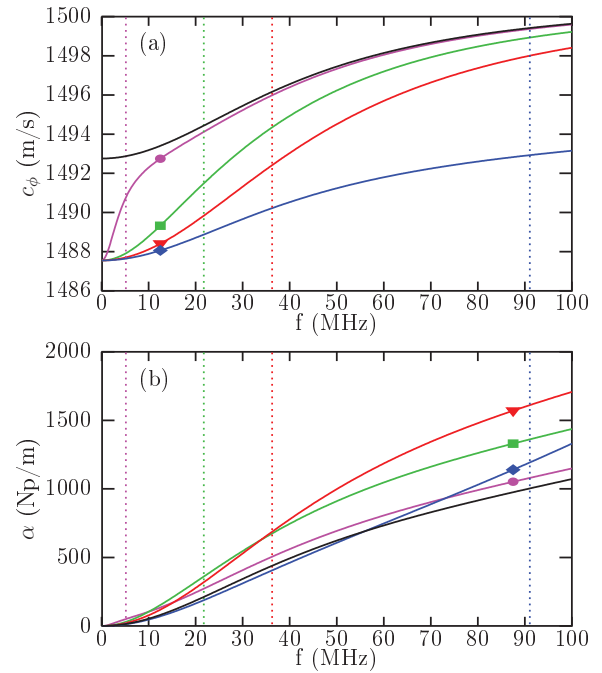


FIGURE 3 – Dispersion (a) atténuation (b) des ondes ultrasonores dans une suspension de nanoparticules liquides, pour quatre valeurs de la viscosité de volume  $\zeta^s$  de la coque :  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=0.1$  (◆),  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=1$  (▼),  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=2$  (■) et  $\zeta^s/\zeta_{crit}^s=10$  (●), avec  $\zeta_{crit}^s=22$  Pa.s. Les courbes noires sont obtenues pour le cas d'une coque incompressible. Les pointillés verticaux marquent la valeur de la fréquence caractéristique  $f_{ch}$  de la coque pour chaque cas (le même code de couleur est utilisé).

on observe principalement un effet sur la vitesse de phase. En effet, pour des fréquences inférieures à la fréquence caractéristique, le rôle de la compressibilité est contrôlé par les propriétés élastiques de la coque qui interviennent essentiellement dans la vitesse de propagation des ondes. Lorsque la fréquence caractéristique devient proche de la fréquence de résonance de la particule, l'élasticité et la viscosité apportent leur contribution sur les courbes de dispersion et d'atténuation.

## 5 Conclusion

Les nanogouttes encapsulées à vocation thérapeutique diffèrent des agents de contraste ultrasonores par deux caractéristiques majeures. D'une part, en raison de leur taille et du procédé de fabrication, elles sont généralement constituées d'une coque relativement épaisse, dont le volume est du même ordre de grandeur que celui de la goutte interne. D'autre part, leur cœur liquide et non gazeux rend la particule beaucoup moins compressible et le contraste de compressibilité entre la coque et le milieu interne est considérablement réduit. Le modèle que nous présentons dans cette étude tient compte de la compressibilité de la coque dans le mouvement de dilatation de la particule, ainsi que de la polydispersité des particules dans la suspension. La coque et le cœur sont modélisés comme des matériaux viscoélastiques. L'association de lois de comportement avec des conditions aux limites appropriées conduit ainsi à un système de deux équations qui généralisent l'équation de Rayleigh-Plesset pour une sphère encapsulée, viscoélastique

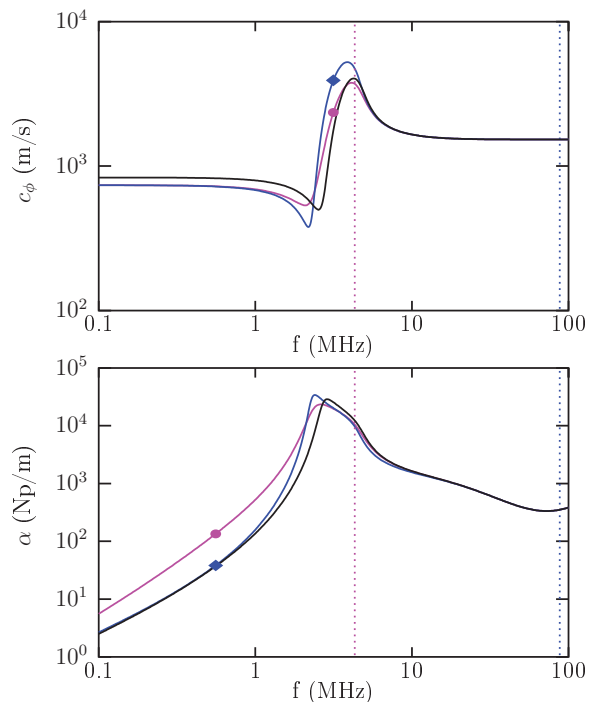


FIGURE 4 – Dispersion (a) atténuation (b) des ondes ultrasonores dans une suspension de microparticules gazeuses, pour deux valeurs de la viscosité de volume  $\zeta^s$  de la coque :  $\zeta^s / \zeta_{crit}^s = 0.1$  (◆) et  $\zeta^s / \zeta_{crit}^s = 10$  (●), avec  $\zeta_{crit}^s = 22$  Pa.s. Les courbes noires sont obtenues pour le cas d’une coque incompressible. Les pointillés verticaux marquent la valeur de la fréquence caractéristique  $f_{ch}$  de la coque pour chaque cas (le même code de couleur est utilisé).

et compressible, immergée dans un liquide Newtonien et faiblement compressible. Sous l’hypothèse d’oscillations harmoniques de faible amplitude, la compressibilité de la coque induit une dispersion et une atténuation supplémentaires via un comportement qui s’apparente à une “relaxation”, alors même qu’un modèle rhéologique standard de Kelvin-Voigt est utilisé pour modéliser le matériau constituant la coque. Ce comportement est lié à l’existence d’une fréquence caractéristique  $f_{ch}$  définie comme le rapport entre les viscosités et les modules d’élasticité. Sur la bases de ces observations, l’analyse de l’influence de la compressibilité sur les courbes de dispersion et d’absorption est relativement directe. Globalement, pour des nanoparticules liquides et sur l’ensemble de la gamme de fréquence, elle est responsable d’une diminution de la vitesse de phase et d’une augmentation du coefficient d’atténuation. La compressibilité peut également introduire une forte dispersion des ondes ultrasonores lorsque la fréquence caractéristique se situe dans la gamme de fréquence considérée. Enfin, cet effet n’est pas forcément négligeable pour des bulles micrométriques à cœur gazeux à coque fine, notamment lorsque la fréquence caractéristique est proche de la fréquence de résonance de la particule.

## Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre du projet NABUCCO supporté par le Plan Cancer 2009-2013 ([www.plan-cancer.gouv.fr](http://www.plan-cancer.gouv.fr)). Les auteurs remercient particulièrement Nicolas Taulier et Wladimir Urbach du Laboratoire

d’Imagerie Biomédicale (UMR 7371), pour les nombreuses discussions qui ont nourri ce travail.

## Références

- [1] R. Challis, M. Povey, M. Mather and K. Holmes, Ultrasound techniques for characterizing colloidal dispersions, *Rep. Prog. Phys.* **68**, 1541-1637 (2005).
- [2] P.S. Epstein and R.R. Carhart, The absorption of sound in suspensions and emulsions. I. Waterfog in Air, *J. Acoust. Soc. Am.* **25**, 553-565 (1953).
- [3] J.R. Allegra and S.A. Hawley, Ultrasound techniques for characterizing colloidal dispersions, *J. Acoust. Soc. Am.* **51**, 1545-1564 (1972).
- [4] L.L. Foldy, The multiple scattering of waves. I. General theory of isotropic scattering by randomly distributed scatterers, *Phys. Rev.* **67**, 107-119 (1945).
- [5] J.M. Evans and K. Attenborough, Coupled phase theory for sound propagation in emulsions, *J. Acoust. Soc. Am.* **102**, 278-282 (1997).
- [6] A. Doinikov and A. Bouakaz, Review of shell models for contrast agent microbubbles, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **58**, 981-993 (2011).
- [7] N. Deshpande, A. Needles and J.K. Willmann, Molecular ultrasound imaging : current status and future directions, *Clinical Radiology* **65**, 567-581 (2010).
- [8] E. Pisani, N. Tsapis, J. Paris, V. Nicolas, L. Cattel and E. Fattal, Polymeric nano/microcapsules of liquid perfluorocarbons for ultrasonic imaging : physical characterization, *Langmuir* **22**, 4397-4402 (2006).
- [9] F. Coulouvrat, J.-L. Thomas, K. Astafyeva, N. Taulier, J.-M. Conoir and W. Urbach, A model for ultrasound absorption and dispersion in dilute suspensions of nanometric contrast agents, *J. Acoust. Soc. Am.* **132**, 3748-3759 (2012).
- [10] R. Gagnol, The Faxén formulas for a rigid particle in an unsteady non-uniform Stokes-flow, *J. Mécanique Théorique Appliquée* **2**, 143-160 (1983).
- [11] C.C. Church, The effects of an elastic solid surface layer on the radial pulsations of gas bubbles, *J. Acoust. Soc. Am.* **97**, 1510-1521 (1995).
- [12] M. Guédra, T. Valier-Brasier, J.-M. Conoir, F. Coulouvrat, K. Astafyeva and J.-L. Thomas, Influence of shell compressibility on the ultrasonic properties of polydispersed suspensions of nanometric encapsulated droplets, *J. Acoust. Soc. Am.* **135**, 1044-1055 (2014).
- [13] A. Prosperetti, The equation of bubble dynamics in a compressible liquid, *Phys. Fluids* **30**, 3626-3628 (1987).
- [14] N.G. Parker, M.L. Mather, S.P. Morgan and M.J.W. Povey, Longitudinal acoustic properties of poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid), *Biomed. Mater.* **5**, 055005(1-10) (2010).