

# Effets Biologiques des Ultrasons

---

Pr Frédéric PATAT

CHU de Tours

CIC IT Ultrasons et Radiopharmaceutiques

# L'échographie dangereuse??

---



## Exemples d'US « dangereux »

---

○ On dépose de l'énergie → augmentation de température

OU

○ On peut générer des bulles par haute pression

- Lithotripsie (fragmentation calculs)
- Traitement K prostate
- Traitement des glaucomes
- Nécrose tissulaire (HIFU)
- Physiothérapie (kiné)

## Les effets biologiques

---

- Ils existent
- Les US thérapeutiques se développent
- Pour répondre à la question: « Est-ce dangereux? »
- Pour connaître et savoir utiliser son outil

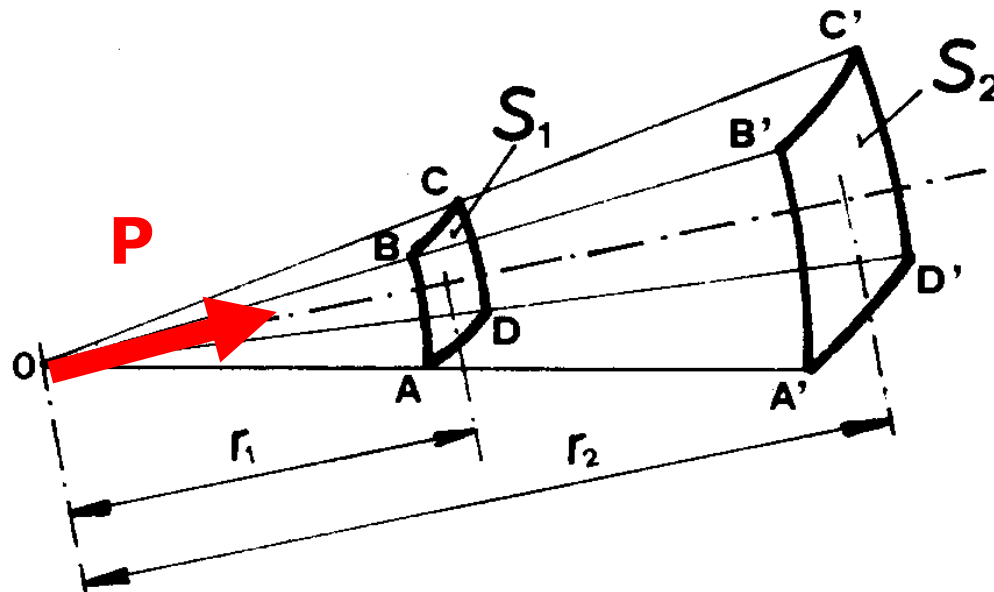
## Organisations utiles

---

- AIUM: American Institut of US in Medicine
- NEMA: National Electrical Manufacturers Association
- FDA: Food and Drug Administration
- EFSUMB: European Federation of Societies for US in Medicine and Biology
- SFR: Société Française de Radiologie

# Intensité Ultrasonore

- C'est la puissance par unité de surface
- P : Puissance émise par la source
- S: surface à travers laquelle est reçu ce flux = section du faisceau US

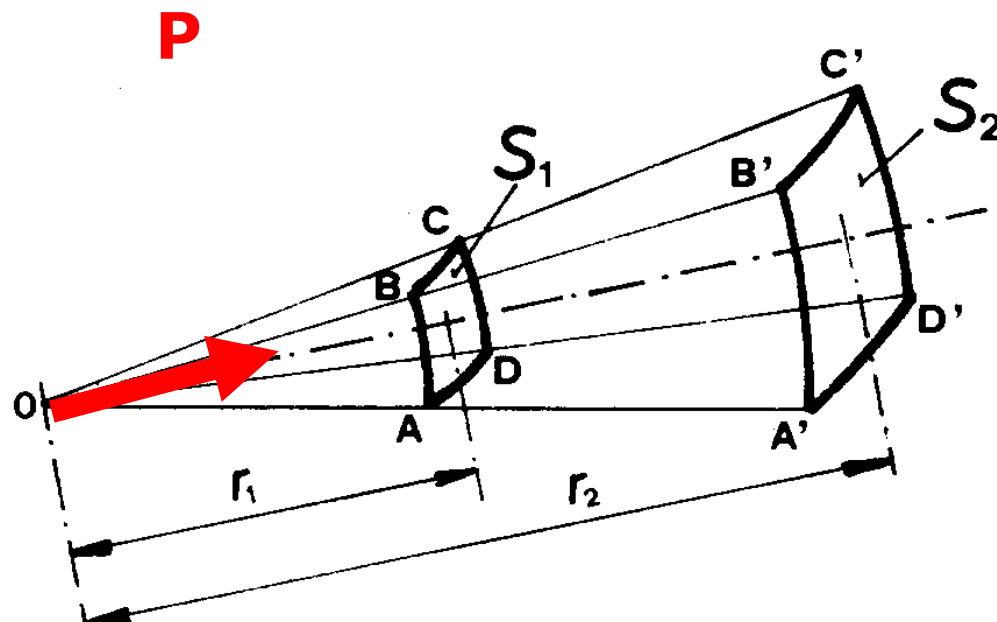


$$I_1 = P/S_1$$

$$I_2 = P/S_2$$

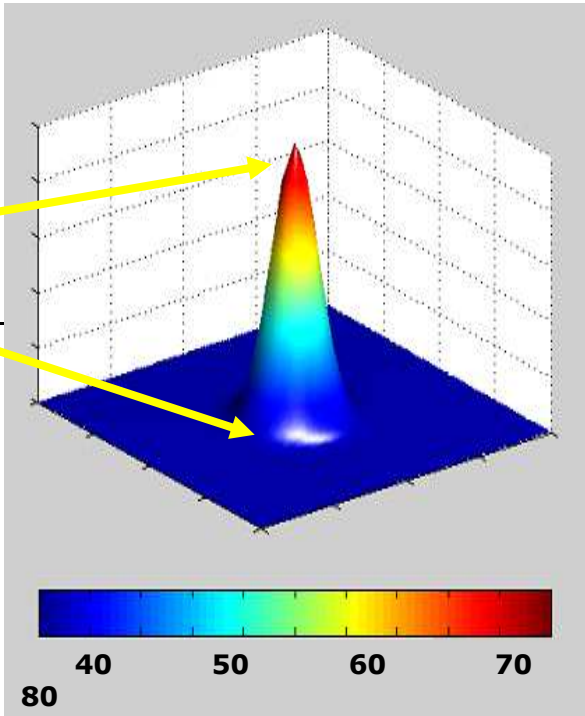
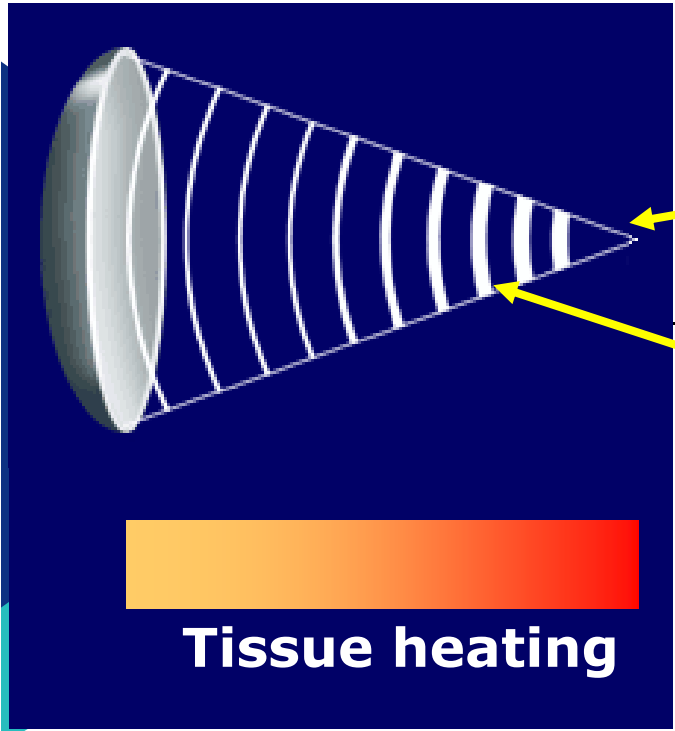
# Intensité Ultrasonore

- C'est la puissance par unité de surface
- Son unité est  $W/m^2$  ou  $W/cm^2$
- La focalisation réduit la section du faisceau US
- Elle augmente l'intensité au point focal
- L'intensité baisse avec l'atténuation



$$I_1 = P/S_1$$

$$I_2 = P/S_2$$





## Effet thermique

---

- Dans un milieu absorbant, l'énergie mécanique est convertie en chaleur, engendrant des effets thermiques proportionnels à l'intensité US et à la durée d'exposition
  - $\Delta T \propto I \times d$
- Refroidissement via la circulation sang

## Notion de dose thermique

---

- Définie par Sapareto et Dewey en 1984, elle donne le temps équivalent à une exposition à 43°.
- Tissu soumis à Température T pendant durée  $\Delta t$  : Dégâts équivalents à CEM<sub>43</sub> minutes à 43°
- En termes de mort cellulaire
- CEM<sub>43</sub> = Cumulative Equivalent Minutes at 43°
- CEM<sub>43</sub> =  $R^{43-T} \cdot \Delta t$  avec R = 0,5
- Ex : 5 secondes à 50°
- CEM<sub>43</sub> =  $0,5^{-7} \cdot 5 = 128.5 = 640 \text{ s} = 10' 40''$

## Notion de dose thermique

---

Mode de calcul :

- $CEM_{43} = R^{43-T} \cdot \Delta t$  avec  $R = 0,5$
- Ex : 5 secondes à  $50^\circ$
- $CEM_{43} = 0,5^{-7} \cdot 5 = 128.5 = 640 \text{ s} = 10 \text{ min } 40\text{s}$
- Les doses thermiques sont cumulatives

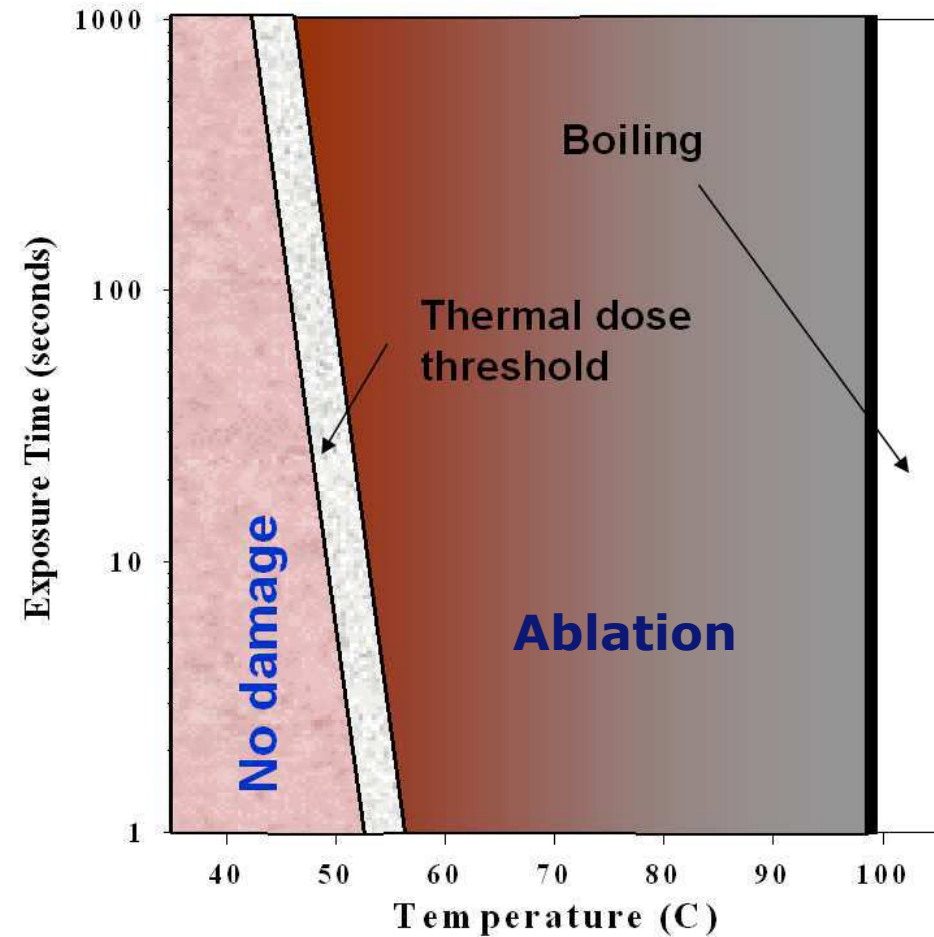
# Thermal Index

---

- Défini par l'AIUM en 1993 , dérivé de loi de Sapareto et Dewey
- C'est l'augmentation maximum de température tissulaire  $\Delta T$
- Zone de sécurité:
  - $< 2^\circ$ : pas de pb
  - $> 2^\circ$ :  $\Delta T < 6^\circ - \log(\text{durée})/6$
  - Durée en minutes
  - Durée max =  $10^{0.6 \times (6 - \Delta T)} = 4^{(6 - \Delta T)}$  min

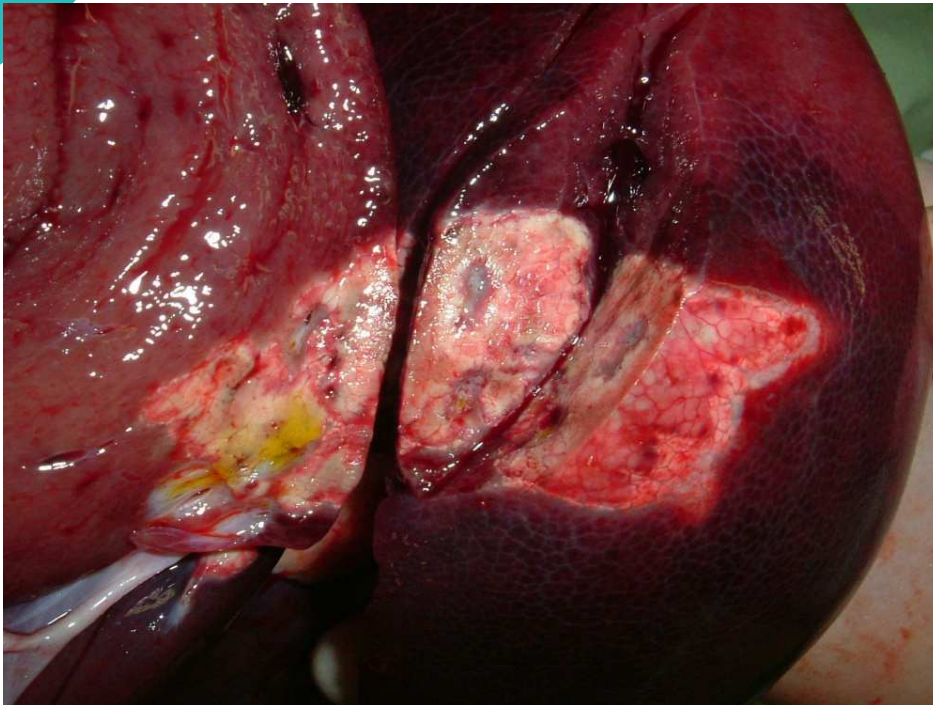
# TI et Temps d'exposition

TI	Exp Time (min)
0.7	60
1	30
1.5	15
2	4
2.5	1

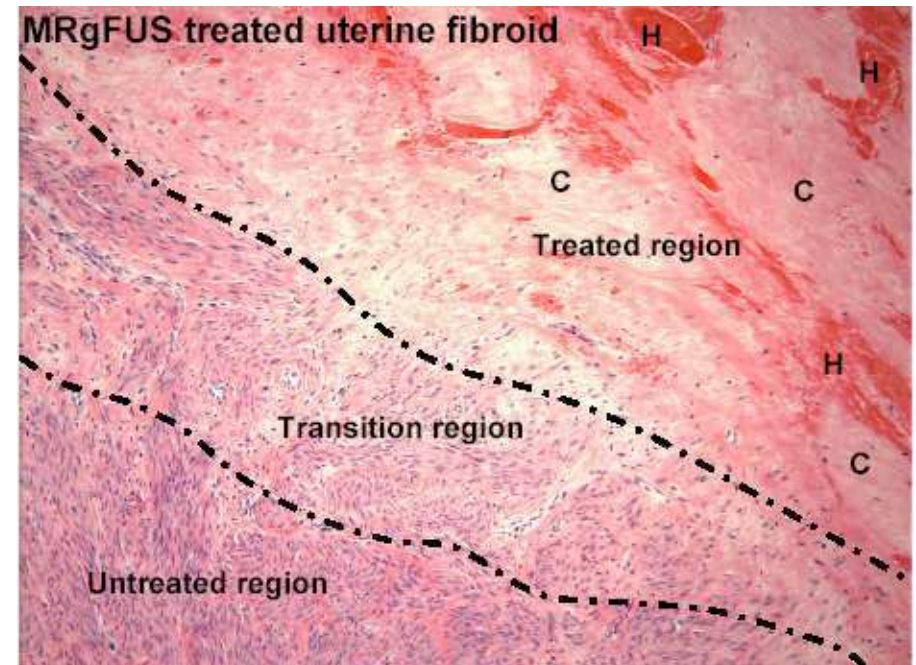


# Traitement thermique

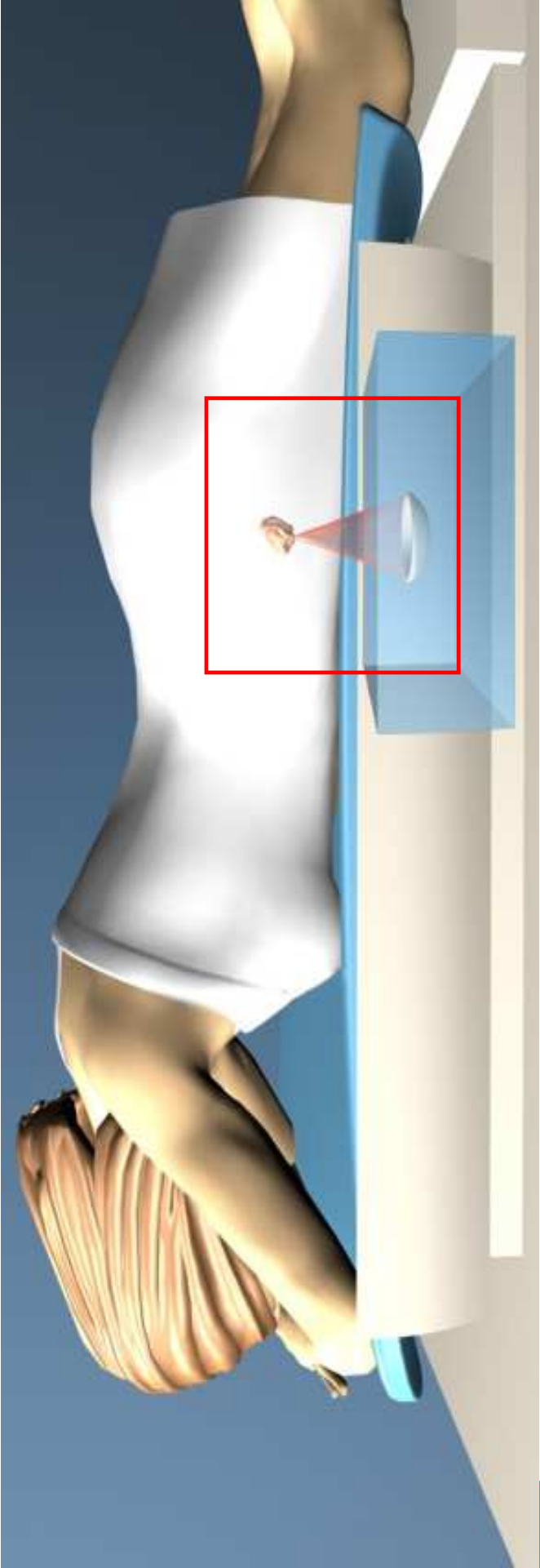
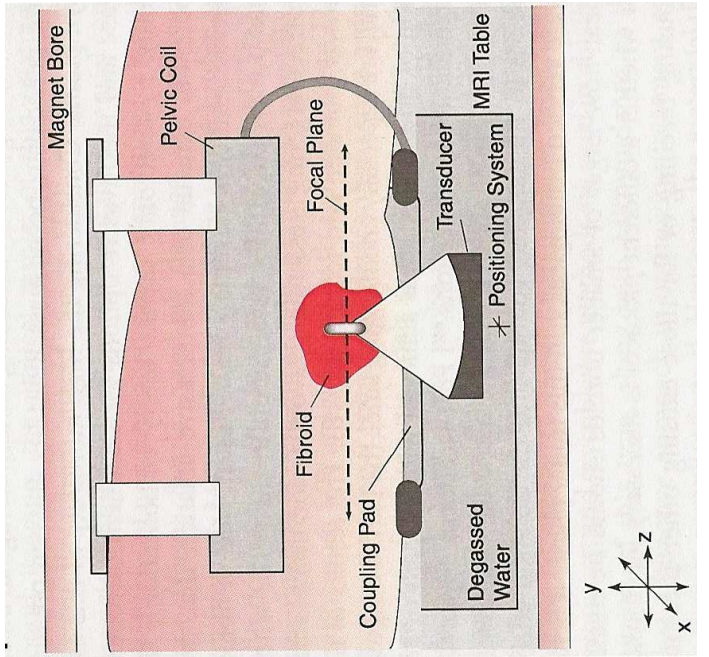
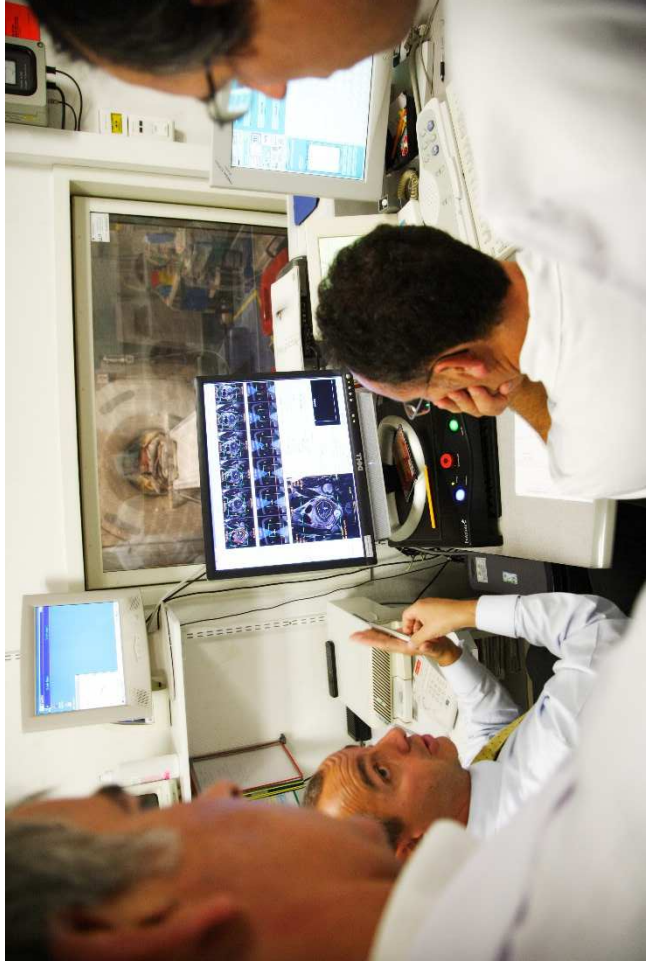
Nécrose par US  
Foie de porc

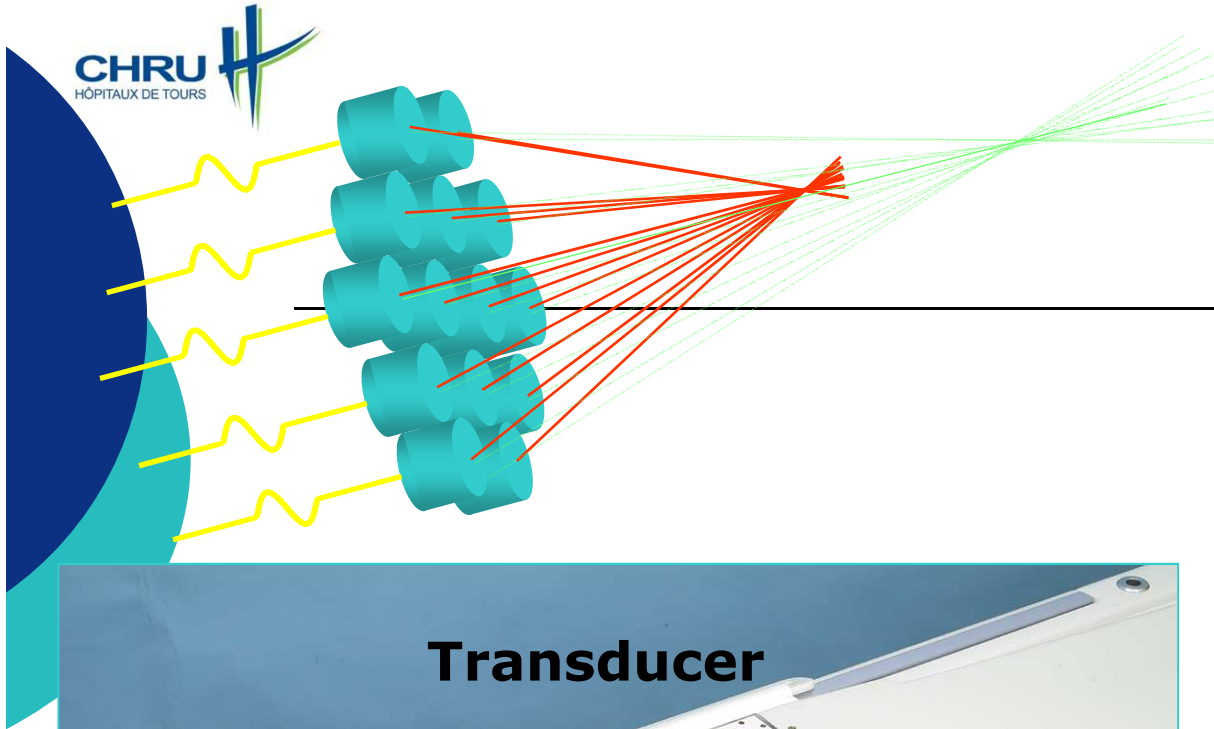


Bordure franche entre  
zone traitée et non traitée

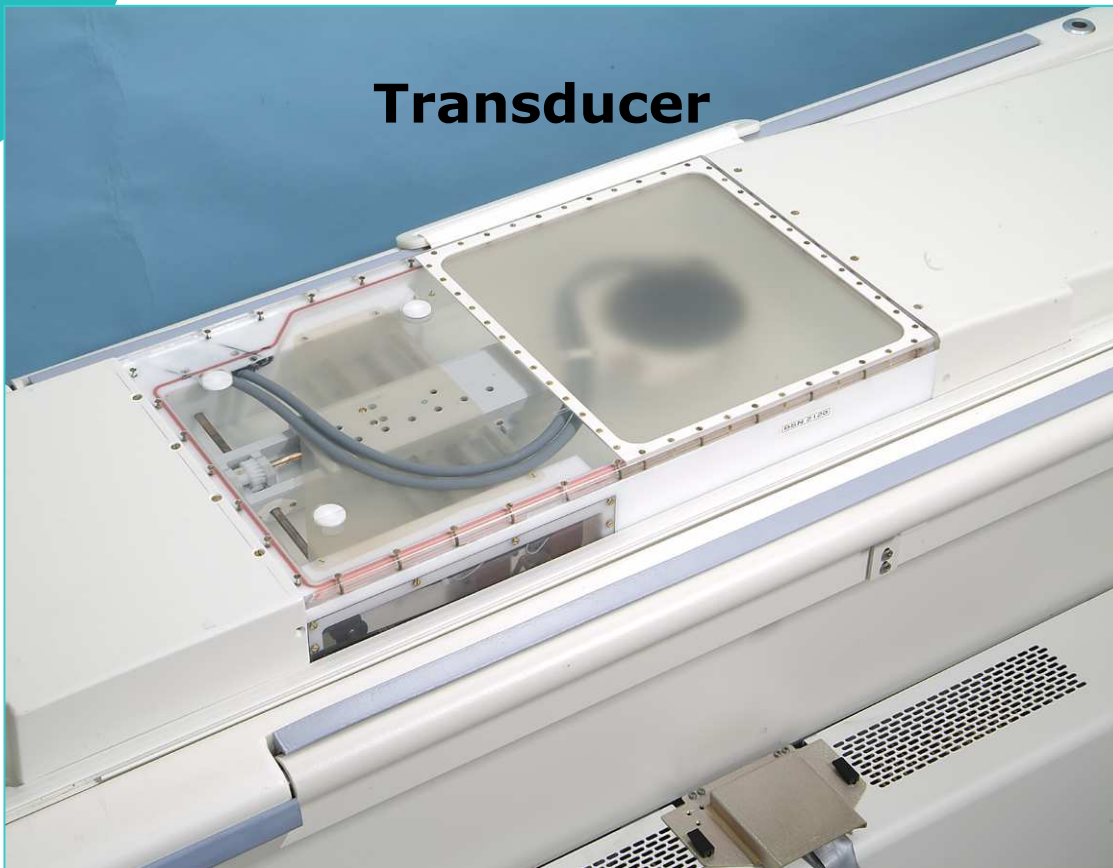








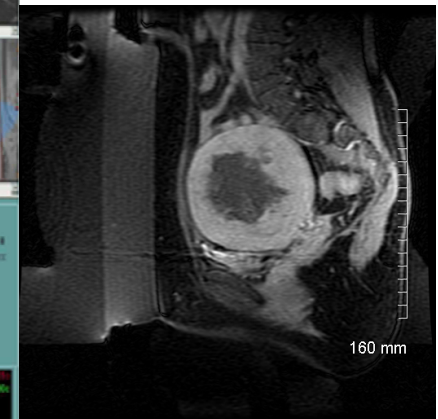
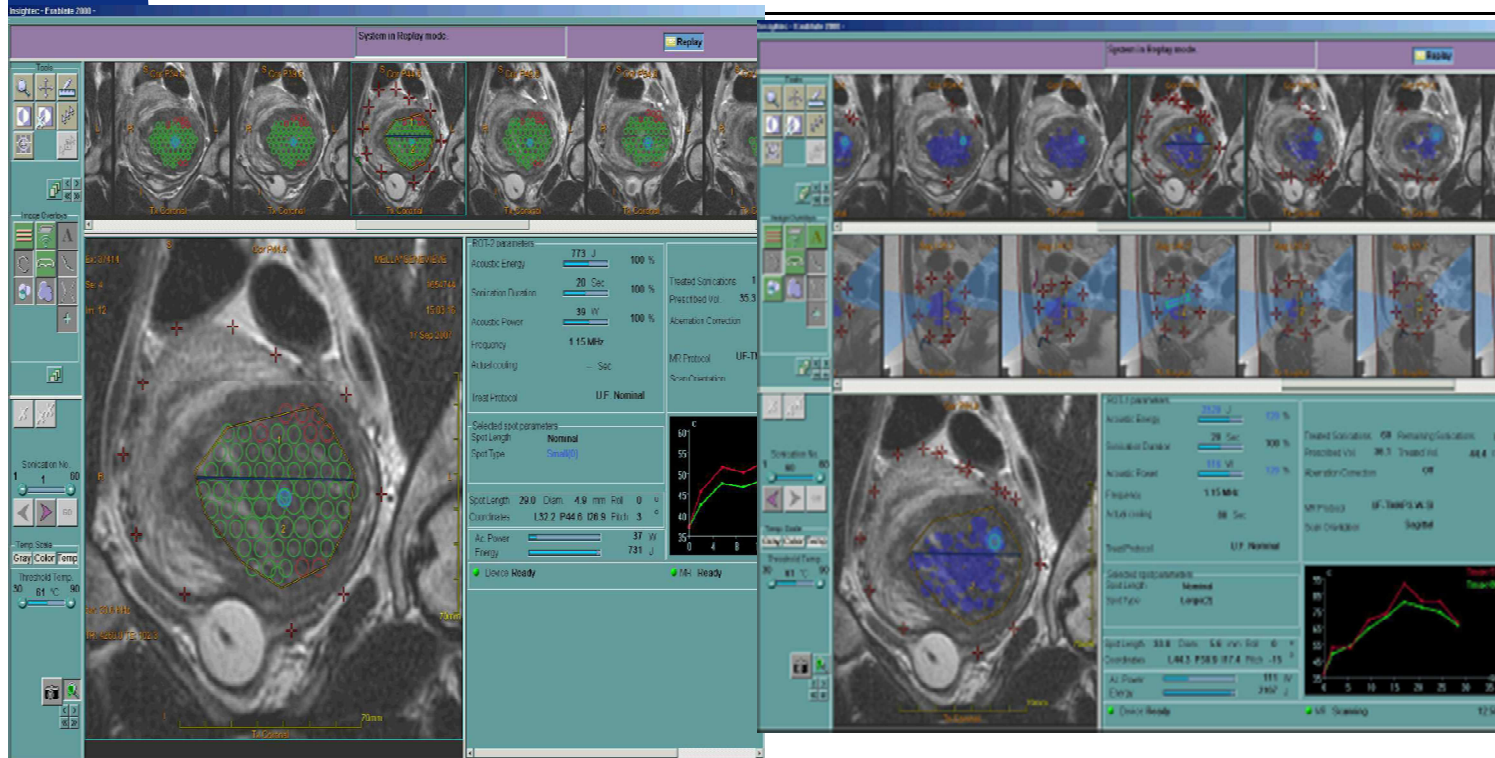
## Transducer



120 mm de diamètre,  
211 éléments  
1.15 MHz de fréquence  
principale



# Application: Tt du fibrome utérin



## Procédure sous IRM:

- Planification des zones
- Contrôle de la température

Intestin

Peau

Sacrum

Transducteur

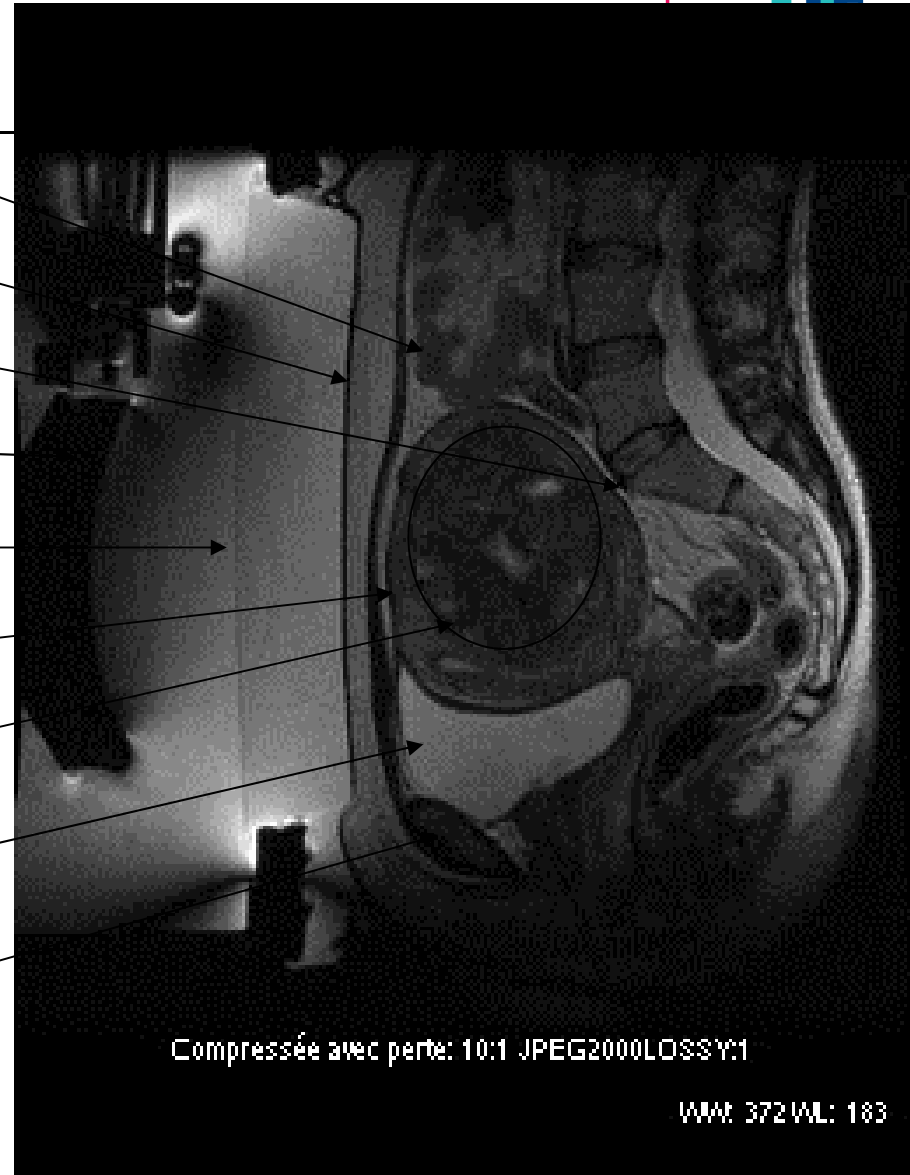
Gel pad

Uterus

Myome

Vessie

Os pubien

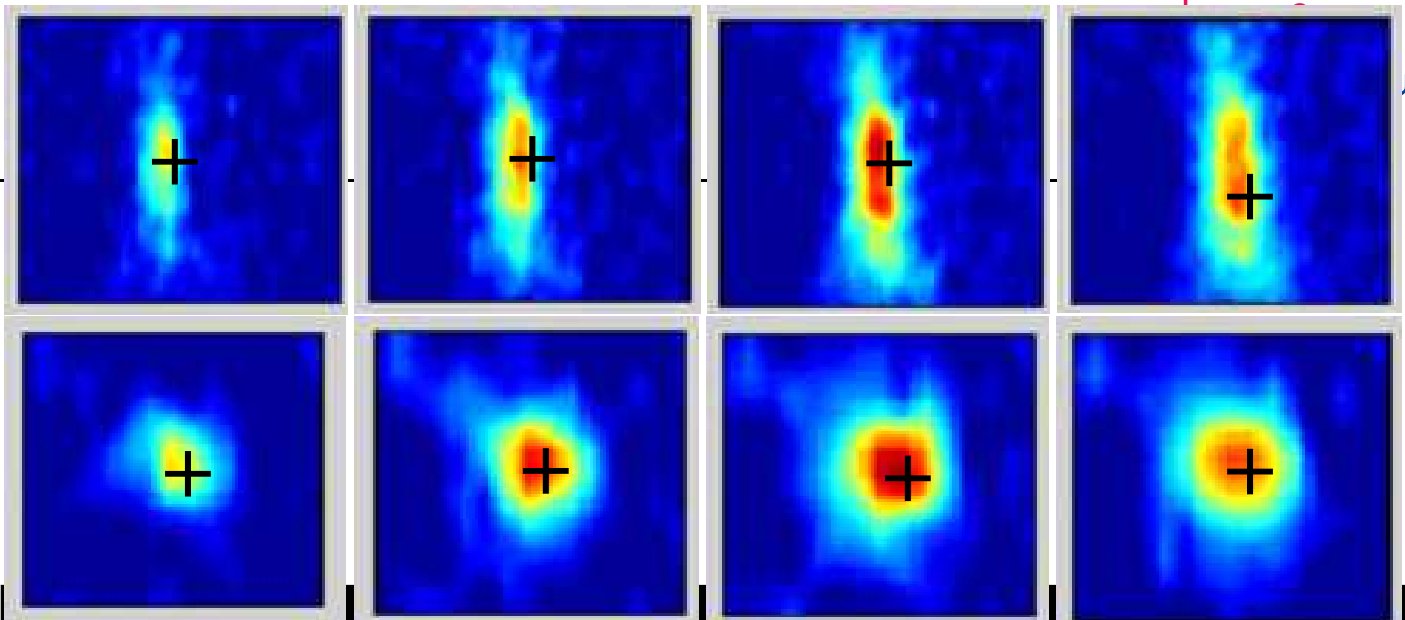


Compressée avec perte: 10:1 JPEG2000LOSSY:1

WWW: 372WL: 183

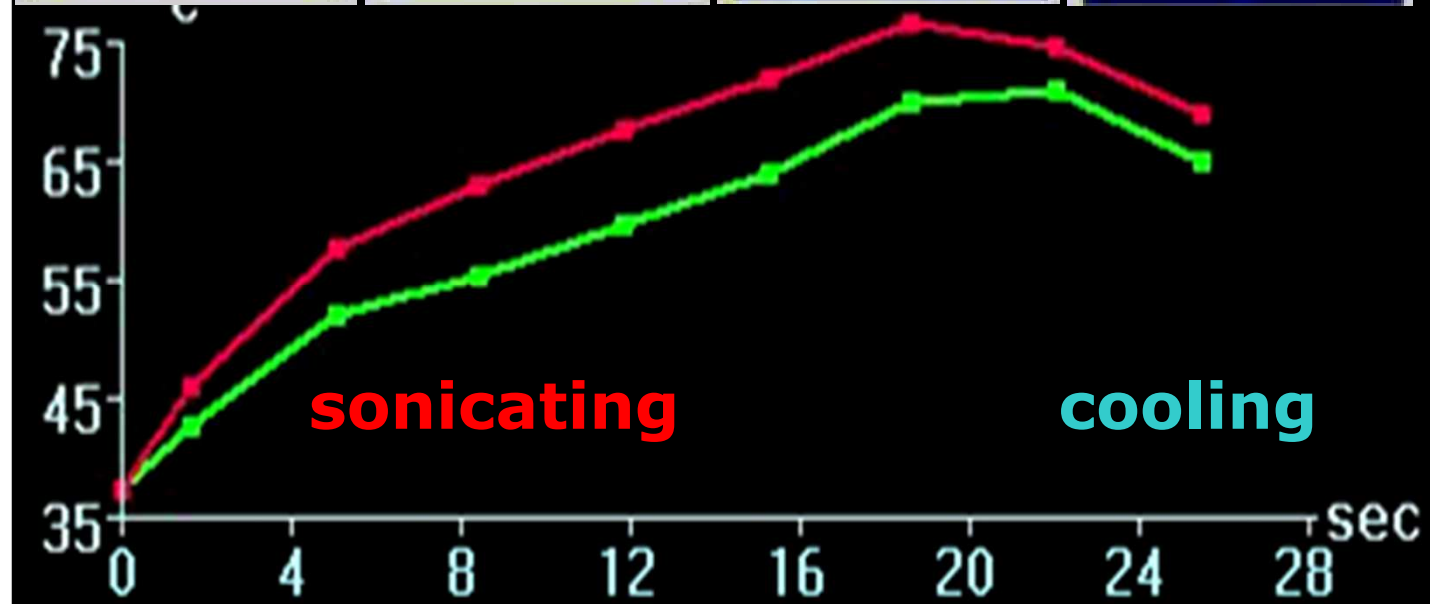
Parallèle  
au faisceau  
ultrasonore

Perpendiculaire au  
faisceau



irs

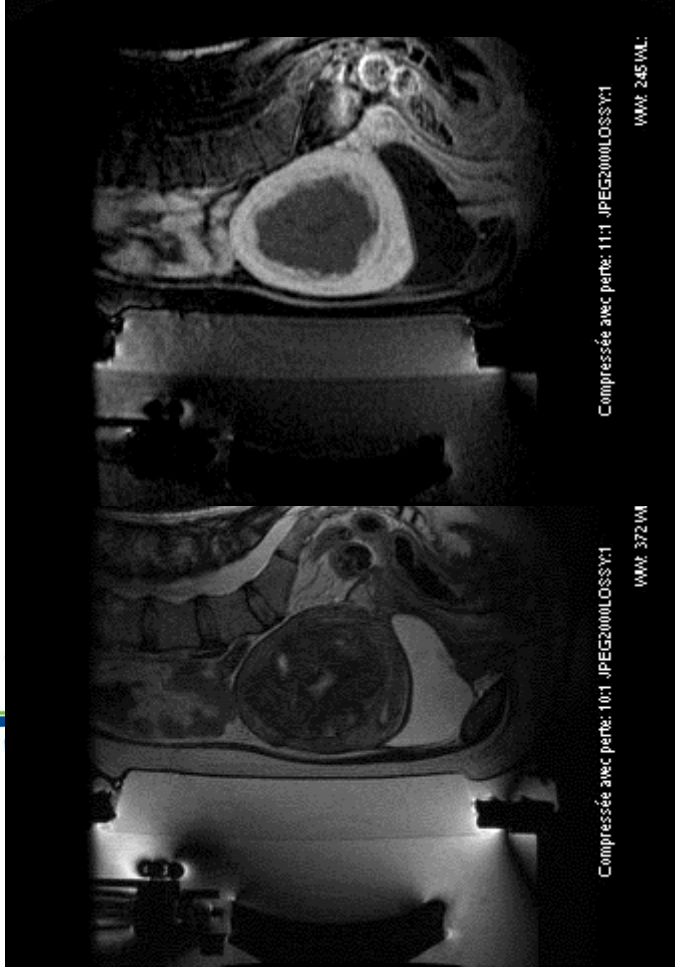
Graphe thermique





WMW: 368 ML: 1

WMW: 666 ML: 343

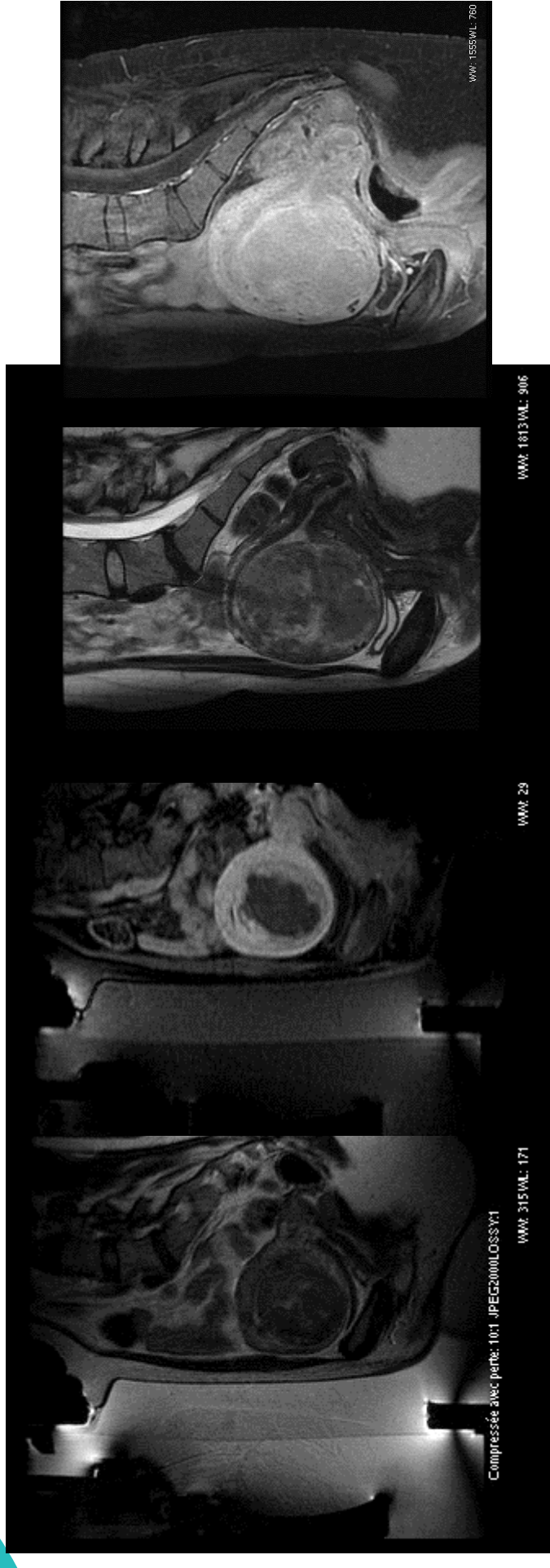


Compressée avec perte: 10:1 .JPEG2000.LOSSY:1

WMW: 372 ML:

Compressée avec perte: 11:1 .JPEG2000.LOSSY:1

WMW: 245 ML:



Compressée avec perte: 10:1 .JPEG2000.LOSSY:1

WMW: 315 ML: 171

WMW: 29

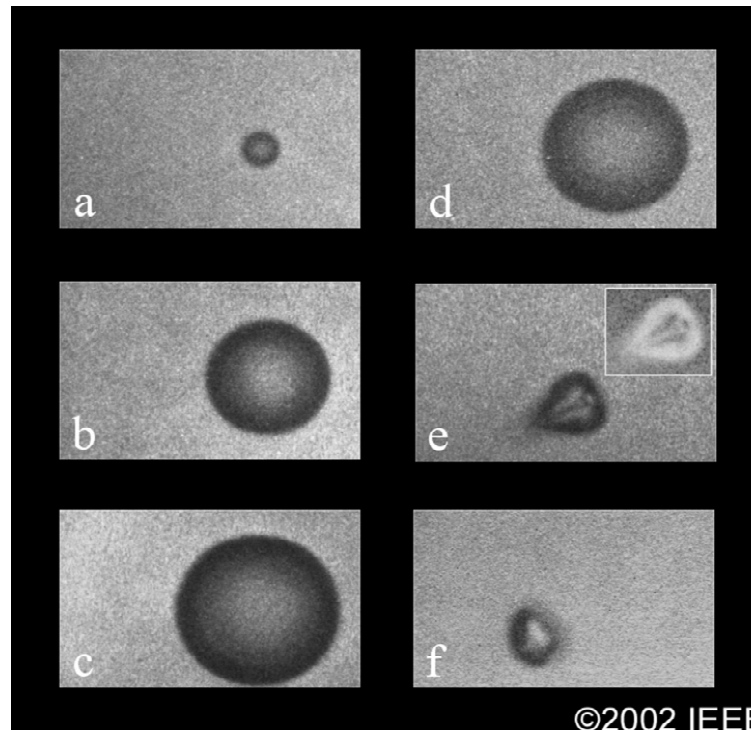
WMW: 1813 ML: 306

WMW: 1855 ML: 780

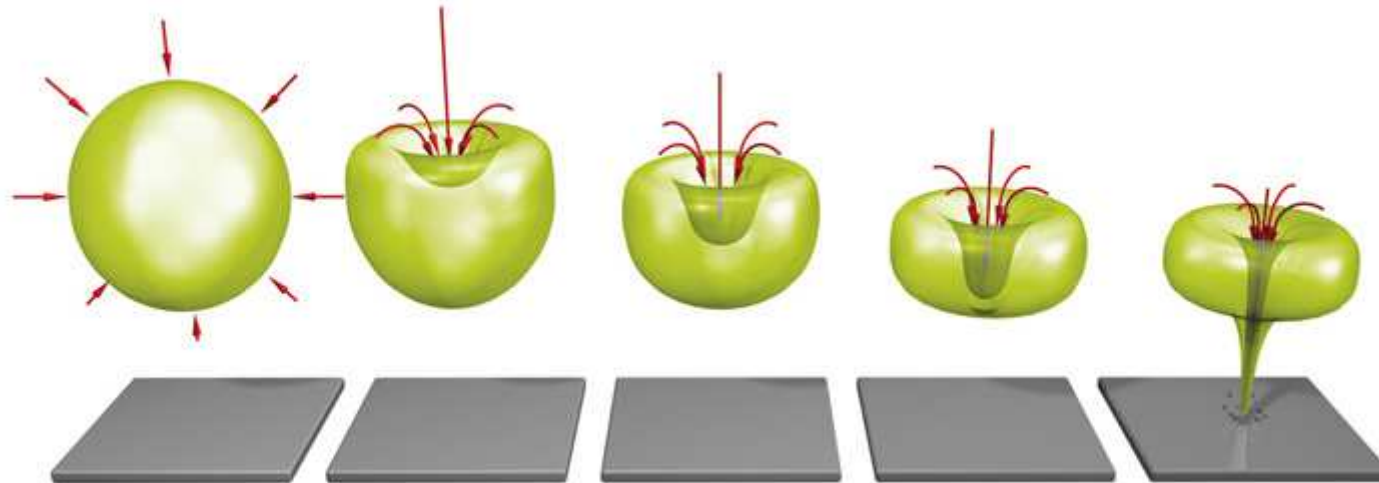


## La cavitation

- Formation de cavités (bulles gazeuses) au sein du milieu, sous l'effet de la pression
  - Forte amplitude de l'onde US
  - La bulle se crée, puis implose ( $T^\circ$  très élevée)



# Cavitation : mécanisme de micro-jet



Bulle gazeuse en implosion au sein d'un milieu liquide au voisinage d'une surface

## Index mécanique

○ M.I: pression max (Mpa) divisée par racine carrée de la fréquence centrale (MHz)

$$○ MI = P / F^{1/2}$$



## Normes (FDA: 510K)

---

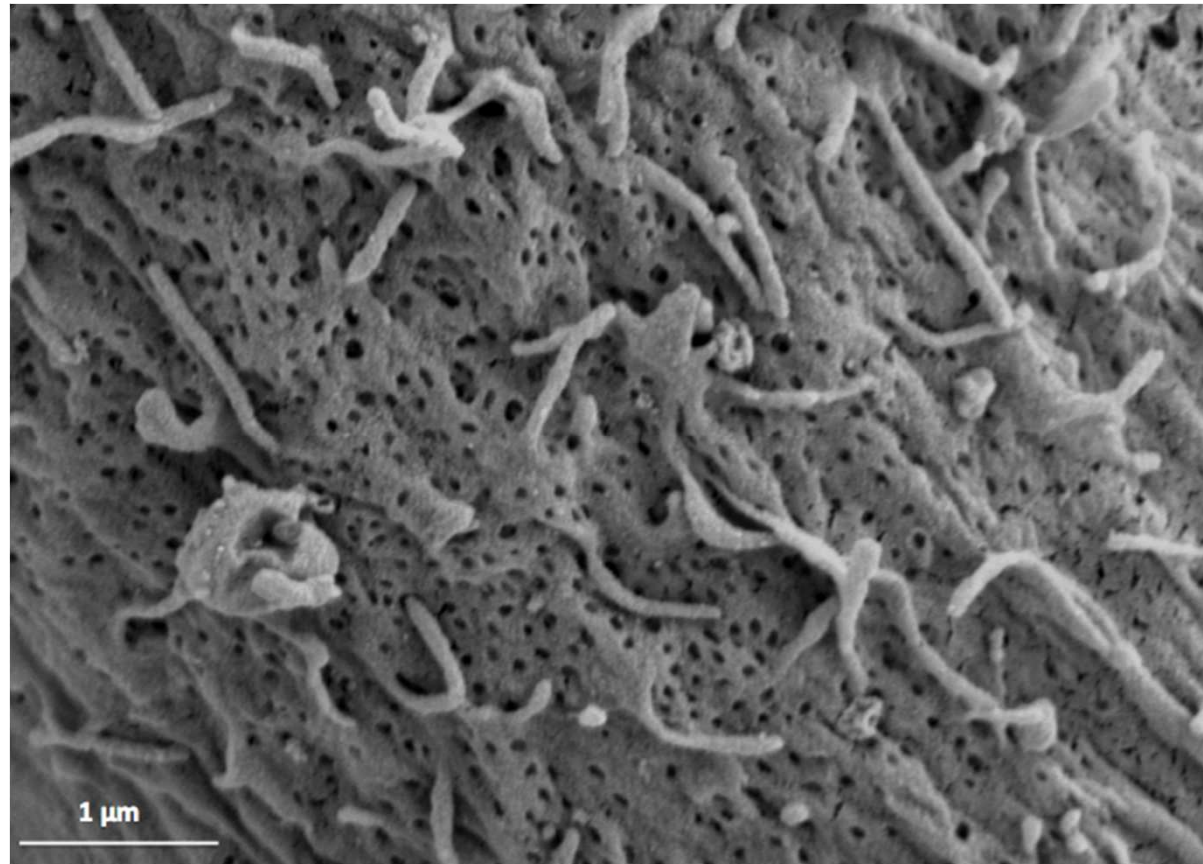
- $I_{SPTA}$ : Intensité au niveau du point focal, au cours du temps

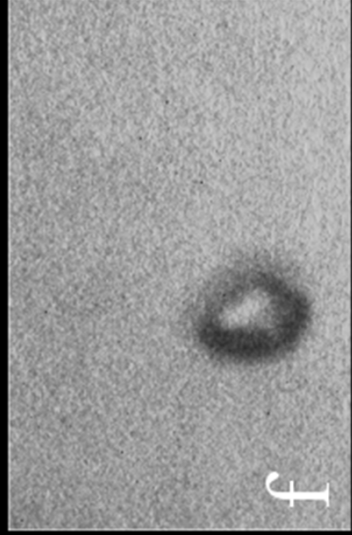
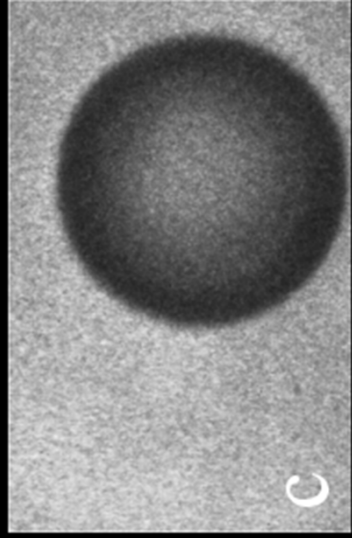
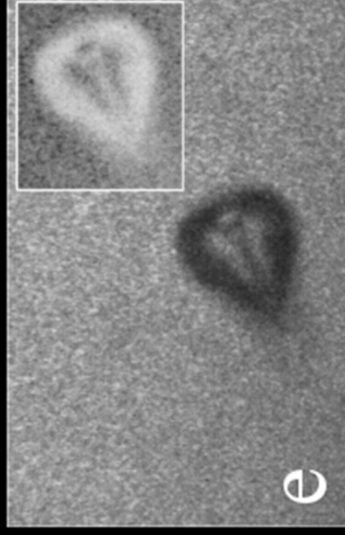
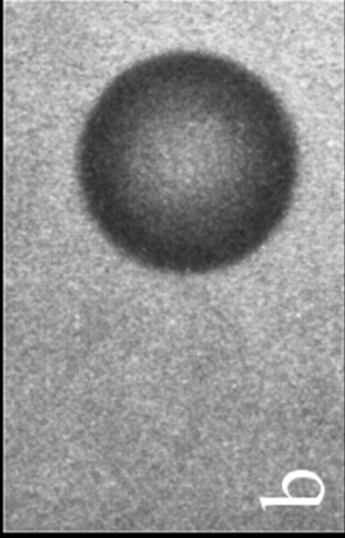
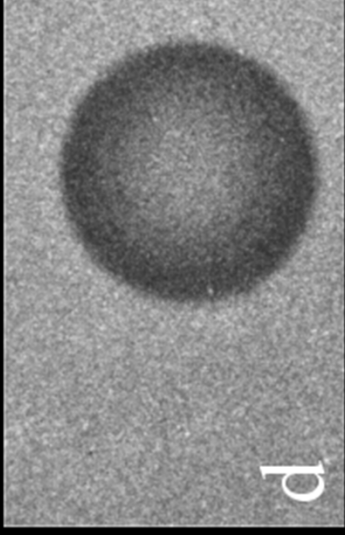
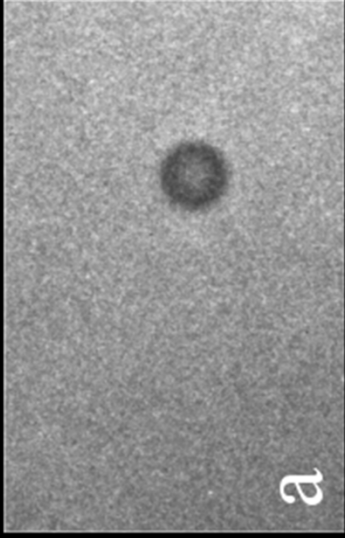
Type d'examen	$I_{SPTA}$ maximale (mW/cm <sup>2</sup> )
Echo obstétricale	100
Echo endocavitaire	450
Mode B abdominal	50
Echo cœur	450

- Seuil de tolérance être humain: 1W/cm<sup>2</sup>



# Création de pores dans la membrane cellulaire



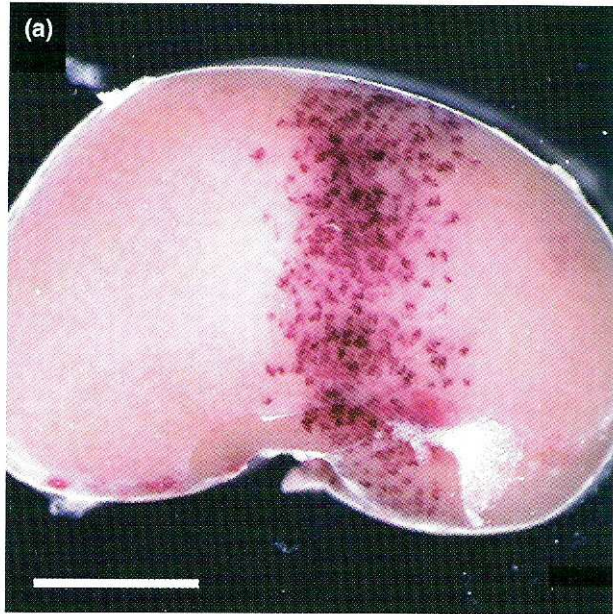


## Interactions bulles-cellules

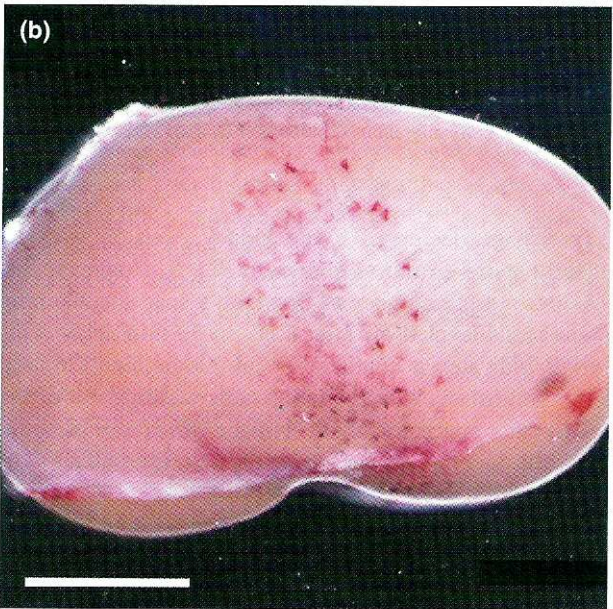
---

- 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
- Modifie les jonctions endothéliales :  
application en thérapie : rupture de la BHE et diffusion accélérée des antiK sur le site

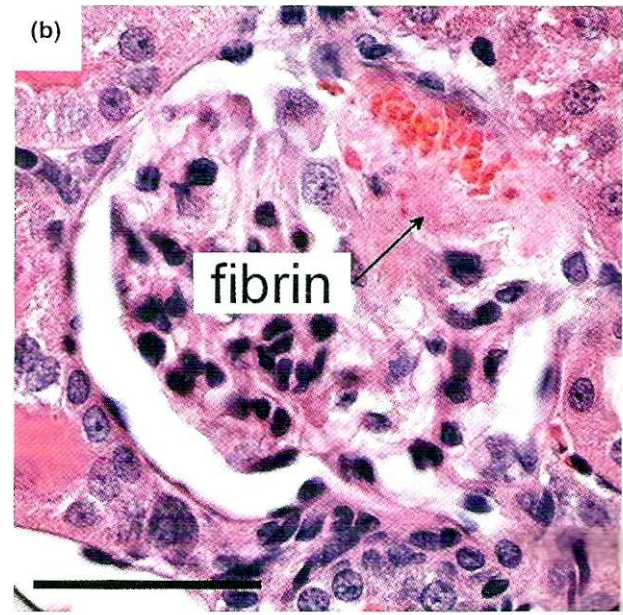
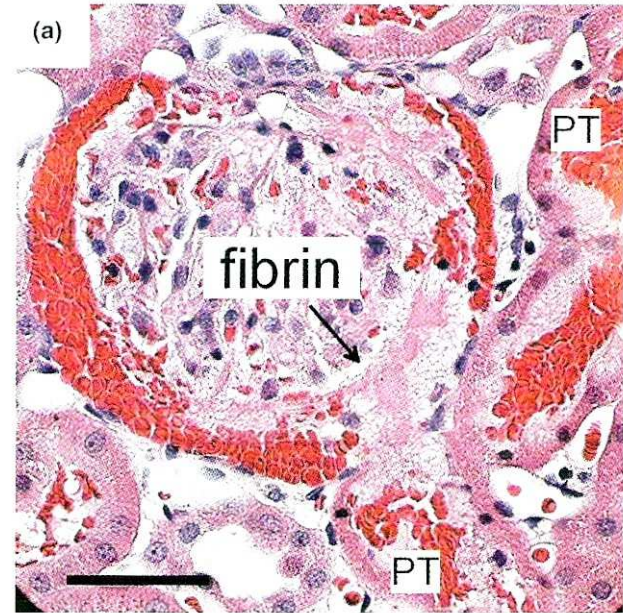




Agent: Definity  
Vingmed 5  
2.5 MHz  
1.8 MPa

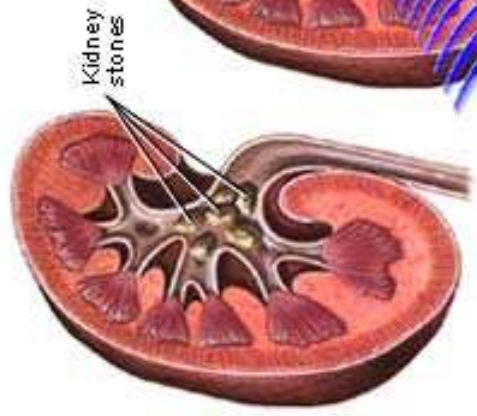
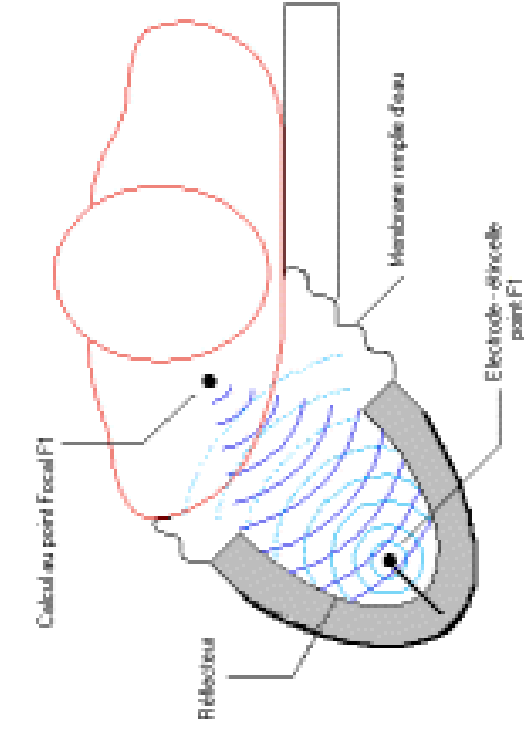
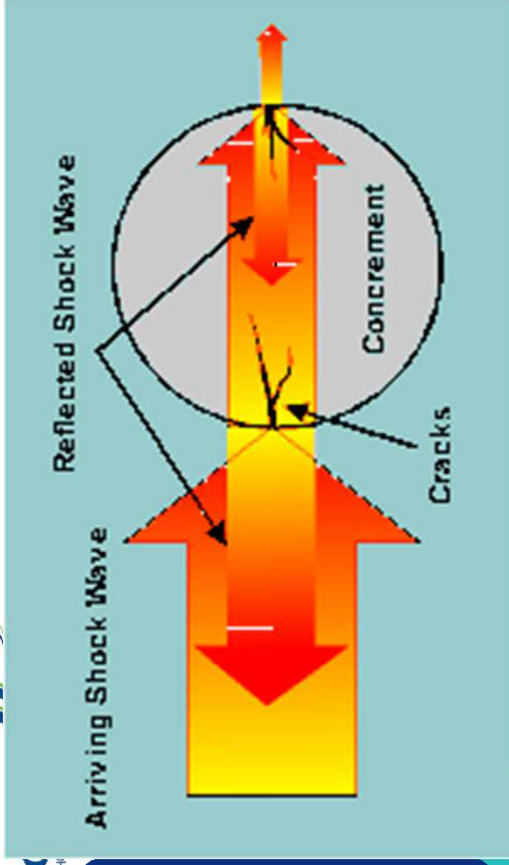


Lésions rénales à 5 min  
et 24h après bulles + US

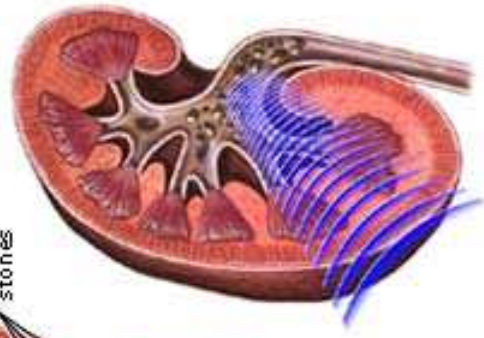


Lésions glomérules à 5 min  
et 24h après bulles + US

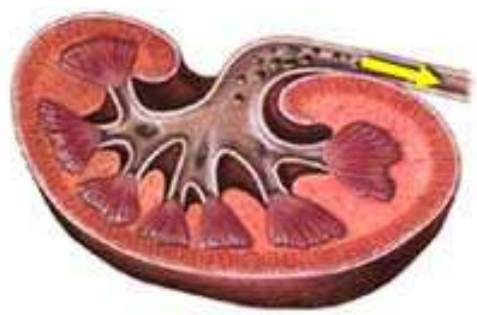




"Simple" stones too large to pass through



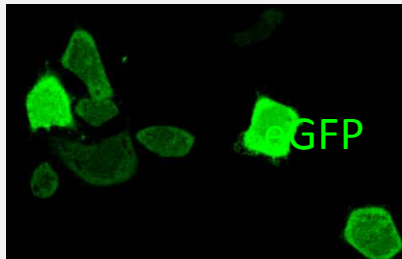
Ultrasound shock waves crush stones



Smaller pieces pass out of body in urine

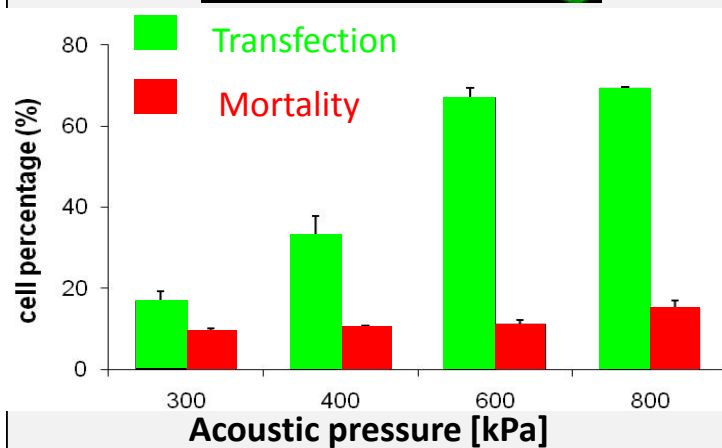
# Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

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

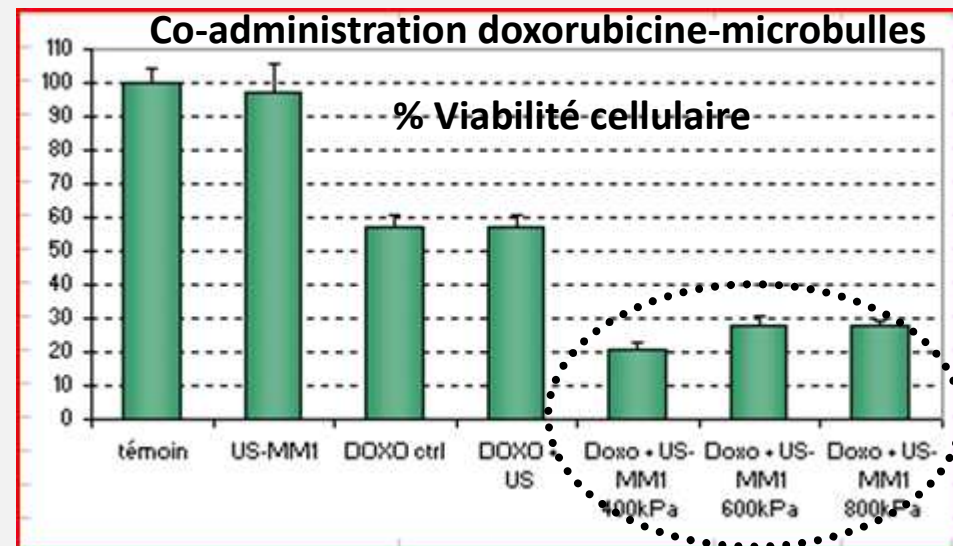


SONO DRUGS

U87MG – US 30sec - 1MHz



**Transfection**



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

# Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

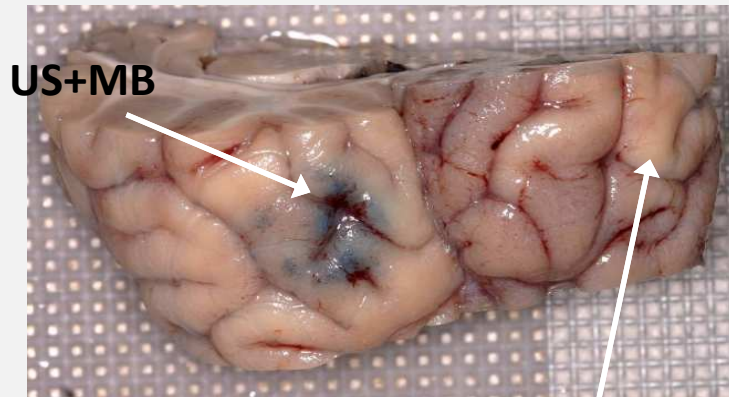
## Sonoperméabilisation de la Barrière Hémato-Encéphalique

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

**Gros animal**



**Petit animal**



**Témoin**

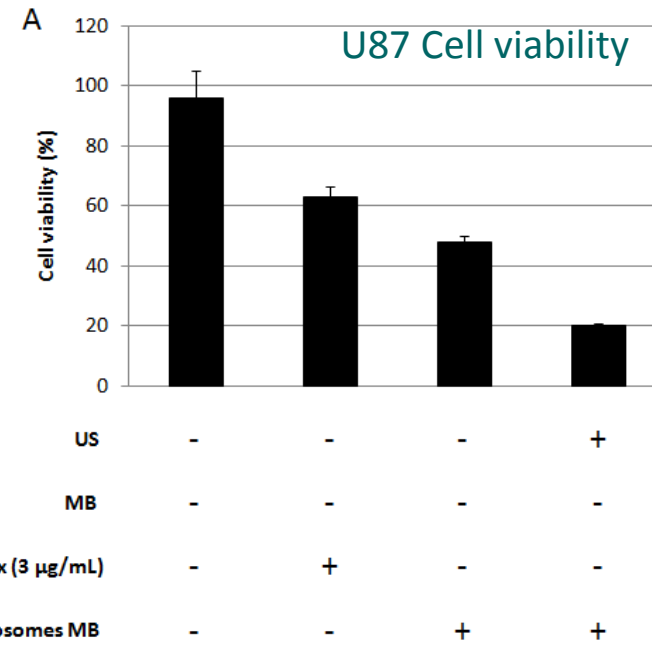
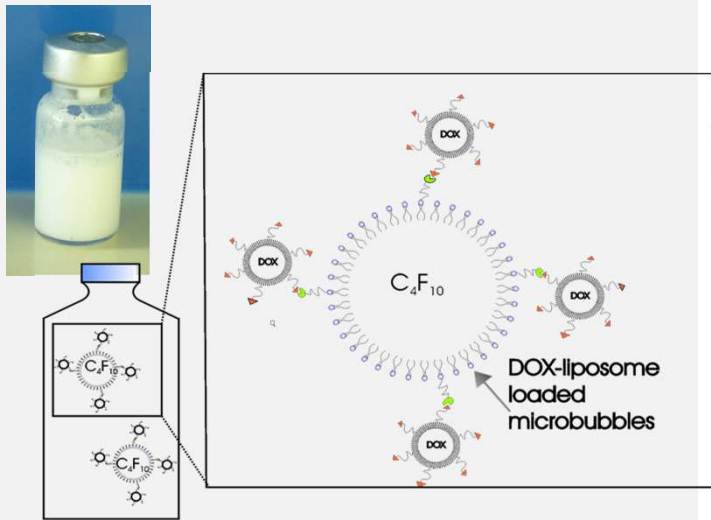
**US + bulles**



**Témoin**

# Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

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

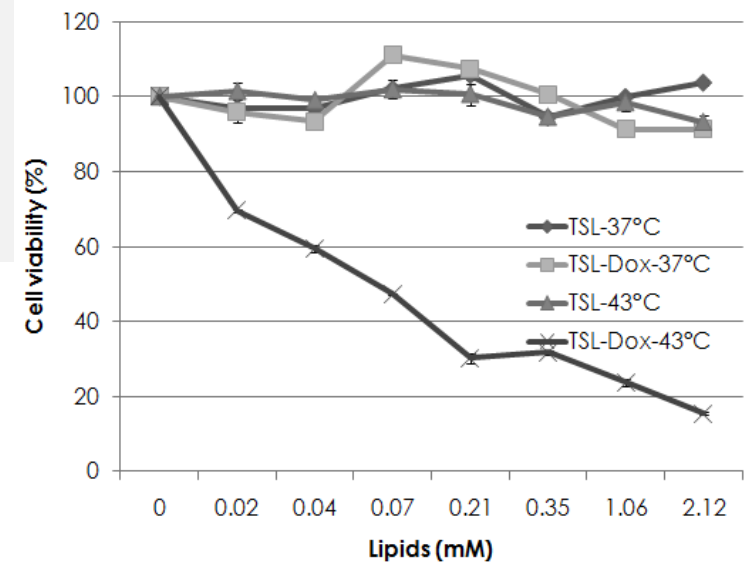
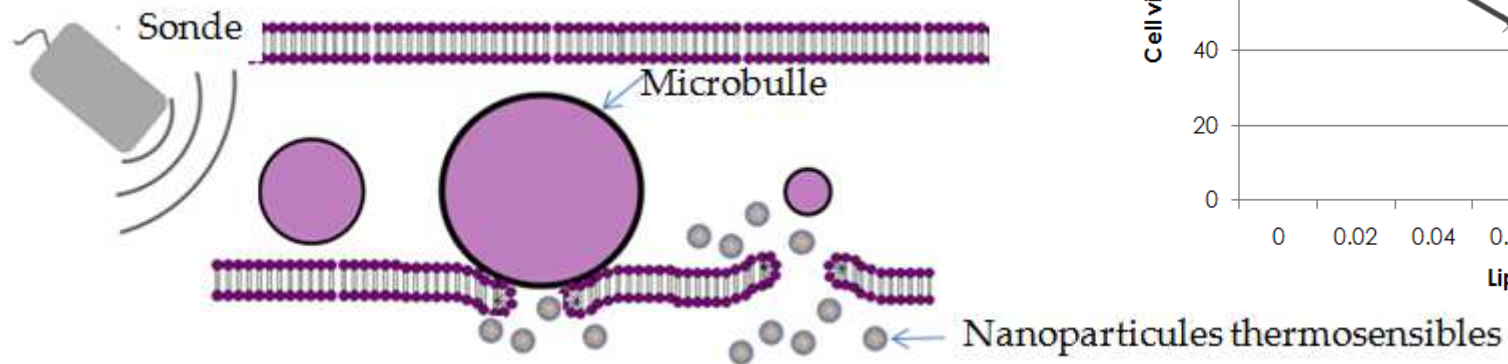


- Evaluer l'efficacité thérapeutique des formulations microbubbles/nanoparticules
- Déterminer les paramètres ultrasonores pour une activation optimale



# Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

## Drug delivery: Nanoparticules thermosensibles



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

## En pratique

---

### ○ Principe ALARA

- Penser au MI et au TI (MI max: 1.9; TI max: 6)\*
- Ne pas modifier les réglages sans réfléchir
- Attention aux fœtus et aux yeux
- Limiter le temps d'exposition
- ...

\*: ter Haar G. *The safe use of Ultrasound in Medical Diagnosis*

4C1-S

HC3.0MHz

ABDOMEN

General /V

Puis.=0dB

86dB

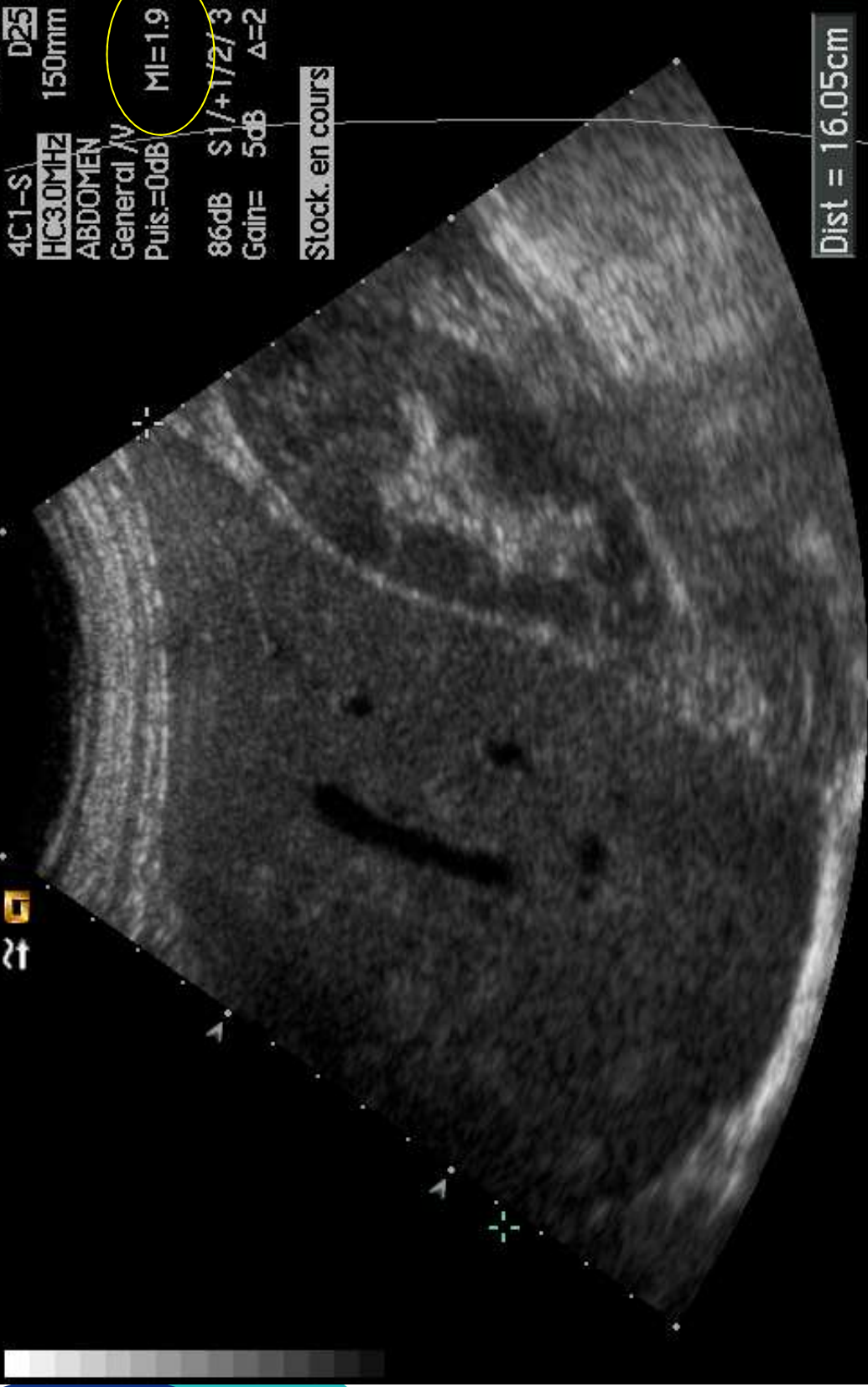
S1/+1/2/3

Gain= 5dB

A=2

MI=1.9

Stock. en cours



Dist = 16.05cm

EID  
5000

SVS / AAVS 2001

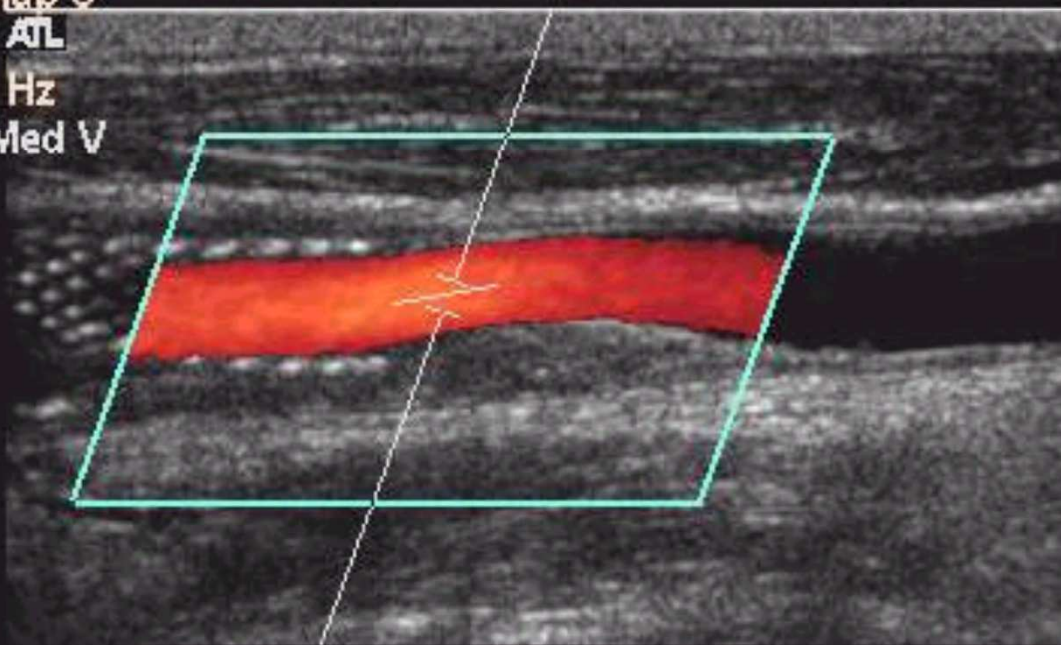
L12-5 50 CVasc/Car

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



+ 19.2

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

- 19.2  
cm/s

-200-

-100-

PSV -189cm/s

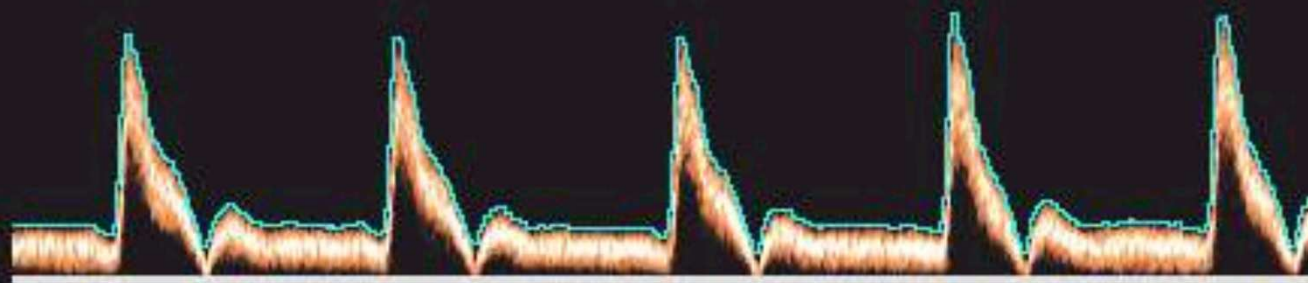
EDV -35.8cm/s

RI 0.90

PI 2.74

S/D 5.3

HR 65bpm



-200

-100

cm/s

**STENT DE LA CAROTIDE INTERNE**