



# UNIVERSITÉ FRANÇOIS-RABELAIS DE TOURS

École Doctorale EMSTU

UMR Inserm U930 « Imagerie et Cerveau », équipe 5 - université François-Rabelais

**THÈSE** présentée par :

**Jennifer CHALINE**

soutenue le : 16 Juin 2015

pour obtenir le grade de : docteur de l'université François-Rabelais de Tours

Discipline/ Spécialité : sciences de la vie et de la santé

**Analogie macroscopique et acousto-mécanique d'une microbulle**  
**Application aux agents de contraste ultrasonore**

THÈSE DIRIGÉE PAR :

DOS SANTOS Serge

maître de conférences (HDR), INSA Centre Val de Loire, Blois

CO-DIRIGÉE PAR :

BOUAKAZ Ayache

directeur de recherche, Inserm, Tours

RAPPORTEURS :

CACHARD Christian

professeur, université Claude-Bernard, Lyon

MARMOTTANT Philippe

chargé de recherche CNRS (HDR), Grenoble

JURY :

BOUAKAZ Ayache

directeur de recherche, Inserm, Tours

CACHARD Christian

professeur, université Claude-Bernard, Lyon

DOS SANTOS Serge

maître de conférences (HDR), INSA Centre Val de Loire, Blois

MARMOTTANT Philippe

chargé de recherche CNRS (HDR), Grenoble

SÁNCHEZ-MORCILLÓ Victor

professeur, universidad politecnica de Valencia, Gandia (Espagne)

Les agents de contraste ultrasonore (ACUs) utilisés en imagerie médicale, représentent l'une des innovations majeures dans le domaine de l'échographie. Ces ACUs, non toxiques pour l'organisme sont constitués de microbulles de gaz. Ces derniers sont couramment utilisés en clinique afin de rehausser l'écho en provenance de la circulation sanguine. Leur utilisation en imagerie ultrasonore a permis, grâce aux propriétés physiques des microbulles, de mettre en évidence la vascularisation de tissus parfois inaccessibles et par conséquent de préciser les diagnostics. Par ailleurs, la combinaison des microbulles avec des ultrasons, connue sous le terme de sonoporation permet la délivrance locorégionale des médicaments dans les tissus. En effet, en présence d'une excitation ultrasonore, les microbulles oscillent et génèrent ainsi des phénomènes acoustiques utilisés à la fois pour l'imagerie et la thérapie. Pour ces deux applications, une compréhension complète de la dynamique de la microbulle est indispensable afin d'optimiser les conditions d'excitation permettant d'augmenter la qualité des images dans un cas et de potentialiser l'effet thérapeutique des médicaments en réduisant leurs effets secondaires dans l'autre cas. Cependant, la complexité et la petitesse de la dynamique de la bulle et la difficulté à étudier une bulle unique pose certains problèmes.

Nous proposons d'étudier le comportement oscillatoire d'une microbulle *via* un système acousto-mécanique de pendules couplés paramétriquement excités par une force verticale. En effet, lorsqu'elles sont soumises aux ultrasons, les microbulles (1-8  $\mu m$ ) présentent une dynamique riche et complexe qui peut être décrite par un réseau d'oscillateurs couplés. Il s'agit de comprendre la dynamique d'une bulle unique pour l'étudier ensuite dans des conditions expérimentales et cliniques pour des applications en imagerie et en thérapie. L'objectif est de décrire l'évolution, l'apparition et les conditions expérimentales d'instabilité du mode radial faisant apparaître les modes de vibration décrits à partir des harmoniques sphériques. Dans un premier temps, un état de l'art comparant les différents modèles mathématiques des ACUs a motivé notre étude sur l'analogie entre une microbulle et une chaîne de pendules. Dans un second temps, nous avons montré que les deux systèmes sont décrits par une équation de Mathieu. D'un point de vue expérimental, nous avons développé la chaîne de pendules. Celle-ci consiste en un cercle d'aluminium sur lequel sont fixés des pendules à l'aide de fil de nylon. La chaîne de pendules repose sur le système d'excitation qui génère une excitation sinusoïdale variant de 1  $Hz$  à 5  $Hz$ . Les résultats obtenus ont été confirmés par une étude numérique et montrent un comportement similaire entre la chaîne de pendules et une microbulle. Nous avons noté l'apparition de modes de vibration dont certains oscillant à des fréquences sous-harmoniques. L'utilisation de ce système macroscopique a permis d'extraire des informations qui seront exploitées pour une utilisation optimale des agents de contraste en imagerie et thérapie.

**Mots clés :** Microbulles, Modes de vibration, Analogie acousto-mécanique

Ultrasound contrast agents (UCAs) used in medical imaging, are one of the major innovations in the field of ultrasound. These UCAs, non-toxic for the body, are made of gas microbubbles. These latter are currently used in clinic to enhance the echo of the blood pool. Their use in ultrasound imaging has allowed, through physical properties of microbubbles, to highlight the vascularization of tissues, sometimes unavailable and thus to clarify the diagnosis. Furthermore, ACUs tend to be used in combination with therapeutic substances in the context of targeted therapy. Indeed, in presence of an ultrasonic excitation, microbubbles oscillate and generate acoustic phenomena used for both imaging and therapy. For both applications, a complete understanding of the dynamics of the microbubble is essential to optimize the excitation conditions to increase the quality of images in a case and the therapeutic action of drugs by reducing the secondary effects in the other one. However, the complexity and the smallness of the microbubble's dynamics and the difficulty to study a single bubble present some problems.

We propose to study the oscillatory behavior of a microbubble through the use of an acousto-mechanical system of coupled pendula parametrically excited by a vertical force. Indeed, when subjected to an ultrasonic excitation, microbubbles (1-8  $\mu m$ ) present a fairly rich and yet complex dynamics of which some aspects can be well captured by a lattice of nonlinear coupled oscillators. The purpose of this work is to understand the dynamics of a single bubble to study it subsequently in experimental and clinical conditions for both imaging and therapeutic applications. The objective is to describe the evolution, the appearance and the experimental conditions of the radial mode instability from which vibration modes, describe by spherical harmonics, appear.

Initially, a state of art of the mathematical models for ACUs has motivated our study on the analogy between a microbubble and a pendula ring. Then we have shown that both systems are described by a Mathieu type equation. From the experimental point of view, we have developed the pendula ring. It consists of an aluminum ring on which pendula are fixed with nylon strings. The pendula chain lies on the excitation system that generate a sinusoidal excitation ranging from 1  $Hz$  to 5  $Hz$ . Results obtained have been confirmed by numerical simulations and show a similar behavior between the pendula ring and a microbubble. We have reported the appearance of vibration modes including some oscillating at subharmonic frequencies. The use of this macroscopic system allows to extract important informations for an optimal use of contrast agents for imaging and therapy.

**Keywords :** Microbubbles, Vibration modes, Acousto-mechanical analogy