

# EFFETS BIOLOGIQUES DES ULTRASONS

F. Patat Biophysique Tours  
DIU 27 Octobre 2016

# Pourquoi un cours sur les effets biologiques?

- Parce qu'ils existent
- Parce que les ultrasons thérapeutiques se développent
- Pour répondre à la question: « Docteur, est-ce dangereux? »
- Pour connaître l'outil que l'on utilise et ainsi sa responsabilité.

# Organisations utiles

- AIUM: American Institut of Ultrasound in Medicine
- NEMA : National Electrical Manufacturers Association
- FDA : Food and Drug Administration
- EFSUMB: European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
- SFR : Société Française de Radiologie
- SFAUMB: Société Francophone pour l 'Application des Ultrasons à la Medecine et à la Biologie

# Effets biologiques

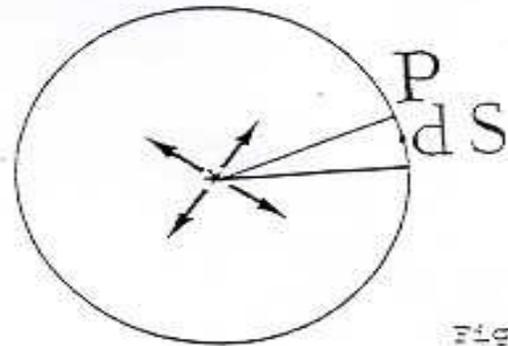
- Augmentation de température des tissus
- Lithotritie
- Traitement des calcifications tendineuses
- Nécrose tissulaire: ablathermie
- Altérations cellulaires et/ou biochimiques observées in vivo chez l'animal et in vitro
- Effets tératogènes observés
- Modification de la perméabilité cutanée

# Epidémiologie

- Utilisation extensive des US depuis plus de 30 ans
- Etudes randomisées rigoureuses
- Poids de naissance: pas de différence significative
- Malformations, déficits infantiles : pas de différence significative
- Articles + : biais de recrutement (plus de pathologies observées mais population plus à risque a priori)

# Problèmes posés

- Identifier les mécanismes de lésions
- Définir les paramètres de dose
- Définir des régions sûres en diagnostic



$$I = \frac{1}{dS} \frac{dW}{dt}$$

Figure 1

Figure 1: Soit  $W$  l'énergie émise par la source, et  $dW$  la fraction d'énergie reçue par l'élément de surface ( $ds$ ) situé au point  $P$  à la distance ( $R$ ).  $W$  est répartie sur toute la surface ( $s$ ) de la sphère de rayon  $R$ . Finalement  $dW = (W/s) \cdot ds$ . Les effets produits au point  $P$  dépendent évidemment de la quantité  $dW/ds = W/s$  et non pas de l'énergie émise  $W$ , c'est pourquoi en acoustique on ne prend en considération que l'énergie par unité de surface.

- L'intensité ultrasonore en un point est caractérisée par la puissance  $dW/dt$  (énergie/temps) par unité de surface une surface  $S$  :  $I \text{ ultrasonore} = 1/S \cdot dW/dt$

$W$  énergie émise par la source,  $S$  la surface à travers laquelle est reçu ce flux : section du faisceau ultrasonore

## EFFET THERMIQUE

- Dans un milieu absorbant, l'énergie mécanique est convertie en chaleur, engendrant ainsi des effets thermiques proportionnels à l'intensité ultrasonore et à la durée d'exposition:

$$\Delta T \propto I \times d$$

## EFFET MECANIQUE

- Les effets biologiques des ultrasons peuvent aussi être liés à la cavitation, à l'existence de micro courants locaux associés à la présence de microbulles dans le milieu.

# INDICE THERMIQUE

- Index thermique tissu (T.I.S) ou Os (T.I.B)
- Rapport Energie acoustique moyenne dans le temps de la source ( $W_0$ ) et Energie acoustique nécessaire à l'élévation de la température du milieu de  $1^\circ\text{C}$  ( $W_{\text{deg}}$ ):

$$\text{T.I} = W_0 / W_{\text{deg}}$$

- $W_{\text{deg}}$  dépend de la fréquence et du coefficient d'absorption du milieu traversé.
- Différents modèles de calcul utilisés pour estimer la valeur de cet index au niveau des tissus mou, et de l'os.

# EFFET THERMIQUE

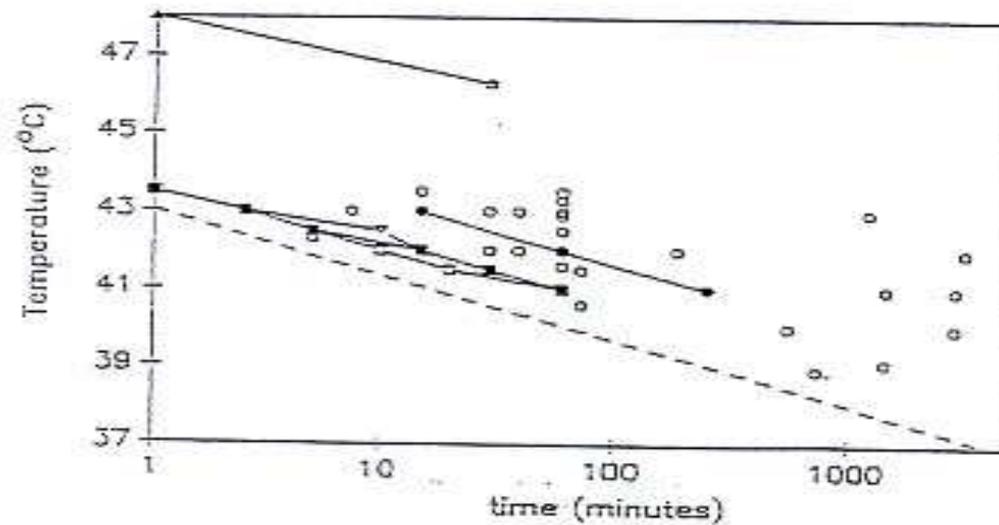


Figure 4: Diagramme température versus temps d'exposition pour l'obtention d'effets biologiques. Chaque point représente soit le temps, soit la température minimum pour l'obtention d'effets biologique. Les lignes joignent les point correspondant à un même effet biologique. La ligne pointillée représente la limite définie par  $t_{43}=1$ . (Miller & Ziskin 1989).

En 1993 l'AIUM définit le Thermal Index

C'est l'augmentation maxi de température  
tissulaire :  $\Delta T$

Zône de sécurité :

- Moins de  $2^\circ$  : Pas de problème
- Au delà :  $\Delta T < 6^\circ - \log(\text{durée}) / 0,6$   
où la durée est exprimée en minutes.

**Autrement dit, si on chauffe à moins de 39° : Ca Va.**

**Au delà, il existe une durée max exprimée en minutes d'insonification avant l'apparition de lésions**

$$\text{Durée Max} = 10^{0,6 \times (6 - \Delta T)}$$

$$\text{Durée Max} = 4^{(6 - \Delta T)} \text{ minutes}$$

# Limite pour TI – (T° ), & Temps d'exposition

TI	Exp time
0.7	60
1	30
1.5	15
2	4
2.5	1 min

BMUS NI limits  
For embryo-fetus.

16 min at 41° → TI = 4

64 min at 40° → TI = 3

Limit for tissue lesions (JSUMB)

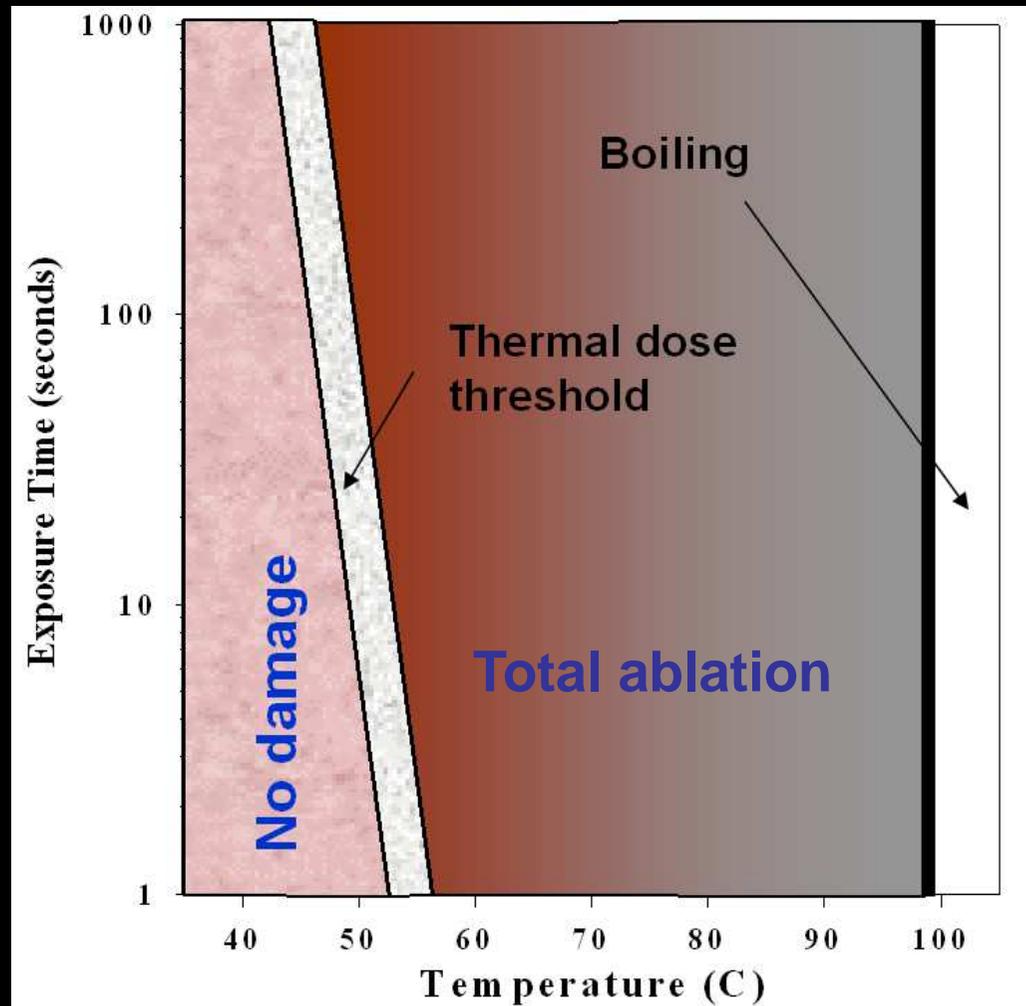
256 min at 39 → TI = 2

Explique les indications qui apparaissent sur échographe : mode endo surtout : température élevée, **baisser la puissance d'émission.**

# Effets thermiques

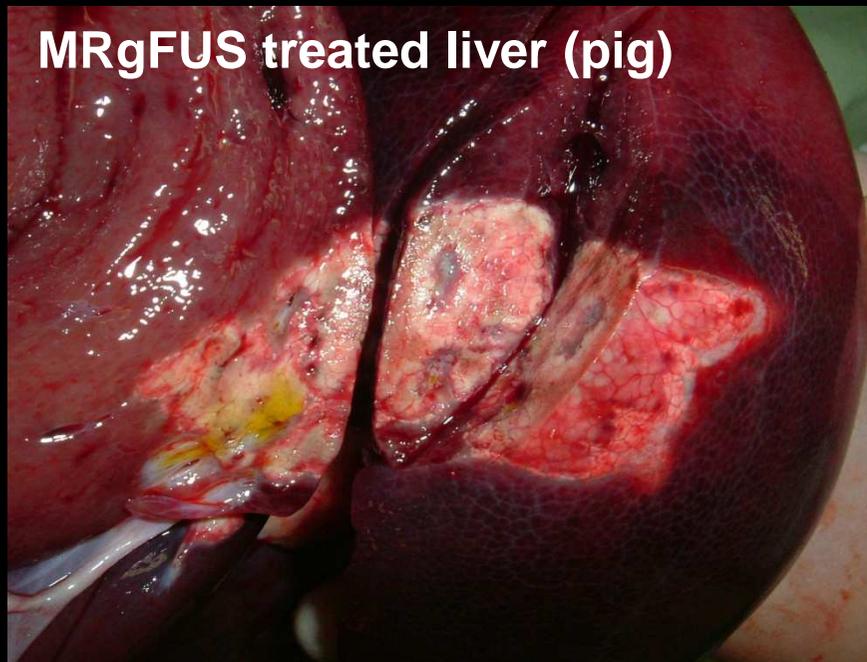
Quand le tissu est chauffé au-dessus d'un seuil, apparition de lésions définitives

- Dose pour 100% d'ablation:
- A 43°C – 240 minutes
- A 54°C – 3 second
- A 57°C – 1 second

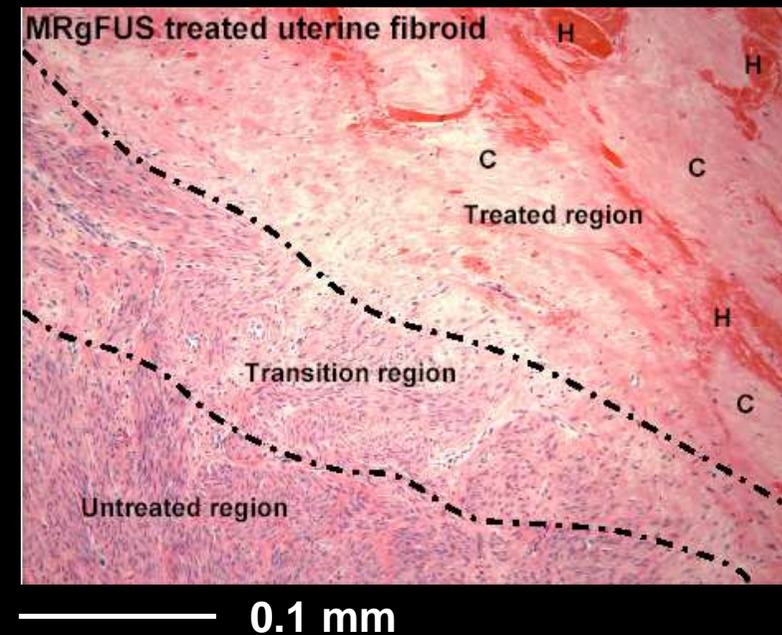


# Physiologie du traitement thermique

- Région coagulée en image macro

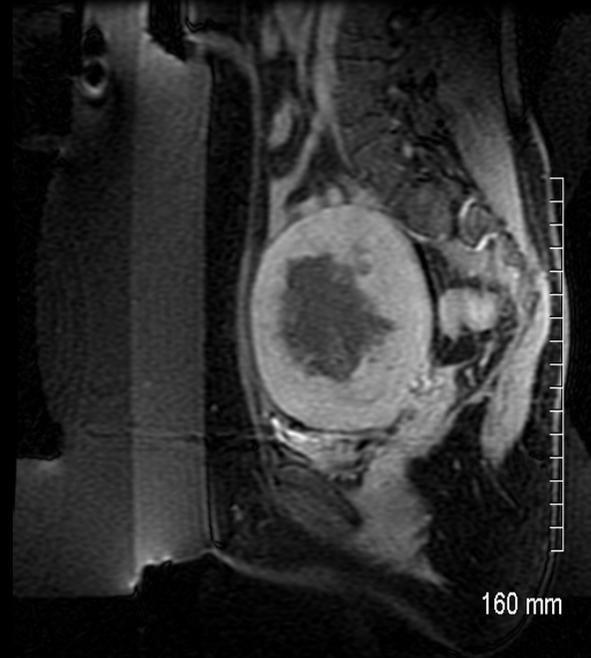
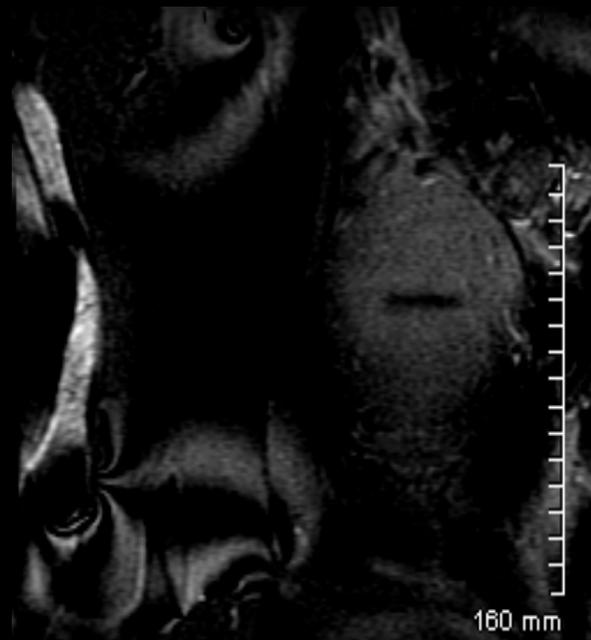
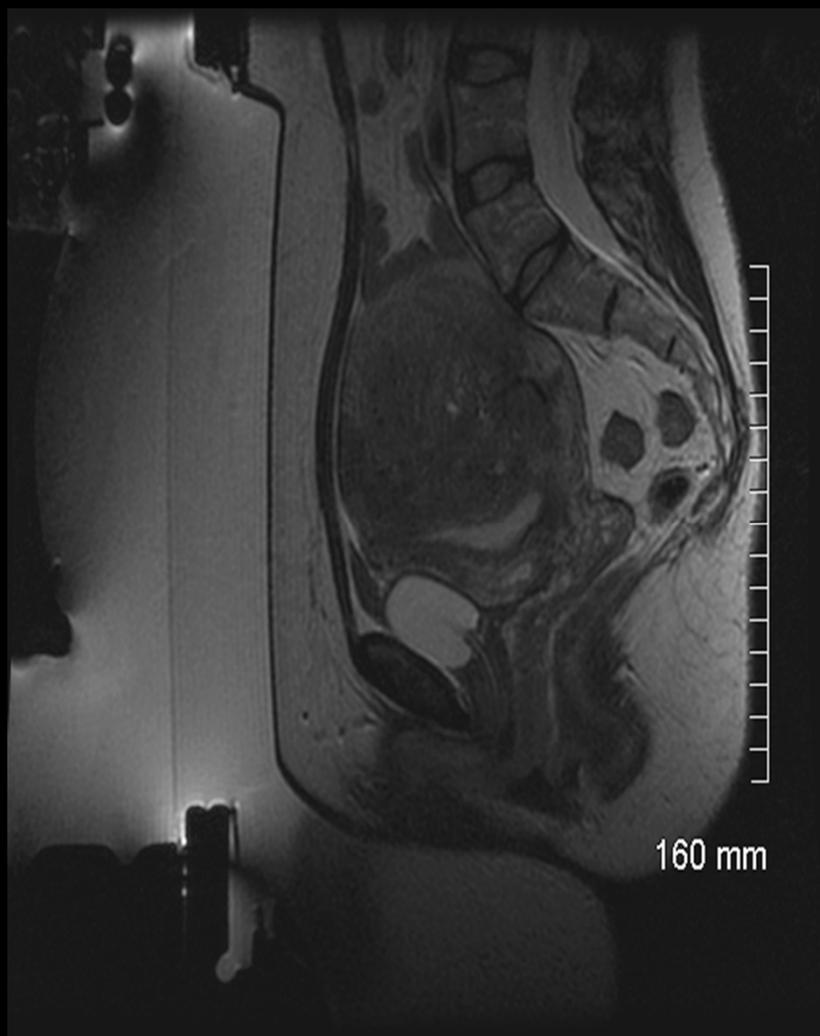


- Histologie démontre une bordure franche entre régions traitée et non traitée





## Adénomyose



Résultats: dévascularisation de 80%

## EFFET MECANIQUE

- Le passage des ultrasons dans un milieu induit localement des variations de pression instantanées.
- La variation maximale de pression exercée localement  $+P$  ou  $-P$  (kPa) est directement liée à l'intensité  $I$  (mW/cm<sup>2</sup>) de l'onde :  $I = P^2/2Z$
- $Z = \rho \cdot c$   
 $\rho$  la densité du milieu, et  $c$  la célérité des ultrasons dans le milieu.

# EFFET MECANIQUE

- Exemples de calcul de la pression maximale en fonction de l'intensité ultrasonore dans un milieu non absorbant.

- Ex1: Fréq 3MHz,  $c = 1500\text{m/s}$ ,  $\rho = 1\text{kg/l} = 10^3\text{kg/m}^3$   $I = \underline{40\text{mW/cm}^2}$

$$I = p^2/2\rho c \rightarrow p^2 = I \times 2\rho c, p^2 = 1.2 \cdot 10^{10} \text{ Pa}^2$$

$$\text{donc } p = 1.09 \cdot 10^5 \text{ Pa} = 1.09 \text{ atm.}$$

**Variation pression =  $2p = 2$  atmosphères (acceptable)**

- Ex 2: Intensité 2500 fois plus forte  $I = 10\text{W/cm}^2 = \underline{10^5\text{W/m}^2}$

$$I = p^2/2\rho c \rightarrow p^2 = I \times 2\rho c, p^2 = 30 \cdot 10^{10} \text{ Pa}^2$$

$$p = 5.47 \cdot 10^5 \text{ Pa} = 5.47 \text{ atm.}$$

**Variation de pression =  $2P = 11$  atm (Destruction du tissu)**

# Le massage cellulaire !



## Phénomènes de cavitation

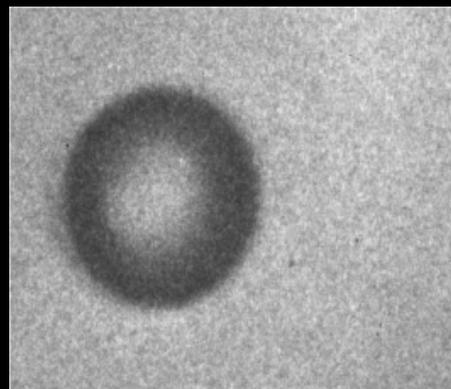
La cavitation est le plus important des effets de pression dans les milieux liquides. Elle correspond à la formation de cavités (bulles gazeuses) au sein du milieu.

## Cavitation : explication succinte

- Forte amplitude de l'onde ultrasonore
- La dépression au sein du liquide plus grande que la force de cohésion
- Le réseau liquide se déchire
- Formation de cavités (bulles gazeuses transitoires).
- Dépend d'un grand nombre de paramètres : puissance et fréquence des ultrasons, température, présence d'impuretés, gaz dissous, viscosité du milieu,

BR14

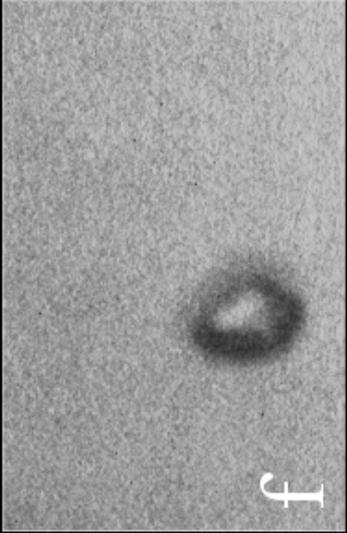
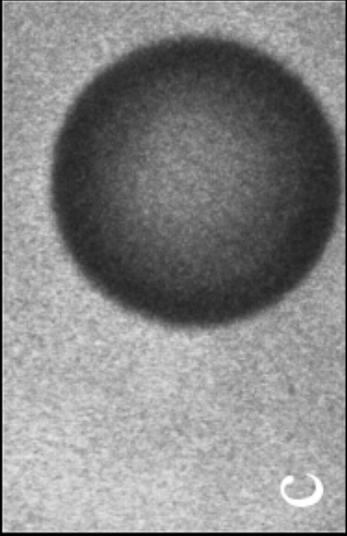
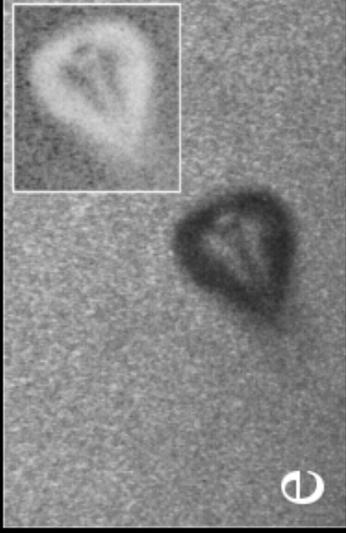
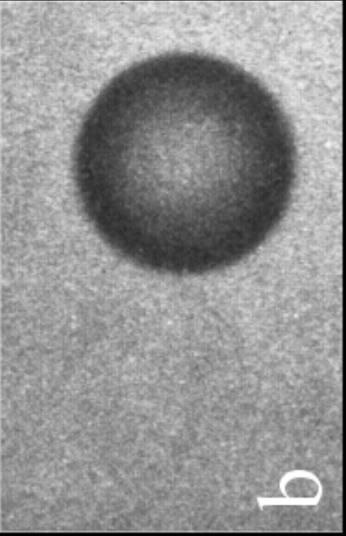
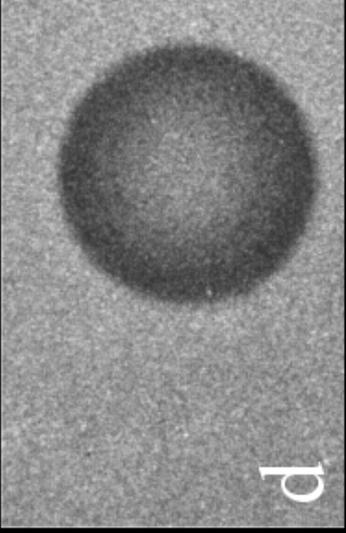
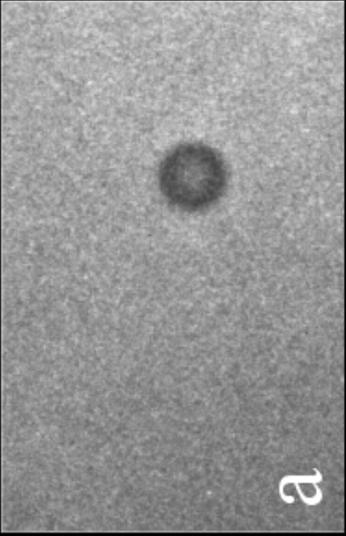
US=0.5MHz, MI=0.9, Frame rate≈3Mfps



a



b



# INDICE MECANIQUE

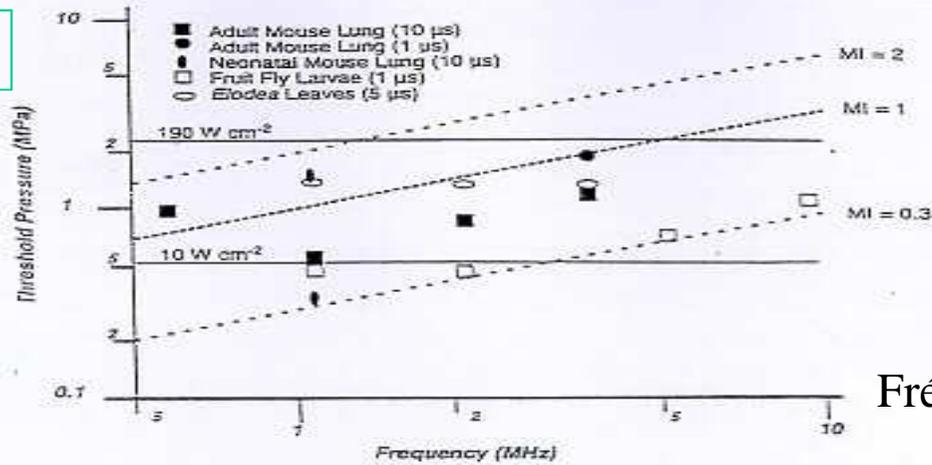
M.I = pression de raréfaction max (en MPa - à l'endroit où l'intégrale de l'intensité d'impulsion est maxima), divisée par racine carrée de la fréquence centrale (en MHz):

$$M.I = P / f^{1/2}.$$

Environnement tissulaire non pris en compte dans formule, mais M.I prédictif des effets de cavitation causés dans les tissus par les bulles.  
Seuils de cavitation estimés:  $p^2.f = cst$

Aucun effet biologique chez les mammifères pour  $M.I < 0,3$  ou intensités moyennes d'impulsion environ  $5 \text{ W cm}^{-2}$ .

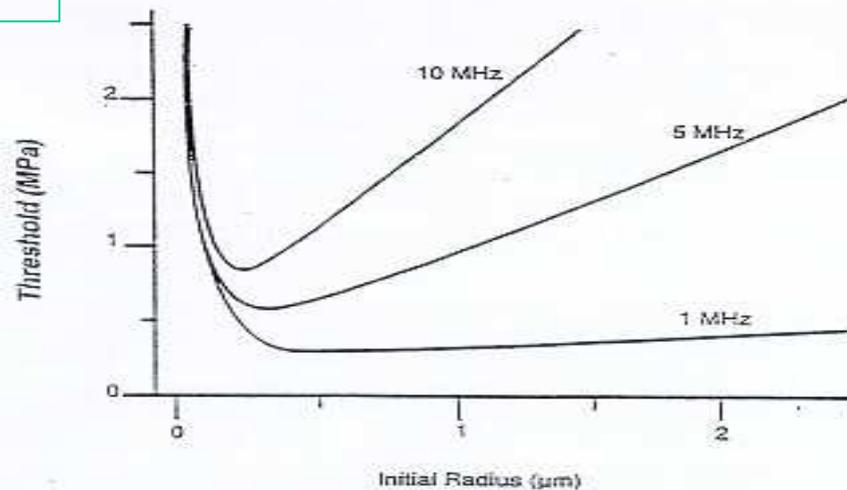
MPa



Fréquence

Figure 1: Seuil (en pression acoustique) d'apparition des effets biologiques en fonction de la fréquence (abscisse) et de l'intensité acoustique. La durée des impulsions est notée entre parenthèse en micro sec. Le temps total d'exposition était inférieur à 5 minutes. Sont également notés les index Mécaniques (MI). Les valeurs ont été obtenues sur différents modèles animaux (souris, larves de mouche, feuilles).

MPa



Bulle Diam

Figure 2: Seuil (en pression acoustique) d'apparition des phénomènes de cavitation dans l'eau en fonction du rayon des bulles de gaz contenues initialement dans le milieu et de la fréquence.

# EFFET MECANIQUE

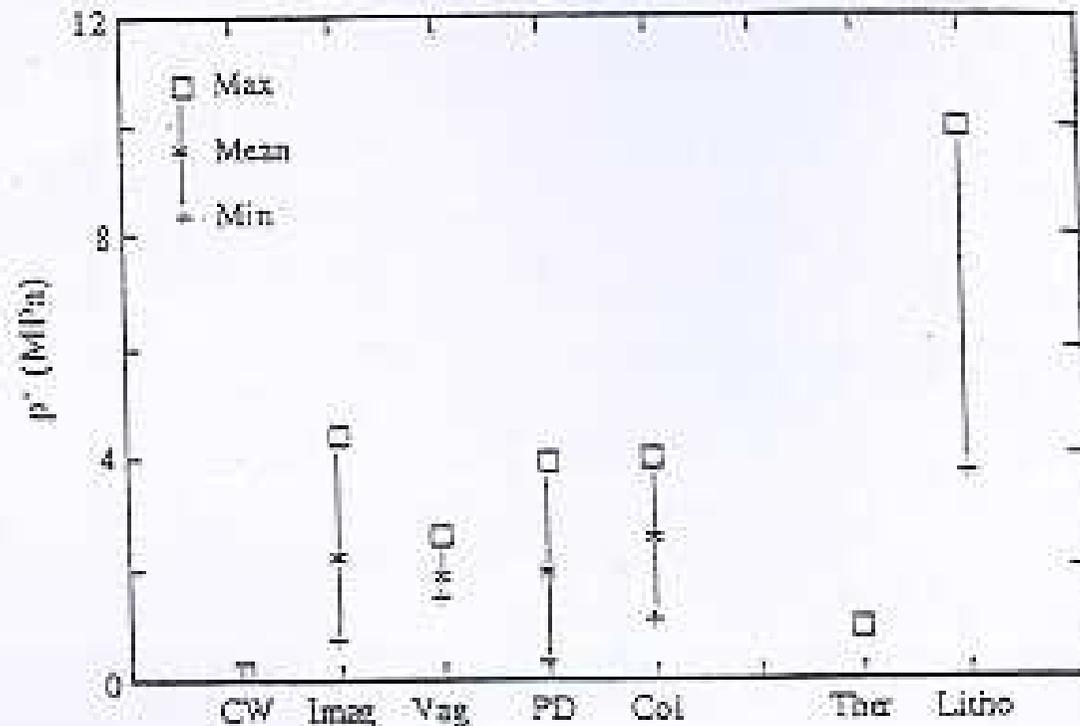


Figure 9: Fourchettes des valeurs pression acoustique (de rarefaction) pour des appareils opérant dans différents modes: "CW" Doppler continu. "Imag" Echo mode B. "PD" Doppler pulsé. "Col" Doppler couleur. "Vag" Echo transvaginale. "Ther" Ultrasons thérapeutiques. "Litho" Lithotripsie. (Duck 1991)



26 Avr 05

16:31:45

D25

150mm

4C1-S

3.0MHz

ABDOMEN

General /V

Puis.=0dB

MI=1.9

86dB S1/+1/2/3

Gain= 5dB Δ=2

Stock. en cours



Dist = 16.05cm



EID  
5000

SVS / AAVS 2001

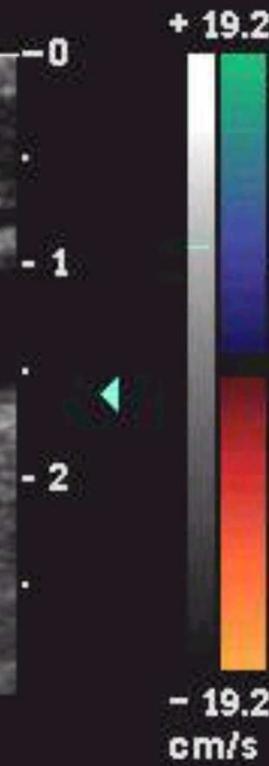
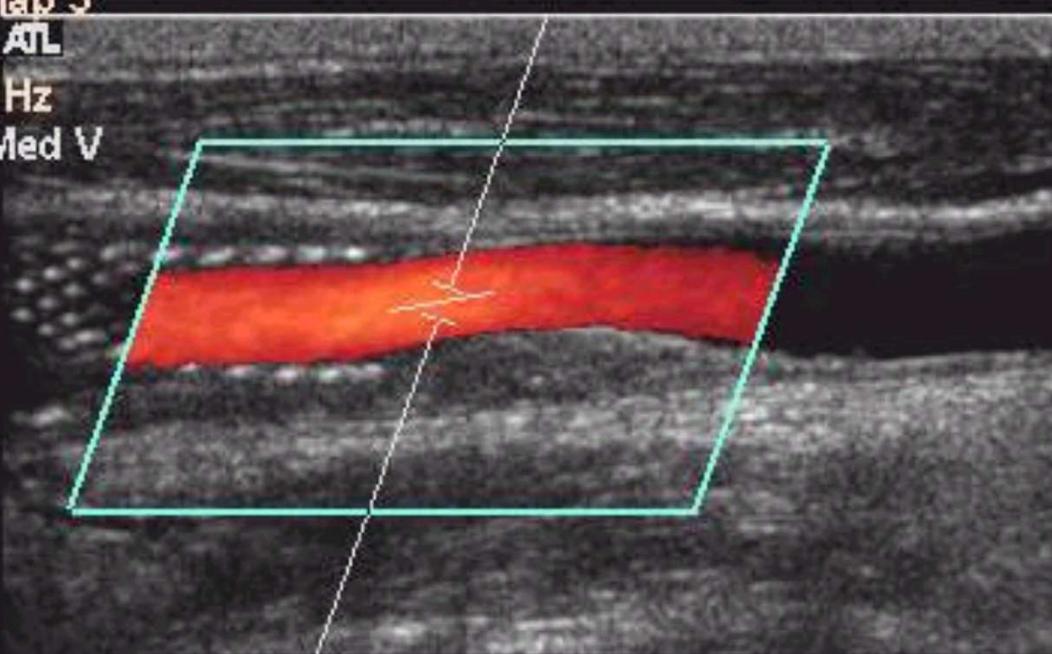
L12-5 50 CVasc/Car

10:34:09 am

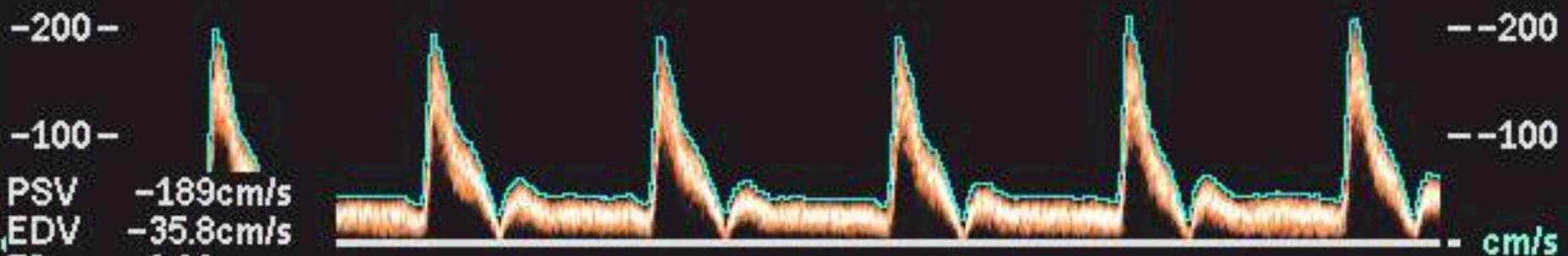
TIs 0.1 MI 0.28

Fr #146 3.0 cm

Col 66% Map 5  
WF Low ATL  
PRF 3000 Hz  
Flow Opt: Med V



SV Angle 60°  
Dep 1.4 cm  
Size 1.5 mm  
Freq 6.0 MHz  
WF Low  
Dop 62% C 4  
PRF 11905Hz



PSV -189cm/s  
EDV -35.8cm/s  
RI 0.90  
PI 2.74  
S/D 5.3  
HR 65bpm

**STENT DE LA CAROTIDE INTERNE**



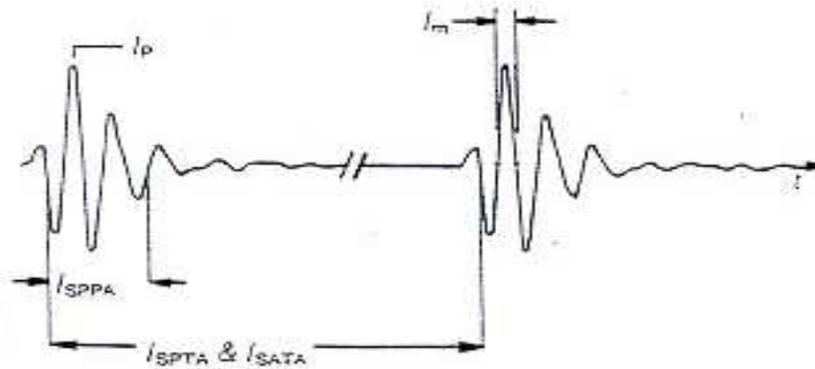


Figure 2: Onde de pression acoustique au point focal. Les durées sur lesquelles les différentes intensités sont calculées, sont mentionnées sur la figure.

• Intensité énergie par unité de surface du faisceau et par unité de temps.

- **Intensité  $I_{SPTA}$**  (intensité du pulse, moyennée sur une période de tir) => paramètre d'exposition le plus utilisé ( $W/cm^2$ ).
- **Intensité  $I_{SATA}$**  Energie moyennée dans le temps (une période) et sur toute la section du faisceau (Watt).
- **Intensité  $I_{SPPA}$**  valeur instantanée de l'intensité moyennée sur le pic seulement ( $W/cm^2$ ).

## **RISQUES EFFETS BIOLOGIQUES par ECHOGRAPHIE, DOPPLER PULSE et COULEUR**

**Congrès de la Société Mondiale pour l'application des ultrasons à la Médecine et à la Biologie (WFUMB) May 6-10 2000. Réunion du groupe " Effets Biologiques alias WATCHDOGS = Chiens de garde " de la Fédération des sociétés Européennes pour l'application des ultrasons à la Médecine et à la Biologie (EFSUMB) May 2000.**

- Actuellement Norme 510K de la FDA (Food & Drugs Administration 1992) + Normes EU voisines .

### **ISPTA maximale**

**fœtus: 100mW/cm<sup>2</sup>,**

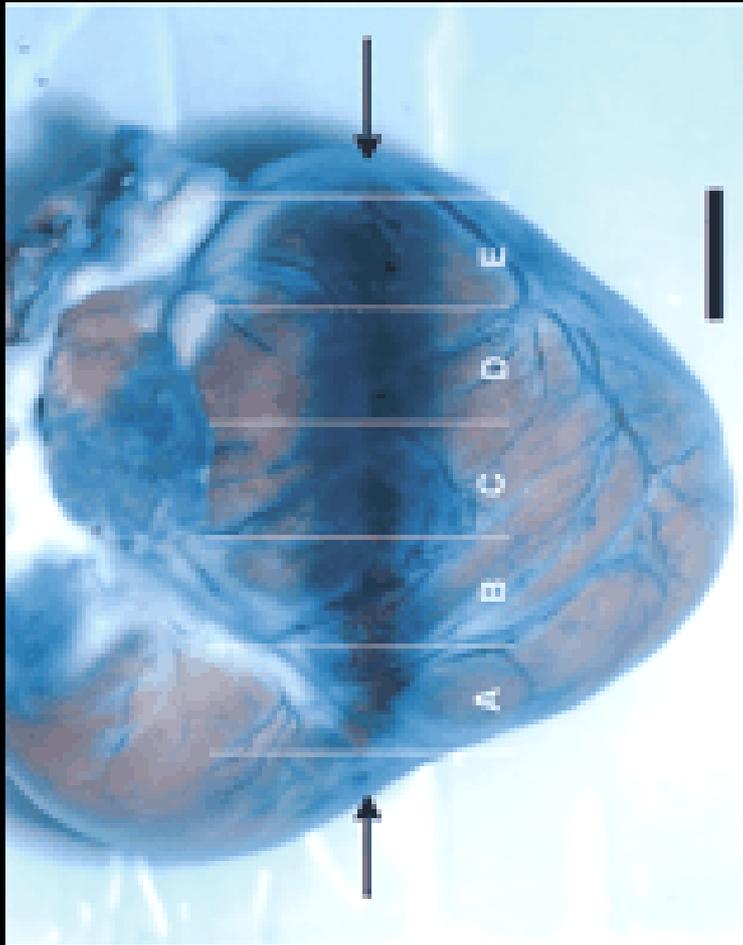
**cœur 450mW/cm<sup>2</sup>,**

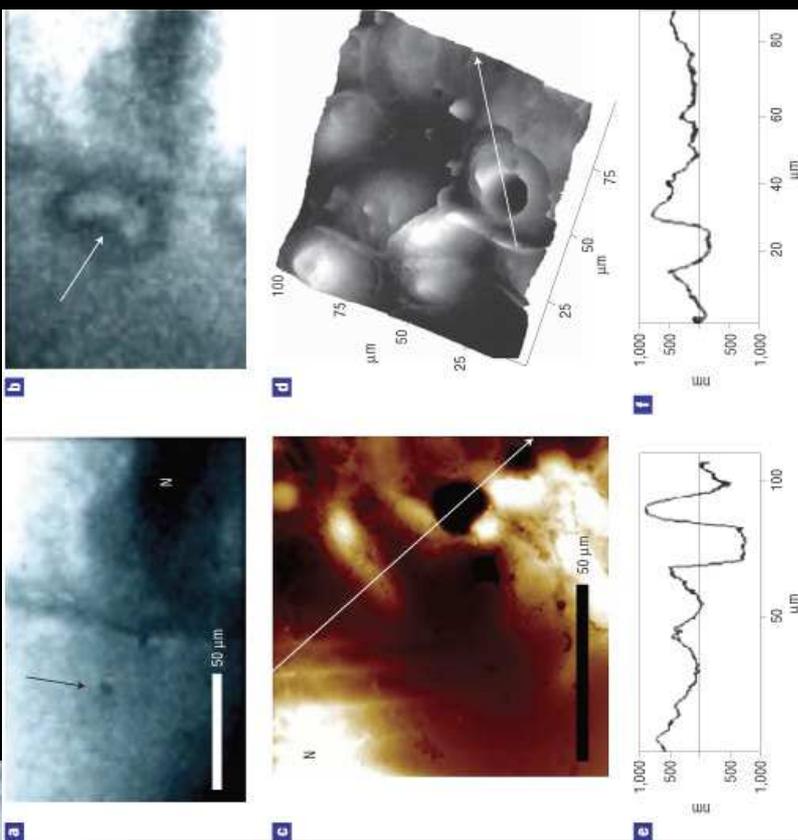
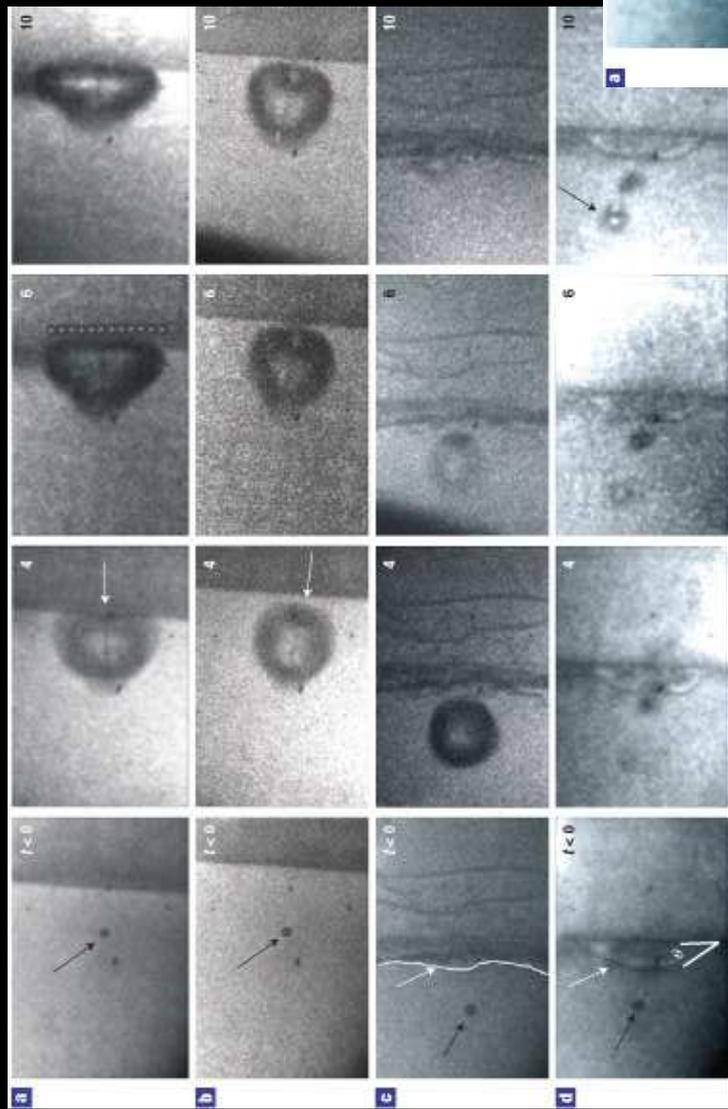
**endo-cavitaire: 40mW/cm<sup>2</sup>)**

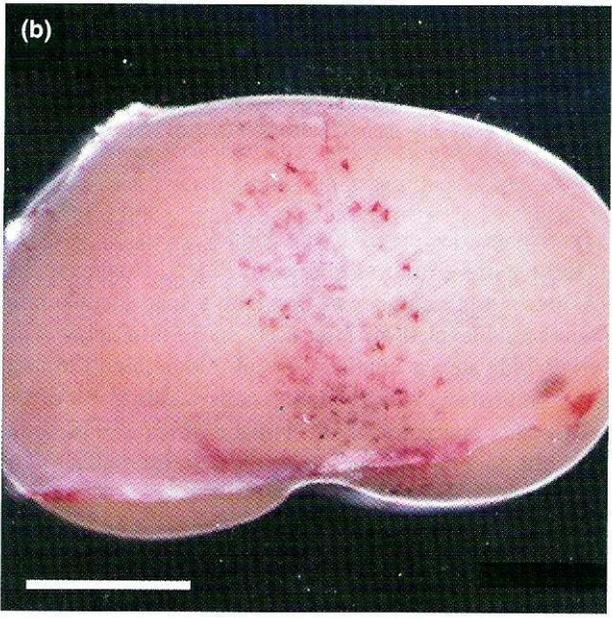
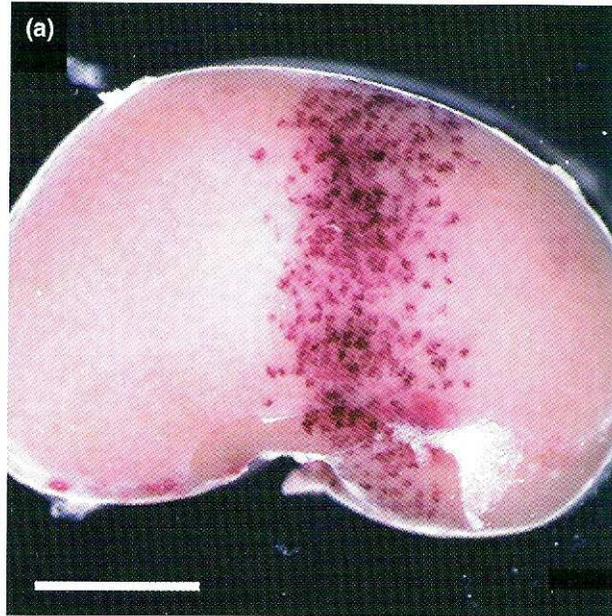
**valeurs maximales pour TI<2 et MI<2 .**

# Interactions bulles-cellules

- Dépendance de MI
- A bas MI pas d'effets nocifs rapportés
- A haut MI, possibles lésions cellulaires et vasculaires
- Limiter la destruction des microbulles en examen



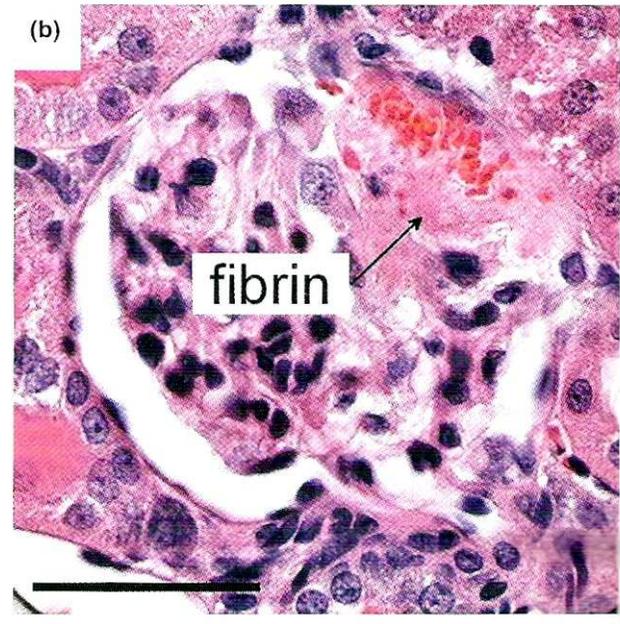
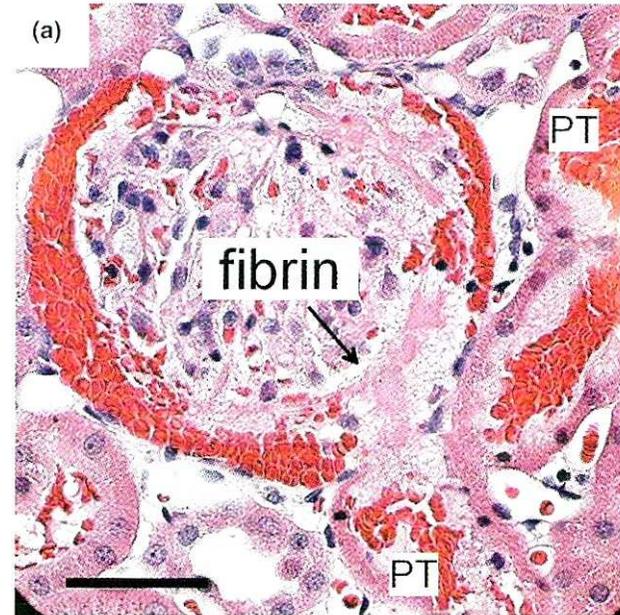




Lésions rénales à 5 min  
et 24h après bulles + US

Agent: Definity  
Vingmed 5  
2.5 MHz  
1.8 MPa

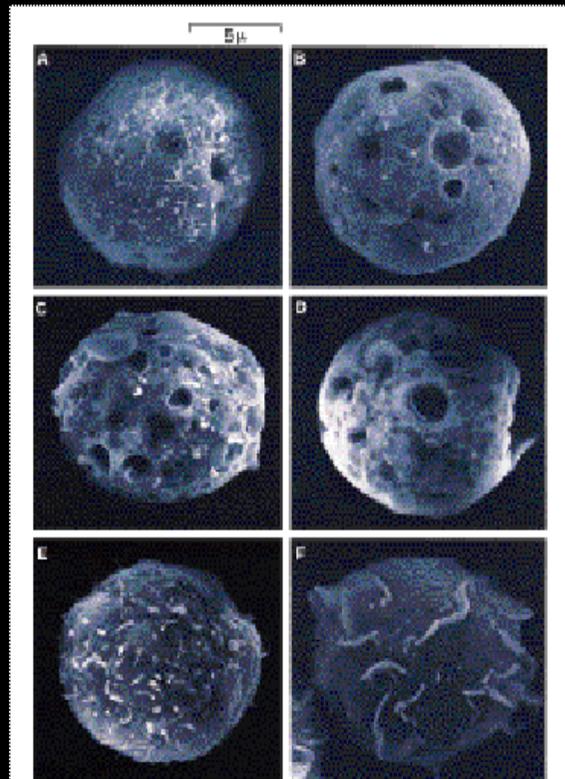
AR Williams,  
UMB, 2007



Lésions glomérules à 5 min  
et 24h après bulles + US

# Creation de pores dans la membrane

## Introduction de médicaments ou DNA



**Scanning electron microscopic images of HL-60 cells**

Irradiated with ultrasound in the presence of MC 540 (A to D), untreated intact cells (E), cells irradiated with ultrasound alone (F).

THE LANCET • Vol 353 • April 24, 1999

*Courtesy: K. Tachibana*

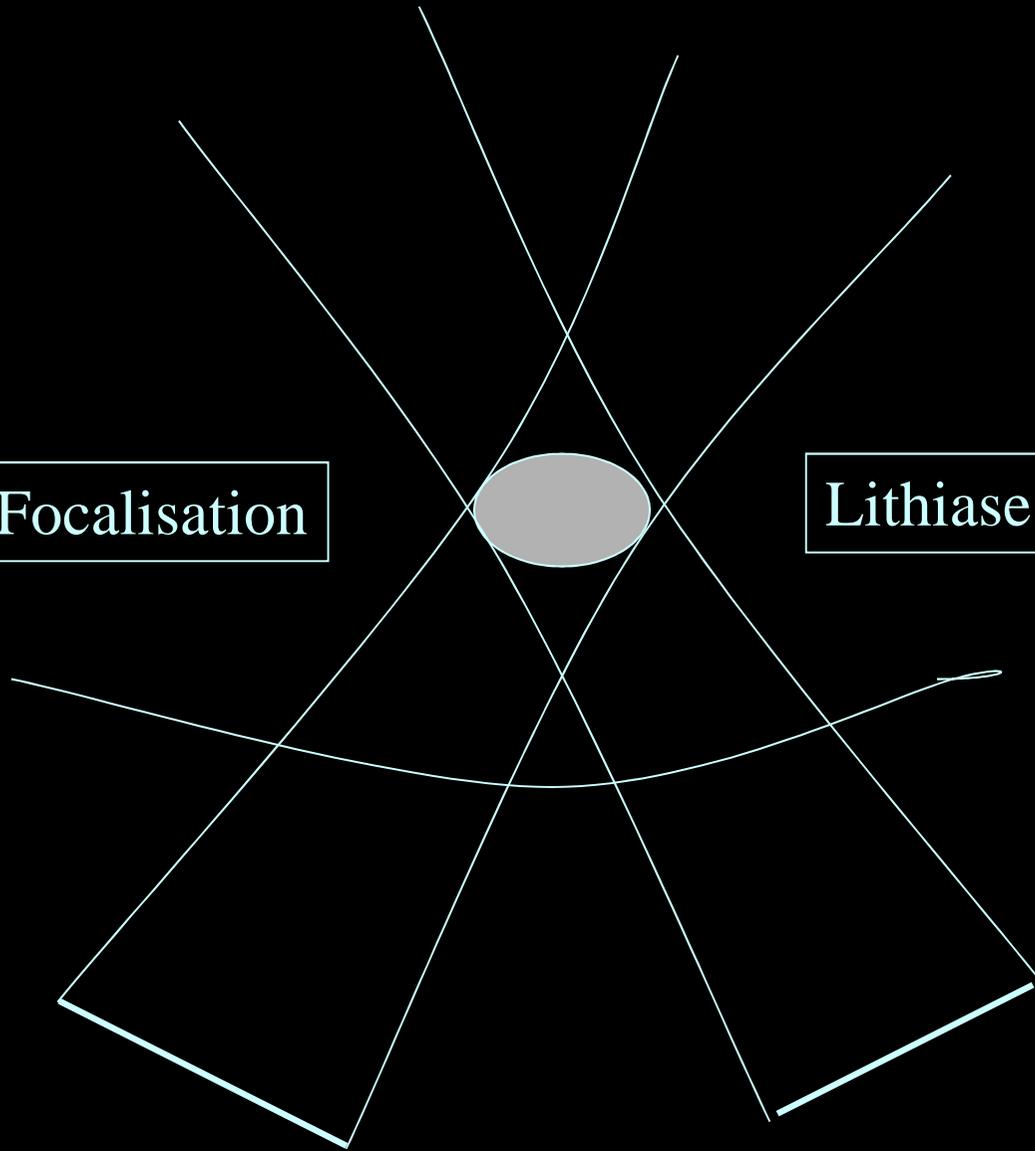
Lithotritie

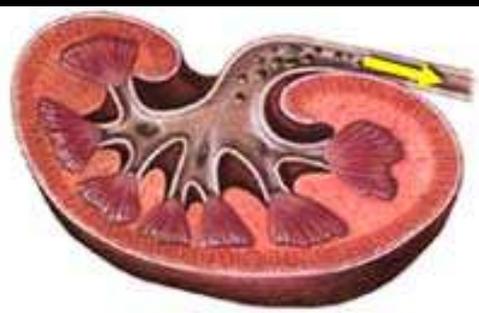
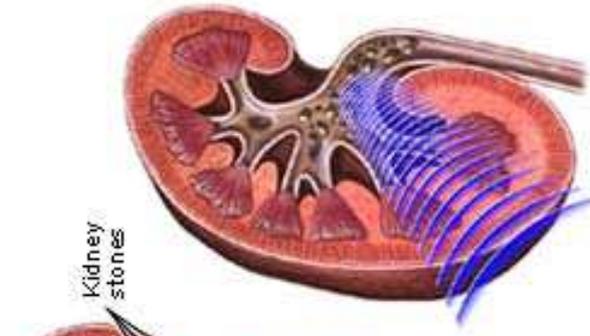
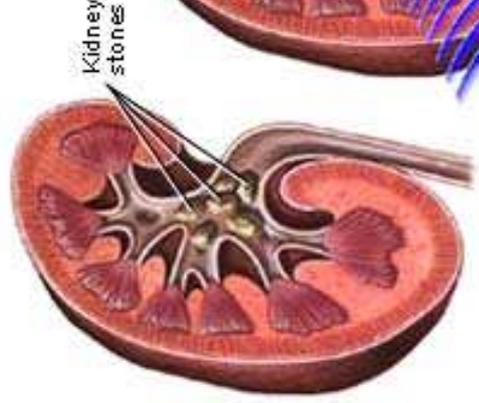
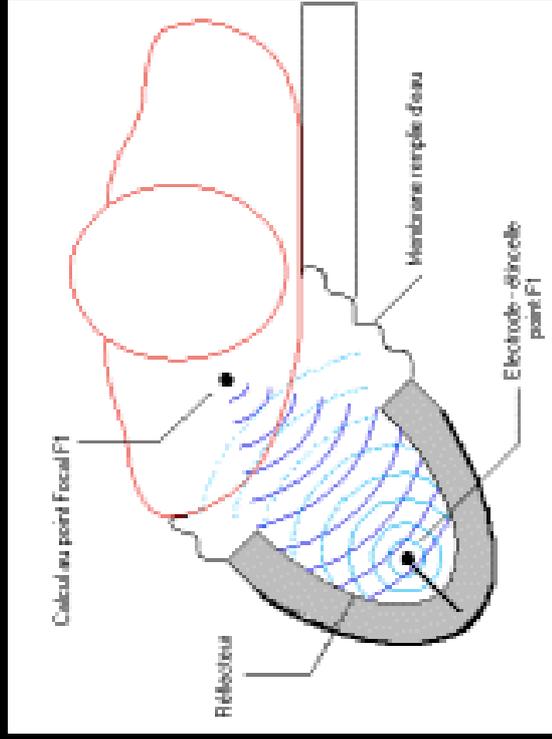
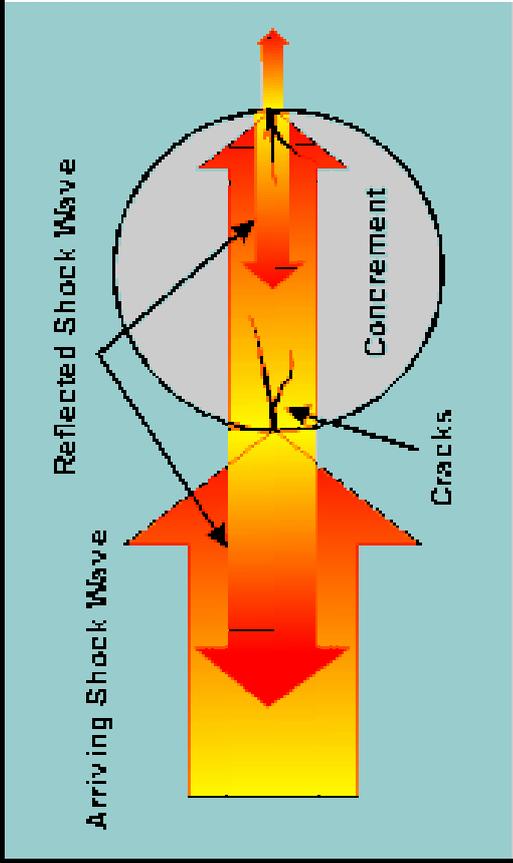
Focalisation

Lithiase

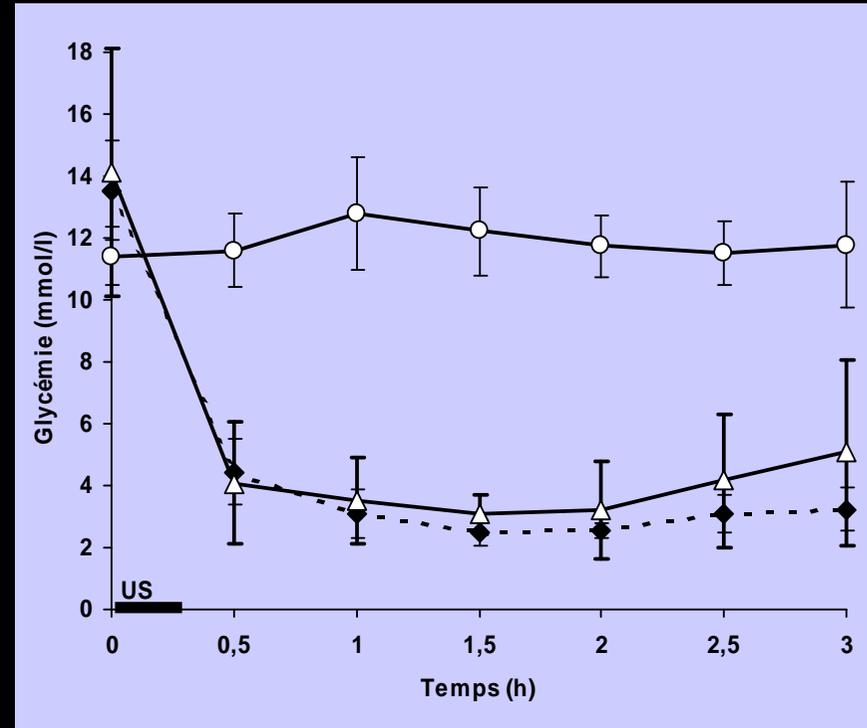
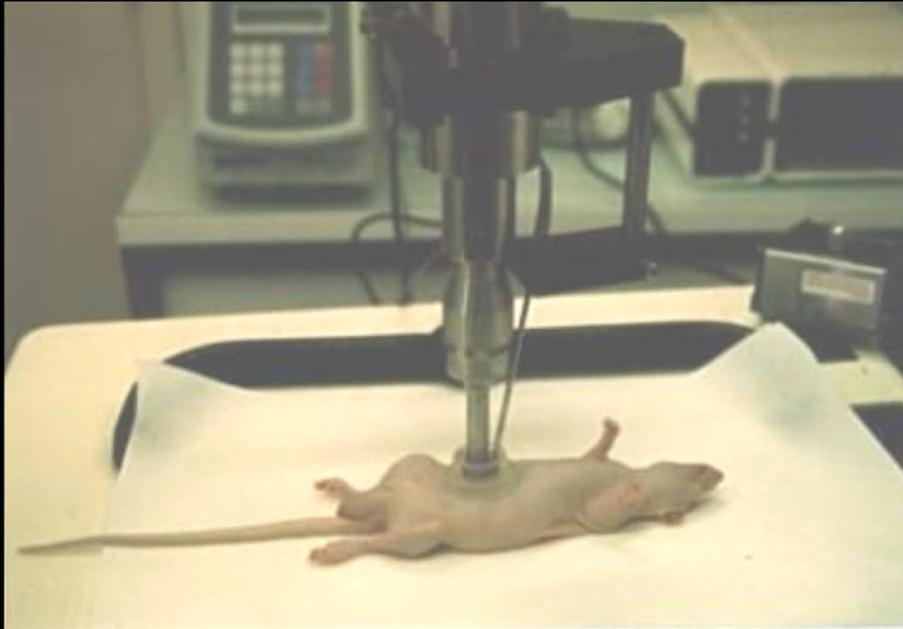
Transducteur A

Transducteur B





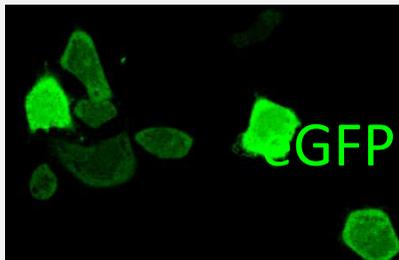
# Sonophorèse de l'insuline



Glycémie de rats hairless : témoins (o), injection intramusculaire de 0.5U d'insuline (◆) et sonophorèse pendant 15 minutes (Δ). Nombre d'animaux : 8.

## Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

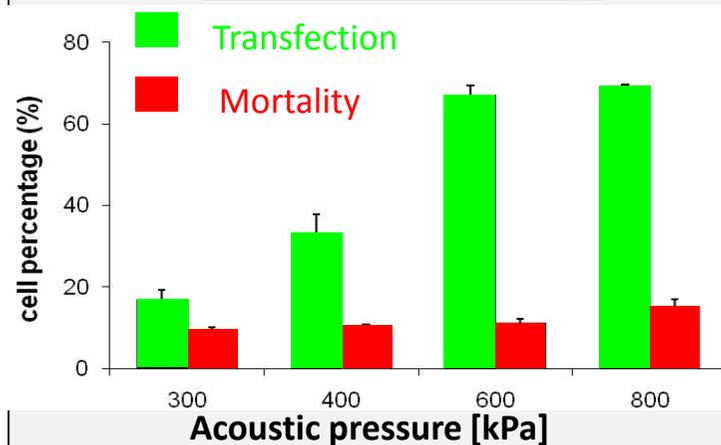
Co-administration microbulles et drogues / gènes (Courtesy A. Bouakaz)  
Augmenter la concentration dans le site cible et minimiser les effets secondaires



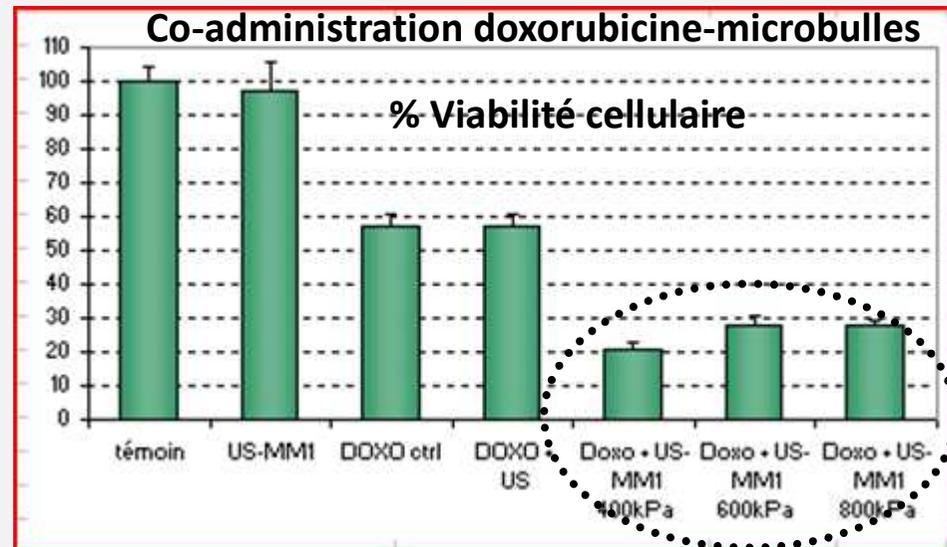
SONO DRUGS

U87MG – US 30sec - 1MHz

Co-administration doxorubicine-microbulles



**Transfection**



**Meilleure incorporation de la doxorubicine dans les cellules**

## Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

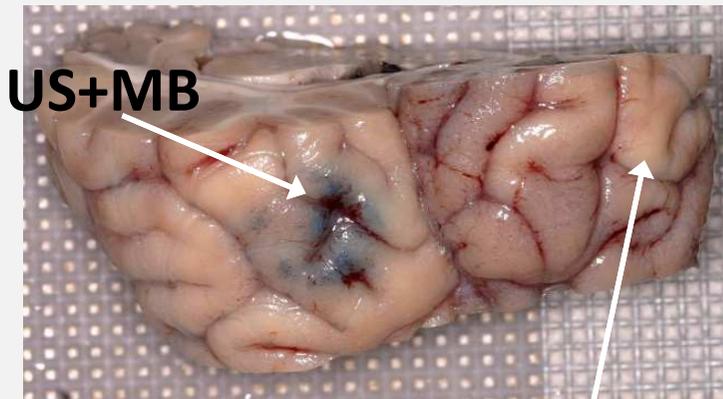
# Sonoperméabilisation de la Barrière Hémato-Encéphalique

**Sono-BHE** : Développer et valider un système de délivrance de molécules thérapeutiques en neurologie.

**Gros animal**



**Petit animal**



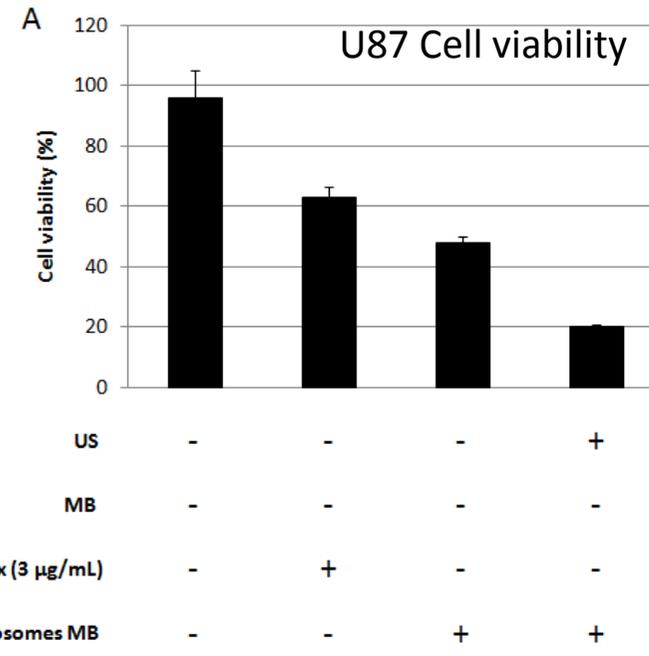
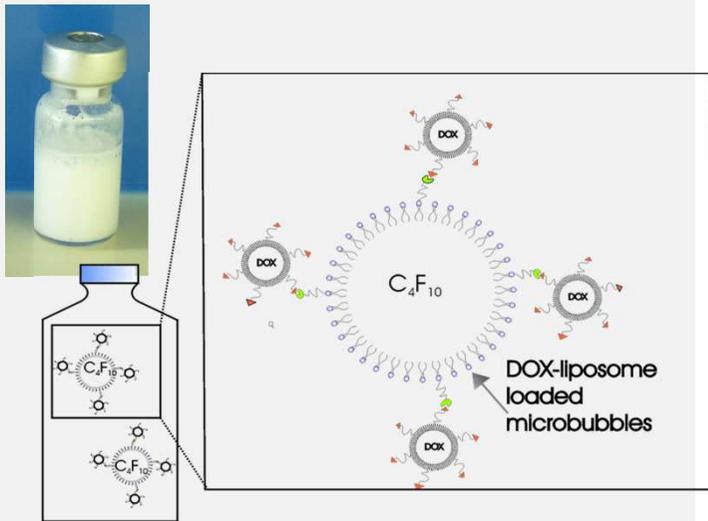
**Témoin**

**US + bulles**



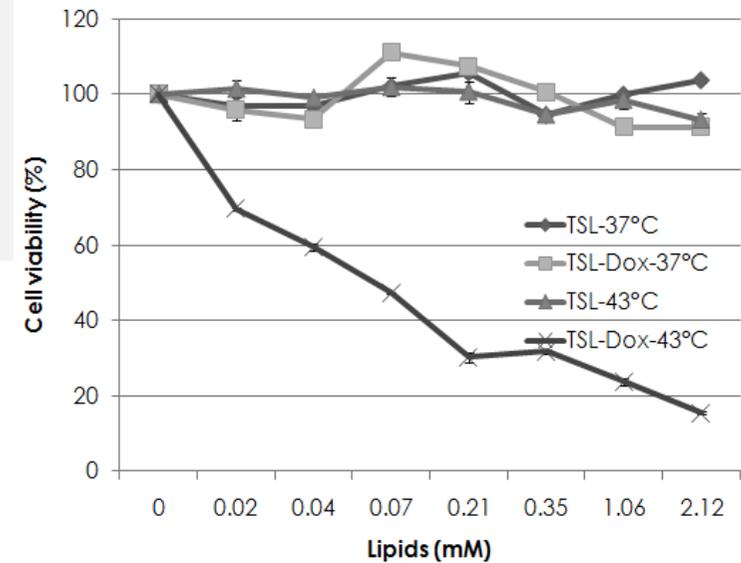
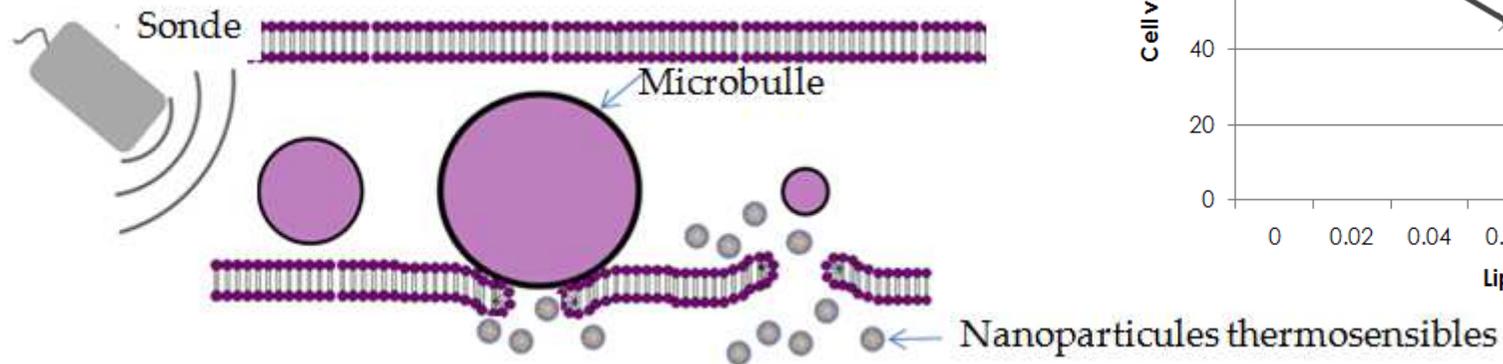
## Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

### Drug delivery: Complexes microbulles et nanoparticules (A.



- Evaluer l'efficacité thérapeutique des formulations microbubbles/nanoparticules
- Déterminer les paramètres ultrasonores pour une activation optimale

### Drug delivery: Nanoparticules thermosensibles



- Meilleure extravasation dans la tumeur (sonoporation)
- Circulation plus longue
- Activation (échauffement) par ultrasons

# En pratique

- Respect du principe ALARA
- Affichage des MI et TI
- Ne pas modifier les réglages constructeurs sans réflexion
- Attention aux yeux, fœtus et nouveaux-nés
- Imagerie non linéaire tissulaire: haut index mécanique
- Limiter le temps d'exposition au nécessaire