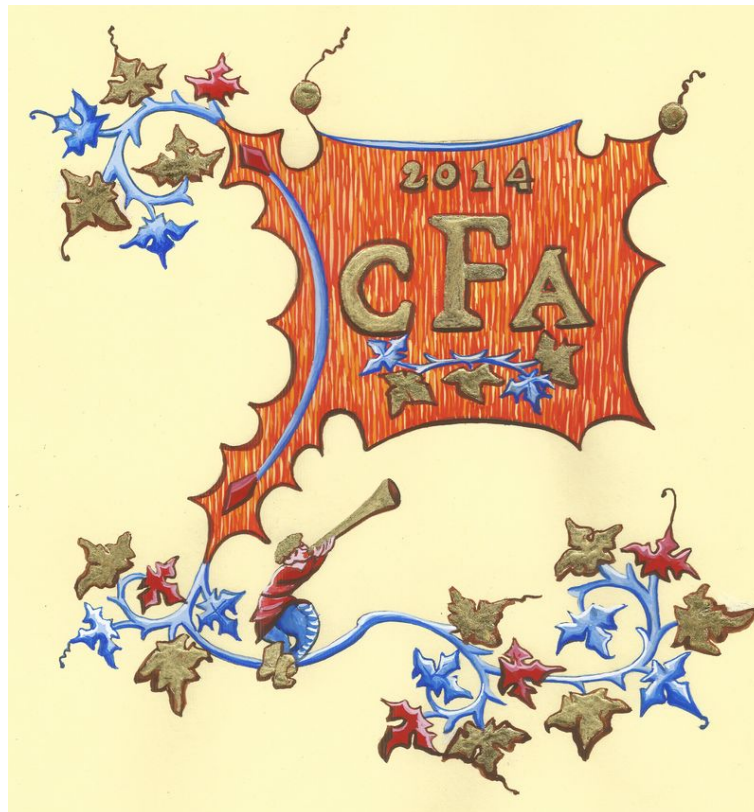




**Augmentation de la dose de cavitation inertielle délivrée via
l'utilisation d'un dispositif ultrasonore confocal : Influence du
schéma d'interférences**

M. Lafond, A. Fowler et C. Lafon

LabTAU - INSERM U1032, 151, cours Albert Thomas, 69424 Lyon, France
maxime.lafond@inserm.fr

La cavitation ultrasonore dans les tissus biologiques peut être utilisée dans une visée thérapeutique comme l'histotripsy, la délivrance ciblée de drogues, la sonoporation. Une étude préliminaire a montré que l'utilisation d'un dispositif confocal (composé de deux transducteurs focalisés dont les faisceaux se croisent en leur point focal) permet d'augmenter significativement la dose de cavitation inertielle délivrée en comparaison d'un transducteur seul ayant la même puissance totale. Cela peut s'expliquer d'une part par la réduction des effets non linéaires, augmentant la dépression obtenue au point focal et facilitant ainsi l'initiation de cavitation. D'autre part, le schéma d'interférences piège les bulles dans la zone focale, facilitant potentiellement l'implosion des bulles présentes. Le présent travail propose d'étudier l'influence de la symétrie du schéma d'interférence sur la quantité de cavitation inertielle induite. Pour ce faire, la quantité de cavitation inertielle induite par le dispositif est mesurée par un dosimètre chimique pour différents rapport de puissance entre les deux transducteurs, dégradant ainsi la symétrie du schéma d'interférences. La pression négative est maintenue égale au point focal afin d'exclure son effet sur les résultats. Le dispositif utilisé se compose de deux transducteurs sphériques tronqués de diamètre 50 mm, de distance focale 50mm, orientés l'un par rapport à l'autre de $66,6^\circ$ et dont les faisceaux se croisent à 50mm. Le dosage chimique repose sur la fluorescence d'une solution d'acide téréphthalique après sa réaction avec les radicaux libres formés pendant la cavitation inertielle. Les résultats montrent une diminution de la dose de cavitation induite lorsque le schéma d'interférences se dégrade alors que la puissance totale délivrée ainsi que la taille de la zone focale augmentent.

1 Introduction

Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) présentent de nombreux avantages pour des applications cliniques [1]. En effet, outre leurs effets thermiques, leur capacité à générer des ondes de hautes pressions en profondeur dans les tissus permet l'initiation de cavitation acoustique dans les tissus. La cavitation ultrasonore est utilisée dans le domaine clinique pour diverses applications comme la délivrance ciblée de drogues, l'histotripsy [2] ou encore la sonoporation [3]. Afin d'augmenter les effets relatifs à la cavitation, un prototype est spécialement conçu. Il s'agit d'un dispositif composé de deux transducteurs focalisés dont les points focaux coïncident.

Des études préliminaires ont déjà pu montrer le potentiel du dispositif confocal pour générer et contrôler un nuage de cavitation [4]. Ces études reposaient principalement sur des comparaisons de dosage chimique de la cavitation en fonction de la pression négative au point focal. Cette étude propose d'étudier l'influence du schéma d'interférence sur l'activité de cavitation.

Dans un premier temps, des simulations numériques sont réalisées afin de comparer les caractéristiques des champs de pression générés par le dispositif confocal en regard d'un transducteur unique. Dans une seconde partie, l'impact de la symétrie du schéma d'interférence sur l'activité de cavitation est évalué en déséquilibrant la répartition de puissance entre les deux transducteurs.

2 Matériel et méthodes

2.1 Etude numérique

Un simulateur basé sur l'équation de Westervelt est développé[5]. Il prend en compte les effets non linéaires, l'absorption ainsi que la diffraction. Trois configurations sont comparées : un transducteur simple, un transducteur simple de surface double et un dispositif confocal. Les effets combinés de la non-linéarité et de la diffraction induisent une déformation de la forme d'onde, réduisant le pic de dépression et augmentant celui de surpression. Ainsi, la comparaison est basée sur la pression négative obtenue au point focal en fonction de la pression au point focal obtenue avec un comportement linéaire. Ce paramètre est

important dans le cadre d'une application à la cavitation car celle-ci en dépend fortement [6]. La forme de la tache focale présente également un intérêt et celle-ci est représentée dans le cas du transducteur simple et du dispositif confocal. Pour l'étude numérique, le transducteur simple a un rayon de 50 mm, une distance focale de 50 mm et émet à la fréquence de 1,1 MHz. Le transducteur double a un rayon de 68,1 mm. Le dispositif confocal se compose de deux transducteurs simples orientés respectivement de 70° et dont les points focaux géométriques coïncident.

2.2 Symétrie du schéma d'interférences : paramètres acoustiques

Le dispositif expérimental diffère légèrement de la configuration utilisée numériquement : les transducteurs sont tronqués, la fréquence d'émission est 1 MHz et l'angle entre les deux transducteurs est de $66,6^\circ$. De plus, le système intègre une sonde échographique. En partant d'une configuration où la puissance électrique délivrée est de 150 W par voie, la symétrie est progressivement réduite en changeant la répartition de puissance. Néanmoins, une mesure de pression au point focal via un hydrophone à fibre optique FOPH 2000 (RP Acoustics, Leutenbach, Germany) est réalisée afin de s'assurer de garder la même pression négative au point focal.

2.3 Dosimétrie chimique de l'activité de cavitation

Le processus de cavitation inertielle peut être évalué par le dosage de radicaux hydroxyles produits par la sonolyse de l'eau. Plusieurs techniques peuvent être mises en œuvre pour détecter la production de radicaux libres. L'acide téréphthalique est choisi ici en raison de sa réaction rapide avec les radicaux libres. De plus, il a la particularité, une fois lié, d'être fluorescent à 424 nm pour une exposition à une source de lumière de longueur d'onde 314 nm. Ainsi, le taux de fluorescence d'un échantillon insonifié traduit la dose de cavitation inertielle qu'il a reçue.

2.3 Dosimétrie acoustique de l'activité de cavitation

Lors de l'activité de cavitation inertielle, les bulles qui implosent émettent un bruit large bande. La mesure acoustique de l'activité de cavitation est réalisée via l'énergie contenue dans le spectre du signal capté par un hydrophone placé dans la cuve. Après soustraction du bruit de fond, il en résulte une valeur appelée indice de cavitation (IC).

3 Résultats

3.1 Comparaison des caractéristiques acoustiques du dispositif confocal et de transducteurs uniques

La Figure 1 représente la pression négative obtenue dans chacune des trois configurations en fonction de la pression linéaire au point focal. La configuration confocale permet d'obtenir une dépression plus importante au point focal.

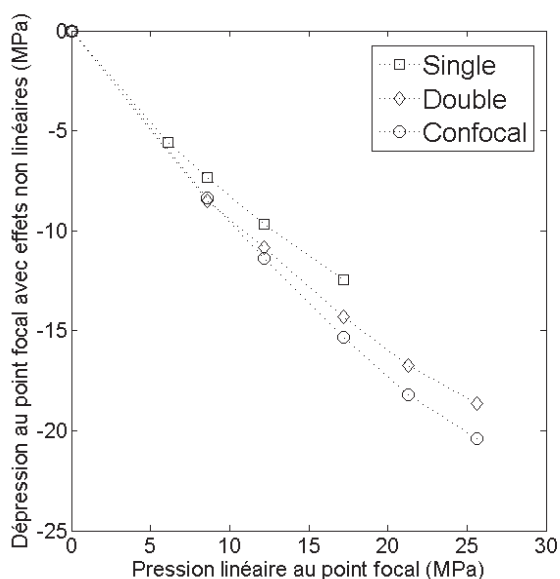


Figure 1 : Comparaison des dépressions atteintes avec chacune des trois configurations : le dispositif confocal permet l'obtention d'une plus grande dépression.

Les figures 2 et 3 présentent respectivement les champs de pression en termes d'amplitude dans la zone focale pour le transducteur unique et le dispositif confocal. Plusieurs différences se doivent d'être soulignées. Premièrement, la tache focale induite par le dispositif confocal est plus petite que celle du transducteur unique. De plus, ces deux champs de pression sont inhérentement différents puisque celui généré par le dispositif confocal présente un schéma d'interférences. Ce dernier peut alors être vu localement comme un champ d'onde stationnaire ayant une action sur l'activité de cavitation [7].

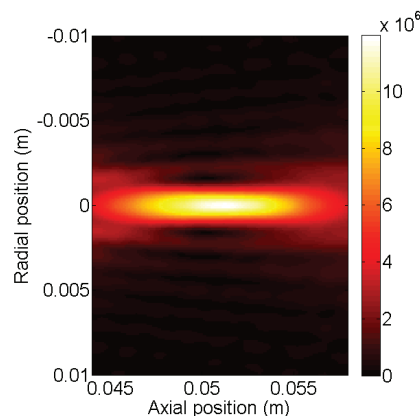


Figure 2 : Champ de pression en amplitude dans la zone focale dans le cas du transducteur unique.

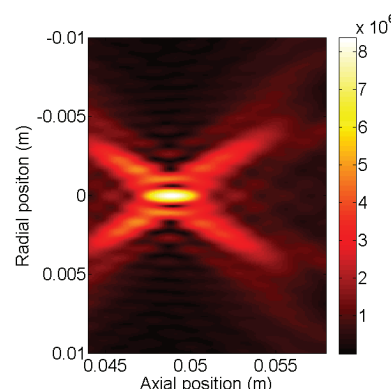


Figure 3 : Champ de pression en amplitude dans la zone focale dans le cas du dispositif confocal.

3.2 Impact de la symétrie du schéma d'interférence sur la dose de cavitation inertielle

Sur le dispositif expérimental, la symétrie entre les deux transducteurs est progressivement réduite tout en conservant les pressions négatives au point focal égales. Les répartitions de puissance en Watt sur chacune des voies sont les suivantes : 150/150, 188/117, 239/76, 345/41 et 384/5. L'activité de cavitation mesurée via les deux dosimètres est représentée sur la figure 4. Il en résulte que l'activité de cavitation décroît à mesure que la symétrie est dégradée. D'autre part, les deux dosimètres sont relativement bien corrélés ce qui appuie la fiabilité des résultats.

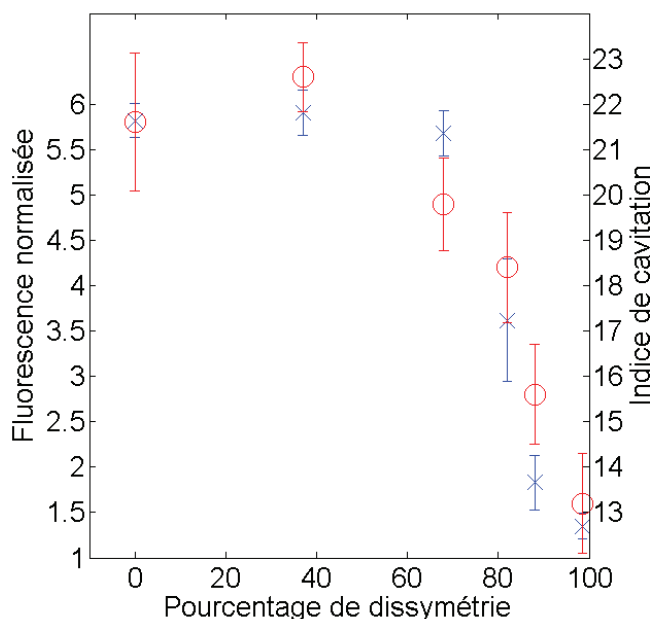


Figure 4 : Quantification de l'activité de cavitation par dosimètres chimique et acoustique en fonction du pourcentage de dissymétrie de puissance.

4 Discussion

En comparant les différentes configurations de transducteurs on note deux différences majeures avec l'utilisation de la configuration confocale : la réduction des effets non linéaires (menant à une augmentation de la dépression au point focal) ainsi que la réduction de la taille de la tache focale. Ces deux différences orientent le choix d'une configuration en fonction de l'application souhaitée. En effet, pour des applications en hyperthermie, les effets non linéaires et l'absorption plus importante par les tissus vont favoriser l'utilisation du transducteur unique. En revanche, le pic négatif plus élevé indiquera le dispositif confocal pour des applications de cavitation. Enfin, la précision souhaitée peut diriger le choix.

Il a été montré dans l'étude numérique que la pression négative est plus importante dans le cas du dispositif confocal. Lors de la partie expérimentale, la partie négative de la pression a été maintenu constant au point focal afin de s'affranchir de ce paramètre. Or, il apparaît alors une différence en termes de pression positive plus importante. L'effet de ce pic positif plus important n'est pas investigué dans le présent travail.

Bien que l'activité de cavitation décroisse avec la dégradation du schéma d'interférences, il est intéressant de remarquer que cette baisse n'est pas immédiate mais opère brusquement à partir d'un seuil. Cela est appréciable pour des applications dans des milieux légèrement inhomogènes où la symétrie stricte entre les deux faisceaux ultrasonores est difficile à conserver. Ce dernier point se remarque surtout grâce au dosimètre chimique. En effet, ce dosimètre est plus sensible que le dosimètre acoustique en raison du fait que ce dernier est perturbé par le signal d'excitation qui se mêle au bruit des bulles. Un filtrage sur la bande

d'émission devrait apporter une amélioration à cet indicateur.

5 Conclusion

Un outil de simulation développé préalablement a permis l'étude d'un dispositif confocal en regard de ses équivalents en transducteur unique. Outre une dépression plus importante au point focal, la configuration confocale permet l'obtention d'un champ de pression fondamentalement différent. En effet, le croisement des deux faisceaux donne naissance à un schéma d'interférences. En étudiant celui-ci indépendamment de la dépression atteinte, il en résulte que le schéma d'interférence permet d'augmenter l'activité de cavitation. Pour autant, une symétrie stricte n'est pas requise pour maximiser cette intensité, ce qui laisse une certaine marge pour des situations réelles où les deux faisceaux vont traverser des milieux légèrement différents.

Références

- [1] M. R. Bailey, V. A. Khokhlova, O. A. Sapozhnikov, S. G. Kargl, and L. A. Crum, "Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a review)," *Acoust. Phys.*, vol. 49, no. 4, pp. 369–388, 2003.
- [2] W. W. Roberts, T. L. Hall, K. Ives, J. S. Wolf Jr, J. B. Fowlkes, and C. A. Cain, "Pulsed cavitation ultrasound: A noninvasive technology for controlled tissue ablation (histotripsy) in the rabbit kidney," *J. Urol.*, vol. 175, no. 2, pp. 734–738, 2006.
- [3] D. L. Miller, S. V. Pislaru, and J. F. Greenleaf, "Sonoporation: mechanical DNA delivery by ultrasonic cavitation," *Somat. Cell Mol. Genet.*, vol. 27, no. 1–6, pp. 115–134, 2002.
- [4] A. Moussatov, C. Lafon, J.-L. Mestas, S. Chesnais, J. Ngo, L. Somaglino, and J.-Y. Chapelon, "Stabilisation of Cavitation Zone for Therapeutic Applications," *10ème Congrès Français Acoust.*, 2010.
- [5] P. J. Westervelt, "Parametric acoustic array," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 35, p. 535, 1963.
- [6] C. K. Holland and R. E. Apfel, "Thresholds for transient cavitation produced by pulsed ultrasound in a controlled nuclei environment," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 88, p. 2059, 1990.
- [7] L. A. Crum, "Bjerknes forces on bubbles in a stationary sound field," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 57, p. 1363, 1975.