

Cavitation ultrasonore générée par une excitation bifréquentielle

I. SALETES^a, B. GILLES^{a,b}, P. BLANC-BENON^c, J.-C. BÉRA^{a,b}

a. INSERM, U556, Applications des Ultrasons à la Thérapie, 151 Cours Albert Thomas, Lyon, F-69003

b. Université Lyon 1, Villeurbanne, F-69003

c. Laboratoire de Mécanique des Fluides et d'Acoustique (LMFA-UMR CNRS 5509), École Centrale de Lyon, 36 Avenue Guy-de-Colongue, 69434 Écully cedex

Résumé :

Dans nombre d'applications thérapeutiques des ultrasons, il peut être intéressant d'augmenter l'activité de cavitation tout en limitant au maximum les intensités utilisées : ceci permet de maximiser les effets mécaniques des ultrasons au niveau des tissus visés tout en minimisant les échauffements des tissus environnants. Dans cette optique, les travaux présentés ici portent sur la modification des seuils de cavitation inertielle et de l'activité de cavitation au-delà du seuil lorsqu'un signal bifréquentiel comportant deux composantes fréquentielles proches est utilisé. Le caractère non linéaire de la modification du seuil est démontré. Ainsi des réductions significatives de l'intensité nécessaire à l'obtention de cavitation peuvent être obtenues dans des milieux où les seuils sont élevés. De plus, l'évolution de l'activité de cavitation lorsque l'intensité ultrasonore est augmentée au-delà du seuil montre qu'avec une excitation bifréquentielle de fortes activités de cavitation peuvent être atteintes pour des intensités plus proches du seuil.

Abstract :

Enhancing cavitation activity with lower intensities can be interesting in a variety of therapeutic applications where mechanical effects of cavitation are needed with minimal heating of surrounding tissues. From this perspective, the present work is on the modification of the inertial cavitation threshold and on the cavitation activity beyond threshold when an excitation signal made of two neighbouring frequency components is used. It is shown that the mechanisms involved are nonlinear. So, a significant reduction of the acoustic intensity required to trigger cavitation can be obtained in a medium with strong cavitation threshold. Moreover, comparing the evolution of the cavitation activity beyond threshold when mono- and bi-frequency excitations are used, it is shown that strong activities can be reached with intensities closer to the threshold value in the latter case.

Mots clefs : acoustique, ultrasons, cavitation

1 Introduction

La cavitation ultrasonore joue un rôle important dans nombre d'applications thérapeutiques des ultrasons [1]. L'amélioration des thérapies existantes et l'émergence de nouvelles applications dans ce domaine passe par l'obtention d'un meilleur contrôle de certains aspects du phénomène de cavitation [1, 2]. L'enjeu est notamment d'améliorer l'efficacité thérapeutique des ultrasons en exploitant au maximum le phénomène, tout en limitant les dommages pouvant être causés sur les tissus sains proches de la zone traitée. Par exemple, dans certaines applications telles que la thrombolyse purement ultrasonore, il serait particulièrement intéressant d'augmenter localement les effets mécaniques liés à la cavitation ultrasonore, largement responsables de la désagrégation des caillots sanguins, tout en limitant les échauffements occasionnés dans les tissus [3].

Dans ce contexte, l'utilisation d'une excitation ultrasonore focalisée comprenant deux composantes fréquentielles de fréquences proches, plutôt qu'une onde monofréquentielle permet d'abaisser significativement le seuil de cavitation ultrasonore dans une zone limitée de l'espace, tout en conservant un seul transducteur d'émission [4]. L'étude présentée ici s'attache à démontrer la nature non linéaire des mécanismes mis en jeu dans l'abaissement du seuil de cavitation, et à étudier l'évolution de l'activité de cavitation au-delà du seuil pour des excitations mono- et bi-fréquentielles. L'influence de l'écart en fréquences Δf est également présentée.

2 Mesure du seuil et de l'activité de cavitation

2.1 Dispositif expérimental

Le dispositif utilisé vise à produire des bulles de cavitation sur une cible de rugosité contrôlée à l'aide d'un transducteur excité par un signal mono- ou bi-fréquentiel focalisé sur la cible de cavitation. Un dispositif d'écoute passive est également mis en place pour obtenir le seuil de cavitation et quantifier l'activité associée. Un schéma global du montage est présenté sur la Figure 1. Les expériences sont menées dans une cuve d'eau

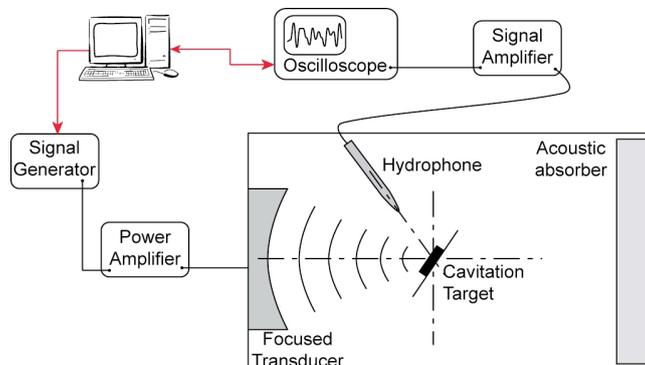


FIG. 1 – Schéma du dispositif expérimental.

filtrée et dégazée dans laquelle un transducteur piezoélectrique focalisé est immergé (distance focale : 100 mm, diamètre d'ouverture : 100 mm). La fréquence de résonance de l'ensemble du dispositif d'émission, comprenant un générateur, un amplificateur de puissance et le transducteur, est de 550 kHz, avec une bande passante à -3 dB comprise entre 430 kHz et 660 kHz. À la fréquence de résonance, le volume focal à -3 dB est long de 20 mm et large de 3 mm.

Deux types de signaux sont utilisés pour générer de la cavitation sur la cible placée au foyer du transducteur :

- une excitation *monofréquentielle* correspondant à un train d'ondes de 1.8 ms de long, constitué de sinus purs de fréquence $f_0 = 550$ kHz. Une telle fréquence se justifie par le fait qu'elle offre un bon compromis entre la taille de la zone focale qui doit être aussi faible que possible, et l'atténuation de l'onde dans les tissus biologiques, qui doit rester la plus faible possible pour limiter les effets thermiques de l'onde dans le cadre de l'application à la thrombolyse ultrasonore envisagée.
- une excitation *bifréquentielle* constituée d'un train d'ondes de 1.8 ms de long, correspondant à la somme de deux composantes sinusoïdales de fréquences légèrement différentes $f_1 = 535$ kHz et $f_2 = 565$ kHz de mêmes amplitudes de pression. Une fréquence différence $\Delta f = (f_2 - f_1)$ de 30 kHz est choisie pour avoir un nombre significatif de périodes de la composante basse fréquence pendant la durée des trains d'ondes. D'autres valeurs de Δf , comprises entre 5 kHz et 90 kHz sont également utilisées par la suite.

Une cible de cavitation est placée au foyer du transducteur. Il s'agit d'une pastille de papier abrasif constituée de grains dont la taille moyenne est de $46 \mu\text{m}$. Elle permet d'améliorer la reproductibilité des mesures de seuil par rapport à une configuration de cavitation homogène [5]. Elle est inclinée de 40° par rapport à l'axe acoustique pour éviter l'apparition d'ondes stationnaires entre la cible et le transducteur, causée par la réflexion partielle du faisceau sur la cible. Le signal ultrasonore diffusé par les bulles est enregistré à l'aide d'un hydrophone basse fréquence (Reson TC4034 ; bande passante : $[1 - 500 \text{ kHz}]$) situé en dehors du champ direct du transducteur. Pour chaque jeu d'expériences présenté, la concentration en oxygène dans l'eau est mesurée et maintenue constante. Pour les différents jeux d'expériences présentés, elle varie de $1.7 \pm 0.2 \text{ mg/l}$ à $5.0 \pm 0.2 \text{ mg/l}$. La température de l'eau est de $24 \pm 1^\circ$.

2.2 Obtention du seuil et de l'activité de cavitation

Dans le cadre de l'application à la désagrégation de caillots sanguins en l'absence d'agents pharmacologiques envisagée ici, c'est l'implosion de bulles de cavitation qui est responsable de la désagrégation des caillots. Ce sont donc le seuil de cavitation inertielle et une indication quantitative de l'activité de cavitation inertielle qui nous intéressent ici spécifiquement. Le signal diffusé par l'implosion de bulles de cavitation est un signal de large bande spectrale, par opposition aux oscillations stables en régime de cavitation non inertielle, qui diffusent une onde dont le contenu spectral se limite à des harmoniques et des sous-harmoniques du signal d'excitation. La composante large-bande des signaux enregistrés par l'hydrophone est donc extraite par un filtrage de type cepstral et intégrée pour obtenir l'activité de cavitation inertielle [4]. Dans le cas des signaux d'excitation bifréquentielle, ce filtrage permet en outre de s'affranchir des pics aux fréquences $n.f_1 \pm m.f_2$ (n et m étant des entiers quelconques) issus de la combinaison non linéaire des deux fréquences f_1 et f_2 , qui peut être observée même en l'absence de cavitation, et dont la prise en compte amènerait à une surestimation de l'activité de cavitation.

Le tracé de l'activité de cavitation inertielle en fonction de l'intensité acoustique au point focal du transducteur permet d'identifier les seuils de cavitation I_{Tmono} et I_{Tbi} pour chaque type d'excitation. La Figure 2 montre un tel tracé, pour une concentration en oxygène de 2.2 mg/l. Les barres d'incertitude montrent les valeurs d'activité de cavitation minimales et maximales pour un jeu de 5 expériences réalisées dans les mêmes conditions expérimentales. Sur cet exemple, le seuil monofréquentiel obtenu est de $I_{Tmono} = 126 \pm 6 \text{ W/cm}^2$, et le seuil bifréquentiel est de $I_{Tbi} = 65 \pm 4 \text{ W/cm}^2$. L'utilisation d'une excitation bifréquentielle permet donc dans ce cas, de réduire de 48% l'intensité requise pour l'apparition de cavitation inertielle.

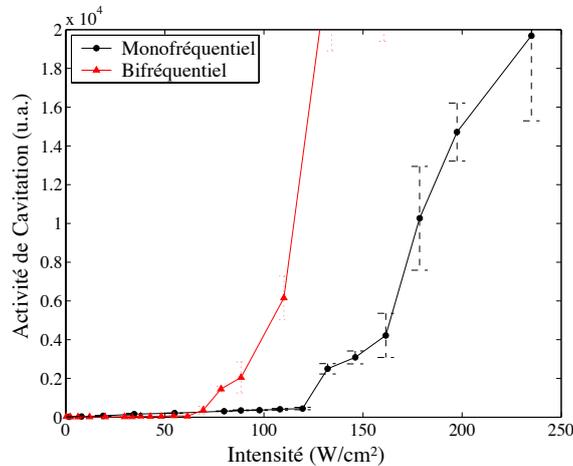


FIG. 2 – Activité de cavitation en fonction de l'intensité acoustique au foyer.

3 Résultats

3.1 Évolution des seuils de cavitation avec la concentration en oxygène

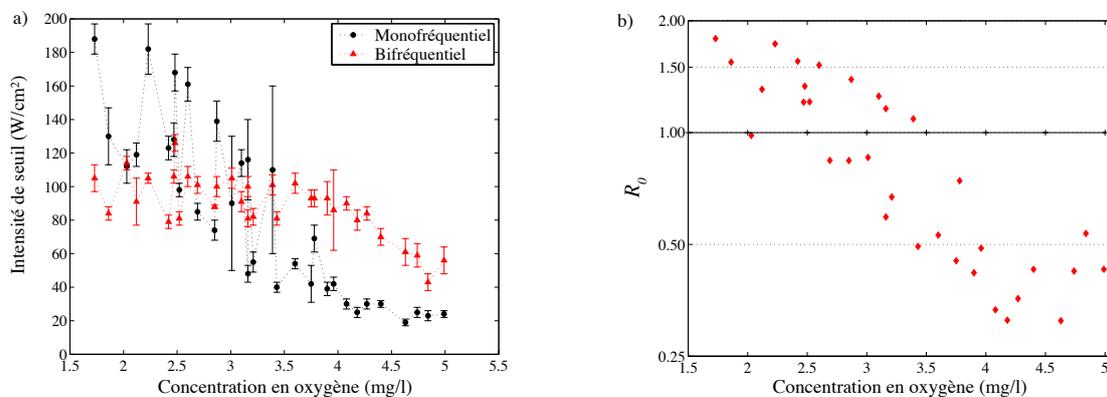


FIG. 3 – Évolution, en fonction de la concentration en oxygène, des seuils de cavitation (a) et du rapport des seuils $R_0 = \frac{I_{Tmono}}{I_{Tbi}}$ (b).

La situation présentée sur la Figure 2 correspond à une concentration en oxygène dans l'eau de 2.2 mg/l. Lorsque la concentration en oxygène est modifiée, les seuils de cavitation obtenus varient également. La Figure 3a présente l'évolution des seuils mono- et bi-fréquentiels en fonction de la concentration en oxygène. Comme attendu, plus la quantité de gaz dissous est importante, plus les seuils de cavitation sont faibles, mais il apparaît que la dépendance n'est pas la même dans le cas d'une excitation mono- ou bi-fréquentielle : dans le cas d'une excitation monofréquentielle, la décroissance est régulière, d'environ 160 W/cm^2 pour des concentrations de 1.7 mg/l à 20 W/cm^2 pour des concentrations de 5.0 mg/l; pour une excitation bifréquentielle, le seuil de cavitation reste constant entre 1.7 mg/l et 4.0 mg/l d'oxygène dans l'eau, et ne décroît qu'au-delà de cette valeur. On remarque de plus que pour les faibles concentrations d'oxygène, les fluctuations obtenues sur les mesures de seuils de cavitation sont bien plus importantes en excitation monofréquentielle.

En conséquence, l'abaissement du seuil de cavitation inertielle par une excitation bifréquentielle n'est observé que lorsque les concentrations en oxygène dissous sont faibles. Pour les concentrations les plus élevées, au contraire, c'est pour une excitation monofréquentielle que l'intensité requise pour initier la cavitation est la

plus faible. Ce point apparaît clairement sur la Figure 3b, où le rapport entre les seuils de cavitation inertielle $R_0 = \frac{I_{Tmono}}{I_{Tbi}}$ est tracé en fonction de la concentration en oxygène. On observe une décroissance nette de R_0 quand la concentration en oxygène est augmentée, mais il demeure là encore une forte dispersion sur les données suggérant que la concentration en oxygène n'est pas le seul paramètre déterminant le rapport des seuils de cavitation mono- et bi-fréquentiels.

3.2 Caractère non linéaire de l'abaissement du seuil de cavitation

Plusieurs mécanismes peuvent être proposés pour expliquer l'influence des formes d'onde sur le seuil de cavitation. Par exemple, dans le domaine temporel, l'excitation bifréquentielle apparaît comme un signal modulé en amplitude sans porteuse : la modulation elle-même peut être à l'origine de l'effet dans la mesure où, pour une même intensité moyenne, les amplitudes crêtes du signal de pression sont plus élevées dans le cas d'un signal modulé que dans le cas d'une onde purement sinusoïdale. Dans cette optique, les résultats obtenus au paragraphe précédent peuvent s'avérer particulièrement intéressants pour identifier la nature des mécanismes mis en jeu. En effet, la dispersion des valeurs de R_0 sur la Figure 3b est essentiellement due à celle observée sur les seuils monofréquentiels I_{Tmono} dans la Figure 3a. Ceci suggère que l'intensité de seuil I_{Tmono} pourrait être bien plus pertinente que la concentration d'oxygène pour décrire l'évolution du rapport des seuils de cavitation R_0 . La Figure 4 présente donc les mêmes données, mais en traçant l'évolution de R_0 en fonction de l'intensité de seuil monofréquentiel I_{Tmono} obtenue pour chaque réalisation de l'expérience. La corrélation

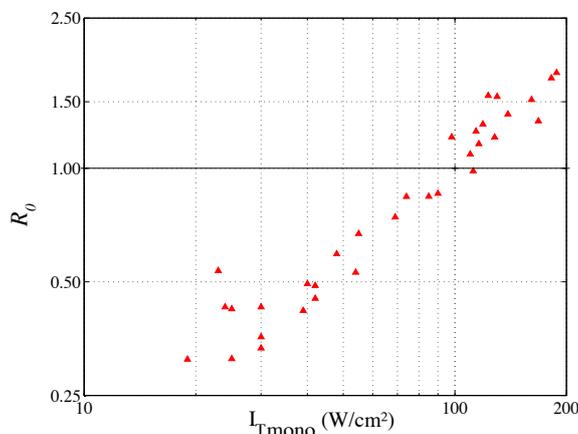


FIG. 4 – Rapport des seuils de cavitation mono- et bi-fréquentiels en fonction du seuil monofréquentiel.

entre les 2 paramètres est bien meilleure, et il apparaît donc que la dépendance du seuil de cavitation inertielle vis-à-vis du type d'excitation utilisée dépend essentiellement de l'intensité nominale requise pour initier la cavitation. Cet argument semble écarter tout mécanisme linéaire tel que celui mentionné plus haut pour expliquer l'abaissement du seuil de cavitation observé sous certaines conditions en excitation bifréquentielle.

La combinaison non linéaire des deux composantes fréquentielles voisines f_1 et f_2 est un mécanisme possible puisqu'elle est à l'origine d'une composante à la fréquence différence $\Delta f = |f_1 - f_2| \ll f_1$ dont l'intensité est maximale dans la zone focale des faisceaux primaires. Cette composante basse fréquence, pour laquelle les seuils de cavitation sont plus faibles, peut être due aux non linéarités propagatives dans le milieu, ou plus probablement à la modulation de la force de radiation sur la cible [6]. Lorsque de fortes intensités sont requises pour initier la cavitation sur la cible, elle peut prendre des amplitudes suffisantes pour abaisser le seuil de cavitation dans une zone limitée de l'espace. Dans le cas contraire, son amplitude est trop faible et les résultats montrent que la modulation elle-même rend le déclenchement de la cavitation plus difficile, à cause de la faible portion du temps pendant laquelle les niveaux de pression les plus faibles sont maintenus.

3.3 Activité de cavitation au-delà du seuil

Pour ce qui est de l'activité de cavitation juste au-delà du seuil, les choses semblent se passer de manière légèrement différente. Le tracé des courbes d'activité de cavitation en fonction de l'intensité acoustique émise montre qu'au-delà du seuil, l'augmentation de l'activité de cavitation est significativement plus raide pour une excitation bifréquentielle que pour une excitation monofréquentielle. Et ceci est observé même lorsque le seuil de cavitation bifréquentiel est plus élevé que le seuil monofréquentiel, comme le montre la Figure 5 sur laquelle sont tracées les évolutions des activités de cavitation en fonction de l'intensité acoustique émise pour deux concentrations en oxygène distinctes : le tracé de gauche est obtenu avec une concentration de 2.5 mg/l et présente un rapport $R_0 > 1$, alors que le tracé de droite est obtenu avec une concentration de 3.4 mg/l, pour laquelle $R_0 < 1$. Dans tous les cas, dès l'apparition de bulles, les comportements non linéaires dans le milieu

deviennent beaucoup plus prononcés et la réflectivité de la cible augmente également, augmentant ainsi la pression de radiation exercée par l'onde sur la cible de cavitation à la surface de laquelle se forment les premières bulles. Même pour des intensités modérées, les non linéarités vont donc jouer un rôle prédominant au-delà du seuil, et le spectre fréquentiel des signaux bifréquentiels présente alors un peigne de raies extrêmement riche qui amplifie la dynamique des bulles pour une intensité acoustique donnée.

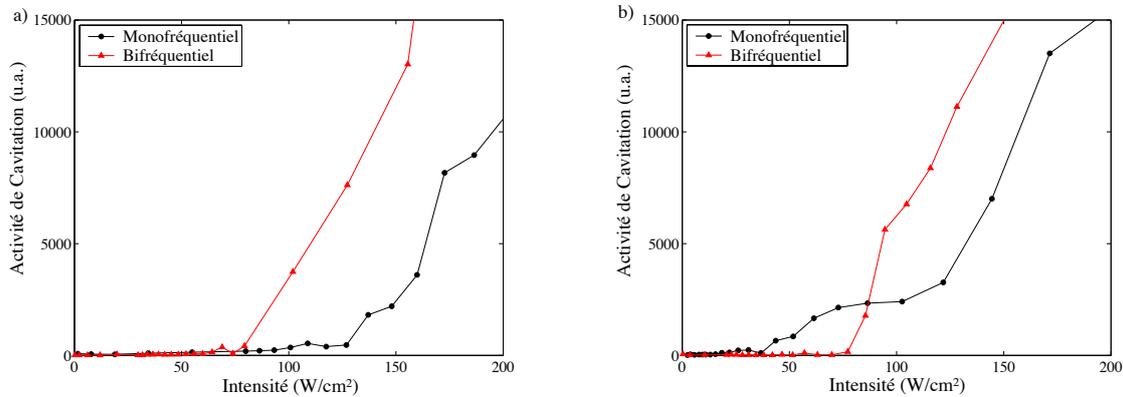


FIG. 5 – Évolution de l'activité de cavitation au-delà du seuil en excitation mono- et bi-fréquentielles pour des concentrations en oxygène de 2.5 mg/l (a) et 3.4 mg/l (b).

Sur le plan pratique, cela signifie que l'utilisation d'une excitation bifréquentielle permet d'obtenir une séparation plus franche et donc plus précise entre les régimes cavitant et non cavitant. De plus, même dans les cas où le seuil de cavitation bifréquentiel est plus élevé que celui obtenu en excitation monofréquentielle ($R_0 < 1$), il reste possible d'abaisser l'intensité nécessaire à l'obtention d'une forte activité de cavitation. Dans le cas de l'application à la thrombolyse ultrasonore, ces deux aspects pourraient s'avérer particulièrement intéressants pour limiter les intensités acoustiques nécessaires à l'obtention de la dissolution des caillots sanguins.

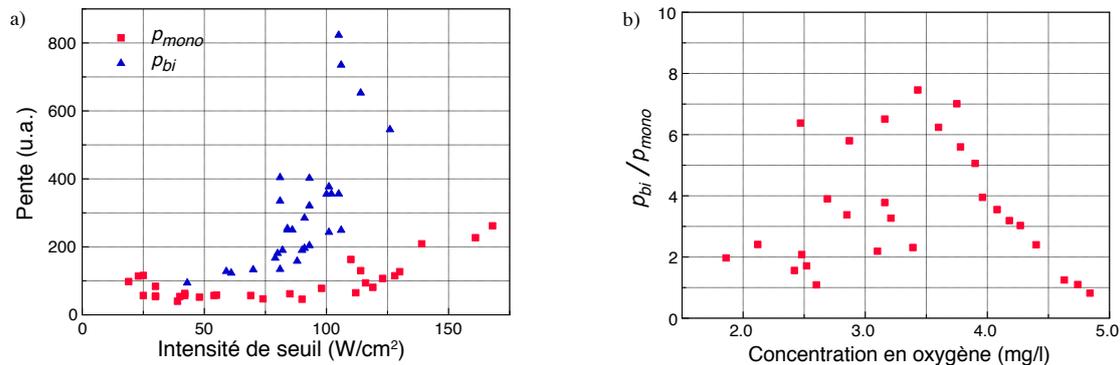


FIG. 6 – a) Pentas $p = \frac{5000}{I_{5000} - I_T}$ en fonction de l'intensité de seuil ; b) Rapport des pentes $\frac{p_{bi}}{p_{mono}}$ en fonction de la concentration en oxygène.

Outre l'influence du type d'excitation sur le seuil de cavitation inertielle, il est donc également intéressant de caractériser l'évolution de l'activité de cavitation juste au-delà du seuil. On définit donc la pente de la courbe activité de cavitation vs. intensité émise, au seuil de cavitation : pour cela, un niveau d'activité de cavitation de 5000 u.a. est choisi car il correspond à une forte activité de cavitation tout en étant atteint dans chacune des expériences présentées ici, et la pente moyenne est définie comme le rapport de ce niveau d'activité de cavitation sur la variation d'intensité à appliquer à partir du seuil pour l'atteindre ($p = \frac{5000}{I_{5000} - I_T}$), I_{5000} désignant l'intensité à laquelle une activité de cavitation de 5000 u.a. est atteinte. Cette pente est tracée sur la Figure 6a pour l'ensemble des expériences présentées sur les Figures 3 et 4 à différentes concentration d'oxygène dissous, en fonction du seuil de cavitation mesuré dans chaque expérience. Quel que soit le type d'excitation, la pente p est d'autant plus forte que le seuil de cavitation est élevé. La comparaison des excitations mono- et bi-fréquentielles ne peut se faire que pour des expériences réalisées dans les mêmes conditions de température et de concentration en gaz dissous ; on trace donc sur la Figure 6b le rapport $\frac{p_{bi}}{p_{mono}}$ pour chaque couple de mesures effectué à une concentration d'oxygène donnée. On constate que la pente observée en excitation bifréquentielle p_{bi} est toujours supérieure à celle observée en excitation monofréquentielle p_{mono} , et prend des valeurs jusqu'à 7 fois plus élevées que p_{mono} .

Des mesures ont également été effectuées pour étudier l'influence de la fréquence différence $\Delta f = f_2 - f_1$. Pour cela, nous avons utilisé différentes valeurs de Δf , entre 5 kHz et 90 kHz. Toutes les expériences ont été

réalisées dans les mêmes conditions de température et de concentration en oxygène dissous. Les Figures 7a et 7b présentent les résultats obtenus respectivement pour le seuil de cavitation et pour l'évolution de la courbe d'activité de cavitation au-delà du seuil. Concernant les seuils de cavitation, une importante incertitude sur leur mesure dans les conditions utilisées n'a pas permis d'observer une évolution significative du seuil en fonction de Δf . En revanche, l'activité au-delà du seuil dépend fortement de la valeur de Δf , comme le montre la Figure 7b, sur laquelle est tracée la pente de la courbe d'activité de cavitation juste au-delà du seuil p_{bi} en fonction de Δf . La pente p_{bi} est toujours supérieure à la pente en excitation monofréquentielle, mais elle présente un minimum à la valeur p_{mono} au voisinage de $\Delta f = 40$ kHz. Des mesures supplémentaires réalisées sur des cibles de granulométries différentes pourraient permettre d'étudier le lien entre cette fréquence particulière et les longueurs caractéristiques du problème, afin de mieux comprendre la dépendance de p_{bi} vis-à-vis de la fréquence différence Δf .

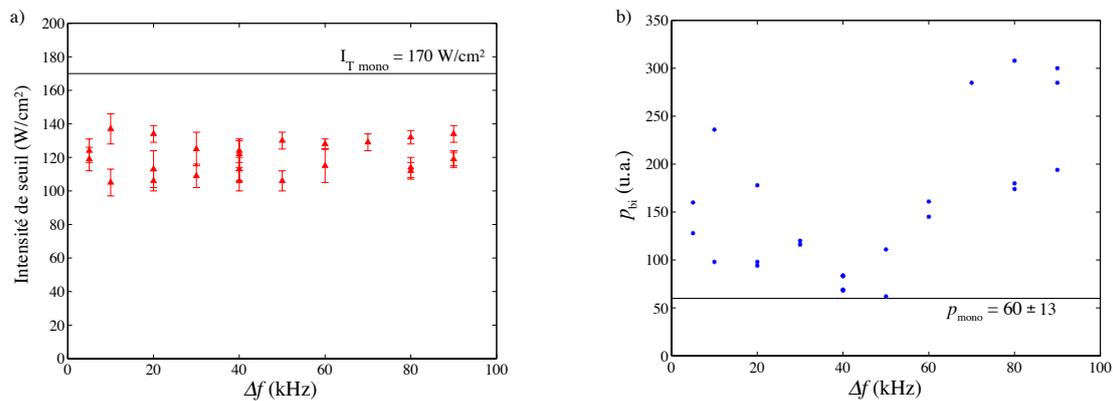


FIG. 7 – a) Seuils de cavitation en fonction de Δf ; b) Pentas de l'activité au-delà du seuil en fonction de Δf .

4 Conclusion

L'influence de l'utilisation d'un signal d'excitation bifréquentielle sur les seuils de cavitation et sur l'activité de cavitation au-delà du seuil a été étudiée. Le signal bifréquentiel considéré est constitué de deux composantes fréquentielles proches. Les résultats montrent qu'en fonction de l'intensité à laquelle apparaît la cavitation dans le milieu pour un signal monofréquentiel, ce seuil est abaissé ou augmenté, et que les mécanismes impliqués sont donc des mécanismes non linéaires tels que la production d'une composante basse fréquence à la fréquence différence par combinaison non linéaire des composantes primaires. Les résultats permettent d'envisager une application de la méthode à la thrombolyse purement ultrasonore puisque les puissances mises en jeu sont alors significativement supérieures à celles utilisées dans cette étude [3]. En outre, l'étude de l'activité de cavitation au-delà du seuil a montré que l'excitation bifréquentielle permet d'atteindre des niveaux d'activité importants pour des intensités plus proches du seuil que dans le cas d'une excitation monofréquentielle. Ce point présente un double intérêt sur le plan de l'application pratique, puisque cela signifie une meilleure séparation des régimes cavitant et non cavitant et devrait permettre de réduire encore, par rapport à une excitation monofréquentielle, les intensités requises pour atteindre une activité de cavitation donnée.

Cette étude a été soutenue par l'ANR dans le cadre du projet CAVITHERAPUS ANR-06-BLAN-0405.

Références

- [1] Brennen C. E. Cavitation in biological and bioengineering contexts. In Fifth International Symposium on Cavitation (CAV2003), 2003.
- [2] Coussios C. and Roy R. Applications of acoustics and cavitation to noninvasive therapy and drug delivery. Annual Review of Fluid Mechanics, 40, 395, 2008.
- [3] Rosenschein U., Furman V., Kerner E., Fabian I., Bernheim J., and Eshel Y. Ultrasound imaging-guided noninvasive ultrasound thrombolysis - preclinical results. Circulation, 102(2), 238–245, 2000.
- [4] Gilles B., Bera J. C., Mestas J. L., and Cathignol D. Reduction of ultrasound inertial cavitation threshold using bifrequency excitation. Appl. Phys. Lett., 89(9), 094106, 2006.
- [5] Mestas J.-L., Lenz P., and Cathignol D. Long-lasting stable cavitation. J. Acoust. Soc. Am., 113(3), 1426–1430, 2003.
- [6] Calle S., Remenieras J. P., Matar O. B., and Patat F. Presence of nonlinear interference effects as a source of low frequency excitation force in vibro-acoustography. Ultrasonics, 40(1-8), 873–878, 2002.