

Contrôle temporel et spatial de la cavitation acoustique pour des tests de thrombolyse ultrasonore extracorporelle

A. POIZAT^{a,b}, P. BOULOS^{a,b}, F. VARRAY^b,
B. GILLES^a, C. CACHARD^b, J-C. BERA^a

a. LabTAU, U1032, INSERM, Université Claude Bernard Lyon 1 FRANCE

b. CREATIS, CNRS UMR 5220, INSERM U1044, INSA, UCBL1 FRANCE

adrien.poizat@inserm.fr

Résumé :

Les ultrasons focalisés permettent de détruire des caillots sanguins notamment en exploitant les effets mécaniques associés à la cavitation acoustique, dont la dynamique complexe reste un obstacle à l'élaboration d'un dispositif thérapeutique. Un meilleur contrôle de cette dynamique est donc nécessaire pour le développement d'une telle application. Un système permettant le contrôle temporel et spatial de la cavitation en régime pulsé a donc été développé dans le but de réaliser des tests de thrombolyse ultrasonore extracorporelle. Ce système utilise, d'une part, un transducteur focalisé, un hydrophone et une boucle de rétroaction, réalisée à l'aide d'un dispositif FPGA, pour réguler l'activité de cavitation et, d'autre part, un système d'échographie, et un bras robotisé permettant le placement et le balayage par la sonde de thérapie du caillot sanguin à traiter. Le contrôle de la cavitation a été testé et caractérisé en eau dégazée. Les essais ont montré, d'une part, que le système de régulation permet d'atteindre un niveau de cavitation souhaité en régime pulsé de manière très reproductible et avec une bonne stabilité temporelle et, d'autre part, qu'il permet de repérer où se situe le nuage de cavitation le long de l'axe acoustique.

Abstract :

Focused ultrasound can be used to destroy blood clots through the mechanical effects of acoustic cavitation. However, the complex dynamics of cavitation remains an obstacle to the development of a therapeutic device and a better control of this process is necessary. A system for the temporal and spatial control of cavitation pulsed has been developed. It should allow to perform extracorporeal ultrasound thrombolysis tests. This system is based on, a focused transducer, a hydrophone and a feedback loop, performed by an FPGA, for regulating the cavitation activity. The placement and the blood clot scanning by the therapy probe is achieved by an ultrasound imaging system and a robotic arm. The cavitation control has been tested and characterized in degassed water. Tests have shown that the control system allows to obtain a desired level of cavitation with good reproducibility and with good temporal stability and to identify where the cavitation cloud is located along the acoustic axis.

Mots clefs : Thrombolyse extracorporelle ; Cavitation acoustique ; ultrasons pulsés ; Régulation temporelle ; FPGA ; Contrôle spatial ; Bras robotisé

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 [16, 5, 14]. Il a notamment été montré que les ultrasons focalisés de forte amplitude peuvent être utilisés seuls [14, 3] pour détruire des caillots sanguins présents dans le système vasculaire. En effet, sous l'effet d'une dépression acoustique suffisamment forte, un nuage de cavitation est susceptible de se former dans ce milieu. La cavitation se caractérise par la nucléation puis par l'évolution de bulles de gaz [7]. Deux régimes de cavitation ultrasonore sont alors à distinguer. Pour les plus faibles amplitudes, le régime de cavitation est dit « stable » et se caractérise par des oscillations radiales linéaires ou faiblement non linéaires [13] ayant, pour signature acoustique, l'émission d'harmoniques, de sous-harmoniques et d'ultra-harmoniques de la fréquence fondamentale d'excitation [7]. En revanche, au-delà d'un certain seuil de pression, le régime de cavitation est dit « inertiel » [4] et se caractérise par de très fortes croissances de bulles suivies de leur implosion, engendrant des effets mécaniques localement violents (ondes de chocs [8], etc.) qui peuvent désagréger le caillot sanguin. Il se caractérise acoustiquement par l'émission de bruit large bande [9].

Les applications de la cavitation ultrasonore demeurent nombreuses [1]. Ce phénomène de cavitation inertielle comporte cependant une dynamique complexe et dépendante de très nombreux paramètres, lui donnant un caractère aléatoire très marqué [7, 6] et posant de nombreux problèmes dans la mise en place d'un traitement de thrombolyse efficace et reproductible.

Le contrôle de la cavitation par l'intermédiaire d'un système de régulation temporelle et d'un système de contrôle spatial est donc une étape indispensable. Des systèmes de contrôle de la cavitation inertielle ont déjà été développés en régime continu [15] ; cependant afin d'éviter d'endommager thermiquement les tissus voisins de la zone traitée, les traitements ultrasonores *in vivo* doivent être délivrés en régime pulsé [10], 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 en régime pulsé a donc été développé et caractérisé à différentes fréquences d'excitation et pour différents teneurs en gaz dissout dans le milieu [2, 12]. Ce dispositif a ensuite été mis en œuvre dans des essais de thrombolyse ultrasonore *in-vitro* pour différents paramètres de tirs [11].

Le travail qui suit, vise à intégrer ce système à un dispositif permettant de réaliser des essais de thrombolyse ultrasonore *in-vivo* par voie extracorporelle. La *partie 2* décrit précisément le dispositif de thrombolyse *in-vivo* développé et présente le dispositif expérimental utilisé pour sa caractérisation. La *partie 3* est consacrée à la présentation des résultats expérimentaux avec, d'une part, les résultats concernant la caractérisation du système de régulation temporelle et, d'autre part, l'étude d'un dispositif permettant d'évaluer la position de la zone qui a été soumise à la cavitation.

2 Méthode expérimentale

2.1 Dispositif expérimental de thrombolyse *in-vivo*

Le schéma du dispositif expérimental de thrombolyse *in-vivo* développé est présenté sur la FIGURE 1.

Ce dispositif est composé, d'une part, du système de thérapie monté sur un bras robotisé 6 axes et, d'autre part, des éléments de contrôle et de pilotage indispensables à son fonctionnement.

Un transducteur focalisé à 80 mm (IMASONIC), résonant à 1 MHz et d'un diamètre actif de 100 mm, présentant en son centre un trou de 45 mm de diamètre, est utilisé pour générer le champ ultrasonore.

Une carte FPGA (circuit logique programmable NATIONAL INSTRUMENTS NI PXIe-7966R) couplée à un module convertisseur numérique-analogique (NATIONAL INSTRUMENTS NI-5781R), permettent de générer un signal pulsé sinusoïdal, de période de répétition 250 ms, de rapport cyclique 10 %, de fréquence 1 MHz et d'amplitude variable ($u(t)$) adaptée en temps réel par l'algorithme de régulation temporelle de la cavitation. Ce signal est ensuite amplifié de 69 dB par un amplificateur de

puissance (PRANA GN 1000) avant d'être envoyé au transducteur. L'activité de cavitation est quantifiée par un hydrophone passif (ONDA HNC-1500) fixé au niveau du trou central du transducteur.

Le signal de l'hydrophone est préamplifié de 31 dB et converti en signal numérique par un module convertisseur analogique-numérique (NATIONAL INSTRUMENTS NI-5781R) avant d'être traité par le module FPGA pour en extraire, d'une part, un indice de cavitation ($CI(t)$) caractérisant l'activité de cavitation en régime inertiel [15] et, d'autre part, un critère permettant de définir spatialement la zone soumise à la cavitation.

Une sonde échographique pédiatrique cardiaque (ESAOTE PA023) fixée au centre du transducteur de thérapie et connectée à un échographe (ESAOTE MYLAB 30 GOLD) permet de visualiser la zone thrombosée à traiter.

Un bras robotisé 6 axes (DENSO VS050) couplé à son contrôleur (DENSO RC8) permet non seulement de positionner manuellement le système de thérapie au niveau de la zone à traiter mais également de balayer automatiquement le caillot sanguin préalablement repéré.

Le couplage ultrasonore entre les différents éléments du système de thérapie et le membre thrombosé à traiter est réalisé par un ballon de couplage (capot de transducteur CIVCO en latex) rempli d'eau filtrée et dégazée à $1 \text{ mgO}_2/L$. Un système de tubulure intégré au centre du transducteur permet le remplissage, l'évacuation des bulles d'air et la vidange du ballon.

L'ensemble de ces éléments constituant le système de thérapie sont contrôlés par un ordinateur hôte programmé sous NI LabVIEW. Il permet de piloter la carte FPGA et le bras robotisé en mode automatique et de récupérer l'image échographique par l'intermédiaire d'une carte d'acquisition vidéo (AVERMEDIA DARKCRYSTAL HD).

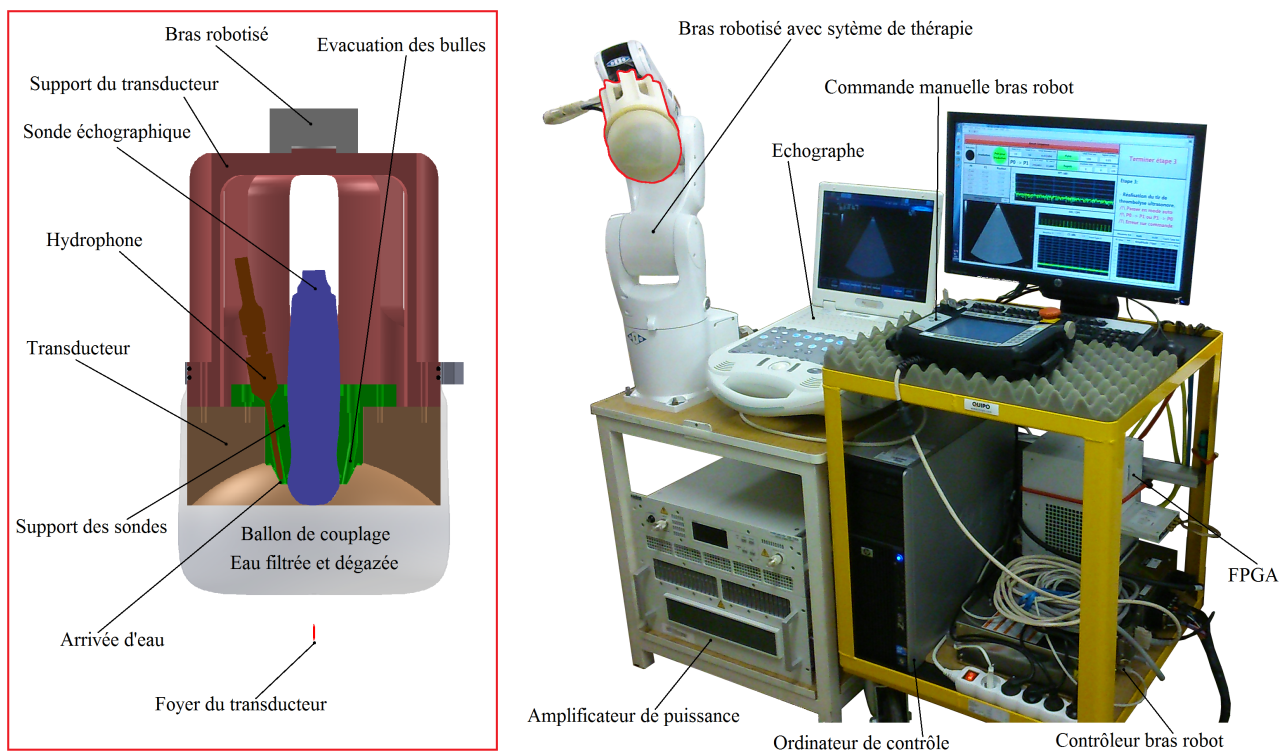


FIGURE 1 – Schéma du dispositif expérimental de thrombolyse in-vivo

2.2 Système de régulation temporelle de la cavitation

Le système de régulation temporelle développé pour contrôler l'activité de cavitation inertielle est basé sur la mesure de l'indice de cavitation ($CI(t)$) : la puce FPGA est programmée pour récupérer en temps réel le signal temporel issu de l'hydrophone qui a été échantillonné par le convertisseur

analogique-numérique à 10 MHz. Le FPGA réalise ensuite un fenêtrage (fenêtre de Blackman-Harris) et une transformée de Fourier nécessaire au calcul de la valeur du $CI(t)$, cette valeur étant calculée en effectuant la moyenne du spectre en dB afin de minimiser les effets des harmoniques face au bruit large bande. On distingue alors deux cas. En régime non régulé (boucle ouverte), l'amplitude ($u(t)$) est fixée à une valeur donnée et le FPGA calcule simplement le $CI(t)$ en temps réel à une fréquence de 2500 Hz soit toutes les 0,4 ms. En régime régulé (boucle fermée), l'amplitude ($u(t)$) est adaptée en temps réel par l'algorithme de régulation suivant :

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

où t_r est le délai de rétroaction de la boucle de régulation (0,4 ms), $CI_{consigne}$ l'activité de cavitation souhaitée et G le gain ajustable selon le $CI_{consigne}$ cible. Dans les deux cas, l'activité de cavitation ($CI(t)$) et l'amplitude ($u(t)$) sont enregistrées pendant la totalité du tir. De plus, afin d'utiliser l'amplificateur de puissance uniquement dans sa gamme linéaire, une limite en amplitude a été implémentée dans l'algorithme de régulation et fixée à $u(t)_{max} = 0,45$ Vpp.

Pour la caractérisation du système de régulation, les essais sont effectués dans l'eau, le système de thérapie étant complètement immergé dans une cuve et le ballon de couplage ayant été retiré. Des exemples de salves à 1 MHz et 7 mgO₂/L en régime non régulé et régulé sont présentés sur la FIGURE 2.

En régime non régulé pour une intensité acoustique SPPA (maximum du pic spatial et moyenne temporelle sur une salve) de 3000 W.cm⁻² fixée, l'activité de cavitation a un caractère très aléatoire (FIGURE 2a). En revanche, en régime régulé, l'activité de cavitation est stable ; même après l'apparition d'irrégularités, l'activité de cavitation retourne à la consigne en environ 1/5 de salve (FIGURE 2b), l'intensité acoustique étant adaptée en temps réel.

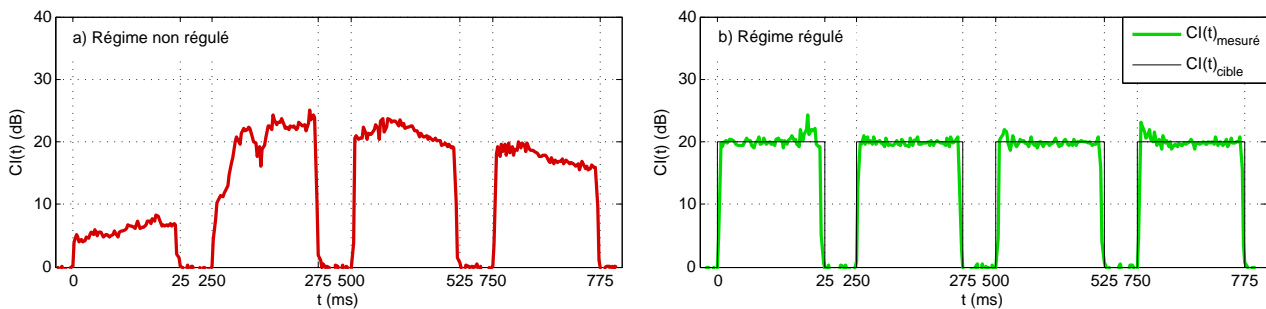


FIGURE 2 – Évolution temporelle en régime pulsé de l'indice de cavitation $CI(t)$ **a)** à intensité fixée sans régulation et **b)** avec régulation pour un $CI_{consigne} = 20$ dB (ligne noire) à 1 MHz et 7 mgO₂/L.

2.3 Système d'évaluation de la position de la zone cavitante

Le système d'évaluation de la position de l'activité de cavitation inertielle est quant à lui basé sur la mesure du temps de propagation de l'onde acoustique entre son émission par le transducteur et sa réception par l'hydrophone : la puce FPGA est programmée pour récupérer et enregistrer le signal temporel de début et de fin de salves pendant 0,2 ms (2048 points) correspondant à une distance de propagation de 30 cm (vitesse du son dans l'eau et le gel d'agar prise égale à 1500 m.s⁻¹). Des exemples de signaux temporels de débuts de salves et de fins de salves sont présentés respectivement sur les FIGURE 3a et 5a et les FIGURE 3b et 5b. Le signal temporel étant récupéré à partir d'un seul hydrophone, l'information spatiale peut seulement être calculée le long de l'axe acoustique. A travers le post-traitement présenté ci-dessous, le signal temporel de début de salve correspondant au premier écho réceptionné donne une information concernant la distance minimum à laquelle se développe le nuage de cavitation. A contrario, le signal temporel de fin de salve donne quant à lui une information concernant la distance maximum à laquelle se développe le nuage de cavitation. Le calcul de la zone soumise à la cavitation est pour le moment réalisé en post-traitement.

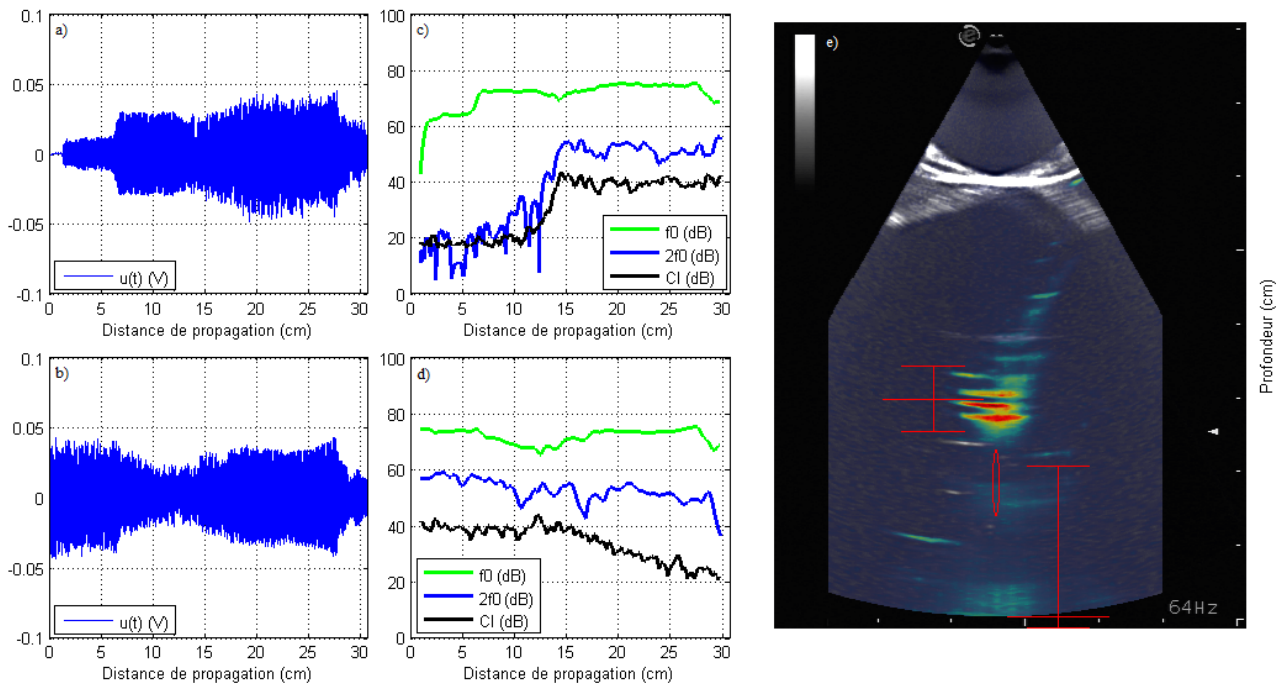


FIGURE 3 – Résultats expérimentaux dans l'eau. Exemple d'évolution du signal temporel en fonction de la distance de propagation **a)** en début de salve et **b)** en fin de salve . Exemple d'évolution de f_0 , $2f_0$ et CI en fonction de la distance de propagation **c)** en début de salve et **d)** en fin de salve. **e)** Image échographique (arrière plan) et cartographie de la cavitation (superposition colorée) de la zone contenant le foyer du transducteur (ellipse rouge). Moyenne et écart-type des distances minimum (tracé de gauche rouge) et maximum (tracé de droite rouge) de développement de la cavitation.

A partir du signal temporel enregistré, l'extraction de l'information sur la cavitation s'effectue en calculant 3 paramètres, à l'aide d'une FFT glissante de 128 points. L'évolution du fondamental f_0 , du premier harmonique $2f_0$ et du bruit large bande duquel a été retranché f_0 et $2f_0$ (CI) qui caractérise l'activité de cavitation, sont calculés en fonction de la distance de propagation. Des exemples de ces évolutions de débuts de salves et de fins de salves sont présentés respectivement sur les FIGURE 3c et 5c et FIGURE 3d et 5d. L'indice de cavitation CI caractérisant l'activité de cavitation et dépendant de la distance de propagation permet de calculer pour chaque salve la distance minimum et maximum de présence du nuage de cavitation. Ces distances correspondent à la zone de forte croissance ou de forte décroissance de l'indice de cavitation CI et sont déterminées automatiquement lorsque la moitié de l'amplitude de variation totale est atteinte.

Pour la caractérisation du système d'évaluation de la position de la cavitation, des essais sont effectués dans l'eau et dans un gel d'agar à 4%, le système de thérapie étant complètement immergé dans une cuve et le ballon de couplage ayant été retiré.

3 Résultats

3.1 Caractérisation du système de régulation temporelle de la cavitation

La FIGURE 4 synthétise les résultats obtenus à 1 MHz et 7 mgO₂/L.

Afin de quantifier la reproductibilité des mesures, les mesures ont été répétées neuf fois pour chaque paramètre. Un code couleur consistant à identifier les résultats en boucle ouverte par une couleur rouge et les résultats en boucle fermée par une couleur verte a été utilisé. Les courbes concernant l'étude de la reproductibilité sont tracées sur les encarts a) et b) : avec respectivement sur l'encart a), l'évolution du CI moyen en fonction de l'intensité acoustique en non régulé (courbes rouge) et en régulé (courbes

verte), et sur l'encart b), l'évolution du CI moyen mesuré en fonction du $CI_{consigne}$ souhaité en réglé. Chaque point des deux courbes ayant une barre d'erreur verticale (encart a) courbe rouge et encart b) courbe verte) correspond, à la moyenne et à l'écart type des $CI(t)$ moyens mesurés à neuf reprises pour un paramètre donné. Alors que, chaque point de la courbe ayant une barre d'erreur horizontale correspond, à la moyenne et à l'écart type des intensités acoustiques moyennes mesurées à neuf reprises pour un $CI_{consigne}$ donné.

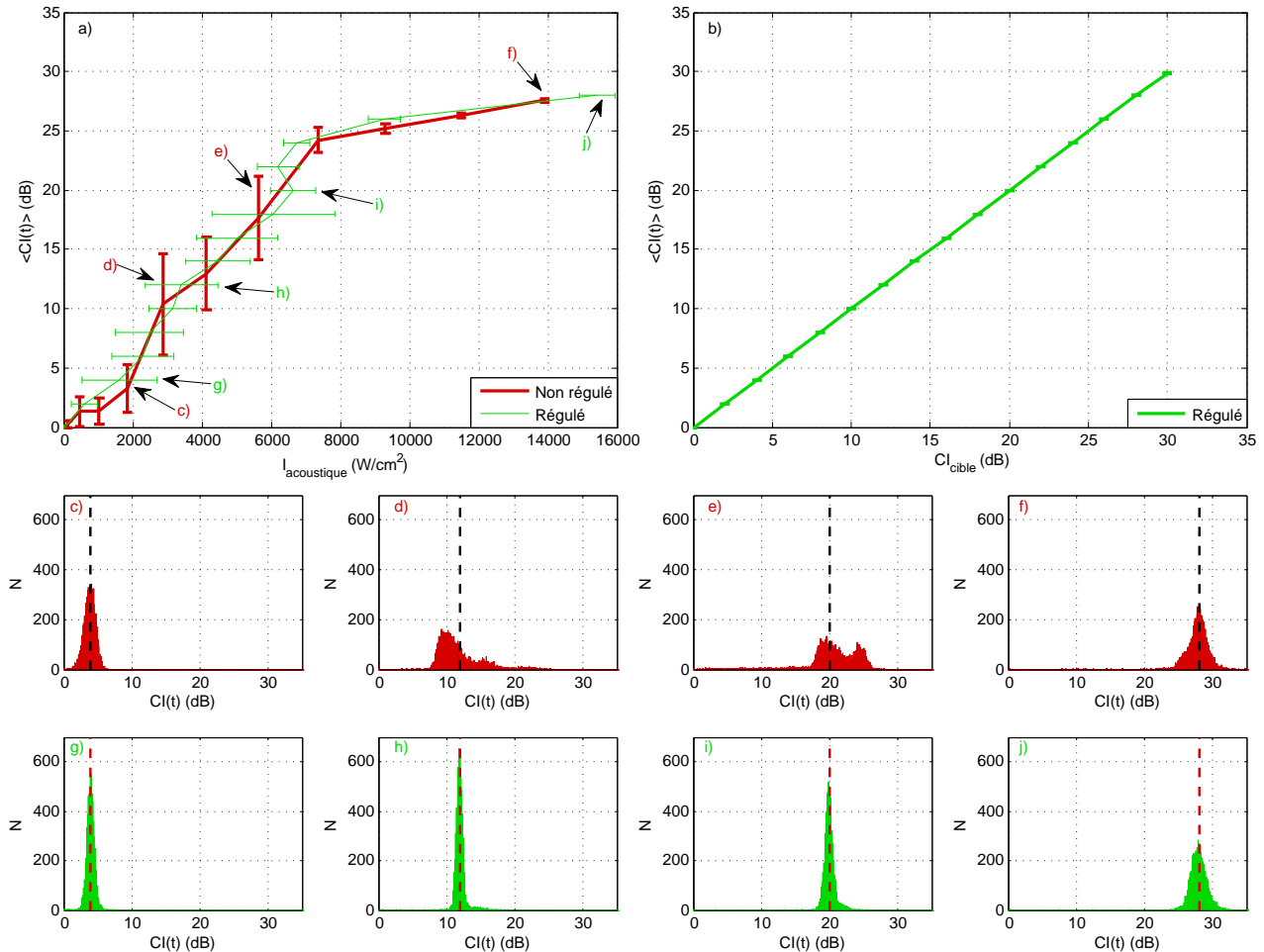


FIGURE 4 – Résultats expérimentaux à 1 MHz et 7 mgO₂/L. **a)** Évolution du $CI(t)$ moyen en fonction de l'intensité acoustique envoyée (courbe rouge), reproductibilité des mesures (barres d'erreur rouges verticales), en régime non réglé et évolution du $CI(t)$ en fonction de l'intensité acoustique moyenne envoyée (courbe verte), variation d'intensité moyenne pour atteindre le $CI_{consigne}$ souhaité (barres d'erreur vertes horizontales), en régime réglé. **b)** Évolution du $CI(t)$ moyen en fonction du $CI_{consigne}$ souhaité (courbe verte) et reproductibilité des mesures (barres d'erreur vertes), en régime réglé. **c) d) e) f)** Exemples de répartition des $CI(t)$ durant 30 sec en régime non réglé (histogrammes rouges) pour des CI moyen de 4, 12, 20 et 28 dB (lignes pointillés noirs). **g) h) i) j)** Exemples de répartitions des $CI(t)$ durant 30 sec en régime réglé (histogrammes verts) pour des $CI_{consigne}$ de 4, 12, 20 et 28 dB (lignes pointillés rouges).

De plus, afin d'analyser la stabilité temporelle des mesures, différents histogrammes représentant chacun la répartition du $CI(t)$ au sein d'un seul et même essai ont été tracés dans les encarts c) à j). Les $CI(t)$ moyens sont indiqués par un trait pointillé noir vertical et le $CI_{consigne}$ par un trait pointillé rouge vertical pour les essais en régime réglé. La zone qu'illustre chaque histogramme a été reportée sur les courbes des encarts a).

L'évolution du $CI(t)$ moyen en fonction de l'intensité acoustique émise (FIGURE 4a) montre deux zones de cavitation inertielle distinctes. Une première zone, pour les faibles et moyens CI , jusqu'à 8000 W.cm^{-2} , présente une mauvaise reproductibilité avec, en régime non régulé, des écarts types pouvant aller jusqu'à 10 dB . Une deuxième zone, pour les forts CI , au delà de 8000 W/cm^{-2} , présente par contre une bonne reproductibilité avec, en régime non régulé, des écarts-types inférieurs à $0,3 \text{ dB}$.

L'évolution du $CI(t)$ moyen en fonction du $CI_{consigne}$ souhaité en régime régulé (FIGURE 4b) montre non seulement une excellente reproductibilité des mesures pour l'ensemble des CI avec des écarts-types inférieurs à $0,02 \text{ dB}$ mais également un écart à la consigne inférieur à $0,06 \text{ dB}$. La stabilité temporelle (FIGURE 4c à 4j) est également nettement améliorée par la régulation, notamment pour les CI moyens où sans régulation les répartitions sont très étalées.

3.2 Etude d'un dispositif d'évaluation de la position de la cavitation

La FIGURES 3e synthétise les résultats obtenus dans l'eau et la FIGURES 5e les résultats obtenus dans le gel d'agar.

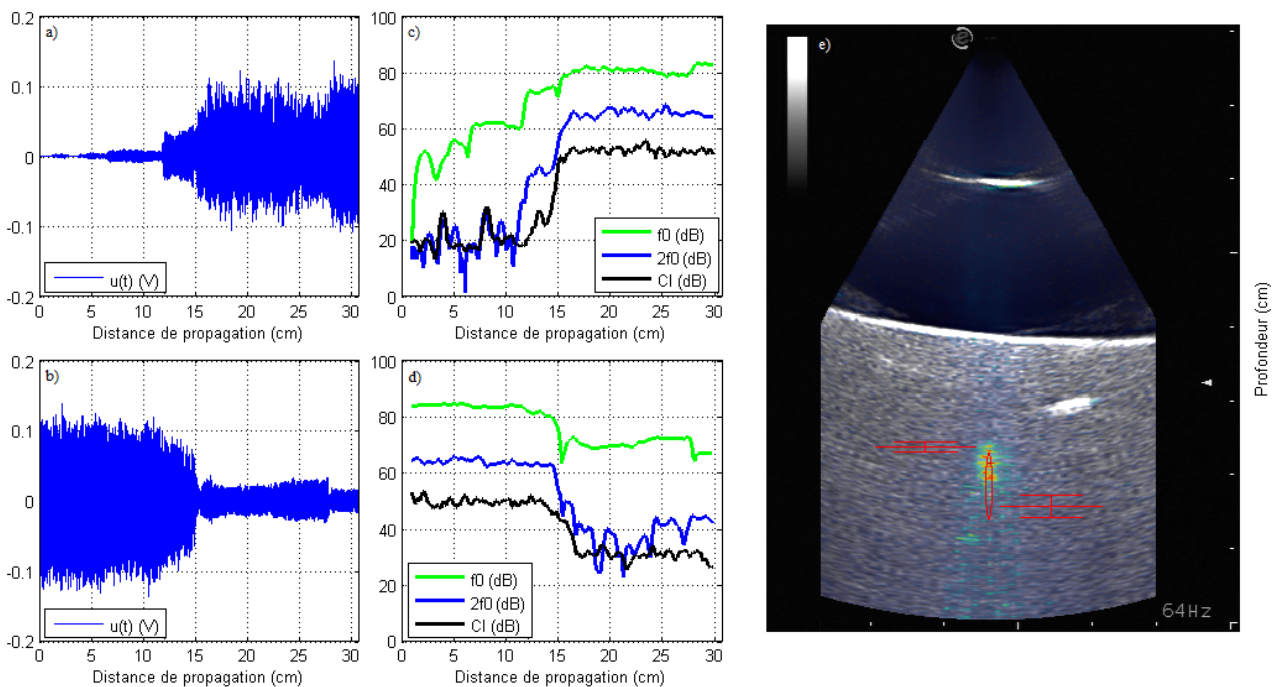


FIGURE 5 – Résultats expérimentaux dans le gel d'agar. Exemple d'évolution du signal temporel en fonction de la distance de propagation **a)** en début de salve et **b)** en fin de salve. Exemple d'évolution de f_0 , $2f_0$ et CI en fonction de la distance de propagation **c)** en début de salve et **d)** en fin de salve. **e)** Image échographique (arrière plan) et cartographie de la cavitation (superposition colorée) de la zone contenant le foyer du transducteur (ellipse rouge). Moyenne et écart-type des distances minimum (tracé de gauche rouge) et maximum (tracé de droite rouge) de développement de la cavitation.

Afin de tester le dispositif d'évaluation de la position de la cavitation, les tests ont été réalisés, en milieu libre dans l'eau et en milieu confiné dans un gel d'agar. Les résultats sont présentés superposés sur l'image échographique de la zone contenant la tache focale du transducteur, le foyer acoustique à -3dB étant repéré par une ellipse rouge. Une cartographie de la cavitation calculée par soustractions successives des images échographiques est superposées à l'image échographique. Enfin, à partir des 40 signaux temporels, de début et fin de salves, sont calculés la moyenne et l'écart-type des distances de développement du nuage de cavitation. Ces deux critères sont tracés à gauche pour la distance minimum et à droite pour la distance maximum.

Concernant les résultats dans l'eau, en milieu non confiné, le nuage de cavitation se développe sur une zone très importante, de 3 cm de longueur en moyenne, soit environ 3 fois la longueur de la tache focale. Le nuage étant généré dans un milieu non confiné, la pression de radiation advecte les bulles de cavitation qui évoluent dans une zone importante autour du foyer du transducteur. La pression de radiation ayant tendance à pousser le nuage de bulle, une dissymétrie est observée quant à la zone occupée par les bulles de cavitation : en effet, ces dernières se retrouvent d'avantage en aval qu'en amont du foyer. La cartographie de la cavitation montre quant à elle la zone la plus amont où sont visibles les bulles de cavitation, les bulles présentes plus loin ayant été écrantées acoustiquement par la partie amont du nuage de cavitation.

Concernant les résultats dans le gel d'agar, en milieu confiné, les bulles de cavitation se développent uniquement au niveau du foyer du transducteur, le nuage de bulle n'étant plus advecté par la pression de radiation. Dans le gel d'agar, les résultats montrent une zone d'évolution du nuage de cavitation très bien définie avec des écarts-types de distance de développement entre salves très faibles en comparaison du cas en milieu non confiné. Comme pour le cas dans l'eau, la cartographie de la cavitation montre uniquement la zone amont du nuage de bulle, le reste du nuage étant écranté.

4 Conclusions

Un dispositif permettant d'effectuer des tests de thrombolyse ultrasonore extracorporelle a été développé. Il est basé sur l'utilisation des effets mécaniques de la cavitation. Il est composé d'un système de régulation temporelle de la cavitation, d'un système d'évaluation de la position de la cavitation et d'un système robotisé guidé par échographie permettant le ciblage et le traitement d'un thrombus.

Le système de régulation de la cavitation inertielle a été caractérisé à 1 MHz dans une cuve d'eau saturée en gaz. 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.

Le système d'évaluation de la position de la cavitation inertielle a été caractérisé dans une cuve d'eau et dans un gel d'agar. Ce système permet de connaître pour chaque salve la zone de développement du nuage de cavitation le long de l'axe acoustique.

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 "ULysSE" ANR-11-JSV5-0008.

Références

- [1] C C Coussios and R A Roy. Applications of acoustics and cavitation to noninvasive therapy and drug delivery. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 40 :395–420, 2008.
- [2] C Desjoux, A Poizat, B Gilles, C Inserra, and J-C Béra. Control of inertial acoustic cavitation in pulsed sonication using a real-time feedback loop system. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 134(2) :1640–1646, 2013.
- [3] 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.
- [4] J B Keller and M Miksis. Bubble oscillations of large-amplitude. *Journal of the Acoustical Society of America*, 68(2) :628–633, 1980.
- [5] 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.
- [6] W Lauterborn and T Kurz. Physics of bubble oscillations. *Reports on Progress in Physics*, 73(10), 2010.

- [7] T G Leighton. The acoustic bubble. *Academic Press*, 1997.
- [8] 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.
- [9] M S Longuet-Higgins. Bubble noise spectra. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 87(2) :652–661, 1990.
- [10] 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.
- [11] A Poizat, C Desjoux, C Inserra, B Gilles, and J-C Béra. Régulation temporelle de l'activité de cavitation ultrasonore : application à la thrombolyse ultrasonore extracorporelle. *Congrès français de mécanique*, 2013.
- [12] A Poizat, C Desjoux, C Inserra, B. Gilles, and J-C Béra. Régulation temporelle de l'activité de cavitation ultrasonore en régime pulsé. *Congrès français d'acoustique*, 2014.
- [13] A Prosperetti, L A Crum, and K W Commander. Nonlinear bubble dynamics. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 83(2) :502–514, 1988.
- [14] 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.
- [15] A Sabraoui, C Inserra, B Gilles, J-C Béra, and J-L Mestas. Feedback loop process to control acoustic cavitation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18(2) :589–594, 2011.
- [16] 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.