



HAL
open science

Régulation temporelle de l'activité de cavitation ultrasonore : application à la thrombolyse ultrasonore extracorporelle

Adrien Poizat, Bruno Gilles, Jean-Christophe Bera, Claude Inserra, Cyril Desjouy

► **To cite this version:**

Adrien Poizat, Bruno Gilles, Jean-Christophe Bera, Claude Inserra, Cyril Desjouy. Régulation temporelle de l'activité de cavitation ultrasonore : application à la thrombolyse ultrasonore extracorporelle. CFM 2013 - 21ème Congrès Français de Mécanique, Aug 2013, Bordeaux, France. hal-03438912

HAL Id: hal-03438912

<https://hal.science/hal-03438912>

Submitted on 22 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Régulation temporelle de l'activité de cavitation ultrasonore : application à la thrombolyse ultrasonore extracorporelle.

A. Poizat^a, C. Desjouy^a, C. Inserra^a, B. Gilles^a, J-C. Béra^a

a. Inserm, U1032, LabTau, Lyon, F-69003, France ; Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, F-69003, France ; Université de Lyon, Lyon, F-69003, France

Résumé :

Les ultrasons focalisés permettent de détruire des caillots sanguins en exploitant notamment les effets mécaniques associés à la cavitation acoustique, dont le caractère fortement aléatoire reste un obstacle à l'élaboration d'un dispositif thérapeutique. Un meilleur contrôle de l'activité de cavitation est donc nécessaire pour le développement d'une telle application. Un système permettant le contrôle temporel de la cavitation en régime pulsé a donc été développé. Ce système utilise un transducteur focalisé, un hydrophone et une boucle de rétroaction, réalisée à l'aide d'un FPGA, pour réguler l'activité de cavitation. Ce dispositif de régulation a été caractérisé dans une cuve d'eau dégazée, et permet d'atteindre un niveau de cavitation souhaité à 4 % près. L'application de ce dispositif à la thrombolyse a été testée in-vitro sur un modèle de caillots humains. Les essais en boucle fermée ont montré une forte amélioration de l'efficacité thrombolytique et de la reproductibilité par rapport aux essais en boucle ouverte.

Abstract :

Focused ultrasound can destroy blood clots by exploiting the mechanical effects associated to acoustic cavitation. The highly random nature of this phenomenon remains an obstacle for the development of a therapeutic device. Thus, a better control of the cavitation activity is necessary. A device allowing temporal control of cavitation in pulsed mode has been developed. This device uses a focused transducer, a hydrophone and a FPGA based feedback loop, to control the cavitation activity. This regulation device was characterized in a degassed water tank. It was shown that a desired level of cavitation activity should be achieved with a 4 % precision. This device was tested for in vitro thrombolysis on human blood clots. The closed loop tests showed a strong enhancement of thrombolytic efficiency and reproducibility when compared to the open loop tests.

Mots clefs : Thrombolyse ; Cavitation acoustique ; ultrasons pulsés ; Régulation ; FPGA

1 Introduction

La thrombolyse consiste en la désagrégation chimique ou mécanique d'un caillot sanguin obstruant partiellement ou totalement un vaisseau sanguin. Actuellement, plusieurs techniques sont couramment utilisées dans les applications cardio-vasculaires : les traitements chirurgicaux (pontages ou angioplasties par ballonnet), les traitements médicamenteux (agents thrombolytiques), ainsi que les traitements pharmaco-mécaniques (agents thrombolytiques injectés par cathéter). Cependant, l'ensemble de ces techniques comportent des risques importants, soit d'hémorragies liées aux agents thrombolytiques, soit de complications liées aux gestes chirurgicaux invasifs.

En réponse aux divers inconvénients des méthodes précédentes, de nombreuses études se sont penchées sur l'utilisation des ultrasons dans le processus de thrombolyse [11, 4, 9]. Il a notamment été montré

que les ultrasons focalisés de forte amplitude peuvent être utilisés seuls [9, 2] pour détruire des caillots sanguins présents dans le système vasculaire. En effet, sous l'effet d'une dépression acoustique suffisamment forte, un nuage de bulles de cavitation est susceptible de se former. Deux régimes de cavitation ultrasonore sont alors à distinguer. Pour les plus faibles amplitudes, le régime de cavitation est dit « non inertiel » et se caractérise par des oscillations radiales linéaires ou faiblement non linéaires. En revanche, au-delà d'un certain seuil de pression, le régime de cavitation est dit « inertiel » [3] et se caractérise par de très fortes croissances de bulles suivies de leur implosion, engendrant des effets mécaniques localement violents (ondes de chocs [7], etc.) qui peuvent désagréger le caillot sanguin.

Ce phénomène de cavitation inertielle comporte cependant une dynamique complexe dépendante de très nombreux paramètres, lui donnant un caractère aléatoire très marqué [6, 5] et posant de nombreux problèmes dans la mise en place d'un traitement de thrombolyse efficace et reproductible. Le contrôle de ce phénomène par l'intermédiaire d'un système de régulation est donc une étape indispensable. Des systèmes de régulation de la cavitation inertielle ont déjà été développés en régime continu [10] ; cependant afin d'éviter d'endommager thermiquement les tissus voisins du thrombus, le traitement ultrasonore doit être délivré en régime pulsé [8], ce qui peut poser des problèmes spécifiques liés au développement du nuage de cavitation à chaque début de salve. Un dispositif capable de contrôler temporellement la cavitation inertielle doit donc être développé.

Ainsi, le travail présenté vise à développer un système de contrôle temporel de la cavitation ultrasonore en régime pulsé adapté aux problématiques de thrombolyse ultrasonore par voie extracorporelle. Le système de régulation doit permettre d'initier et de maintenir un niveau de cavitation inertielle défini, permettant la destruction totale des caillots testés. L'intensité acoustique nécessaire à cette lyse doit être minimale afin de ne pas endommager les tissus environnants. Enfin, les fragments relargués par le traitement doivent être contrôlés en taille et en nombre afin d'éviter une rethrombose du système vasculaire en aval de la zone traitée.

2 Méthode expérimentale

Le schéma du dispositif utilisé pour la destruction de caillots sanguins est présenté sur la FIGURE 1.

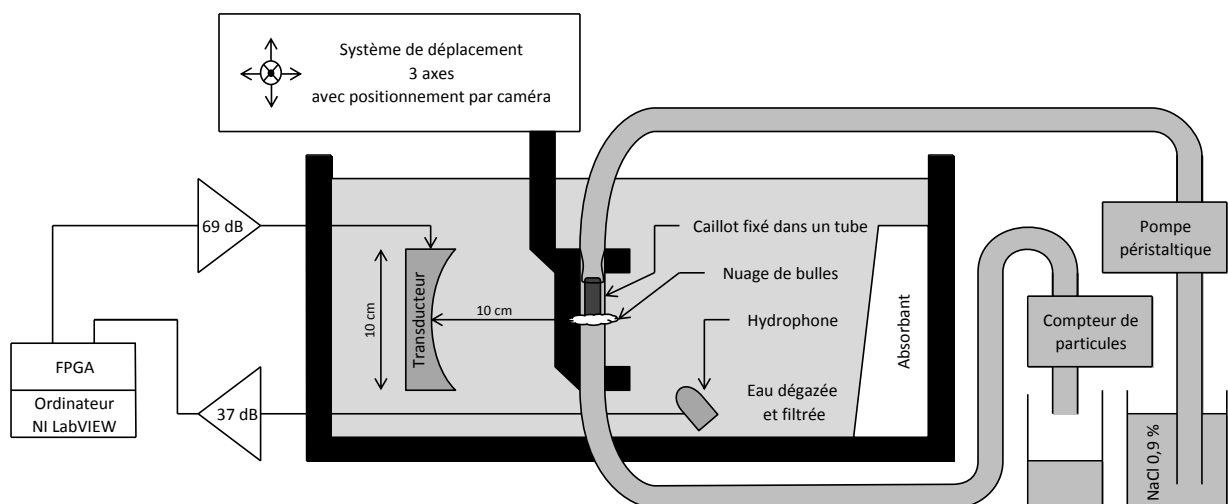


FIGURE 1 – Schéma du dispositif expérimental

Le système utilise un transducteur focalisé à 100 mm, résonant à 550 kHz et d'un diamètre actif de 100 mm, immergé dans une cuve de 25 L d'eau filtrée et dégazée, pour générer le champ ultrasonore. Le dispositif de régulation, composé d'une carte FPGA (NI PXIe-7966R) couplée à un module convertisseur numérique-analogique (NI-5781R), génère un signal pulsé sinusoïdal, de période de répétition

250 ms, de rapport cyclique 0.1, de fréquence 550 kHz et d'amplitude variable $u(t)$ adaptée en temps réel. Ce signal est ensuite amplifié par un amplificateur de puissance de 69 dB (AMPAR 801 PRÂNA) avant d'être envoyé au transducteur. L'activité de cavitation est quantifiée par un hydrophone passif (ONDA HGL-0400). Le signal de l'hydrophone est préamplifié de 37 dB et converti en signal numérique par un module convertisseur analogique-numérique (NI-5781R) avant d'être traité par le module FPGA pour en extraire un indice de cavitation caractérisant l'activité de cavitation en régime inertiel [1, 10]. Cet indice de cavitation sera par la suite appelé CI. En boucle fermée, l'algorithme de régulation qui adapte l'amplitude $u(t)$ en temps réel s'écrit simplement :

$$u(t) = u(t - t_r) + G(CI_{cible} - CI(t - t_r)) \quad (1)$$

où t_r est le délai de rétroaction de la boucle de régulation ($\simeq 0.3$ ms), G le gain ajustable selon les applications et CI_{cible} l'activité de cavitation souhaitée.

Pour la caractérisation du système de régulation, les essais sont effectués dans l'eau. Des exemples de salves en régime non régulé (boucle ouverte) et régulé (boucle fermée) sont présentés sur la FIGURE 2. En régime non régulé pour une intensité acoustique S_{ppa} (maximum du pic spatial et moyenne temporelle sur une salve) de 1400 W.cm^{-2} fixée, l'activité de cavitation a un caractère très aléatoire. En revanche, en régime régulé pour deux gains G différents (l'un stable et l'autre oscillant), après l'apparition d'un boost, l'activité de cavitation retourne à la consigne ($CI_{cible} = 13 \text{ dB}$) en environ deux salves, l'intensité acoustique S_{ppa} étant adaptée en temps réel.

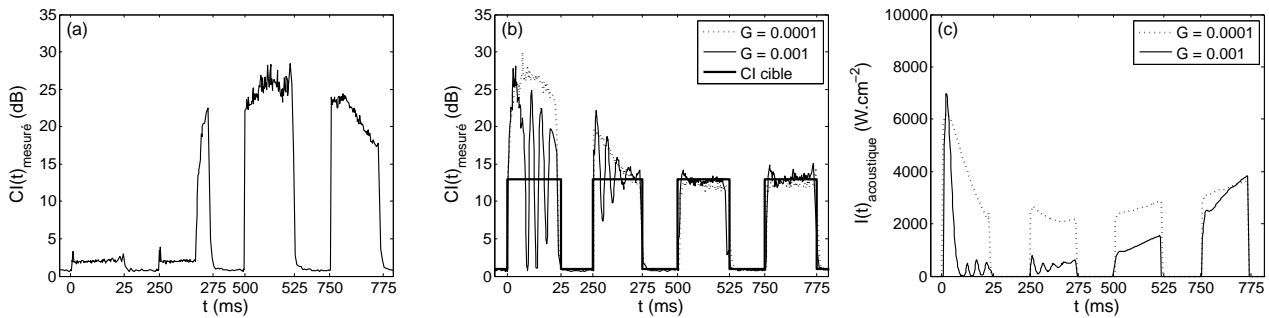


FIGURE 2 – Évolution temporelle de l'indice de cavitation $CI(t)$ à intensité fixée en absence de régulation (a) et avec régulation (b) pour $G = 0.0001$ (ligne pointillée) et $G = 0.001$ (ligne continue fine). La ligne continue épaisse montre l'évolution temporelle du CI_{cible} (b) (ligne continue épaisse). (c) Évolution temporelle de l'intensité acoustique S_{ppa} émise par le transducteur, en régime régulé pour $G = 0.0001$ (ligne pointillée) et $G = 0.001$ (ligne continue fine).

Pour les essais de thrombolyse in vitro, des caillots sanguins sont préparés par coagulation d'une poche de sang humain, prélevé sur un donneur volontaire et anonyme, dans le cadre d'une convention avec l'Etablissement Français du Sang. Le caillot est fixé dans une conduite remplie de NaCl non dégazé à 0.9 % puis positionné par un système de déplacement 3 axes (OWIS PS35) au foyer du transducteur par l'intermédiaire de 2 caméras (HAMA WEBCAM). Pendant le temps du tir de thrombolyse, l'extrémité inférieure du caillot est déplacée dans le nuage de cavitation à des vitesses de 1 cm / 60 s, 1 cm / 120 s ou 1 cm / 300 s afin de contrôler spatialement sa destruction. Une pompe péristaltique (COLE PARMER MASTERFLEX 7518-60) est utilisée avant le tir pour nettoyer le caillot puis après le tir pour imposer un débit de 60 mL.min^{-1} afin de compter les fragments relargués grâce à un compteur de particules (ATI C10/77).

3 Résultats

3.1 Caractérisation du système de régulation

Afin d'évaluer le système de régulation avant son utilisation pour la thrombolyse, le système a été caractérisé dans la cuve en l'absence du dispositif de thrombolyse. Pour des eaux dégazées à 2 et

6 mgO₂.L⁻¹, des tirs de 60 s, en régime non régulé pour des intensités acoustiques Sppa émises par le transducteur allant de 0 à 11000 W.cm⁻² et en régime régulé pour des CI_{cible} allant de 0 à 28 dB, ont été réalisés. Chaque tir a été répété 7 fois sur plusieurs jours et la moyenne sur 60 s du CI(t)_{mesuré} a été relevée. Les résultats de ces essais sont donnés sur la FIGURE 3.

En régime non régulé, la zone des CI de 5 à 25 dB présente une très forte dispersion des mesures, rendant délicate l'obtention d'une activité de cavitation fixée a priori. Il est alors impératif d'utiliser un système de régulation adapté afin d'atteindre ces CI qui, en thrombolyse, permettront de détruire efficacement les caillots tout en préservant les tissus environnants. En régime régulé, pour les plus forts taux d'oxygénation (6 mgO₂.L⁻¹), le système permet bien d'obtenir une activité de cavitation moyenne correspondant au CI_{cible} avec des écarts à la consigne inférieurs à 4 % et des écarts-types inférieurs à 1 %. En revanche, pour les plus faibles taux d'oxygénation (2 mgO₂.L⁻¹), le système de régulation ne fonctionne bien que jusqu'à des CI_{cible} de 14 dB avec des écarts à la consigne inférieurs à 5 % et des écarts à la moyenne inférieurs à 10 %. Au-delà, en raison d'une limite en amplitude mise en place afin de ne pas détériorer le transducteur, les écarts à la consigne augmentent jusqu'à 70 % avec des écarts à la moyenne allant jusqu'à 40 %.

Ainsi, a priori, le système permet bien d'atteindre les CI_{cible} souhaités pour tous les taux d'oxygénation tant que la limite en amplitude n'intervient pas. Le système permet donc d'imposer, en moyenne une intensité de cavitation donnée, là où en régime non régulé les résultats ne sont pas reproductibles.

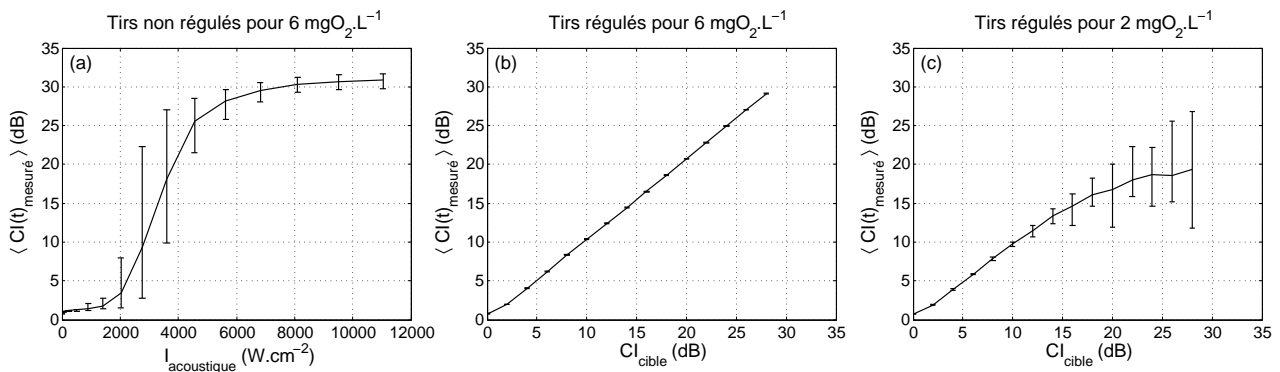


FIGURE 3 – Évolutions de la moyenne (courbe) et des valeurs minimale et maximale (barres d'erreurs) du CI(t)_{mesuré} en fonction du CI_{cible}, en boucle ouverte pour des taux d'oxygénation de 6 mgO₂.L⁻¹ (a) et en boucle fermée pour des taux d'oxygénation de 6 mgO₂.L⁻¹ (b) et 2 mgO₂.L⁻¹ (c)

3.2 Application du système de régulation à la thrombolyse

Afin de tester l'efficacité du système de régulation appliqué à la thrombolyse in vitro, des tirs pour des CI_{cible} de 4, 6, 8 et 10 dB en régime régulé et des tirs pour des intensités de 500, 1000 et 1500 W.cm⁻² en régime non régulé ont été réalisés. Les caillots ont été déplacés sur 1 cm pour des temps de tirs de 120 et 300 s. Chaque tir a été répété 3 fois, sur plusieurs jours et sur 2 poches de sang différentes. Les résultats obtenus sont présentés par la FIGURE 4.

La zone de caillot balayée par le foyer du transducteur étant de 1 cm de longueur, le taux de destruction est considéré comme total (100 %) lorsque plus de 1 cm du caillot est détruit. Lorsque les couples "vitesse de balayage - CI" ou "vitesse de balayage - intensité acoustique Sppa" sont suffisamment importants, la destruction des thrombi est totale. C'est le cas en régime non régulé pour les intensités acoustiques Sppa de 1500 W.cm⁻² quelle que soit la vitesse de balayage et en régime régulé pour les CI de 8 et 10 dB à une vitesse de balayage de 1 cm / 120 s et pour les CI de 6 à 10 dB à une vitesse de balayage de 1 cm / 300 s. Dans les autres cas, soit le caillot n'est pas détruit, soit la dispersion des mesures ne permet pas de savoir s'il sera ou non détruit. En régime non régulé, pour les tirs de 1500 W.cm⁻², les CI correspondants sont compris entre 12 et 14 dB en moyenne, avec des dispersions très fortes allant de 8 à 16 dB : les problèmes de reproductibilité de ce régime, soulignés

au paragraphe 3.1, se retrouvent ici. En régime régulé, l'intensité nécessaire à la lyse totale du caillot est comprise en moyenne entre 500 et 800 W.cm^{-2} , avec des dispersions allant de 250 W.cm^{-2} pour les valeurs minimales à 1600 W.cm^{-2} pour les valeurs maximales. L'intensité acoustique Sppa semble augmenter avec l'augmentation du CI_{cible} en régime régulé, mais reste très en dessous des intensités nécessaires à la lyse totale des caillots en régime non régulé. Le nombre de fragments supérieurs à 200 μm relargués par la destruction du thrombus est compris en moyenne entre 10 et 30, lorsque la destruction est totale en régime non régulé et régulé. Il semblerait que, plus l'activité de cavitation est intense, plus le nombre de fragments supérieurs à 200 μm relargués est faible, au moins en régime régulé pour les vitesses de balayages de 1 cm / 300 s.

Ainsi, le système de régulation permet d'assurer la destruction totale d'un caillot sanguin tout en divisant en moyenne par 2 l'intensité acoustique Sppa émise par le transducteur. En effet, la partie la plus délicate étant l'initialisation de la cavitation inertielle, le système de régulation permet d'envoyer de très fortes intensités acoustiques Sppa au début du tir puis de bien plus faibles par la suite. La reproductibilité en terme de $\text{CI}(t)_{mesuré}$ est alors très nettement améliorée en régime régulé, seule l'intensité acoustique Sppa émise par le transducteur n'est plus contrôlée. L'intensité acoustique Sppa augmentant avec l'augmentation du CI_{cible} , et le nombre de fragments lui, diminuant avec l'augmentation du CI_{cible} , un compromis doit être trouvé afin de relarguer le moins de fragments possibles tout en minimisant l'intensité acoustique Sppa nécessaire à la lyse totale des thrombi.

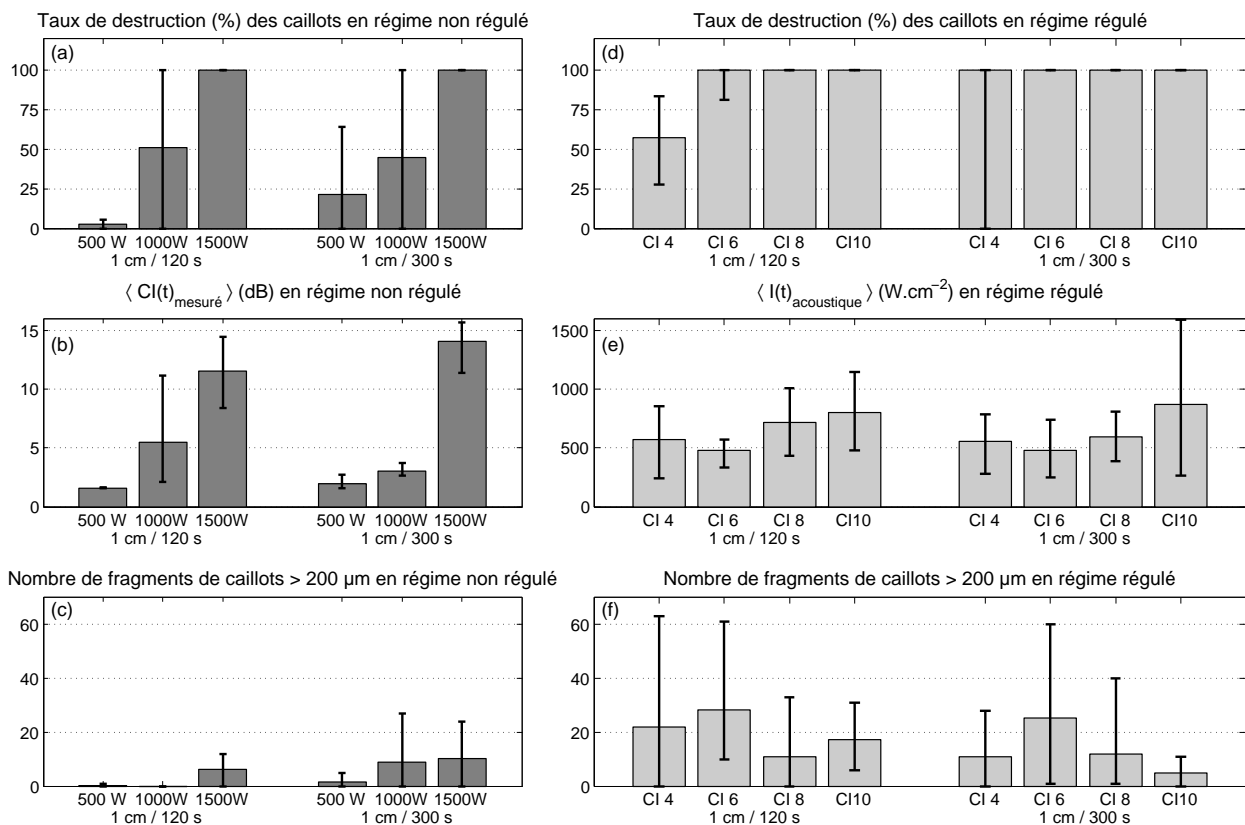


FIGURE 4 – Résultats de thrombolyse en boucle ouverte (colonne de gauche en gris foncé) et en boucle fermée (colonne de droite en gris clair). Valeurs moyennes (rectangles) et valeurs minimales et maximales (barres d'erreurs) : Taux de destruction des caillots en boucle ouverte pour différentes intensités et différentes vitesses de balayage (a) et en boucle fermée pour différent CI cible et vitesses de balayage (d). Indice de cavitation $\text{CI}(t)_{mesuré}$ pour différentes intensités et vitesses de balayage (b). Intensités acoustiques Sppa en boucle fermée pour différents CI_{cible} et vitesses de balayage (e). Nombre de fragments de caillots supérieurs à 200 μm en boucle ouverte pour différentes intensités et vitesses de balayage (c) et en boucle fermée pour différents CI cible et vitesses de balayage (f).

4 Conclusions

Un système de régulation de la cavitation inertielle a été développé et caractérisé. Ce système permet d'initier et de maintenir une activité de cavitation inertielle en régime pulsé au cours du temps. Il permet notamment d'accéder aux CI_{cible} intermédiaires (entre 5 et 25 dB) qui présentent une très mauvaise reproductibilité en régime non régulé et qui pourtant sont potentiellement les plus intéressants pour les applications cliniques.

Ensuite, le système de régulation mis en place a été testé sur un système de thrombolyse in vitro. Le système a ainsi permis de s'assurer de la destruction totale des thrombi traités tout en divisant par 2 les intensités acoustiques Sppa utilisées en régime régulé par rapport au même système utilisé sans régulation.

Remerciements

Ce travail est supporté d'une part par le LabEx CeLyA projets ANR-10-LABX-0060 et ANR-11-IDEX-0007 et d'autre part par l'agence national de la recherche, projets "SonInCaRe" ANR-10-TECS-0003 et "ULysSE" ANR-11-JSV5-0008.

Références

- [1] J Frohly, S Labouret, C Bruneel, I Looten-Baquet, and R Torguet. Ultrasonic cavitation monitoring by acoustic noise power measurement. *Journal of the Acoustical Society of America*, 108(5) :2012–2020, 2000.
- [2] B Gilles, I Saletes, M Dhahbi, M Ben Chiekh, J-C Bera, and R Salomir. Bifrequency excitation for extracorporeal ultrasound thrombolysis. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 130(4) :2501, 2011.
- [3] J B Keller and M Miksis. Bubble oscillations of large-amplitude. *Journal of the Acoustical Society of America*, 68(2) :628–633, 1980.
- [4] R Kornowski, R S Meltzer, A Chernine, Z Vered, and A Battler. Does external ultrasound accelerate thrombolysis? results from a rabbit model. *Circulation*, 89(1) :339–344, 1994.
- [5] W Lauterborn and T Kurz. Physics of bubble oscillations. *Reports on Progress in Physics*, 73(10), 2010.
- [6] T G Leighton. *The Acoustic Bubble*. Academic Press, 1997.
- [7] M Lokhandwalla and B Sturtevant. Mechanical haemolysis in shock wave lithotripsy (SWL) : i. analysis of cell deformation due to SWL flow-fields. *Physics in Medicine and Biology*, 46(2) :413–437, 2001.
- [8] A D Maxwell, C A Cain, A P Duryea, L Yuan, H S Gurm, and Z Xu. Noninvasive thrombolysis using pulsed ultrasound cavitation therapy - histotripsy. *Ultrasound in medicine & biology*, 35(12) :1982–1994, 2009.
- [9] U Rosenschein, V Furman, E Kerner, I Fabian, J Bernheim, and Y Eshel. Ultrasound imaging-guided noninvasive ultrasound thrombolysis : preclinical results. *Circulation*, 102(2) :238–245, 2000.
- [10] A Sabraoui, C Inserra, B Gilles, J-C Bera, and J-L Mestas. Feedback loop process to control acoustic cavitation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18(2) :589–594, 2011.
- [11] R D Shlansky-Goldberg, D B Cines, and C M Sehgal. Catheter-delivered ultrasound potentiates in vitro thrombolysis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 7(3) :313–320, 1996.