

Université de Sherbrooke
Faculté de génie
Département de génie électrique et de génie informatique

**MÉTHODES ULTRA-SONIQUES POUR LA
THÉRAPIE DE MALADIES CARDIO-
VASCULAIRES ET CÉRÉBRALES, UNE REVUE
DE LA LITTÉRATURE ET PROPOSITION D'UNE
NOUVELLE TECHNIQUE**

THÈSE DE DOCTORAT

par

Zoubeir HAJRI

Composition du jury:	Réjean Fontaine	Université de Sherbrooke
	Mounir Boukadoum	Université de Québec à Montréal
	Habib Hamam	Université de Moncton/Dubai
	Paul Charette	Université de Sherbrooke

Sherbrooke (Québec), Canada

6 juin 2008



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-48554-5
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-48554-5

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

REMERCIEMENTS

Durant cette thèse de doctorat j'ai eu la chance de côtoyer des gens qui m'ont apporté beaucoup. J'aimerais prendre un temps ici pour leur témoigner toute ma gratitude.

Tout d'abord, j'aimerais remercier, les professeurs Mounir Boukadoum et Réjean Fontaine. J'ai beaucoup apprécié nos discussions, et vos conseils ont toujours été d'une grande utilité. Je tiens aussi à souligner votre incroyable disponibilité.

Je remercie profondément aussi les professeurs Habib Hamam et Chérif Hamzaoui qui m'ont beaucoup aidé par leurs conseils et leurs encouragements.

A tous les collègues, les stagiaires, les techniciens et à tout le monde qui m'a soutenu pour être toujours là.

Merci enfin à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à ce travail, je pense tout particulièrement à ma famille et tous mes amis.

RÉSUMÉ

Les maladies cardiovasculaires dues à la présence des thromboses dans les artères et les attaques cérébrales issues à la formation des caillots sanguins dans le cerveau sont considérées parmi les principales causes provoquant la mort dans tout le monde.

L'artériosclérose est une maladie dégénérative qui provient de la destruction des fibres musculaires et élastiques qui la forment. L'athérosclérose inclut, en plus, de la formation de dépôts lipidiques sur les parois des artères. L'une ou l'autre de ces maladies se manifeste par un durcissement artériel, impliquant surtout un épuisement et une perte d'élasticité au niveau de la paroi artérielle, engendrant une capacité plus faible de dilatation et de circulation sanguine, ce qui favorise une augmentation des dépôts graisseux.

Ce manuscrit traite d'une problématique physiologique compliquée touchant les artères, dont l'anévrisme cérébral qui apparaît lorsque la paroi d'une artère intracrânienne se dilate de façon anormale sous l'influence de divers facteurs. De façon plus spécifique, il s'agit d'une anomalie des parois de l'artère, qui est amincie et ne comporte plus que son intima et son adventice. Cette anomalie est le plus souvent congénitale.

Cette thèse présente les traits généraux d'une nouvelle méthode modérément intrusive pour le traitement des maladies thrombolytiques et des attaques cérébrales (*strokes*) en utilisant des ondes acoustiques guidées dans les artères et les carotides. L'artère est modélée comme un guide d'onde et utilise la propriété de propagation ondulatoire des ultrasons afin d'atteindre la cible qui est le caillot. Une présentation exhaustive de différents mécanismes biologiques, des propriétés des ultrasons et des interactions physiques des ultrasons avec les tissus est faite, suivie d'un modèle mathématique élémentaire de la propagation ultrasonore à travers les artères. L'étude mène à une proposition pour effectuer un traitement sécuritaire.

Mots clés : Maladies thrombolytiques, ondes acoustiques, ultrasons, modélisation d'artères.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	6
2.1 Thérapie par ondes ultrasonores	22
2.2 Anatomie physiologique	24
2.2.1 Les artères	25
Plus le vaisseau est important (artères, grosses veines), plus il contient d'élastine, car celle-ci facilite la propulsion du sang.	25
2.2.2 L'aorte	26
2.2.3 Les artères musculaires	26
2.2.4 Les artères pulmonaires	26
2.2.5 Les artérioles	26
2.2.6 Les capillaires	27
2.2.7 Les veinules	27
2.2.8 Les veines	27
2.2.9 Les veines de gros calibres	27
2.3 Les maladies cardiovasculaires	28
2.3.1 La plaque d'athérome :	28
2.3.2 La sténose :	29
2.3.3 La thrombose :	29
2.3.4 Le problème de la resténose	31
2.3.5 Anatomopathologie de l'athérosclérose humaine	31
2.3.6 Embolies périphériques	32
2.3.7 Anévrismes artériels	33
2.3.8 Faux anévrismes, hématomes pariétaux et dissections artérielles	33
2.3.9 Angor stable	33
2.3.10 Angor instable	33
2.3.11 Ischémie silencieuse	34
2.3.12 Insuffisance cardiaque ischémique	34
2.3.13 Accidents vasculaires cérébraux ischémiques	34
2.3.14 Artérite des membres inférieurs	35
2.3.16 Mort subite	35
2.3.17 Autres manifestations cliniques	35
2.4 Méthodes thérapeutiques	36
2.4.1 Chirurgie	36
2.4.2 Intervention par cathétérisme	37
2.4.3 Traitement médical	43
2.5 Conclusion	44
3.1 Introduction	46
3.2 Effets physiques des ultrasons	48
3.2.1 Propagation	49
3.2.2 Absorption	49

3.2.3 Réflexion.....	50
3.2.4 Réfraction.....	50
3.2.5 Diffraction.....	51
3.2.6 Diffusion	51
3.3 Effets biophysiques des ultrasons	51
3.3.1 Effets thermiques	52
3.3.2 Seuil de destruction tissulaire	53
3.3.3 Les effets viscothermiques.....	54
3.3.4 Cavitation.....	54
3.3.5 Effet de cavitation acoustique.....	56
3.3.6 Les microcourants.....	57
3.3.7 La sonoluminescence.....	58
3.3.8 Effets biologiques sur l'ADN.....	59
3.3.9 Autres effets cellulaires et possibles effets génétiques	59
3.4 Conclusion	59
4.1 La propagation ondulatoire des ultrasons	64
4.1.1 Introduction.....	64
4.1.2 Équation de propagation	66
4.2 Étude des forces physiques menant à la dissolution de thrombose par cavitation	69
4.2.2 La formation et le développement des bulles	70
4.2.3 Différentes formes de cavitation.....	71
4.2.4 Rayon critique des bulles.....	73
4.2.5 Phénomènes physiques associés à la cavitation.....	73
4.2.6 Propriétés des microbulles en population	75
4.2.7 Phénomènes destructifs.....	76
4.3 Forces agissant sur les bulles et les mécanismes d'interaction ultrasonores avec des caillots de sang	77
4.3.1 Force d'oscillation	77
4.3.2 Force de radiation	77
4.3.3 Effort de cisaillement.....	79
4.3.4 Forces de cisaillement superficielles	80
4.3.5 Les forces de levage.....	80
4.3.6 Forces de résistance à l'avancement (drague).....	81
4.4.7 Impact d'un jet liquide.....	82
4.5 Effet biothermique des ultrasons	83
4.6 Le transfert bio-calorifique	84
4.7 Résultats et discussion	86
4.7.1 La propagation ondulatoire ultrasonore	86
L'indice thermique des tissus mous (TIS) est l'indicateur du potentiel d'échauffement ultrasonore éventuel qui doit être utilisé pour les examens thérapeutiques dans lesquels le faisceau ultrasonore suit un trajet traversant principalement des tissus mous sensibles. Il y aurait lieu de faire preuve d'une plus grande prudence dans ces situations critiques, en particulier si le TIS dépasse 1	
4.8 Discussion.....	94
BIBLIOGRAPHIE.....	106

TABLE DES FIGURES

Figure 2.1 Le réseau artériel	25
Figure 2.2 La formation d'une plaque d'athérome	28
Figure 2.3 Une forme de sténose	29
Figure 2.4 La formation de thrombose	30
Figure 2.5 Occlusion des artères cérébrales.....	30
Figure 2.6 Occlusion des artères coronaires	30
Figure 2.7 Obstruction d'une artère des membres inférieurs	31
Figure 2.8 Un ballonnet de dilatation	37
Figure 2.9 Angioplastie (dilatation coronaire).....	38
Figure 2.10 Mise en place d'une gaine métallique (<i>stent</i>) dans une artère coronaire	39
Figure 4.1 Variation de la pression acoustique dans l'artère (en Pa) en fonction du temps (en s) et de la distance (en m) (Pour une pression initiale de 50 Pa).	88
Figure 4.2 Variation de la pression du caillot (en Pa) dans un vaisseau sanguin (de rayon= 15 mm) en fonction du rayon du caillot r (r en mm).	90
Figure 4.3 Variation de la température dans l'artère (T en °C) en fonction du temps (t en s)..	93

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 4-1 PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES TISSUS	67
Tableau 4-2 PROPRIÉTÉS ACOUSTIQUES ET BIOLOGIQUES DES TISSUS	96
Tableau 4-3 SOMMAIRE DES FORCES GÉNÉRÉES DANS LE SANG	96

INTRODUCTION

L'athérosclérose, une des principales cause de décès dans les pays occidentalisés, est une pathologie qui touche l'intima des artères de gros et moyens calibres. Au stade des lésions avancées, elle entraîne une désorganisation majeure de l'intima qui conduit le patient vers des symptômes cliniques dus à la réduction du calibre artériel et le prédispose à la complication de plaques d'athérome avancées, sources d'évènements ischémiques aigus. Certaines de ces lésions inflammatoires témoignant d'un mécanisme immunopathologique, trop brutales, vont conduire à des pathologies qui vont se compliquer par une rupture ou une érosion de plaque et une thrombose artérielle. Cette dernière est constituée d'un caillot coagulé de sang à l'intérieur d'un vaisseau sanguin causant une décélération de l'écoulement sanguin. Lorsque le caillot se situe au niveau du cerveau, il peut causer une attaque cérébrale ou *stroke*. L'athérosclérose correspond à une modification pathologique de la paroi des artères, due à l'accumulation de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Cette pathologie représente la principale cause des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (40 %), suivie par les cardiopathies emboligènes (20 à 30 % des cas). Un tiers des infarctus cérébraux demeure d'origine indéterminée (causes potentielles multiples) ou inconnue [ROSENSCHEIM et coll., 1997].

Ce genre de pathologies dépend de la circulation sanguine dans les organes. Le système artériel, formé de vaisseaux (artères) et de micro-vaisseaux (capillaires) permet l'échange des molécules entre le sang et les tissus. Le système veineux évacue le sang appauvri en oxygène vers les poumons. La perfusion sanguine définit la façon dont est distribué le sang dans les tissus. Ce paramètre fonctionnel est important pour la détection et la caractérisation de nombreuses pathologies (accidents vasculaires) ou de leur évolution (lésions tumorales). La mesure de la perfusion *in vivo* est donc un enjeu important. Étant donnée la complexité du problème pathologique, les présentations cliniques de la maladie artérioscléreuse sont multiples et fonction de l'artère touchée, et il est généralement difficile d'éviter les effets secondaires des techniques thérapeutiques actuellement utilisées.

L'ingénierie biomédicale suscite un intérêt grandissant depuis plusieurs années. Pluridisciplinaire, elle progresse grâce aux avancées dans des domaines aussi divers que le

diagnostic et la thérapie. C'est dans ce cadre biomédical que cette thèse contribue à l'avancement des sciences, pour traiter les maladies thrombolytiques et les attaques cérébrales d'une façon modérément ou mini intrusive, en utilisant des ondes ultrasonores guidées dans les artères selon l'application thérapeutique. Ce projet de thèse vise principalement le traitement des thromboses et des caillots sanguins au niveau cérébral. Il est proposé de guider des ondes ultrasonores pulsées à l'intérieur des artères cardiovasculaires, notamment les carotides, qui serviront comme guides d'ondes cylindriques, pour attaquer les thromboses et les caillots sanguins dans le but de les dissoudre par effet de cavitation acoustique. L'un des objectifs est également d'élaborer un projet qui servira à ouvrir les perspectives vers d'autres applications médicales intéressantes telles le traitement de l'anévrisme des veines, de la sténose, ou des varices.

Le traitement des attaques cérébrales compte parmi les plus compliquées à traiter par rapport aux autres maladies thrombolytiques étant donnée la sensibilité du tissu biologique en question. La démonstration de l'efficacité de cette nouvelle méthode thérapeutique au niveau cérébral assurera un succès pour les occlusions et durcissements des artères et des vaisseaux sanguins des autres régions du corps.

Les tissus biologiques se comportent comme des milieux viscoélastiques, c'est-à-dire qu'ils possèdent à la fois les propriétés visqueuses d'un fluide et les propriétés d'élasticité d'un solide. La propagation des ondes acoustiques est intimement liée à ces propriétés. Il est donc intéressant d'étudier ces ondes pour caractériser les tissus biologiques. Ces ondes se divisent en deux grandes familles : les ondes de compression (par exemple les ultrasons de l'ordre du MHz) et les ondes de cisaillement (par exemple les ondes transverses de basse fréquence de 20 à 500 Hz) [PHILIPPE et coll., 1993].

La réussite du projet implique plusieurs facteurs liés, d'une part à l'anatomie du sujet dont: la forme des bifurcations des artères, leurs dimensions qui varient d'une personne à une autre selon sa race, ses habitudes alimentaires, son sexe, son âge, ainsi que, d'autre part, les propriétés biologiques, mécaniques, diélectriques, thermiques et acoustiques du milieu biologique en question. À ces facteurs, il faut ajouter ceux liés aux phénomènes acoustiques comme le temps d'application des ondes, le taux d'échauffement, l'énergie appliquée et celle dissipée, la longueur de perfusion, etc... Tous ces paramètres doivent être déterminés avec précision et ajustés au fur et à mesure selon le cas et l'application thérapeutique en faisant les essais cliniques et expérimentaux nécessaires.

La méthode thérapeutique quasi-intrusive proposée est de nature à s'étendre pour couvrir d'autres applications médicales. Elle est en principe appropriée pour le traitement de plusieurs types de maladies vasculaires où les artères et les veines souffrent d'une obstruction qui ralentit ou freine la circulation du flux sanguin. Parmi ces maladies, on énumère :

- 1- les accidents emboliques issus d'une obstruction d'une artère par un caillot ou un corps étranger circulant dans le sang,
- 2- l'anévrisme des veines remplies de sang ou de caillots formant souvent une tumeur pulsatile,
- 3- l'athérosclérose caractérisée par la formation dans les artères moyennes et grandes de dépôts jaunâtres (athéromes) qui peuvent grossir et se durcir avec le temps, réduisant le débit sanguin, et pouvant éventuellement entraîner une thrombose ou une hémorragie et, subséquemment, la formation d'un caillot dans l'artère, qui provoquera un infarctus du myocarde,
- 4- l'infarctus suite à la nécrose provoquant la coagulation d'un tissu ou d'un groupe de cellules,
- 5- l'infarctus aigu du myocarde ou la crise cardiaque qui est une maladie ischémique du cœur comportant une nécrose myocardique d'apparition soudaine, due à la formation d'un thrombus dans le système coronaire et à l'obstruction consécutive du débit artériel dans la section du muscle cardiaque touchée,
- 6- l'occlusion coronarienne caractérisée par l'obstruction complète d'une artère du cœur, déterminée généralement par une athérosclérose progressive,
- 7- la sténose où la plaque d'athérome rend le passage du sang difficile provoquant comme maladie l'angine de la poitrine,
- 8- les varices des membres inférieurs.

Bien que plus rares que les thromboses artérielles, les thromboses veineuses cérébrales (TVC) sont également une cause non négligeable d'accidents vasculaires cérébraux. Caractérisées par la grande diversité de leur présentation clinique et de leurs étiologies. Elles ont un pronostic bien meilleur que celui des infarctus cérébraux. Leur évolution est cependant imprévisible, avec une proportion non négligeable d'aggravation à la phase aiguë, et le diagnostic doit être précoce afin de débiter le plus rapidement possible le traitement qui reste

actuellement fondé sur l'héparine. Le traitement chirurgical des sténoses cérébrales asymptomatiques reste controversé, l'identification d'un sous-groupe à plus haut risque d'infarctus cérébral est par conséquent essentiel [FRANCIS et coll., 1992].

La prise en charge de l'infarctus cérébral (IC) repose sur des mesures dites générales et un traitement spécifique antithrombotique ou thrombolytique quand le cadre thérapeutique le permet. Les mesures générales visent à limiter la croissance de l'infarctus cérébral en surveillant les constantes vitales et en prévenant et traitant d'éventuelles complications. Le pronostic des infarctus cérébraux est variable mais relativement sévère : la moitié des patients gardent des séquelles et environ 10% des patients décèdent au cours du premier mois, le plus souvent d'une aggravation neurologique.

Ainsi certains infarctus cérébraux graves vont nécessiter une prise en charge plus spécifique, associant une réanimation à des traitements parfois invasifs comme une thrombolyse intra-artérielle ou une hémicraniectomie. Dans ces situations de réanimation, la mortalité est très élevée (50 à 90 %) et le risque de lourdes séquelles important (jusqu'à 70 % de patients grabataires). Cette lourde morbidité est à l'origine de nombreuses controverses, notamment sur l'intérêt de la ventilation mécanique. Ainsi, le pronostic parfois catastrophique de ces infarctus cérébraux graves amène à discuter une limitation ou un arrêt de traitement. Ces décisions difficiles nécessitent, outre une connaissance des facteurs pronostiques, une véritable réflexion au cas par cas pour une prise de décision collégiale et partagée qui prend en compte les préférences du patient.

Certains infarctus cérébraux graves d'emblée ou pouvant le devenir dans un second temps font discuter la nécessité d'une réanimation. Leur pronostic en général très sévère est à l'origine de nombreuses controverses, notamment sur l'intérêt d'une ventilation mécanique dans des situations où le handicap séculaire peut être majeur.

Le traitement de l'infarctus cérébral est une urgence. La prise en charge initiale associe le traitement spécifique par antithrombotique (dont la thrombolyse quand elle est possible), les mesures générales, la prévention et le traitement des complications neurologiques et générales, la prévention des récurrences précoces et la rééducation. Ces mesures applicables à tous les patients expliquent le bénéfice démontré de la prise en charge dans les unités neurovasculaires avec une diminution de la mortalité et des séquelles fonctionnelles [FIESHI et coll., 1988].

Pour des raisons thérapeutiques, l'approche ultrasonore est considérée comme étant la plus adéquate pour ce genre d'applications biomédicales. Leur utilisation pour le diagnostic médical est d'usage courant depuis longtemps pour l'examen des tissus humains. Cependant, la thérapie ultrasonore a fait son apparition ces dernières décennies. L'effet antalgique des ultrasons sur les tissus s'explique par la conversion de l'énergie mécanique en énergie thermique. L'hyperthermie par ondes ultrasonores est utilisée pour le traitement des maladies cancéreuses et les tumeurs en se basant sur le phénomène d'absorption de l'énergie acoustique et de la sensibilité des tissus cancéreux à la chaleur. Récemment se sont développés des appareils à onde de choc extracorporelle –appelée lithotritie- destinés à détruire les calcifications et les calculs. Le principal inconvénient lié à l'hyperthermie ultrasonore est le maintien de l'uniformité de la température pendant un temps important à cause de la réponse naturelle de l'organisme en augmentant la perfusion pour compenser l'élévation de température. Cependant, les effets thérapeutiques des ultrasons ont continué à être explorés et utilisés comme un moyen thérapeutique invasif ou non invasif.

Bien qu'il ait été possible de reproduire les effets thérapeutiques des ondes ultrasonores de façon contrôlable, il reste encore du travail à faire en ce qui concerne le développement des théories qui expliquent plus clairement ces effets biologiques.

Que ce soit par rayonnement ou par guidage ultrasonores, des limitations, des problèmes techniques et des effets secondaires sont à surmonter au niveau des approches thérapeutiques actuellement utilisées. Les problèmes techniques liés au rayonnement ultrasonore prennent une forme différente des systèmes basés sur le guidage par un guide d'onde. Tandis que pour la technique de guidage, l'onde ultrasonore incidente subit une dispersion multiple à l'intérieur du corps du patient d'où la difficulté de mesurer les ondes évanescentes et par conséquent l'énergie perdue. Les effets hyperthermiques néfastes associés à la radiation ultrasonore pouvant endommager les tissus sains et la difficulté de contrôler parfaitement le point de focalisation sans oublier le problème dû aux réflexions des ultrasons au niveau des os sont des effets négatifs à surmonter, d'où la nécessité d'effectuer des travaux de recherche de pointe.

L'énergie ultrasonore pourrait représenter une avancée thérapeutique, car elle permet une action mécanique au niveau des plaques d'athérome avec l'avantage unique d'exercer cette action en même temps que des effets thrombolytiques et spasmolytiques [DEMER et coll., 1991]. Son application au niveau des occlusions ou des sténoses artérielles se fait actuellement à

l'aide de cathéters, et les développements de la technique dépendront de la possibilité de concevoir des guides plus flexibles et d'améliorer la propagation ultrasonore pour augmenter le mouvement longitudinal et limiter le mouvement transversal, permettant l'utilisation de guides plus fins [SIEGEL et coll., 1992].

L'effet physique principal de la lithotritie ultrasonique est la cavitation. Le principe est d'envoyer un front d'ondes comportant différentes phase vers les calculs urinaires et faire en sorte que les phases s'alignent à la profondeur désirée. La puissance du signal est alors maximale. Cette technique a aussi été utilisée pour fragmenter les calcifications valvulaires lors de la chirurgie du rétrécissement aortique, avec une efficacité certaine, même si les résultats cliniques ont été plutôt décevants. Dans d'autres circonstances, c'est l'effet thermique qui a été recherché, telle la diathermie, ou la thérapie thermique comme traitement de certaines maladies cancéreuses. Les effets thermiques relèvent plutôt de la durée de l'exposition au faisceau ultrasonore, tandis que la cavitation est plus en rapport avec les pics positifs ou négatifs de pression acoustique. Il a été également démontré que l'énergie ultrasonore pouvait dissoudre des caillots sanguins [STEFFEN et coll., 1993]. Deux modes d'utilisation sont actuellement en développement :

- L'utilisation dite percutanée : des systèmes d'angioplastie ultrasonore ont été développés permettant le transport d'une énergie ultrasonore par un guide métallique de 1 mètre ou plus de longueur jusqu'au site artériel d'obstruction, périphérique ou coronaire. L'émission ultrasonore peut être continue ou pulsée, fixe ou accordée [ROSENSCHEIM et coll., 1991], [SIEGEL et coll., 1990].
- L'utilisation dite transcutanée, utilisant des systèmes employés en physiothérapie, de fréquence de l'ordre de 0,5 à 1 MHz avec des puissances inférieures à 2 W/cm². Contrairement au mode percutané qui a donné lieu à des applications cliniques, le mode transcutané n'a fait l'objet actuellement que d'études expérimentales sur modèles *in vitro* ou *in vivo* [LAURER et coll., 1992], [TISCHIBANA, 1992], [HARPAZ et coll., 1994], [LUO et coll., 1996].

Dans les deux modes d'utilisation, les ondes ultrasonores permettent ou favorisent la lyse des thrombus, par leurs effets biophysiques seuls dans le mode percutané, en association avec des médicaments thrombolytiques dans le mode transcutané [SIEGEL et coll., 1994].

Les ondes acoustiques sont des vibrations mécaniques de la matière qui se propagent en transportant de l'énergie. Cette énergie peut entraîner une vibration mécanique suffisamment puissante pour fragmenter ou désintégrer une structure thrombotique, d'où la possibilité de dissoudre des caillots sanguins [DROBINSKI et coll., 1993].

Les ondes ultrasonores pourraient intervenir dans l'action thrombolytique. Cependant, ces ondes peuvent entraîner des modifications de pression, tension, contraintes de cisaillement, expansion, compression, vitesse et accélération dans les milieux traversés, provoquant des effets mécaniques qui vont apparaître dans les systèmes biologiques. Plus précisément, dans un milieu absorbant, l'énergie mécanique est convertie en chaleur, engendrant des effets thermiques. Tandis que, dans un milieu aqueux, les ultrasons peuvent provoquer le phénomène de cavitation et l'apparition de microcourants locaux. Un phénomène de microcavitation apparaît comme le mécanisme d'action le plus probable de la dissolution ultrasonore des caillots [DROBINSKI et coll., 1989].

Dans le futur, il est possible que les ultrasons puissent être appliqués au niveau de zones artérielles ou veineuses de façon non invasive pour favoriser la lyse des caillots lors des traitements thrombolytiques. Les ondes ultrasonores peuvent aussi servir à traiter les maladies vasculaires rétinales telles que le glaucome caractérisé par une dégénérescence progressive du nerf optique accompagnée généralement d'une augmentation de la pression intraoculaire provoquant la perte de vue.

Outre l'intérêt purement scientifique (propagation d'onde dans un milieu hétérogène complexe à paroi absorbante), les travaux de cette thèse peuvent être d'intérêt pour les domaines de la médecine et de la santé. En effet, le projet veut développer les traits généraux d'une méthode quasi-intrusive, basée sur les ondes ultrasonores, pour le traitement des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires provoquant des maladies thrombolytiques et des attaques cérébrales. Se basant sur le modèle d'injection de la lumière dans une fibre optique utilisée en télécommunications, il est proposé de considérer les artères comme étant des guides d'ondes cylindriques et d'injecter des ondes acoustiques à haute fréquence dans les artères à la base du cou et de les guider à l'intérieur des artères cardiovasculaires et des carotides. Selon l'application thérapeutique, les ondes guidées attaquent les thromboses ou les caillots sanguins au niveau cérébral. Étant donné que la maladie touche une partie du corps humain très sensible et que l'accès à cette zone est très difficile, l'intervention chirurgicale n'est pas souhaitée et parfois

impossible. L'approche proposée offre une solution efficace, plus confortable, avec des risques amoindris tout en minimisant les effets secondaires.

La contribution scientifique du candidat repose principalement sur la proposition d'une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des maladies thrombolytiques en se basant sur l'idée innovatrice que l'artère sera considérée comme un guide d'onde dont le but d'avoir un gain au niveau des pertes d'énergie et d'éviter les effets hyperthermiques des approches ultrasonores actuellement utilisées. Cette approche non encore étudiée nécessite de réunir des connaissances de plusieurs disciplines dont les rapprochements n'ont pas encore été effectués jusqu'à présent. Le rassemblement des différentes équations mathématiques constitue le cœur du travail du candidat et les simulations qui démontrent la faisabilité de l'approche sont également originales. Des simulations permettent de fixer partiellement les paramètres qui permettront de contrôler la destruction des caillots.

Ce document décrit tour à tour différents traits généraux reliés à la mise en place de la nouvelle approche thérapeutique ultrasonore proposée, et finit par un modèle mathématique préliminaire qui modélise la propagation ultrasonore dans une artère. Il est divisé en quatre parties. La première est un chapitre d'introduction dédié aux concepts de base de la littérature générale pour parler de la thérapie par ondes ultrasonores, de l'anatomie physiologique des artères, des maladies cardiovasculaires et thrombolytiques, des différentes méthodes thérapeutiques. Dans la deuxième partie, nous présentons un modèle de guide d'onde destiné à un but thérapeutique. Les différents effets physiques des ultrasons sont explorés tels que: l'absorption, la réflexion, la réfraction, la diffraction et la diffusion. Différents effets biologiques, thermiques et non thermiques des ultrasons sont brièvement étudiés.

La troisième partie constitue le cœur de la thèse et traite de l'approche thérapeutique pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Ce chapitre représente d'une part une entrée pour la résolution de la problématique théorique de notre approche thérapeutique. Les équations adéquates de la propagation ondulatoire des ultrasons dans une artère et de la propagation thermique au sein d'un corps biologique ainsi que les effets non thermiques et de cavitation acoustique y sont présentées. En outre, les différentes forces qui se mettent en jeu ainsi que les différents mécanismes et phénomènes qui sont en relation avec cet aspect sont aussi étudiés. D'autre part, des résultats de la formulation mathématique du problème et de la modélisation de cette approche sont présentés dans cette partie de la thèse. Comme il s'agit d'un travail de

recherche sur une application thérapeutique sensible et pointue, une étude théorique est tentée. Dans ce cadre, la propagation ondulatoire ultrasonore dans une artère, modélisée comme étant un guide d'ondes dont le but de minimiser les pertes énergétiques, est étudiée en premier lieu pour analyser la faisabilité et l'efficacité de la nouvelle approche thérapeutique. Ensuite le mécanisme thermique généré est montré. Cette analyse des effets thermiques des ultrasons est suivie par une étude approfondie du mécanisme de cavitation non thermique jugé comme étant le mécanisme le plus important responsable de la dissolution de thrombose. La pression de radiation et la génération des microcourants liquidiens représentent des effets en suspension du mécanisme non thermique de la propagation ultrasonore dans une artère. Ensuite, un bref exposé des effets destructifs du phénomène de cavitation liés aux applications thérapeutiques par ultrasons est réalisé, d'où la nécessité d'établir un ajustement soigneusement contrôlé de la propagation ondulatoire ultrasonore dans un organe sensible, sachant l'artère, afin d'éviter tout problème de santé ou d'endommager les cellules saines.

Enfin, la conclusion générale présente une synthèse de la nouvelle approche thérapeutique thrombolytique proposée et quelques perspectives qui y sont liées.

CHAPITRE 2

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le but de ce chapitre est double. Il s'agit, à travers une revue de la littérature, en premier lieu de faire un état sur l'anatomie physiologique artérielle en vue d'introduire les principales notions utiles à notre étude. Ensuite, seront abordés les différentes maladies cardiovasculaires, de thrombose et leurs effets sur la santé.

2.1 Thérapie par ondes ultrasonores

Les ondes ultrasonores sont utilisées depuis longtemps pour la navigation, la détection et la communication sous-marines dans les sonars [KELLY et coll., 1992]. Les ultrasons ont également de nombreuses applications en physique-chimie, en technologie et en médecine où l'imagerie et la thérapie par ondes ultrasonores sont considérées comme deux applications très importantes des ultrasons.

D'un point de vue général, on entend par imagerie médicale l'ensemble des techniques permettant de visualiser une partie du corps humain ou d'un organe et d'en conserver une image, dans l'objectif de réaliser un diagnostic, de guider un geste thérapeutique, ou de suivre à moyen terme les résultats d'un traitement [BIRDWELL et coll, 2000], [COGO et coll, 1998], [PERRIER et coll, 1999]. L'échographie utilise la réflexion des ultrasons par les organes composés de tissus biologiques comportant des densités et des élasticités différentes.

Du point de vue thérapeutique, on peut retenir deux applications principales des ultrasons : La première, peu originale, constitue la thermothérapie qui présente une forme profonde d'application de chaleur et qui se distingue de celle produite par les infrarouges et même par les ondes électromagnétiques, par une profondeur d'action plus importante. La seconde propriété, tout à fait spécifique aux ultrasons, est représentée par son action fibrolytique, qui résulte du micro-massage profond exercé dans les milieux biologiques [ARBEILLE et coll., 1997], [MELTZER et coll., 1996], [NYBORG et coll., 1985].

La fréquence utilisée pour la thérapeutique est comprise entre 500 kHz et 3 MHz. Les ultrasons se propagent d'une manière longitudinale provoquant des stress mécaniques donnant naissance à des alternances de zones de compression et de dépression. En se propageant dans un milieu absorbant, l'énergie mécanique est convertie en chaleur, engendrant des effets thermiques qui sont dus à la formation de gradients de vitesse. Dans un milieu liquide comme le sang, les ultrasons peuvent provoquer le phénomène de cavitation, la formation de radicaux libres et l'apparition de micro-courants locaux. La réflexion des ondes ultrasonores peut engendrer des ondes stationnaires. La vitesse de ces ondes est variable selon le milieu et la profondeur de pénétration dans les tissus est inversement proportionnelle à la fréquence. Le but de la thérapie par ultrasons est d'amener à un endroit précis en profondeur, une énergie ultrasonore qui doit être d'une part suffisante pour engendrer un phénomène recherché et d'autre part être dépourvue d'effet nocif. Les thérapies par ultrasons focalisés offrent de nouvelles possibilités pour le traitement des maladies cardio-vasculaires, à la fois en chirurgie non-invasive, mais aussi pour l'activation sélective de médicaments thrombolytiques [Ter Haar, 1999], [Ter Haar, 2007]. En focalisant les ultrasons dans les tissus biologiques, il est possible d'élever localement la température à distance, sans toucher aux cellules environnantes saines. Les ultrasons focalisés présentent de très nombreux avantages, dont le fait qu'ils peuvent se propager dans le corps humain avec peu d'atténuation, ce qui en fait une technique complètement non-invasive [FARHI et coll., 1997].

Les ultrasons à haute énergie sont utilisés pour le traitement des calculs rénaux et urinaires (lithotritie), au cours duquel, une onde de choc tente de casser les calculs urinaires [BRANNEN et coll., 1985], [CALVMAN et coll., 1984], [GACETTA et coll., 1984], [HODGSON et coll., 1984], [RASSWEILER et coll., 2003], [KUFER et coll., 2001], [TAN et coll., 2002], [LOGARAKIS et coll., 2000], [ZHOU et coll., 2004]. Les ultrasons ont aussi été utilisés pour fragmenter les calcifications valvulaires lors de la chirurgie du rétrécissement aortique [BROWN et coll., 1972], [DELIVELLOTIS et coll., 1995], [THOMAS et coll., 1991], [CAREY et coll., 1992]. Dans d'autres circonstances, c'est l'effet thermique qui a été recherché, telle la diathermie ou la thérapie thermique pour traiter certaines tumeurs.

Des méthodes thérapeutiques basées sur l'application des ondes ultrasonores ont été également employées pour éliminer les caillots sanguins pour une intervention *in vitro* et *in vivo*. L'énergie ultrasonore est une radiation non ionisante qui n'impose pas de risques tels que la

rupture de chromosomes et le développement de cancers. D'autre part, il y a plusieurs effets physiologiques basés sur l'augmentation de la réponse inflammatoire, la réparation des tissus endommagés et le chauffage des tissus mous. La thermothérapie est utile pour tuer les tissus anormaux tels que les cellules cancéreuses de la prostate sans endommager les tissus normaux. Cependant, pour éviter un sur échauffement dans les tissus environnants, la température doit être soigneusement contrôlée.

Que ce soit par guidage ou par rayonnement, les deux méthodes thérapeutiques présentent cependant des problèmes techniques. La plupart des inconvénients techniques d'un système basé sur le guidage par cathéter (deuxième méthode) origine de sa faible efficacité comme source de rayonnement. En conséquence, la perte de puissance dans le câble coaxial et son échauffement pendant la génération de puissance mènent à une panne dans le diélectrique et le matériel de cathéter. Il y a, en outre, une difficulté importante pour concevoir un guide unidirectionnel qui peut rayonner l'énergie vers les tissus malades et non pas vers les tissus sains environnants. Ces limitations techniques sont inacceptables quand un système basé sur le guidage par cathéter est employé pour traiter les désordres veineux, les plaques stables et instables, l'artériosclérose, ou les tumeurs situées en profondeur.

Les problèmes techniques liés au rayonnement ultrasonore (première méthode) prennent une forme différente des systèmes basés sur le guidage par cathéter. Ces techniques de radiation concernent les aspects diagnostiques et thérapeutiques liés à la physique et à la technologie de l'hyperthermie. Avec cette technique, l'onde incidente subit une dispersion multiple à l'intérieur du corps du patient. De ce fait et étant donné qu'il est difficile de mesurer les ondes évanescences, l'information des fréquences spatiales élevées est la plupart du temps perdue [SPEED et coll., 2001], [YUN et coll., 2002], [UNGER et coll., 2002].

2.2 Anatomie physiologique

En anatomie, les vaisseaux sanguins sont des conduits qui appartiennent au système cardiovasculaire et qui transportent le sang dans l'organisme biologique. On distingue les veines, qui cheminent le sang des organes vers le cœur ; les artères, qui transportent le sang du cœur vers les organes formant ainsi le système vasculaire ; les capillaires qui permettent la diffusion des

gaz et des nutriments entre le sang et les tissus. Un quatrième type de vaisseau est représenté par le système lymphatique, qui compte des vaisseaux véhiculant la lymphe (un liquide organique translucide jouant un rôle important dans le système immunitaire) et des ganglions qui la contiennent [KISS et coll., 1974], [LATRÉMOUILLE et coll., 2005].

2.2.1 Les artères

Les artères sont les vaisseaux sanguins transportant le sang du cœur aux autres organes (Figure 2.1). En coupe transversale les artères présentent de l'extérieur vers l'intérieur : l'adventice (qui est une couche de tissu conjonctif), puis la média, représentant la couche centrale, qui est surtout composée de tissu musculaire lisse mais aussi de collagène et d'élastine et l'intima, tapissée d'endothélium.

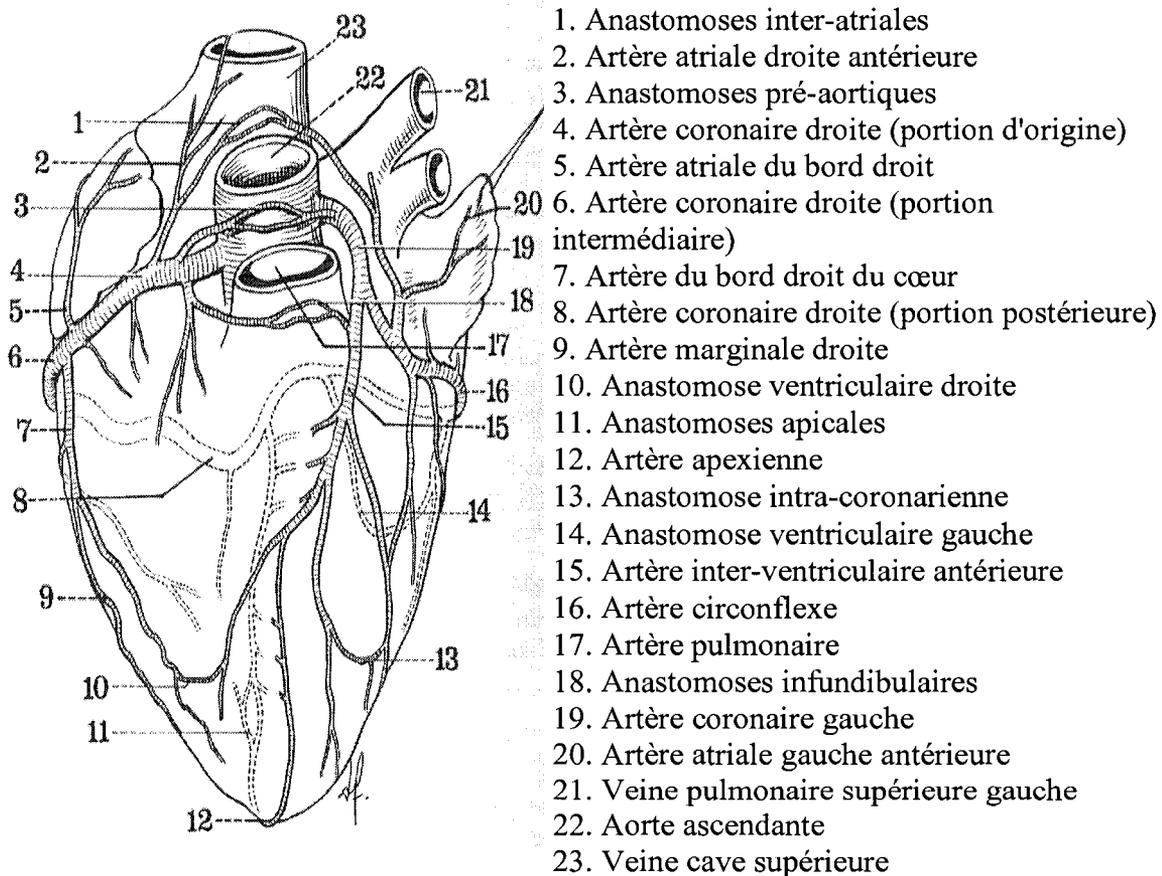


Figure 2.1 Le réseau artériel

Plus le vaisseau est important (artères, grosses veines), plus il contient d'élastine, car celle-ci

facilite la propulsion du sang.

2.2.2 L'aorte

L'aorte est la plus large des artères partant du cœur au niveau de l'orifice de sortie du ventricule gauche (orifice aortique). Son élasticité naturelle lui permet d'amortir les importantes élévations de pression lors de la période de contraction cardiaque (systole ventriculaire) puis le retour élastique de cette même paroi pendant la période de repos cardiaque (diastole ventriculaire) permet de conserver dans le réseau artériel une pression minimale (ou pression diastolique). Cette artère distribue le sang oxygéné à l'ensemble de l'organisme, sauf à la circulation fonctionnelle des poumons. L'aorte se ramifie en : l'artère carotide, l'artère sous-clavière, le tronc cœliaque, les artères mésentériques, l'artère rénale et l'artère iliaque commune.

2.2.3 Les artères musculaires

Elles sont appelées aussi des artères moyennes. Elles sont de moyens et petits calibres. Leur tunique moyenne contient plus de muscle lisse et moins de fibres élastiques que les artères élastiques. Ce sont des artères conductrices : les artères des membres et des viscères, les artères cérébrales et les artères coronaires.

2.2.4 Les artères pulmonaires

Elles sont issues du tronc pulmonaire, lui même en continuité du ventricule droit du cœur, et transportent le sang du cœur aux poumons. Considérées comme artères car elles partent du cœur, mais contiennent un sang pauvre en oxygène qui va rejoindre la microcirculation pulmonaire pour s'oxygéner lors de leur passage autour des alvéoles pulmonaires.

2.2.5 Les artérioles

Les artérioles sont les vaisseaux de petit calibre amenant le sang dans les capillaires qui se caractérisent par un diamètre relativement faible et une paroi relativement épaisse ; leur diamètre total ne dépasse généralement pas 100 μm , dont la lumière compte pour environ la moitié. Leur paroi est innervée par le système nerveux sympathique et peut ainsi se contracter,

entraînant à la fois une réduction du flux sanguin tissulaire et une augmentation de la résistance à l'écoulement sanguin induisant ainsi une élévation de la pression artérielle.

2.2.6 Les capillaires

Les capillaires sont les plus petits vaisseaux sanguins où résident les sites des échanges des gaz respiratoires, substances nutritives et déchets métaboliques entre le sang qu'ils renferment et le compartiment extra-sanguin du tissu qu'ils parcourent. Ils sont bordés par une simple rangée de cellules endothéliales et une lame basale, assurant les échanges entre tissu sanguin et tissus périphériques. Le diamètre moyen d'un capillaire est de 8 à 10 μm . En effet, leur paroi est perméable à l'eau, aux électrolytes, à l'oxygène et aux nutriments (acides aminés, glucose, lipides, vitamines ...) ce qui permet la nutrition des cellules et d'autre part l'évacuation des déchets du métabolisme cellulaire.

2.2.7 Les veinules

Les veinules sont les vaisseaux veineux ramenant le sang des capillaires vers le cœur. Ils prennent naissance après le versant veineux capillaire et dirigent le sang désoxygéné et chargé de déchets (urée, gaz carbonique) vers le ventricule droit du cœur.

2.2.8 Les veines

Les veines sont issues de la fusion des veinules en vaisseaux de plus gros calibre, ces dernières amènent le sang au cœur. Elles ramènent au cœur le sang périphérique, pauvre en oxygène et riche en gaz carbonique. Elles possèdent une paroi élastique et des valvules (au niveau des membres inférieurs surtout) permettant la circulation sanguine à sens unique.

2.2.9 Les veines de gros calibres

Grands vaisseaux de récolte de sang, comme la veine sous-clavière, la veine jugulaire, la veine rénale et la veine iliaque se fusionnant en veines caves (les deux grandes veines, apportent le sang au cœur). Les veines pulmonaires ramenant du sang oxygéné des poumons vers l'oreillette gauche du cœur.

2.3 Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires, notamment, les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, sont parmi les premières causes de mortalité et de morbidité dans le monde occidental. L'athérosclérose qui peut être décrite comme un processus dégénératif évolutif touchant l'intima des artères et réduisant progressivement la lumière vasculaire est la cause commune de ces maladies. Les présentations cliniques de la maladie artérioscléreuse sont évidemment multiples et fonction de l'artère touchée. L'atteinte coronaire et l'infarctus du myocarde dominant par leur fréquence et leur sévérité suivis de près par les atteintes carotidiennes et les accidents vasculaires cérébraux. Cependant, l'athérosclérose peut jouer un rôle déterminant dans d'autres pathologies comme l'insuffisance rénale ou les démences vasculaires [ROUVIERE et coll., 2002], [VINKEN et coll., 1989].

La maladie artérioscléreuse évolue pour causer des pathologies telles que la plaque d'athérome, la thrombose, la resténose, l'athérosclérose, les embolies, les anévrismes artériels :

2.3.1 La plaque d'athérome :

Elle se constitue dans la paroi artérielle par accumulation de lipides, de tissu fibreux. Les lipides et particulièrement le cholestérol jouent un rôle essentiel dans l'initiation du processus athérogène. Cette plaque fait saillie à l'intérieur de l'artère, engendrant des turbulences et un obstacle au flux sanguin, ce qui va encore favoriser son développement (Figure 2.2) [AMOUYEL et coll., 2001].

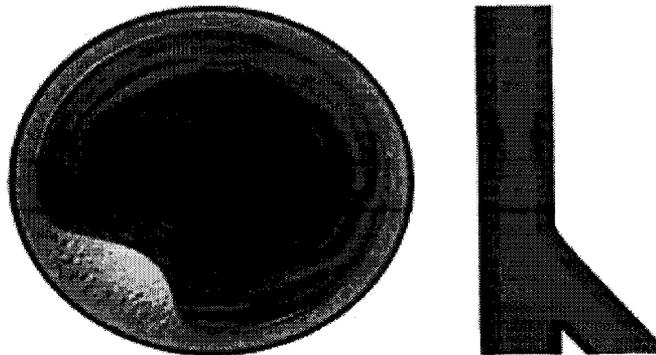


Figure 2.2 La formation d'une plaque d'athérome

2.3.2 La sténose :

La sténose est une diminution anormale, congénitale ou acquise, d'un conduit, du calibre d'un canal, d'un vaisseau, d'un orifice naturel ou organe creux qui est due à un épaissement de sa paroi, phénomène résultant souvent d'une plaque athéroscléreuse. Le développement de la plaque d'athérome aboutit à une obstruction de plus en plus importante de la lumière artérielle, engendrant des troubles du vaisseau et affectant plusieurs organes (Figure 2.3) [AMOUYEL et coll., 2001].

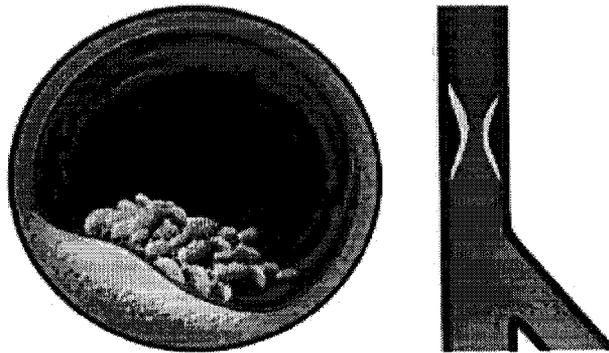


Figure 2.3 Une forme de sténose

2.3.3 La thrombose :

Le sang a tendance à coaguler dès qu'il n'est plus en mouvement ou dès qu'il subit un ralentissement de la circulation sanguine. La sténose entraîne la formation d'un caillot de sang obstruant complètement l'artère et entraînant la mort des tissus en aval (infarctus du myocarde ou cérébral, atteinte d'un membre) (Figure 2.4) [CACOUB et coll., 2002], [RONDEPIERRE et coll., 1995].

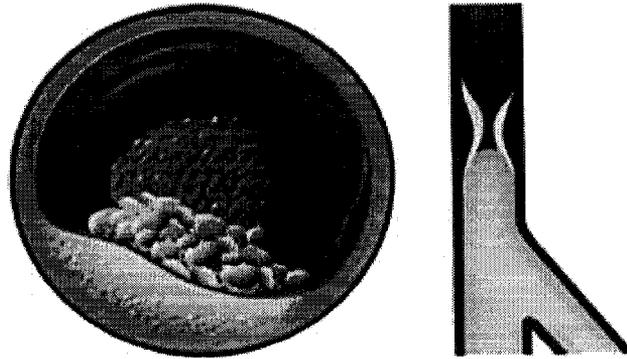


Figure 2.4 La formation de thrombose

Cette plaque d'athérome peut s'en détacher et ainsi libérée aller obstruer des artères plus petites telles que celles du cerveau provoquant l'hémiplégie, celles du cœur causant un infarctus, celles du poumon provoquant ainsi une embolie pulmonaire, ou celles des membres inférieurs. (Figure 2.5), (Figure 2.6) et (Figure 2.7).

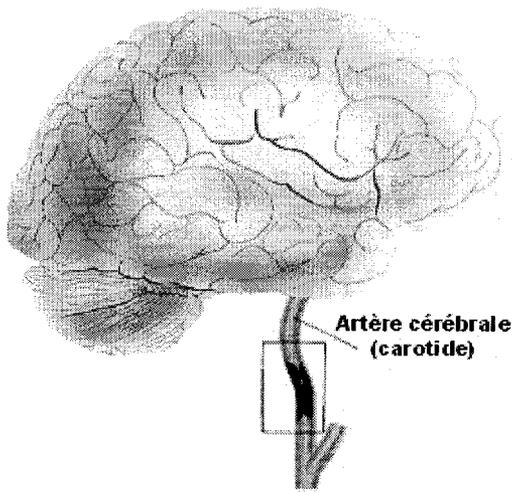


Figure 2.5 Occlusion des artères cérébrales

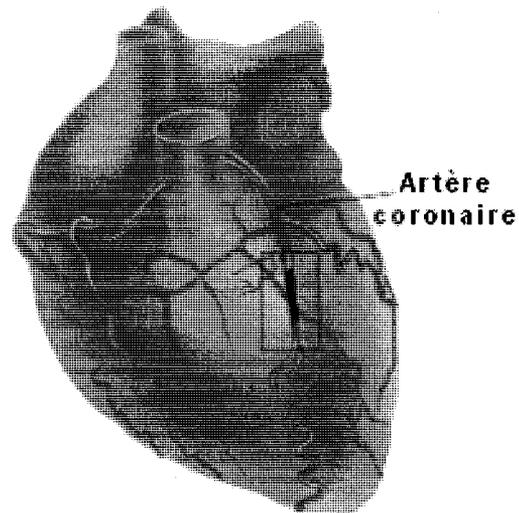


Figure 2.6 Occlusion des artères coronaires

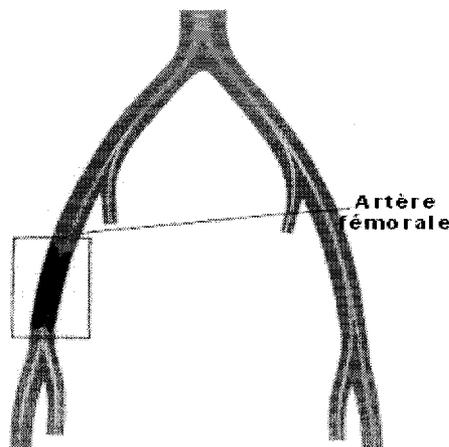


Figure 2.7 Obstruction d'une artère des membres inférieurs

2.3.4 Le problème de la resténose

La resténose se produit lorsqu'une artère se rétrécit de nouveau en raison d'une prolifération de tissu cicatriciel sur la paroi interne de l'artère qui survient chez certains individus lors du processus de guérison de l'artère et au niveau des zones qui ont été dilatées. Une réapparition progressive du rétrécissement peut survenir (1 fois sur 3 à 4 angioplasties), en général dans les 6 premiers mois ; elle peut être traitée par une nouvelle dilatation ou par un autre traitement. La resténose se manifeste surtout en cas de pose de *stent*, un petit ressort glissé dans une cavité naturelle humaine pour la maintenir ouverte. Il est essentiellement utilisé dans des artères au cours d'une angioplastie, à l'intérieur de celui-ci. On parle alors de resténose *intra stent* [ELTCHANIONOFF et coll., 2005].

2.3.5 Anatomopathologie de l'athérosclérose humaine

L'athérosclérose correspond à une modification pathologique de la paroi des artères, due à l'accumulation de lipides, de glucides complexes et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Elle constitue le principal facteur provoquant des infarctus du myocarde, des

maladies cardiovasculaires et des accidents artériels cérébraux. L'athérosclérose est un processus dégénératif évolutif touchant l'intima des artères (l'aorte, les artères coronaires, les carotides, les artères des membres inférieurs) et réduisant progressivement la lumière vasculaire.

Au stade des lésions avancées, l'athérosclérose entraîne une désorganisation majeure de l'intima qui conduit le patient vers les symptômes cliniques dus à la réduction de calibre artériel et le prédispose à la complication de ces plaques avancées, sources des événements ischémiques aigus. Elles peuvent se développer sur deux types d'artères, les artères élastiques et les artères musculaires. Ces lésions d'athérosclérose ne doivent pas être confondues avec les lésions d'épaississement intimaux, souvent dénommées artériosclérose (Vieillesse des artères), et qui doivent être considérées comme physiologiques [LIBBY et coll., 2002].

2.3.6 Embolies périphériques

Une embolie est une obstruction brutale d'une artère par une particule. La particule peut être par exemple un thrombus qui se détache en partie ou entièrement de l'endroit où il s'est formé, s'engage dans le flux sanguin où il devient un embole. Ce dernier finit par rester bloqué dans un vaisseau sanguin plus étroit (habituellement dans une ramification) et y interrompt la circulation d'un coup, c'est l'embolie. Si dans le cas décrit, la cause est à attribuer à une thrombose, on parle aussi d'embolie thrombotique.

Les plaques athéroscléroseuses peuvent être à l'origine de deux types d'embolies, les embolies cruoriques et les embolies de cholestérol. La formation d'un thrombus à la surface d'une plaque compliquée va parfois s'accompagner d'une embolie périphérique. Les plaques emboligènes siègent surtout sur des artères de gros calibres, aorte ou artères iliaques primitives. La fissuration profonde de la plaque va en revanche entraîner un autre type d'embolie, les embolies de cholestérol. Le contenu lipidique du centre nécrotique ou *core* lipidique, total ou partiel, va se déverser dans le sang circulant entraînant des embolies multiples, souvent dans les artères de petits calibres. De nombreux organes peuvent être touchés tels que : la peau, le tube digestif, les reins, les membres inférieurs [DANIEL et coll., 1997].

2.3.7 Anévrismes artériels

Les anévrismes définis comme un élargissement du calibre artériel avec perte du parallélisme des bords endoluminaux sont une autre complication artérielle des lésions athéroscléreuses. Les lésions anévrismales sont dominées par un amincissement voire une quasi-disparition de la média avec perte des cellules musculaires lisses vasculaires remplacées par de la fibrose. L'athérosclérose est étroitement liée au développement des anévrismes aortiques surtout en position abdominale [CACOUB et coll., 1999], [SRAEIB et coll., 1999].

2.3.8 Faux anévrismes, hématomes pariétaux et dissections artérielles

Les ulcères pénétrants de la paroi aortique, correspondent en fait à des fissurations profondes de plaques athéroscléreuses aortiques. Leur survenue peut induire plusieurs types de pathologie liés à la perforation plus ou moins complète de la paroi artérielle. De faux anévrismes, par hématome intra pariétal ou colmatés à l'extérieur par les tissus mous, peuvent être observés. Cependant, ces ulcères pénétrants peuvent également donner naissance à une pathologie évolutive beaucoup plus grave [BASTOUNIS et coll., 1996], [CRIADO et coll., 1997].

2.3.9 Angor stable

L'angor stable est une manifestation clinique liée à un déséquilibre transitoire entre la demande en oxygène du myocarde et l'apport en oxygène. Dans le cas de l'angor d'effort, le déséquilibre est essentiellement lié à l'augmentation de la demande en oxygène par la survenue de l'effort ou d'un équivalent responsable d'une ischémie myocardique transitoire. Face à cette augmentation, l'apport en oxygène restera limité par la réduction de la réserve coronarienne liée à une atteinte athéromateuse oblitérante des artères coronaires [HAMBRECHT et coll., 2004], [GIBBONS et coll., 2003].

2.3.10 Angor instable

La thrombose peut être non-occlusive, c'est le mécanisme habituel de l'angor ou l'angine instable, ou totalement occlusive : c'est la cause habituelle (90% des cas) de l'infarctus

myocardique aigu. L'angor instable est habituellement dû à un remaniement brutal au niveau d'une plaque d'athérome coronarien, en particulier une rupture permettant le développement d'une thrombose non occlusive. Il existe souvent des vasospasmes associés [HAMM et coll., 2000], [VALLENTIN et coll., 2000].

2.3.11 Ischémie silencieuse

La douleur angineuse est parfois absente de l'ischémie myocardique. On parle d'infarctus silencieux quand l'irrigation sanguine d'une partie du muscle cardiaque est interrompue sans que la personne ne ressente signes et symptômes habituels d'un infarctus (crise cardiaque). Sa présence est un signe de gravité de l'athérosclérose coronarienne [BOON et coll., 2000].

2.3.12 Insuffisance cardiaque ischémique

L'insuffisance cardiaque est une pathologie cardiovasculaire où le cœur endommagé n'arrive pas à pomper efficacement le sang à travers le corps et dont la fréquence est croissante. Cette augmentation est vraisemblablement liée à une meilleure prise en charge des patients coronariens à la phase aiguë. Il en résulte une accumulation de sang dans la circulation pulmonaire, l'abdomen et les extrémités inférieures, entraînant un œdème des pieds et des jambes. Soixante pour cent des insuffisances cardiaques sont liées à une origine ischémique. L'insuffisance myocardique ischémique est due à l'altération de la fonction ventriculaire gauche par la succession répétée des épisodes d'ischémie myocardique, rentrante ou non dans un tableau de syndrome coronarien aiguë [COHN et coll., 2003], [DEEDWANIA et coll., 2000], [CONTI et coll., 2002], [XANTHOS et coll., 2007].

2.3.13 Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

L'infarctus cérébral représente 85% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) qui se produisent lorsqu'un vaisseau transportant le sang vers le cerveau est bloqué. Le cerveau est ainsi privé d'oxygène, ce qui cause des lésions aux cellules cérébrales. L'athérosclérose, les maladies des petites artères cérébrales et les cardiopathies ischémiques représentent les trois

étiologies dominant les accidents vasculaires cérébraux [VAHEDI et coll., 2006], [LEVY et coll., 1988], [MARLER et coll., 2000], [ROKEY et coll., 1984], [BEAL et coll., 1981], [MAS et coll., 2001], [OPPENHEIMER et coll., 1992].

2.3.14 Artérite des membres inférieurs

L'atteinte athéroscléreuse des artères des membres inférieurs est à l'origine de l'artérite des membres inférieurs qui est une des localisations préférentielles de la maladie athéromateuse avec les localisations cérébrales en particulier carotidiennes, cardiaques (coronariennes) et aortiques [BOISSEL et coll., 1989], [BOISSEL et coll., 1991].

2.3.15 Anévrisme de l'aorte abdominale

Les anévrismes peuvent se former à différents territoires. Le type le plus courant d'anévrisme est l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA). Ils sont dans la très grande majorité des cas d'origine athéroscléreuse. Cependant, le développement de la formation anévrismale est le témoin d'une altération plus importante de la média artérielle par une modification majeure de l'équilibre entre synthèse matricielle et dégradation matricielle au profit de cette dernière [BERKOWITZ et coll., 1998], [OSEVALA et coll., 1999].

2.3.16 Mort subite

La mort subite est un autre résultat clinique négatif de la maladie athéroscléreuse. Il s'agit d'une érosion ou de nodules calcifiés coronariens qui vont déclencher l'ischémie myocardique par thrombose coronaire [VIRMANI et coll., 2001].

2.3.17 Autres manifestations cliniques

La diffusion du processus athéroscléreux sur de nombreux territoires artériels entraîne de multiples autres pathologies et manifestations cliniques. Il faut particulièrement citer les manifestations rénales avec les sténoses athéroscléreuses des artères rénales parfois responsables

d'hypertension artérielle, les embolies rénales de cholestérol et l'insuffisance rénale par lésions de néphro-angiosclérose. Il faut également mentionner le problème des démences vasculaires.

2.4 Méthodes thérapeutiques

La sténose qui se traduit en rétrécissement des vaisseaux sanguins est une conséquence de l'athérosclérose : les artères peuvent être partiellement ou complètement bouchées (occluses) par des dépôts sur leurs parois appelées plaques d'athérome. L'athérosclérose peut être responsable de différents symptômes liés au manque d'irrigation sanguine (processus ischémique). Par exemple, l'obstruction d'une artère du membre inférieur peut entraîner des douleurs lorsqu'on marche. D'autres artères peuvent être touchées : les artères carotides avec risque d'hémiplégie ; les artères rénales avec risque d'hypertension artérielle ou insuffisance rénale ; les artères coronaires avec risque de douleurs d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde, de choc cardiogénique et de mort.

Les traitements possibles de la sténose sont : médicamenteux où il s'agit plus du contrôle de la progression de la maladie, chirurgicaux se basant surtout sur le pontage avec une artère ou une veine prélevée sur le patient ou avec une artère artificielle et interventionnels en assurant la dilatation (angioplastie) de l'artère touchée avec ou sans pose d'une endoprothèse (*stent*).

La connaissance des caractéristiques de la maladie est importante pour le diagnostic et le traitement ultérieur. Ainsi la stratégie thérapeutique peut changer en fonction du type ou des caractéristiques de la lésion. La localisation précise des sténoses sur le réseau artériel ou vasculaire est également un facteur de réussite du traitement [FALK et coll., 1999].

2.4.1 Chirurgie

Quand les artères sont rétrécies ou occluses et qu'une dilatation n'est pas possible pour des raisons techniques, la chirurgie peut s'imposer. Le pontage consiste à implanter une artère ou une veine sur l'artère entre l'amont et l'aval de l'obstacle pour permettre une irrigation du milieu musculaire menacé. L'autre possibilité est l'endartériectomie artérielle qui consiste à réaliser l'ablation de la plaque d'athérome et permettre ainsi à l'artère de retrouver son calibre. Cette

dernière technique correspond à des indications spécifiques. La technique de pontage se fait par abord de l'artère, immédiatement au-dessus et au-dessous de la zone pathologique, afin d'interposer un greffon qui passe en pont au-dessus de la lésion et qui dérive le sang vers les milieux biologiques mal irrigués [CASTEL et coll., 1994], [TAYLOR et coll., 1998], [SAMAH et coll., 1999].

2.4.2 Intervention par cathétérisme

Cette chirurgie s'effectue par cathétérisme, c'est-à-dire par l'insertion percutanée d'un cathéter au niveau d'une artère périphérique. L'extrémité distale du cathéter est amenée, dans le réseau vasculaire du patient, au niveau de l'artère malade en utilisant différents outils d'angioplastie qui est un geste pour modifier la forme du vaisseau au niveau de la lésion en vue de rétablir un flux sanguin normal. Comme actes thérapeutiques interventionnels, on peut citer:

- L'angioplastie : Il s'agit d'une dilatation artérielle qui consiste à reperméabiliser les artères atteintes de rétrécissement ou d'occlusion en les dilatant à l'aide d'un ballonnet (Figure 2.8).

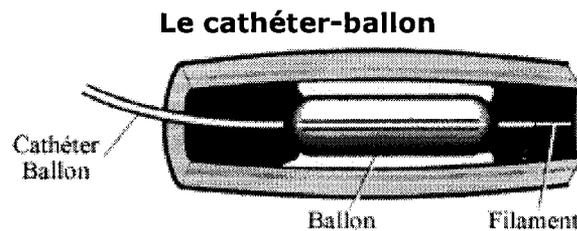


Figure 2.8 Un ballonnet de dilatation

Dans un premier temps, une angiographie permet de repérer avec précision la situation de la lésion à traiter. Ensuite, une sonde à ballonnet est introduite et guidée doucement dans le système artériel sous observation radiographique jusqu'à positionner le ballonnet au niveau du rétrécissement ou de l'occlusion où il est gonflé une ou plusieurs fois pendant quelques secondes (Figure 2.9). Par conséquent, la plaque d'athérome est écrasée par le ballonnet contre la paroi et l'artère est ainsi rouverte [LEVY et coll., 1997], [MERICLE et coll., 1997]. Le risque essentiel de

l'angioplastie est celui de la resténose, qui n'est pas complètement éliminé, même avec les *stents* actifs. Cette resténose est essentiellement due à une prolifération cellulaire à l'intérieur du *stent*.

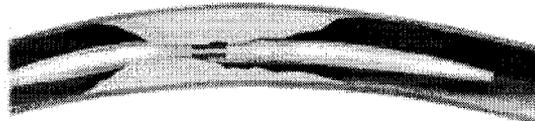
Coupe longitudinale d'une artère coronaire obstruée par des dépôts graisseux.



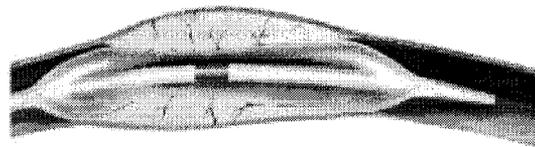
Un mandrin est glissé dans l'artère et à travers le rétrécissement.



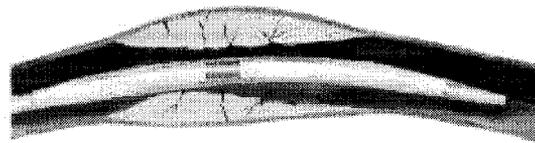
Le ballonnet dans le rétrécissement.



Une fois que le ballonnet est en place il est gonflé, ce qui provoque l'écrasement des dépôts de graisse et le léger étirement de l'artère.



Le ballonnet est dégonflé avant d'être retiré de l'artère.



La dilatation a élargi la partie rétrécie de l'artère; le flux sanguin peut à nouveau perfuser le cœur normalement.



Figure 2.9 Angioplastie (dilatation coronaire) [LYLYK et coll., 2002].

- L'angioplastie avec pose de *stent* (endoprothèse) : Un *stent* (un fin treillis métallique cylindrique) est un dispositif en acier inoxydable ou en un autre métal ressemblant à un ressort qui est placé de façon définitive dans une artère pour la maintenir ouverte et permettre au sang de

circuler (Figure 2.10). Son rôle est de maintenir l'artère parfaitement ouverte lorsque le ballonnet d'angioplastie n'a pas été suffisamment efficace. Les *stents* réduisent le risque de complication majeure et de resténose en maintenant la perméabilité artérielle et en optimisant le calibre obtenu en fin d'intervention [HAN et coll., 2003].

La procédure de "*stenting direct*" est de plus en plus utilisée, elle consiste à placer directement un *stent* par inflation du ballonnet porteur sans faire de dilatation au ballonnet préalablement pour écraser la plaque d'athérome.

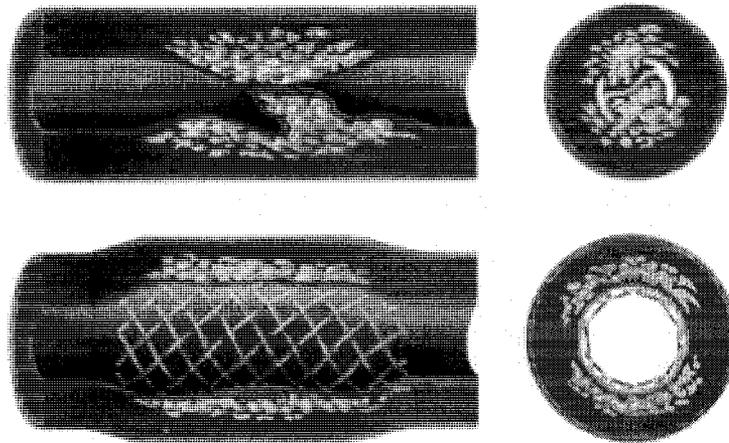


Figure 2.10 Mise en place d'une gaine métallique (*stent*) dans une artère coronaire

Un inconvénient non négligeable de ces dispositifs reste leur prix assez élevé. La prise des anti-agrégants plaquettaires, suite à l'implantation d'un *stent*, augmente le risque de saignement en cas de traumatisme ou en cas de chirurgie, ce qui rend cette dernière beaucoup plus délicate.

- Les *stents* revêtus ou imprégnés (*coating*) : Un *stent* imprégné est une endoprothèse sur laquelle a été fixé un médicament visant à supprimer soit la formation de caillots soit, et surtout, la resténose. L'utilisation de *stents* revêtus (appelés aussi *stents* actifs) de substance ayant un effet contre la resténose est de plus en plus recherchée et reste en cours d'évaluation dans la situation thrombogène [DEGERTEKIN et coll., 2003], [HONDA et coll., 2003], [SERRUYS et coll., 1998].

- L'athérectomie : Cette technique consiste à enlever la plaque d'athérome obstructive de la paroi des vaisseaux en utilisant un cathéter muni d'un dispositif exerçant une action mécanique précise. Elle peut être directionnelle au cours de laquelle une lame rotative miniature est utilisée pour

enlever les dépôts de gras et les éliminer de l'organisme ou rotationnelle permettant de pulvériser les dépôts graisseux résistants à l'aide d'une perceuse à pointe diamantée. Cette approche remplace ou sert de complément à l'angioplastie à ballonnet et peut s'appeler aussi angioplastie ablative [SHARMA et coll., 1998], [RADKE et coll., 1999], [VOM DAHL et coll., 2002], [DIETZ et coll., 2002].

Signalons aussi l'angioplastie par laser où l'athérome est pulvérisé par un rayonnement laser très énergétique. On distingue l'angioplastie par laser pulsé ultraviolet ou l'angioplastie par laser infrarouge. Le laser est surtout utilisé pour creuser dans l'amas de calcium avant de procéder à une dilatation par ballonnet. Cependant, dans les essais cliniques, le laser a été décevant. Cette technique semble être assez critiquée car son coût-efficacité est très élevé.

L'utilisation de dispositifs médicaux qui pénètrent dans les tissus ou cavités stériles ainsi que dans le système vasculaire (cas des dispositifs médicaux invasifs de type chirurgical) représente un risque non négligeable. La stérilisation ou l'utilisation de matériel à usage unique stérile est un traitement requis. Une désinfection de haut niveau doit être appliquée une fois aucune des méthodes de stérilisation distante est procédée.

- Le « *Rotablator* » : C'est un instrument de traitement des artères calcifiées supprimant la plaque d'athérome à l'aide d'une fraise revêtue de microcristaux diamant, tournant à haute vitesse au lieu de la déplacer et l'écraser. La vitesse de rotation dépend de la taille de la fraise et la puissance de compression. Plus la fraise a un diamètre important, plus sa vitesse sera lente [DORROS et coll., 1991], [WHITE et coll., 1993], [ZACCA et coll., 1989].

- La pose de filtre cave : Un filtre est déposé par cathétérisme dans la veine cave pour arrêter la remontée du caillot sanguin vers le cœur le plus souvent lors d'autres interventions comme l'athérectomie. Par ailleurs, cette technique reste réservée aux artères de gros calibre (diamètre \geq 3 mm). Les filtres temporaires sont une alternative intéressante en cas de risque transitoire [BROWN et coll., 1992], [PAGE et coll., 2003].

- L'angiogénèse thérapeutique : Cette méthode est un mécanisme de néovascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant et de revascularisation percutanée transmyocardique, utilisée en cardiologie interventionnelle, ne vise pas à rétablir le flux dans les coronaires mais plutôt à générer d'autres voies d'irrigations du muscle cardiaque. Un cathéter portant un laser est amené dans le ventricule gauche et perce de petits canaux directement dans

la paroi du cœur. Ces canaux vont contribuer au développement de nouveaux petits vaisseaux. Cette approche est utilisée lorsque la dilatation et le pontage sont trop risqués ou impossibles, donc en dernier recours pour des patients en situation critique [PIERRI et coll., 2003], [EEROLA et coll., 2003].

- La thérapie génique : La thérapie génique (appelée aussi: thérapie cellulaire régénérative) se base sur la délivrance et le transfert de séquences d'ADN et des gènes, via un cathéter, de matériel génétique directement sur la paroi artérielle pour générer le développement de nouveaux vaisseaux comme pour la revascularisation percutanée transmyocardique. Les cellules transfectées vont alors produire de faibles taux et de façon soutenue des protéines angiogéniques. Ainsi, le corps produit ses propres pontages. Cependant, cette stratégie thérapeutique demeure en cours d'évaluation dans des essais cliniques de grande taille [YEN et coll., 2005].

- La thrombo-aspiration : C'est une autre technique d'extraction d'un thrombus utilisée indirectement lors du traitement des sténoses. De plus en plus utilisée notamment dans les thrombi situés de façon proximale, elle permet d'éviter, ou de limiter, l'embolisation massive distale du thrombus. Cette méthode consiste en l'aspiration du thrombus par voie endoluminale via un cathéter de gros calibre sous contrôle de la radiologie interventionnelle, souvent associée à une fibrinolyse locale [SHANI et coll., 1993], [MURAKAMI et coll., 1998], [VAN OMMEN et coll., 2001].

- La brachythérapie : Elle est une forme de radiothérapie. La brachythérapie est une technique médicale qui consiste à placer, au cœur des tissus malades des implants contenant un radio-isotope et à délivrer des radiations sur le site cible après l'angioplastie. Un cathéter est positionné au niveau du *stent* et, à l'intérieur, un train de produit radioactif est amené jusqu'à son extrémité. L'irradiation par rayons gamma ou bêta semble permettre la réduction de la probabilité de la resténose. Une dose de radiation précisément calculée est ainsi délivrée sur le site de traitement. Une fois la dose exacte reçue, le train et le cathéter sont retirés [LATORZEFF et coll., 2003], [URBAN et coll., 2003].

- L'ultrasonothérapie : Cette approche est un nouveau traitement pour lutter contre les maladies thrombolytiques et dont il reste à évaluer les bénéfices [ROSENSHEIN et coll., 1991], [PHILIPPE et coll., 1993], [DROBINSKI et coll., 1993], [SIEGEL et coll., 1994], [HARPAZ et coll., 1994], [TACHIBANA et coll., 1995]. Cette technique se base sur les effets des ultrasons

sur les cellules biologiques. Parmi les nombreux mécanismes d'action des ondes ultrasonores dans un milieu aqueux, on note les effets de l'élévation de chaleur, des microcourants et de la cavitation [FARHI et coll., 1996]. Les résultats expérimentaux montrent que la cavitation est le mécanisme principal expliquant les effets de l'angioplastie ultrasonore : en particulier, l'apparition de microbulles correspondant au phénomène de cavitation en activant une émission ultrasonore. Les ultrasons sont rayonnés ou bien envoyés via des guides d'ondes (cathéters).

Cependant, les méthodes basées sur l'application des ondes ultrasonores emploient ou bien le guidage ultrasonore par cathéter [HONG et coll., 1990], [ROSENSHEIN et coll., 1994], [STREFFEN et coll., 1994], [STUMPPFF et coll., 1997], [NISHIOKA et coll., 1997], [TSIVGOULIS et coll., 2007], [HAMM et coll., 1994], [ROSENSHEIN et coll., 1997] ou bien le rayonnement des ultrasons. La première méthode a été employée pour dissoudre des caillots sanguins et des thromboses *in vitro* [HONG et coll., 1990], [ROSENSHEIN et coll., 1994], [STREFFEN et coll.,1994], [STUMPPFF et coll.,1997], [NISHIOKA et coll.,1997], chez les modèles animaux [STREFFEN et coll.,1994], [STUMPPFF et coll.,1997], [NISHIOKA et coll.,1997], [TSIVGOULIS et coll., 2007] et chez les patients [HAMM et coll.,1994], [ROSENSHEIN et coll.,1997], tandis que la deuxième méthode a été rapportée *in vitro* [111-113] et chez les modèles animaux [TACHIBANA et coll.,1992], [HAPAZ et coll.,1993], [LAUER et coll.,1992], [LUO et coll.,1996], [WESTERMARK et coll.,1996].

En outre, les ondes ultrasonores par voie transcutanée, en particulier en association avec les agents de contraste ultrasonore, sont utilisées comme traitement des thromboses de vaisseaux périphériques superficiels.

- L'embolisation : Le but de l'embolisation est d'injecter un matériel dans la lumière d'un vaisseau, artère ou veine, afin de l'occlure en raison de sa malformation (principalement en cas d'anévrisme et de malformations artérielles). Cette technique est la conséquence très souvent d'une impossibilité chirurgicale habituelle. Cette obstruction permet de provoquer un infarctus de la lésion à traiter, c'est-à-dire que, par exemple, la tumeur n'étant plus irriguée, les cellules dont elle est composée se nécrosent et meurent [CEKIRGE et coll., 2000], [RABINSTEIN et coll., 2003], [BIRNE et coll., 2001], [PELTZ et coll., 1998], [CLOFT et coll., 2002], [DOERFLER et coll., 2001]. Différents types de matériel sont utilisés, tels que:

- le spongel (poudre ou plaque) résorbable, des microbilles calibrées (100 à 300 microns; 300 à 600 microns) non résorbables, des spires ("*coils*" en anglais) qui sont de petites spires présentées

sous forme droite dans le cathéter d'origine et qui reprennent leur forme initiale à la sortie de celui-ci. Les *coils* sont fait en acier inoxydable ou en platine, dont la plupart sont recouverts avec des produits thrombogènes.

- des ballonnets détachables mécaniquement ou électriquement fait en latex, en platine, en silicone ou en d'autres matériaux souples. Ces ballonnets sont délivrés par un cathéter et gonflés avec un liquide spécial. Après le gonflage, le ballonnet est détaché et laissé en place. Cette technique permet un test de tolérance par occlusion temporaire. L'avantage principal réside dans la possibilité de repositionnement ou même de retrait. Les complications de la technique comportent la perforation anévrysmale, l'occlusion vasculaire et l'embolie distale.

- des colles biologiques, acryliques, qui polymérisent en milieu ionique. Elles réalisent l'étape finale de la coagulation, la transformation du fibrinogène en fibrine en présence de thrombine et de calcium.

- et enfin parfois des substances antimitotiques mélangées avec un produit opaque particulier.

2.4.3 Traitement médical

Il existe deux types de médicaments utilisés en cas de sténose : ceux qui diminuent le risque embolique en fluidifiant le sang et ceux qui limitent l'évolution de la plaque d'athérome [BIRNBAUM et coll., 1998], [BOUSSER et coll., 2007], [KEARON et coll., 1999], [FREY et coll., 1999], [SMADIA et coll., 1997].

Parmi les médicaments qui fluidifient le sang, on cite :

- Les antiagrégants plaquettaires dont le plus ancien est l'aspirine prise à petite dose agissent en diminuant l'agrégation des plaquettes. Avec l'aspirine, le clopidogrel a largement démontré son effet bénéfique. Cela ralentit ou freine la formation des caillots. Cependant, ils exposent un risque non négligeable de réinfarctus ou de réocclusions par un effet proagrégant.

- Les anticoagulants diminuent la coagulation du sang en agissant directement sur les facteurs de coagulation du sang. Ils ont des indications plus limitées que les antiagrégants plaquettaires. Cependant, ils sont incontournables dans la prise en charge de certains patients. Ils sont surtout

utilisés, en urgence, avant une opération ou lorsque le patient a une autre maladie nécessitant un traitement anticoagulant (arythmie cardiaque, cardiopathie emboligène, l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse des membres inférieurs, la fibrillation auriculaire, la présence d'une valve cardiaque mécanique et l'infarctus du myocarde...etc.). Cependant, signalons des complications hémorragiques du traitement anticoagulant qui peuvent être de tout type : hémorragie cérébrale, digestive ou hématurie qui doivent faire rechercher une lésion organique sous-jacente, ménométrorragies, hématome favorisé par un traumatisme... Leur gravité est variable et certaines peuvent aboutir au décès.

- Les thrombolytiques ou les fibrinolytiques sont des médicaments qui accélèrent la dissolution des caillots occlusifs artériels ou veineux. Ils favorisent la transformation du plasminogène inactif en plasmine active : la plasmine activée lyse le caillot en détruisant plus ou moins sélectivement le réseau de fibrine. Par ailleurs, le risque majeur des traitements thrombolytiques est l'hémorragie par attaque des caillots hémostatiques et du fibrinogène, en particulier les hémorragies cérébrales.

Parmi les médicaments qui limitent l'évolution de la plaque d'athérome, on cite :

- Les hypolipémiants diminuent et normalisent le taux des lipides sanguins (le cholestérol et les triglycérides) dans le sang.
- Les antidiabétiques diminuent le taux de sucre dans le sang (glycémie).
- Les antihypertenseurs normalisent la pression artérielle.

2.5 Conclusion

Un aperçu sur l'anatomie physiologique artérielle a été donné dans ce chapitre. Nous avons parlé aussi des différentes maladies cardiovasculaires et thrombolytiques. Finalement, différentes méthodes thérapeutiques actuellement utilisées ont été présentées avec leurs effets secondaires, dont les techniques ultrasonores à application médicale qui continuent d'évoluer très rapidement dans le domaine du diagnostic et thérapeutique.

En général, le traitement des attaques cérébrales implique la thérapie médicale, la réadaptation et l'empêchement. Cependant le traitement le plus commun est la thérapie basée sur les médicaments d'anticoagulation. La chirurgie peut être utilisée aussi pour traiter les attaques cérébrales aiguës ou pour réparer des dommages vasculaires dans le cerveau [BRODERICK et coll., 2002a], [BRODERICK et coll., 2002b]. Des contradictions liées à chaque approche thérapeutique sont à noter. L'approche ultrasonore représente une approche thérapeutique intéressante pour le traitement des pathologies thrombolytiques. Mais ces techniques ont des limitations qui doivent être surmontées.

L'approche thérapeutique proposée, qui est basée sur la propagation ondulatoire des ultrasons dans les vaisseaux sanguins et joue sur les effets physiques de ces ondes sur le caillot sanguin tient à surmonter, ou bien au moins limiter, les inconvénients des autres techniques précitées. On note précisément le facteur principal qui est le phénomène de cavitation, causé par la vibration des ultrasons qui provoque dans les tissus des compressions alternées à des expansions selon une périodicité correspondant à leur fréquence, ce qui cause des variations de pression. L'effet mécanique provoque de véritables micro-massages qui peuvent aboutir à une dilacération des fibres du tissu conjonctif. L'effet est appelé effet fibrolytique ou sclérolytique, est mis à profit dans le traitement des adhérences et des cicatrices [HAJRI et coll., 2003a], [HAJRI et coll., 2003b]. Une étude des effets physiques et biologiques des ondes ultrasonores afin de comprendre les phénomènes et les mécanismes qui auront lieu dans le milieu biologique, est présentée dans le chapitre suivant. Ce chapitre présentera également les bases des guides d'ondes pour mieux comprendre les problématiques à surmonter.

CHAPITRE 3

MODÈLE DE GUIDE D'ONDES D'UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

L'ingénierie biomédicale suscite un intérêt grandissant depuis plusieurs années. Pluridisciplinaire, elle progresse grâce aux avancées dans des domaines aussi divers que la biophysique, la biochimie et la biotechnologie. La thérapie ultrasonore est une technique de guérison qui a montré tout son intérêt dans le domaine médical. L'objectif du deuxième chapitre était de donner une vision d'ensemble de l'anatomie du réseau artériel et de la thérapie ultrasonore. Les différentes maladies cardiovasculaires et les techniques thérapeutiques pour leur traitement y ont également été présentées. L'utilisation des ondes ultrasonores compte parmi les choix potentiels. Cependant, à l'encontre de l'imagerie par ultrasons, l'utilisation de ces ondes dans le contexte de cette thèse nécessite une compréhension plus profonde, d'une part des effets biophysiques des ondes ultrasonores sur les tissus, et d'autre part, du phénomène de propagation ondulatoire des ultrasons dans un milieu biologique, ainsi que des mécanismes sous-jacents engendrés tels que l'effet thermique et la cavitation acoustique. Ce chapitre aborde ces sujets.

3.1 Introduction

À la différence de la lumière qui est une onde électromagnétique et qui, de ce fait, peut se propager dans le vide, l'ultrason est une onde mécanique à des fréquences inaudibles pour l'oreille humaine (> 20 kHz) qui nécessite de la matière comme milieu de propagation [HEMPHREY, 2007], [Ter HAAR, 1997], [TRANQUAT et coll., 2000].

L'onde ultrasonore ou onde acoustique est un mode de propagation de l'énergie dans un milieu matériel sans transport de matière. Elle se produit par la vibration mécanique d'un support fluide ou solide et se propage grâce à l'élasticité du milieu environnant sous forme d'ondes

longitudinales. Les ultrasons se propagent d'autant plus vite que le milieu est dense. Chaque particule se déplace autour de sa position d'équilibre dans la direction de la propagation d'onde. Le milieu élastique transmet l'état de déformation (compression ou dilatation) de proche en proche sans qu'il y ait transport de matière à distance. Notons que cette perturbation doit être petite car une perturbation importante conduit, quant à elle, à la notion d'onde de choc. Le milieu de propagation de l'onde ultrasonore est soumis à une succession de surpressions et de dépressions et ses particules constitutives sont alors animées d'un mouvement de va-et-vient dans l'axe de déplacement des ultrasons, de type sinusoïdal [DALECKI, 2004]. Mais dans les milieux solides, comme l'os il se forme également une vibration transversale (déplacements de cisaillement) perpendiculairement à l'axe de propagation des ultrasons [LEIGHTON, 2007], [O'BRIEN, 2007], [PERNOT et coll., 2004].

On distingue également, en physique acoustique, deux types d'ondes acoustiques : les ondes simples et les ondes complexes. Une onde complexe se compose d'une multitude de fréquences secondaires, périodiques ou apériodiques, que l'on appelle communément des harmoniques. L'onde périodique complexe est constituée par la sommation d'ondes périodiques simples, c'est-à-dire une somme de sons purs. Il est donc possible de décomposer l'onde périodique complexe en ondes simples et de calculer la fréquence de chacune d'entre elles. Cette opération n'est généralement pas possible pour les ondes complexes apériodiques, étant donné leur caractère anarchique et irrégulier [WELLS, 1978], [FINK et coll., 2003].

L'étude des systèmes basés sur le guidage par cathéter montre que l'approche par ligne de transmission ne résout pas tout à fait le problème de dissoudre une obstruction dans une artère. Pour atteindre cet objectif, une approche innovatrice est choisie dans cette thèse. Comme pour d'autres expériences, l'idée de l'approche thérapeutique proposée s'inspire du fait qu'une onde peut se propager soit par guidage en utilisant une ligne de transmission ou un guide d'ondes soit par rayonnement. La technique proposée est basée sur la perspective qu'une artère peut être considérée comme un guide d'ondes circulaire [SAN et coll., 1998], [PHILIPPE et coll., 1993].

Pour surmonter plusieurs limitations des méthodes thérapeutiques qui se basent sur l'utilisation des ultrasons, une nouvelle approche consiste à modéliser l'artère comme un guide d'ondes circulaire, où les ondes pulsées ultrasonores se propagent et créent un effet de cavitation pour détruire les obstacles. Ceci mène à une nouvelle méthode thérapeutique quasi-intrusive pour la destruction des caillots et ainsi le traitement des maladies cardiovasculaires et

cérébrovasculaires comme l'embolisme pulmonaire, les thromboses, les attaques cérébrales (*strokes*) [PORTER et coll, 2001], [POLAK, 2004], [Ter HAAR, 2001a], [Ter HAAR, 2001b].

L'étude approfondie et la mise en pratique de cette nouvelle approche thérapeutique ultrasonore est extrêmement difficile et dépasse le cadre d'une simple thèse. Comme premier pas, cette thèse effectue une étude primaire de la technique thérapeutique en question fait l'objet de cette thèse. Comme un premier pas de la technique proposée, et en tenant compte des propriétés physiologiques et anatomiques du milieu biologique en question, une petite ouverture au niveau d'un vaisseau sanguin sera faite afin de permettre l'entrée des ondes émises et guidées pour continuer leur chemin vers l'obstacle à dissoudre.

Tout champ ultrasonique peut créer une perturbation mécanique dans le milieu de propagation. Par conséquent, les changements résultant de la pression, de la tension, de l'effort de cisaillement, de l'expansion, de la compression, de la vitesse et de l'accélération peuvent avoir un impact sur le système biologique où se déroule la propagation. Par exemple, si le milieu biologique est absorbant alors toute l'énergie mécanique, appliquée à ce milieu, est convertie en chaleur. En outre, le phénomène de la cavitation, qui est associé à la génération des micro-courants locaux dus à la présence des microbulles dans le milieu [PREVENSLIK, 2003], présente un autre effet important. C'est au niveau de la frontière entre le sang et le caillot (supposé être un corps solide) que des contraintes mécaniques et des forces de cisaillement auront lieu. Ce phénomène est estimé être le facteur le plus important pour détruire les caillots de sang. Ce mécanisme physique, une fois bien contrôlé et géré, peut être manipulé adéquatement pour la destruction des thromboses [TANTER et coll., 1998], [BRUJAN, 2004], [KIMMEL, 2006].

3.2 Effets physiques des ultrasons

Les ondes ultrasonores, en se propageant dans les tissus biologiques, provoquent des effets mécaniques (modifications de pression, tension, contraintes de cisaillement, expansion, compression, vitesse et accélération dans les milieux traversés). Une revue de ces mécanismes s'impose pour une meilleure compréhension de la technique proposée.

3.2.1 Propagation

Les ultrasons sont considérés être des ondes non ionisantes dans la mesure où l'énergie qu'elles déposent dans les tissus est insuffisante pour entraîner l'apparition d'ions. La propagation des ultrasons périodiques dans un milieu matériel met en mouvement oscillatoire les particules rencontrées et provoque l'apparition de zones de concentration ou de raréfaction de particules. Ces ondes exercent des effets mécaniques et physiologiques sur les tissus biologiques en provoquant la vibration et la rotation des atomes et des molécules. Cette énergie rotationnelle et vibratoire est éventuellement convertie en effet thermique agissant sur le mouvement des ions et des particules du sang [Baker, 2001].

Les ondes ultrasonores interagissent avec la matière qu'elles traversent : elles perdent de l'énergie par échauffement local distribué et son intensité diminue en fonction de la distance. La vitesse de phase, appelée Célérité C , d'une onde ultrasonore ne dépend que du milieu dans lequel elle se propage et de ses caractéristiques intrinsèques. Elle est définie par :

$$C = 1/\sqrt{\rho K} \quad (3-1)$$

où ρ est la masse volumique (densité) et K est la constante d'élasticité (compressibilité) du milieu de propagation [DALECKI, 2004]. Plusieurs facteurs et phénomènes physiques contribuent à l'atténuation des ondes ultrasonores; dont l'absorption, la réflexion, la réfraction, la diffraction, la diffusion [JONGEN et coll., 1986].

3.2.2 Absorption

Dans la réalité, les milieux ne sont ni homogènes, ni illimités et il faut tenir compte de l'absorption des ultrasons et de leur transformation en chaleur lors de leur interaction avec le milieu. Cette absorption est très grande dans les milieux visqueux et provient des forces de friction qui s'opposent au mouvement périodique des particules dans le milieu. L'intensité des forces de frottement est fonction de la viscosité du milieu [REMENIERAS et coll., 2000]. Si de plus, des obstacles ou des changements de milieu sont rencontrés, de nouveaux mécanismes apparaissent, tels que : la réflexion, la réfraction, la dispersion et la diffraction [JONGEN et coll., 1986].

Plusieurs paramètres modifient l'atténuation dans les tissus biologiques, dont la fréquence, la température, l'intensité acoustique, la présence de bulles, la nature *in vivo* ou *in vitro* des tissus, la fixation au formol et le contenu en graisse et collagène.

En toute exactitude, l'absorption n'est pas égale à l'atténuation. L'atténuation dépend de la fréquence f de l'onde. Au fur et à mesure que la fréquence augmente, l'atténuation devient plus importante. Généralement, pour les tissus le coefficient d'atténuation peut être défini comme :

$$\mu = Af \quad (3-2)$$

où A est un facteur qui caractérise l'organe biologique en question.

3.2.3 Réflexion

Ce phénomène, bien connu de l'écho, se perçoit lorsqu'un ultrason de courte durée est émis devant un obstacle suffisamment éloigné : on entend au bout d'un certain temps un deuxième son qui paraît issu d'un point symétrique de la source sonore par rapport à l'obstacle : les réflexions peuvent être multiples en raison de l'inhomogénéité du milieu, voire présenter des zones de compression négatives. La proportion d'ultrasons réfléchis, représentée par le coefficient de transmission est directement proportionnelle à la différence d'impédance acoustique entre deux milieux différents. Elle dépend également de la nature du milieu biologique en question. De plus, la réflexion des ondes ultrasonores, par exemple, sur les structures denses, telles que les os, provoque une augmentation importante de la chaleur au niveau de l'interface tissu/os [REMENIERAS et coll., 2000], [TRANQUAT et coll., 2000].

3.2.4 Réfraction

Moins évidente que la réflexion; la réfraction survient lors d'un changement de milieu ou au cours de la propagation dans un milieu non homogène où règne un gradient de température ou de salinité. Lorsque le faisceau ultrasonore rencontre une transition d'impédance avec un angle oblique, une partie du faisceau est réfléchi avec un angle de réflexion égal à l'angle incident, à la manière d'un miroir. La partie transmise est déviée avec un angle qui dépend de la vitesse de propagation dans les deux milieux concernés d'où la réfraction de l'onde émise.

3.2.5 Diffraction

C'est l'une des propriétés les plus frappantes de la physique ondulatoire. Il y a diffraction d'une onde lorsque la propagation de cette onde arrivant sur un obstacle ou une ouverture est modifiée. Par exemple lorsqu'une onde plane est diffractée, on observe après l'obstacle une onde circulaire (ou sphérique). Le phénomène de diffraction est d'autant plus marqué que les dimensions de l'ouverture sont petites. Elle est proportionnelle à la grandeur de la longueur d'onde. Il devient en général observable pour des dimensions de l'obstacle voisines de la longueur d'onde de l'onde incidente. Plus la longueur d'onde est importante par rapport à l'obstacle, plus ce dernier perturbe à peine la propagation ondulatoire [REMENIERAS et coll., 2000], [TRANQUAT et coll., 2000].

3.2.6 Diffusion

Lorsque l'interface est de petite taille par rapport à la longueur d'onde, l'énergie de l'onde ultrasonore est diffusée c'est-à-dire réfléchi dans de multiples directions. En fonction du rapport longueur d'onde taille de l'interface et donc de la structure, il est possible de définir trois types de diffusion :

- Rétrodiffusion si l'interface est très grande par rapport à la longueur d'onde;
- Diffusion antégrade si l'interface est égale à la longueur d'onde;
- Diffusion multidirectionnelle si l'interface est très petite par rapport à la longueur d'onde.

Ces trois types de diffusion s'observent lorsque les ultrasons traversent des tissus finement hétérogènes comme le foie, la rate, le pancréas etc...

3.3 Effets biophysiques des ultrasons

Au delà d'une certaine intensité, quand une onde ultrasonore se propage dans un milieu biologique, les interactions mécaniques peuvent y provoquer des effets biologiques.

Dépendamment de la nature du milieu biologique en question, deux principaux effets peuvent être distingués lorsqu'une onde ultrasonore traverse un milieu biologique, soit l'effet purement thermique, dû à l'absorption, et l'effet de cavitation. Alors que dans un milieu absorbant, non uniforme et hétérogène, l'énergie mécanique est convertie en chaleur, engendrant des effets thermiques, dans un milieu aqueux, les ultrasons peuvent provoquer le phénomène de cavitation et l'apparition de micro courants locaux [FISHELL et coll., 1991], [KIMMEL, 2006], [O'BRIEN, 2007], [LEIGHTON, 2007].

3.3.1 Effets thermiques

Les tissus biologiques étant absorbants, il y aura génération de chaleur dans toutes les parties du champ ultrasonique au sein de ces tissus. Le transfert thermique dans le corps se produit, en partie par le flux sanguin, et en partie par la conduction (aussi appelée diffusion). L'effet thermique est dû à la formation de gradients de vitesse et peut être estimé comme le produit de la viscosité du milieu et du carré du gradient de vitesse de l'onde ultrasonore. De très faibles élévations de température peuvent être attendues dans de petites particules isolées, telles que des suspensions de cellules. Cependant, des élévations appréciables dans des corps plus denses sont anticipées, même à de faibles intensités. Les pertes d'énergie lors de la transmission sont d'autant plus perceptibles que la fréquence et la puissance d'émission sont élevées. Chaque tissu biologique a un coefficient d'absorption qui détermine la quantité de chaleur produite par l'onde ultrasonore. Une variation de 1.5 °C apparaît comme un écart qui ne provoque pas la destruction des cellules, d'amplitude égale aux variations nyctémérales de température corporelle. Dans les applications thérapeutiques, des élévations de température beaucoup plus fortes ont été enregistrées dans des conditions expérimentales [CLARKE, 1997].

Signalons que les effets de la cavitation stable sur l'élévation de température dans les tissus biologiques peuvent être très importants. Les microbulles oscillantes dans le champ acoustique captent en effet une partie de l'énergie ultrasonore et la restituent sous forme d'ondes sphériques. Or, vu l'état physique de ces cavités (microbulles) qui sont considérés comme étant des oscillateurs non linéaires, plus l'intensité du champ de pression est élevée, plus l'onde émise par les microbulles s'enrichit en harmoniques de la fréquence principale. Par conséquent, ces

ondes de fréquences importantes qui auront lieu sont absorbées plus fortement que la fréquence fondamentale et participent ainsi de manière importante à l'échauffement au point focal [FISCHELL et coll., 1991], [KIMMEL, 2006], [O'BRIEN, 2007], [LEIGHTON, 2007].

Cependant, les effets de la cavitation transitoire sur les tissus biologiques peuvent être encore plus spectaculaires et importants. L'effondrement d'une cavité affecte les cellules environnantes et des lésions induites par une augmentation de chaleur et de surpression locale très importante auront lieu. Par conséquent, le résultat de la cavitation est souvent observé comme l'apparition de petites lésions disparates. De plus, des radicaux libres actifs chimiquement se forment suite à la cavitation, ce qui tendrait parfois à augmenter les dommages et à amplifier les effets secondaires dans les tissus biologiques [KODAMA et coll., 1998].

3.3.2 Seuil de destruction tissulaire

La loi de variation de la température des tissus biologiques peut être étudiée en utilisant l'équation de transport thermique dans les milieux biologiques (*BioHeat Transfert Equation*) (BHTE) [MADANSHETTY et coll., 1991]. Il s'agit d'un modèle qui se base sur une approximation des caractéristiques thermiques des tissus et qui tient compte de la chaleur évacuée par la perfusion sanguine selon la relation suivante :

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = k \Delta T - W_a c_a (T - T_a) + Q \quad (3-3)$$

où T est la température des tissus ($^{\circ}\text{C}$), k est le coefficient de conductivité thermique ($\text{W}/\text{m}^{\circ}\text{C}$), ρ est la densité du milieu (kg/m^3), c est la chaleur spécifique du milieu ($\text{J}/\text{kg}^{\circ}\text{C}$), Q est la quantité de chaleur apportée au milieu par unité de temps et de volume (W/m^3), W_a est le taux de perfusion local ($\text{kg}/\text{m}^3.\text{s}$), c_a est la chaleur spécifique du sang ($\text{J}/\text{kg}^{\circ}\text{C}$) et T_a est la température artérielle ($^{\circ}\text{C}$) [KIMMEL, 2006].

Cependant, notons bien que les élévations de température se produisant naturellement ne provoquent pas d'effets biologiques significatifs sauf si elles se sont maintenues pendant de longues périodes.

3.3.3 Les effets viscothermiques

Les lois linéaires s'expriment simplement pour un fluide parfait mais les effets qui se manifestent sous formes viscothermiques aux parois intérieures d'un guide d'ondes ne sont pas négligeables. Ces pertes qui traduisent des effets de frottement visqueux et d'échange thermique important entre les couches du fluide sanguin en oscillation dans le conduit et les parois rigides du conduit. Généralement, les pertes viscothermiques influencent la propagation des ondes essentiellement à haute fréquence [ARBEILLE, 1997], [MERINO et coll., 2003].

3.3.4 Cavitation

La cavitation concerne l'interaction de l'onde ultrasonore avec le milieu liquide. Cette interaction conduit à une séparation des phases du milieu, à l'apparition d'ondes de pressions et à des élévations de température. Les effets locaux sont souvent imprévisibles et violents. Dans un milieu biologique comme le sang, il peut y avoir formation de radicaux libres qui entraînent des modifications chimiques [MADANSHETTY et coll., 1991].

Le phénomène de cavitation peut être créé soit à des endroits où des microbulles (des corps compressibles composés de gaz et/ou de vapeur) sont déjà présentes soit aux points de faiblesse des tissus appelés points de nucléation. Les interactions entre bulles gazeuses et ondes ultrasonores sont différentes selon l'amplitude de la variation de pression. Les microbulles apparaissent quand une forte pression négative est appliquée au liquide et que, la pression tombe plus bas que la pression de vapeur du liquide. La forme vapeur des gaz dissous dans le liquide ou la vapeur du liquide les remplissent. Elles subissent au même titre que le liquide, les alternances de compressions et de dépressions, modifiant ainsi leur volume [NEPPIRAS, 1984].

La formation des microbulles est complexe et dépend de la taille des bulles préexistantes, des fréquences et des amplitudes des champs d'ultrasons, ainsi que des propriétés physiques macroscopiques des gaz et des liquides. Une fois la bulle formée, elle oscille suivant les variations de pression provenant de l'onde ultrasonore. Les oscillations stationnaires de ces bulles dans un champ ultrasonore créent des contraintes locales dans les cellules voisines. Son volume peut croître et décroître de façon périodique stable, après des milliers de cycles, au tour

d'un volume d'équilibre, si l'amplitude du champ de pression n'est pas trop élevée. Par conséquent, pour de faibles amplitudes de variation de pression, le diamètre de la bulle de gaz varie de façon sinusoïdale en phase avec et proportionnellement à la pression (règne linéaire). Ce phénomène est défini comme cavitation stable où les bulles oscillent et peuvent entrer en résonance avec l'onde ultrasonore émise. Elle se génère sous des pressions qui varient de 1 à 100 kPa [BULL, 2005].

Au-delà d'un certain seuil de pression, les bulles peuvent subir de violentes oscillations et croître rapidement jusqu'à un certain volume pouvant être plusieurs fois leur taille originale, puis imploser violemment (*collapse*), souvent en une multitude de bulles plus petites en engendrant ainsi des chocs très violents entre les molécules. Les bulles se contractent à grande vitesse en un petit volume avec survenue d'effondrements brutaux après une expansion rapide. Au moment de l'effondrement (*collapse*), une onde de choc est émise et la pression peut atteindre quelques centaines de milliers kPa. Cette seconde forme d'activité correspond à la cavitation transitoire. Les chocs, ainsi créés, s'accompagnent très localement d'une augmentation très importante de la température instantanée (de l'ordre de quelques milliers °C), et de la pression (de l'ordre de quelques kPa) en très peu de temps (de l'ordre de la microseconde). Ces conditions permettent la formation de radicaux libres, tels que le peroxyde d'hydrogène. La limite de pression définissant le seuil entre cavitation stable et instable dans un milieu, est dépendante de plusieurs facteurs, tels que: la température, la proportion de gaz dissous, la puissance et fréquence des ultrasons, la pression de vapeur saturante, la présence d'impuretés, la tension de surface du liquide, la viscosité du milieu et pression qui y règne. Cependant, la durée de vie des cavités est courte et elle est uniquement déterminée par la fréquence ultrasonore. La cavitation acoustique diminue lorsque la fréquence augmente, d'où la nécessité pour apparaître d'une importante puissance acoustique d'autant plus grande que la fréquence est plus élevée [PREVENSLIK, 2003], [TARALDSEN et coll., 2001].

Le type des bulles dépend du milieu soumis aux variations de pressions. Il faut noter que lors de la phase de dépression au sein du milieu liquidien en question que la force de cohésion du liquide peut devenir insuffisante, avec déchirement du réseau liquide et formation de cavités dites bulles. Ces dernières se trouvent sous différents états : des bulles vides si le milieu a été dégazé avant l'irradiation ultrasonore; des bulles gazeuses, remplies d'un gaz dissous dans le milieu et des bulles constituant la vapeur du liquide du milieu [MASON, 2007].

Les ultrasons peuvent affecter les suspensions cellulaires, les macromolécules ou d'autres unités biologiques et plusieurs phénomènes locaux peuvent être associés à la cavitation, tels que l'apparition de courants de fluide (les microcourants) provoqués par les bulles oscillantes, l'effondrement des parois des bulles avec production de très fortes ondes de choc, l'augmentation de la pression stationnaire, les forces de radiation associées aux bulles et des élévations locales de température. Les parois des bulles qui s'effondrent peuvent atteindre des vitesses supersoniques et produire de très fortes ondes de choc. D'autres phénomènes peuvent avoir lieu, tels que la résonance volumique des bulles de gaz, les forces de radiation associées aux bulles qui les font s'attirer par paires, provoquant leur coalescence. Les bulles oscillantes possèdent aussi un effet d'attraction sur d'autres particules et cellules, de telle sorte qu'elles sont attirées dans une région où elles peuvent être endommagées par les fortes contraintes de cisaillement. En outre, les bulles soumises à des pulsations peuvent engendrer des ondes de surface. Une fois que les amplitudes deviennent fortes, elles subissent des distorsions et deviennent asymétriques, des jets de liquides sont projetés dans la bulle d'où la formation des microbulles d'air dans le liquide. Les fortes températures engendrées peuvent provoquer la dissociation de l'eau en radicaux (H et OH) représentant ainsi la cause d'autres phénomènes physiques. La production de lumière (la sonoluminescence), la formation d'ondes de choc et de microjets à grande vitesse sont des mécanismes non thermiques qui peuvent aussi avoir lieu [HEMPHREY, 2007].

3.3.5 Effet de cavitation acoustique

L'onde ultrasonore qui traverse un tissu exerce une force de pression sur les germes de cavitation initialement présents. Par conséquent et sous cette contrainte, des microbulles se mettent à osciller, sous forme de compression et de détente d'où la génération du phénomène de cavitation stable ou instable. Si la différence entre la pression hydrostatique du liquide P_0 et l'amplitude de la pression acoustique est plus grande que la pression de vapeur à l'intérieur de la bulle, alors il s'agit de la cavitation stable. Inversement, la cavitation est dite instable si cette différence est plus petite que la pression à l'intérieur de la bulle [MADANSHETTY et coll., 1991]. Signalons l'existence de deux principaux phénomènes. Tout d'abord un effet de surface où la diffusion du gaz est proportionnelle à la surface de contact et est donc moins importante lors

d'une phase de compression que lors d'une phase de dilatation des bulles. Ensuite un effet de couche où le taux de diffusion du gaz est proportionnel à la concentration de gaz dissous. Lors d'une phase d'expansion, la couche de tissu entourant la bulle est comprimée et la concentration en gaz augmente entraînant ainsi une plus grande diffusion du gaz dans la bulle. Il existe une fréquence de résonance pour laquelle l'amplitude des vibrations de la bulle est maximale et qui, en l'absence de tension de surface, est inversement proportionnelle au rayon de la bulle. L'effet inverse se produit lors de la phase de compression. Les bulles grossissent ainsi jusqu'à l'atteinte de leur taille de résonance donnée par l'équation suivante :

$$f_{résonance} = \frac{1}{2\pi R_b} \sqrt{\frac{3\gamma}{\rho} \left(\frac{2\sigma}{R_b} + P_o \right)^{1/2}} \quad (3-4)$$

où R_b est le rayon de résonance de la bulle considérée (m), P_o la pression hydrostatique (Pa), γ le rapport des chaleurs spécifiques du gaz, σ la tension de surface (N/m), ρ la densité du milieu (kg/m^3) et f est la fréquence de résonance de l'onde acoustique (Hz). Pour de faibles intensités de l'onde acoustique, les bulles oscillent de manière non linéaire à la fréquence moitié de la fréquence d'excitation autour de leur taille d'équilibre. Cette oscillation est régulière et peut continuer durant de nombreux cycles de pression [Mestas, 2003]. Le seuil de cavitation est défini comme la limite en intensité acoustique entre la cavitation instable et la cavitation stable. Ce seuil est dépendant de la distribution en taille des bulles du type de gaz présent dans les tissus [TACHIBANA et coll., 1995], [PREVENSLIK, 2003].

3.3.6 Les microcourants

La pression de radiation et la génération des microcourants sont considérés également parmi les effets biophysiques des ondes ultrasonores. On appelle pression de radiation l'augmentation de la pression stationnaire (moyenne dans le temps) à l'interface de deux milieux produite par l'onde ultrasonore. Elle se définit aussi comme la valeur moyenne de la surpression qui s'exerce sur une tranche du milieu traversé. La pression de radiation d'une onde acoustique

focalisée sur l'interface entre deux fluides conduit à une déformation de cette interface, qui en retour rétroagit sur l'onde qui l'engendre. Dans un champ non uniforme, la pression de radiation crée des gradients de pression qui peuvent provoquer l'apparition de microcourants de fluides (courants liquidiens). Ce courant généré est décrit comme un courant fluide circulaire à l'échelle du micromètre. Ces microcourants se produisent généralement au voisinage de cavités en vibration qui ont été mises en mouvement par suite du phénomène de cavitation dû aux ondes ultrasonores de forte puissance. En angioplastie ultrasonore, ces microcourants peuvent engendrer des forces élevées de cisaillement sur les éléments attirés à proximité de l'extrémité du guide entraînant leur lyse [LUO et coll., 1996], [ARBEILLE, 1997], [SIEGEL, 1994].

3.3.7 La sonoluminescence

La sonoluminescence est la conversion des ondes sonores en lumière. C'est un phénomène par lequel des photons sont émis par des bulles de gaz dont leur diamètre a subi une variation de dimension à cause des ondes ultrasonores. Elle peut se produire lorsqu'une ou plusieurs cavités gazeuses, piégées à l'intérieur d'un liquide par un champ ultrasonore d'intensité suffisante, sont forcées à osciller pendant les phases de compression et dépression de l'onde acoustique. Le comportement non-linéaire de chaque bulle oscillante devient alors très particulier et nettement remarquable. En effet, une fois l'amplitude de la pression acoustique incidente sur la cavité dépasse le bar, on observe alors, après une phase d'expansion de la cavité, une phase de compression très brutale qui conduit à l'effondrement de la bulle au cours duquel des conditions extrêmes de pression et de température sont atteintes à l'intérieur de la cavité. Parmi les phénomènes intéressants à signaler, l'émission d'un flash de lumière par la bulle est considérée certainement comme le mécanisme le plus intrigant. Malgré les avancées importantes et les recherches poussées effectuées sur ce sujet, le mécanisme de production de lumière ainsi que l'estimation de la température atteinte à l'intérieur de cette bulle ne sont pas encore totalement compris et plusieurs théories tentent d'expliquer ce mécanisme [AN, 2006], [MATULA, 2003], [YASUI, 2002], [PREVENSLIK, 2003].

3.3.8 Effets biologiques sur l'ADN

Les ondes ultrasonores peuvent fragmenter mécaniquement l'ADN en solution. Ce mécanisme dépend des propriétés des particules en question augmente avec le poids moléculaire. Les deux principaux phénomènes responsables sont la cavitation avec libération de radicaux libres de l'oxygène et l'effet de la contrainte mécanique de cisaillement qui pourrait fragmenter la molécule et entraîner une dépolymérisation. Les effets des ondes ultrasonores sur l'ADN ont été observés sur des préparations d'ADN en solution, et ils ne l'ont jamais été sur l'ADN au sein de cellules viables. Cet aspect pourrait être expliqué par le fait que les protéines de structure de la cellule protègent mécaniquement le noyau des forces mécaniques, alors que les radicaux libres possèdent une durée de vie trop courte pour migrer vers l'espace intracellulaire [ARBEILLE, 1997], [LAUER, 1992].

3.3.9 Autres effets cellulaires et possibles effets génétiques

La cavitation ultrasonique peut entraîner des lyses cellulaires comme des lésions au niveau des organelles intracellulaires, avec altération des mitochondries, des lysosomes et de la membrane nucléaire. Ces lésions ont été recherchées au niveau d'organes particuliers dans le but de savoir si les ondes ultrasonores utilisées pour le diagnostic chez l'embryon humain lors des examens échographiques au cours de la grossesse pouvaient représenter un danger. Or, l'augmentation de la densité cellulaire a un effet protecteur contre les effets délétères des ondes acoustiques. Enfin, aucune aberration chromosomique n'a été induite par les ondes ultrasonores [HARPAZ et coll., 1994], [ARBEILLE, 1997], [DOBINSKI, 1993].

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, une description des effets biophysiques des ondes ultrasonores à été présentée. Nous avons décrit les phénomènes de propagation, l'effet thermique et celui de

cavitation. Ce dernier mécanisme représente le facteur qui, soigneusement manipulée, permet la destruction des caillots de sang.

Les actions des ultrasons sur les tissus peuvent prendre plusieurs formes dont certaines liées à des phénomènes purement physiques et d'autres qui peuvent avoir des effets destructeurs sur des tissus/cellules. Il faut les contrôler adéquatement pour pouvoir appliquer un traitement approprié au patient. Une discussion des traits de l'approche thérapeutique proposée est présentée dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 4

LA FORMULATION MATHÉMATIQUE DU PROBLÈME ET DESCRIPTION DES PHÉNOMÈNES PHYSIQUES

La thérapie ultrasonore prend une place de plus en plus importante, non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour la thérapie de nombreux organes dont les artères touchées par une maladie thrombolytique [STEFFEN et coll., 1993]. Les problématiques d'interactions bioacoustiques entre le corps humain et les ondes ultrasonores intéressent la communauté scientifique depuis que les effets ultrasonores ont été découverts [NEWMAN et coll., 2007]. Cependant, malgré tous les travaux de recherche élaborés jusqu'à présent pour le traitement des attaques cérébrales, des embolismes pulmonaires, des artérioscléroses, des pathologies de dysfonctionnement artériel et des maladies thrombolytiques en utilisant les ondes ultrasonores, des limitations au niveau des approches thérapeutiques ultrasonores actuellement utilisées sont constatées et des effets secondaires doivent être surmontés. Ces données représentent un motif pour effectuer des travaux de recherche de pointe et d'appliquer des nouvelles techniques afin d'améliorer la qualité thérapeutique des patients et minimiser les effets négatifs.

Il existe deux types principaux d'accident vasculaire cérébral (AVC) : les accidents de type ischémique et ceux de type hémorragique. Une ischémie peut se produire lorsqu'une artère ou un vaisseau du cerveau se bouche : une partie du cerveau est donc mal irriguée. Une hémorragie intracérébrale a lieu lorsqu'une petite artère ou un vaisseau présentant une lésion laisse s'épancher le sang à l'intérieur du cerveau. L'ischémie et l'hémorragie peuvent entraîner rapidement des dommages irréversibles dans le cerveau et susceptibles d'entraîner la mort. Dans 20% des cas, l'AVC est rapidement suivi d'un décès, et les trois quarts des survivants en porteront des séquelles [MARLER et coll., 2000], [ROSENSCHEIN et coll., 2001]. Les traitements des AVC ischémiques et hémorragiques sont complètement opposés : après un AVC ischémique le but est de rétablir le flux sanguin ce qui implique entre autres l'usage d'antithrombolytiques et de fluidifiants sanguins. Au contraire après un AVC hémorragique le

but est de freiner l'hémorragie. Il est donc nécessaire de pouvoir distinguer rapidement, dès l'accueil d'un patient présentant des symptômes d'AVC aux urgences, si l'AVC est de type ischémique ou hémorragique [PROKOP et coll., 2007], [CARSTENSEN et coll., 2000].

Il faut signaler que, malgré tous les efforts de recherche fournis pour le traitement des attaques cérébrales, des embolismes pulmonaires, des artérioscléroses, des pathologies de dysfonctionnement artériel et des maladies thrombolytiques en utilisant les ondes ultrasonores, l'efficacité des approches ultrasonores n'a, jusqu'à présent, pas été prouvée sur des patients et des difficultés doivent être surmontées, d'où la nécessité de mener des recherches plus poussées et de mettre en place des techniques thérapeutiques plus efficaces. Cette thèse contribue en jetant les bases d'une méthode ultrasonique nouvelle dans laquelle les ondes ultrasonores seraient guidées à l'intérieur des artères cardiovasculaires et des carotides, considérées comme étant des guides d'ondes cylindriques, pour attaquer les thromboses et les caillots sanguins au niveau cérébral. Étant donnée la complexité du sujet et ses ramifications, nous sommes dans l'obligation d'effectuer des choix restrictifs et des approximations dans ce premier travail. Notre étude se limite à l'étude de faisabilité théorique, en partant d'un modèle mathématique simplifié. Elle vise à déterminer les paramètres pertinents, résoudre les équations correspondantes et expliquer les phénomènes physiques appropriés pour passer ultérieurement à une phase de raffinement du modèle et éventuellement une phase expérimentale.

Plusieurs paramètres liés à l'anatomie du sujet doivent être pris en compte tels que la dimension des différentes artères touchées qui varie d'une personne à l'autre selon la race, les habitudes alimentaires, le sexe, l'âge couplés aux propriétés biologiques, mécaniques, diélectriques, thermiques et acoustiques du milieu biologique en question. Comme autres facteurs pertinents, on peut citer les paramètres liés à l'instrument tels que le temps d'application des ondes, le taux d'échauffement, l'énergie appliquée et celle dissipée, la longueur de perfusion, etc... Tous ces paramètres doivent être déterminés avec précision et ajustés au fur et à mesure selon le cas et l'application thérapeutique.

Une présentation générale des effets biophysiques des ondes ultrasonores sur les cellules biologiques était le sujet principal du chapitre précédent. L'objet de ce chapitre est de proposer d'évaluer et de discuter les traits de l'approche thérapeutique proposée pour le traitement des maladies thrombolytiques et emboliques. Cette étude s'intéressera en premier lieu à la propagation ondulatoire des ultrasons dans un guide d'ondes cylindrique droit comme première

approximation géométrique d'une artère. Pour aboutir à ce but, les mathématiques nécessaires et adéquates à la propagation ondulatoire des ondes ultrasonores dans un vaisseau sanguin seront présentées.

L'équation de Burger est employée pour modeler la propagation ondulatoire acoustique dans une artère humaine et une solution analytique approximative du comportement non-linéaire d'un signal acoustique discontinu est présentée [HAMILTON et coll., 1998]. De plus, l'influence des effets combinés de la dissipation et de la non-linéarité sur les ondes planes progressives est étudiée pour obtenir une description parlante de la propagation des ultrasons dans un milieu biologique. Afin de donner des solutions quasi non-linéaires qui sont exprimées sous une nouvelle forme simplifiée, une théorie quasi 1-D dans un vaisseau sanguin non-uniforme, compressible et non-linéaire est présentée.

Les effets biophysiques des ondes ultrasonores sur un tissu biologique seront également revus. Différents rappels sont donnés concernant le phénomène de cavitation adéquatement liés à la dissolution du caillot de sang et une étude des différentes forces en question est présentée. L'effet thermique des ultrasons lors de leur propagation dans une artère est évoqué. Par la suite, nous exposons les résultats théoriques de l'approche thérapeutique proposée, prouvant sa faisabilité technique, après avoir parlé précédemment de la théorie de l'acoustique non linéaire et des phénomènes physiques qui se mettent en jeu lors de la propagation ondulatoire ultrasonore au sein d'une artère. Finalement, une discussion des résultats donnés et une conclusion générale sont présentées.

4.1 La propagation ondulatoire des ultrasons

4.1.1 Introduction

Depuis les années 40, il y a eu un besoin croissant de prévoir la propagation ondulatoire des ultrasons dans les tissus biologiques [BACON et coll., 1989]. C'est un problème complexe à résoudre puisque la propagation de l'onde ultrasonore dans un tissu biologique dépend d'une variété de phénomènes physiques en jeu comme : l'absorption, la diffraction ultrasonique du champ, l'hétérogénéité du milieu biologique, les effets non-linéaires [ENGELBRECHT et coll.,

1989]. Malheureusement, la recherche fondamentale en biophysique ultrasonique est souvent limitée aux modèles relativement simples de la propagation acoustique dans un milieu qui est généralement un tissu mou [HAMILTON et coll., 1998], [BAMBERGER et coll., 1988]. Pour modéliser la propagation des ultrasons dans un vaisseau sanguin, un modèle mathématique devrait être analysé qui prend en considération les frontières aux limites et les conditions initiales appropriées en entourant l'effet de la non-linéarité. Dans quelques applications, une analyse simplifiée d'onde plane du problème de la transmission saine dans un écoulement moyen cisailé est souvent suffisante pour la technologie [SIEGEL et coll., 1992]. Cependant, des effets non-linéaires doivent être pris en considération pour une analyse plus précise, en tant que celle requise pour des buts thérapeutiques.

Les descriptions mathématiques précises du comportement de la propagation des ultrasons dans les tissus mous demeurent le facteur limitateur dans l'avancement des simulations médicales réalistes et les outils thérapeutiques et diagnostiques envahissants. Les propriétés non-linéaires complexes des tissus mous quand elles subissent de grandes déformations mécaniques pendant des procédures envahissantes et des palpations diagnostiques représentent des facteurs clés qui doivent être pris en considération. Cette complexité résulte d'une combinaison de différents facteurs liés à la variété de phénomènes physiques impliqués : la nature diffractive du champ ultrasonore, la présence de l'absorption, la présence des inhomogénéités à grande échelle et des diffuseurs à échelle réduite, et la possibilité d'effets finis de la propagation d'amplitude [REMIENIERAS et coll., 2000], [HAY et coll., 1985].

La simulation de la propagation des ondes ultrasonores a été effectuée par plusieurs chercheurs précédemment [TABELI et coll., 2003], [NACHMAN et coll., 1990], [CHRISTOPHER et coll., 1991] et plusieurs équations d'ondes modèlent la propagation ondulatoire acoustique [HAMILTON et coll., 1998], [TARALDSEN et coll., 2003]. Les équations d'ondes de propagation le plus commodément sont résolues en espace temps [BAMBERGER et coll., 1988]. Cependant, en se propageant sur de grandes distances finies, la méthode numérique est chère, en termes de mémoire et coûts informatiques auquel s'ajoute l'accumulation de l'erreur numérique limite également cette approche directe.

L'équation de Burger est une équation modèle largement répandue pour étudier les effets combinés de la dissipation et de la non-linéarité des ondes planes progressives [HAMILTON et coll., 1998]. Pour la brièveté de la notation et la simplicité et en se basant sur l'approximation

que la propagation acoustique dans une conduite cylindrique finie, nous limitons notre attention à la considération unidimensionnelle. D'ailleurs, nous supposons dans ce qui suit que l'artère est droite, uniforme et non déformée. Les résultats qui seront présentés fournissent une évaluation quantitative du comportement ondulatoire des ultrasons dans une artère de sang qui peut être employée pour des applications thérapeutiques.

4.1.2 Équation de propagation

La théorie de la propagation ondulatoire des ultrasons dans une artère est modélisée en se basant sur l'équation de Westervelt [CONNOR et coll., 2002] :

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + (\delta / c^4) \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + (\beta / \rho c^4) \left[\left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)^2 + p \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \right] - \nabla p \cdot \nabla (\ln \rho) = 0 \quad (4-1)$$

où p est la pression (en Pa), c est la vitesse ultrasonore (m/s), δ est la diffusivité acoustique ($\delta = \frac{2\alpha c^3}{\omega^2}$), β est le coefficient de non linéarité ($\beta = 1 + B/2A$) et ρ est la densité.

Comme il s'agit d'un guide d'onde cylindrique, nous identifions $\left(\frac{d(\ln \rho)}{dz} \right) \equiv \frac{1}{\rho} \frac{d\rho}{dz}$ en coordonnées cylindriques et modifions l'équation de Westervelt devient :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 p}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 p}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + (\delta / \rho c^4) \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + (\beta / \rho c^4) \left[\left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)^2 + p \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \right] \\ - \frac{1}{\rho} \left[\frac{d\rho}{dr} \frac{dp}{dr} + \frac{1}{r^2} \frac{d\rho}{d\theta} \frac{dp}{d\theta} + \frac{d\rho}{dz} \frac{dp}{dz} \right] = 0 \end{aligned} \quad (4-2)$$

Les valeurs des paramètres appropriés sont données dans le tableau 4-1 [DOWSETT et coll., 2006], [TUNGJITKUSOLMUN et coll., 2002], [WELLS, 1999] :

Tissu	Densité (ρ) kg m ⁻³	Vitesse d'onde (c) m s ⁻¹	Impédance (z) kg m ⁻³ s ⁻¹	Coefficient d'atténuation (α/f) dBcm ⁻¹ /MHz	Capacité thermique (C) J/g°C	Paramètre de nonlinéarité (B/A)
Gras	900	1450	1.3 10 ⁶	0.6	2.3	10
Sang	1030	1570	1.58 10 ⁶	0.2	4.18	6.1

TABLEAU 4-1 PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES TISSUS

Comme approximation, on considère la propagation unidimensionnelle des ondes acoustiques dans un guide d'ondes cylindrique gouvernée par l'équation de Burger [HAMILTON, 1998] dont la pression est fonction du temps et de la distance. Cette équation est donnée par :

$$\frac{\partial P}{\partial x} - \frac{\delta}{2c^3} \frac{\partial^2 P}{\partial \tau^2} = \frac{\beta P}{\rho c^3} \frac{\partial P}{\partial \tau} \quad (4-3)$$

où on définit le temps de retardement comme :

$$\tau = t - \frac{x}{c_0} \quad (4-4)$$

où c_0 est la vitesse acoustique initiale des ultrasons dans le milieu sanguin. Les paramètres ρ , c , x , δ sont respectivement la densité du sang, la vitesse des ultrasons dans le sang, la distance longitudinale parcourue par l'onde acoustique dans le milieu en question, la diffusivité des ultrasons.

On peut formuler la pression acoustique par l'équation suivante :

$$P(x, \tau) = a \left(\frac{\partial V / \partial \tau}{V(x, \tau)} \right) \quad (4-5)$$

où a est une constante arbitraire, $V_\tau = \frac{\partial V}{\partial \tau}$, $V_x = \frac{\partial V}{\partial x}$, $V_{x\tau} = \frac{\partial^2 V}{\partial x \partial \tau}$ et ainsi de suite.

On calcule,

$$\frac{\partial P}{\partial x} = a \left(\frac{V_{x\tau}}{V} - \frac{V_x V_\tau}{V^2} \right) \quad (4-6)$$

$$\frac{\partial P}{\partial \tau} = a \left(\frac{V_{\tau\tau}}{V} - \frac{V_\tau^2}{V^2} \right) \quad (4-7)$$

$$\frac{\partial^2 P}{\partial \tau^2} = a \left(\frac{V_{\tau\tau\tau}}{V} - 3 \frac{V_\tau V_{\tau\tau}}{V^2} + 2 \frac{V_\tau^3}{V^3} \right) \quad (4-8)$$

Substituant ces expressions (4-6), (4-7), (4-8) dans (4-4) on retrouve :

$$a \left(\frac{V_{x\tau}}{V} - \frac{V_x V_\tau}{V^2} \right) - \frac{\delta}{2c^3} a \left(\frac{V_{\tau\tau\tau}}{V} - 3 \frac{V_\tau V_{\tau\tau}}{V^2} + 2 \frac{V_\tau^3}{V^3} \right) - \frac{\beta}{\rho c^3} a^2 \left(\frac{V_\tau}{V} \right) \left(\frac{V_{\tau\tau}}{V} - \frac{V_\tau^2}{V^2} \right) = 0 \quad (4-9)$$

En multipliant (4-9) par V/a , on obtient :

$$V_{x\tau} - \frac{V_x V_\tau}{V} - \frac{\delta}{2c^3} V_{\tau\tau\tau} + \frac{V_\tau V_{\tau\tau}}{V} \left(\frac{3\delta}{2c^3} - \frac{a\beta}{\rho c^3} \right) - \frac{V_\tau^3}{V^2} \left(\frac{2\delta}{2c^3} - \frac{a\beta}{\rho c^3} \right) = 0 \quad (4-10)$$

Soit $\varepsilon = \delta/2c^3$ et éliminant les termes négligeables tels que V_τ^3 , d'où $\frac{a\beta}{\rho c^3} = 2\varepsilon = \frac{\delta}{c^3}$

Ainsi

$$a = \frac{\rho\delta}{\beta} \quad (4-11)$$

et

$$V_{x\tau} - \frac{V_x V_\tau}{V} - \varepsilon V_{\tau\tau\tau} + \varepsilon \frac{V_\tau V_{\tau\tau}}{V} = 0 \quad (4-12)$$

L'équation (4-12) peut être écrite comme suit :

$$(\varepsilon V_{\tau\tau} - V_x) \frac{V_\tau}{V} - \frac{\partial}{\partial \tau} (\varepsilon V_{\tau\tau} - V_x) = 0 \quad (4-13)$$

La solution $V(x, \tau)$ de l'équation (4-13), utilisée dans (4-5), donne une expression $P(x, \tau)$ satisfaisant l'équation (4-4).

En particulier, si $V(x, \tau)$ satisfait l'équation de diffusion :

$$(\varepsilon V_{\tau\tau} - V_x) = 0 \quad (4-14)$$

Ce qui résout ainsi trivialement l'équation (4-13), et la forme résultante de la pression acoustique $P(x, \tau)$ satisfaisant l'équation (4-4).

Pour l'équation de diffusion (4-14), la solution fondamentale est donnée par la forme générale :

$$V(x, \tau) = \frac{1}{\sqrt{4\pi x}} \exp\left(-\frac{\tau^2}{4\epsilon x}\right) + B \quad (4-15)$$

où B est une constante arbitraire.

Supposant que $V(x, 0) = P_0 \exp(-\alpha x)$ où P_0 est la pression initiale constante et α est le facteur d'atténuation des ultrasons dans le sang.

D'où,

$$P(x, \tau) = \frac{1}{2} \frac{\rho \sqrt{\frac{1}{x\pi}} \tau^3 \exp\left(-\frac{\tau^2 c^3}{2x\delta}\right)}{\beta x \left(\frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{x\pi}} \exp\left(-\frac{\tau^2 c^3}{2x\delta}\right) - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{x\pi}} + P_0 \exp(-\alpha x) \right)} \quad (4-16)$$

4.2 Étude des forces physiques menant à la dissolution de thrombose par cavitation

4.2.1 Introduction

La cavitation se produit toutes les fois qu'un liquide est violemment agité. Le processus de cavitation est plus efficace avec la présence dans le liquide de petites poches de gaz emprisonnées dans les puits coniques des impuretés pleines ou couvertes de molécule organique ou tensioactive, les prétendus noyaux [HEMPHREY, 2007]. Au fur et à mesure que la quantité de noyaux dans le liquide augmente, les amplitudes inférieures de l'onde sont nécessaires pour le commencement de cavitation. Des bulles peuvent être injectées dans certains fluides ou spontanément formées en raison de l'action d'une source convenable [CRUM et coll., 1982], [ATCHLEY et coll., 1988], [IVEY et coll., 1995]. Alors que les inhomogénéités dans le liquide tel que les impuretés, les gaz dissous, les parois et les vortex jouent un rôle important dans la

nucléation des bulles, la cavitation reste un phénomène complexe [MARIS et coll., 2000]. C'est particulièrement vrai dans le cas de la rupture de thromboses en utilisant la cavitation ultrasonore induite. Pour accomplir le progrès dans cet aspect, la physique des bulles vibrantes en fluide sanguin sera étudiée. En particulier, les différentes forces qui sont produites par la cavitation et leur importance dans la dissolution des caillots seront examinées. Dans la prochaine section, nous décrivons les aspects physiques de la cavitation pendant qu'elle se relie aux ultrasons propageant par le sang.

4.2.2 La formation et le développement des bulles

La formation des bulles dans le sang est liée particulièrement à l'azote qui est présent dans l'air respiré. Une fois mis en contact avec le sang pendant la respiration, l'azote s'accumule et répand dans toutes les autres parties du corps. La quantité d'azote dissous dépend de la pression partielle et de son coefficient de solubilité dans chaque partie du corps. Quand la pression augmente, la quantité de gaz dissous augmente également. Quand la pression diminue, les liquides biologiques éliminent une partie de ce gaz.

En général, une désaturation trop rapide d'un gaz dissous dans un liquide cause l'apparition de microbulles dans ce milieu. Si ces microbulles fusionnent ensemble pour former des bulles mesurables, puis, en raison de la loi de Mariotte une expansion progressive de ces bulles et une diminution consécutive de pression de gaz. Ceci mène aux oscillations radiales non linéaires avec une phase lente d'expansion suivie d'un effondrement rapide et violent des bulles vibrantes. En général, parce qu'une quantité significative de vapeur écrit les bulles pendant la phase d'expansion, l'effondrement des bulles emprisonne la vapeur à l'intérieur, entraînant un effet thermique considérable et des réactions chimiques associées [SZERI et coll., 2003]. En outre, en raison de la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur de chaque bulle, leur effondrement près des frontières rigides a comme conséquence leur écoulement comme microjets, engendrant une déformation sous l'effet des forces de translation de mouvement.

La formation des bulles dans le milieu sanguin n'est pas toujours claire. Il existe plusieurs hypothèses concernant les noyaux de gaz qui les produisent [TACHIBANA et coll., 1995], [BRANGER et coll., 1999]. Une possibilité est que les noyaux sont formés dans les endroits où

une variation de tension se produit. Ainsi, ils proviendraient du milieu biologique provoqué par le travail musculaire et seraient situés dans les espaces intercellulaires. Comme deuxième hypothèse, ils peuvent être des microbulles de dioxyde carbonique sur les parois artérielles qui constitueraient les emplacements de l'adsorption de l'azote. En outre, les forces intermoléculaires, qui laissent maintenir les noyaux de gaz en place, causant le détachement des noyaux sphériques des parois cellulaires et donc la formation des microbulles.

Le développement des bulles dépend de leur emplacement de formation. Si elles sont formées dans un tissu, elles peuvent demeurer stationnaires, et absorbent tout le gaz les entourant. Quand une microbulle est formée, alors sa pression interne est plus haute que la pression environnementale. La bulle est ainsi très fragile et tend à disparaître spontanément aussi longtemps que son diamètre est très plus petit qu'un dixième du millimètre. Si la pression environnementale continue à diminuer, les nouvelles bulles apparaissent et intoxiquent des noyaux selon le mécanisme décrit précédemment. Les bulles se développeraient alors, emprisonnant donc l'azote dissout d'entourage. Nous devrions noter que la croissance de bulles est directement dépendante de la quantité de diminution de la pression environnementale aussi bien que la quantité dissoute de gaz l'alimentant incessamment jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint.

Pour récapituler, les microbulles sanguines dans le sang sont sous forme de bulles normales d'air respiré, de gaz de vapeur dû à l'effet thermique de l'onde acoustique se propageant dans le fluide sanguin et sous la forme de bulles produites par les effets acoustiques de cavitation pendant la phase de réflexion [HAJRI et coll., 2005].

4.2.3 Différentes formes de cavitation

Il existe deux types de cavitation, et l'effet biologique dépend largement de quel type se produit [KHISMATULLIN et coll., 2002], [HAMILTON et coll., 1998]. La cavitation à inertie (transitoire) se relie à l'expansion des noyaux pendant la phase de décompression et à leur effondrement pendant la phase de compression. Dans de telles situations extrêmes, des radicaux libres, l'émission de la lumière (sonoluminescence) et le *lysis* des cellules adjacentes sont produits [AYME-BELLEGRADA et coll., 1990]. En outre, des ondes chocs microscopiques, qui se propagent dans le liquide et entourant les microbulles effondrées, peuvent être produits. Si les

bulles sont proches des frontières solides, des microjets liquides peuvent être orientés vers les frontières causants des dommages extérieurs de la surface [DELIUS et coll., 1994]. Un écoulement acoustique de petite taille autour des bulles et de la sonoporation (qui se rapporte aux membranes de cellules biologiques qui peuvent devenir transitoirement perméables à de plus grandes molécules telles que l'ADN) peut avoir lieu [KRASOVITSKI et coll., 2001].

Les cavitations stables et inertielles sont des processus de seuil, avec la cavitation stable exigeant d'un seuil acoustique inférieur de pression d'avoir lieu que la cavitation inertielle [HOLLAND et coll., 1990]. Un indice mécanique (MI) a été donc formulé pour tenter d'évaluer la probabilité de survenue de phénomènes de cavitation.

L'index mécanique (*MI*) est une quantité sans dimension prévoyant une probabilité d'occurrence de cavitation. Le M.I. a été défini comme la pression de raréfaction maximum (à l'endroit où l'intégrale de l'intensité d'impulsion est maximale), divisé par la racine carrée de la fréquence centrale. Il est décrit par la relation suivante :

$$MI = \frac{P_n}{\sqrt{f}} \quad (4-17)$$

où P_n est la pression négative maximale et f dénote la fréquence d'ultrasons (tableau 4-2). Tenant compte que la tension artérielle systolique humaine moyenne est environ 120 mmHg (16000 PA), et la tension artérielle diastolique moyenne est environ 80 mmHg (10666 PA) [PANZA et coll., 2001], l'index mécanique est environ 10.6 pour une fréquence acoustique de 1 MHz. Puisque la probabilité de l'occurrence de la cavitation à inertie est négligeable quand le *MI* est moins de 0.7, [APFEL et coll., 1991], [HOLLAND et coll., 1999], la valeur obtenue de l'index mécanique indique une probabilité élevée.

Bien que l'environnement tissulaire ne soit pas pris en compte dans cette formulation, le M.I. peut être considéré comme un indice prédictif des effets de cavitation causés dans les tissus par les bulles. Dans des tissus contenant des corps gazeux bien définis, les pressions de raréfaction *in situ* devraient être inférieures à 3 MPa ou bien le $MI < 0,3$ à 1 MHz.

4.2.4 Rayon critique des bulles

Le rayon de Blake, R_{crit} , détermine si les bulles sont sensibles aux perturbations locales. Si les rayons de bulles sont inférieures à R_{crit} , les bulles sont stables à de petites perturbations ; autrement, les bulles sont instables aux petites perturbations [HARKIN et coll., 1999]. Le rayon de Blake sépare quasi statiquement les bulles stables de ceux qui entrent en cavitation [CRUM et coll., 1980]. Dans le régime quasi statique, R_{crit} peut être rapproché par la relation suivante :

$$R_{crit} \approx \sqrt{3}R_0 \quad (4-18)$$

où R_0 est le rayon initial de la bulle. Si nous supposons que le rayon de la bulle initiale est $1 \mu\text{m}$ [AKHATOV et coll., 2000], alors le rayon critique sera environ $1.7 \mu\text{m}$.

4.2.5 Phénomènes physiques associés à la cavitation

La cavitation ultrasonore intervient dans un liquide lorsque les variations locales de pression, causées par la propagation d'une onde ultrasonore de forte puissance, sont suffisamment importantes pour qu'il y ait création de microbulles, ou pour que les microbulles préexistantes dans le liquide se déforment notablement. Le comportement oscillatoire de chaque bulle formée dépend alors de l'amplitude de l'onde ultrasonore et de la taille des bulles par rapport à la longueur d'onde ultrasonore. Les bulles peuvent présenter deux régimes d'oscillations radiales différents ; elles peuvent soit osciller de façon durable dans le liquide, soit disparaître par implosion après quelques cycles de l'onde acoustique. Ce mécanisme dépend des facteurs suivants :

- La résonance volumique des bulles de gaz : quand la pression oscillante dans un champ ultrasonique est appliquée à une bulle de gaz dans un liquide, elle subit des oscillations ou des pulsations volumiques. Leur amplitude atteint le seuil aux fréquences correspondant à la résonance volumique. La taille des bulles se stabilise aux alentours d'un rayon qui est en résonance avec le signal d'excitation. La taille de résonance de la bulle dépend également des

conditions du liquide qui entoure la bulle sans oublier, bien évidemment, la fréquence [BRENNEN et coll., 1995].

- Les forces de radiation associées aux bulles : en raison de la pulsation volumique subie par les bulles dans un champ ultrasonique, celles-ci sont soumises à des forces stationnaires, qui ont tendance à les amener à des minima ou des maxima de pression. L'attraction des paires de bulles provoque la coalescence. Les bulles oscillantes ont aussi un effet d'attraction sur d'autres particules ou cellules, de telle sorte qu'elles sont attirées dans une région où elles peuvent être endommagées par les fortes contraintes de cisaillement [PALIWAL et coll., 2006].

- Les microcourants associés aux bulles : quand une bulle de gaz est mise en oscillation volumique, spécialement si elle est proche d'une frontière solide, un courant acoustique de petite échelle est créé près de la bulle. Des gradients de vitesse relativement forts peuvent exister près de la bulle et les contraintes visqueuses peuvent être suffisamment grandes pour avoir un effet sur les cellules ou sur les grandes molécules. Expérimentalement la lyse cellulaire par ce mécanisme est provoquée [MEAIRS et coll., 2006].

- Les ondes de surface et la génération de jets et de microbulles : quand une bulle est soumise à des pulsations, des ondes transversales peuvent être créées à sa surface. Pour des amplitudes modérées à fortes, elles subissent des distorsions et deviennent instables, des jets de liquide sont projetés dans la bulle et des microbulles d'air se forment dans le liquide.

- La cavitation transitoire : à des niveaux d'intensité plus élevés, les bulles de gaz présentent une réponse non linéaire au champ ultrasonique et peuvent s'effondrer, en se contractant à grande vitesse en un petit volume. Les fortes températures ainsi engendrées peuvent provoquer la dissociation de l'eau en radicaux H et OH, qui initient d'autres phénomènes chimiques. La formation d'ondes de choc et de microjets à grande vitesse peut aussi se produire.

- L'importance de la nucléation : la cavitation nécessite la présence de corps adéquats contenant des gaz ou de la vapeur. Si ceux-ci sont initialement présents, des effets biologiques peuvent se produire à de faibles intensités. Dans les tissus des insectes et des plantes, des espaces remplis de gaz sont naturellement présents et contribuent aux effets des ultrasons observés dans

ces systèmes. Dans d'autres milieux, les corps remplis de gaz peuvent être trop petits pour avoir un effet à de faibles intensités. À de plus fortes intensités, et si le milieu contient suffisamment de gaz dissous, ces corps peuvent atteindre une taille où la cavitation a lieu.

- Les tests sur la cavitation : la cavitation peut être détectée par des méthodes optiques ou acoustiques, par les effets biologiques et chimiques qui en résultent, ou bien par les effets du dégazage ou de la surpression [SASSAROLI et coll., 2007].

4.2.6 Propriétés des microbulles en population

La compréhension de la dynamique des bulles de gaz en fluide non newtonien est un enjeu majeur dans de nombreux champs disciplinaires, notamment en biomédecine ultrasonore. La présence des bulles modifie considérablement le milieu biologique de propagation pour le champ acoustique d'où la nécessité de considérer la présence des bulles afin de calculer correctement la distribution de la pression acoustique dans le volume tissulaire.

Les modèles théoriques pour calculer les fréquences de résonance et les oscillations des microbulles permettent en principe de simuler la réponse d'un volume de produit de contraste à une onde ultrasonore. La principale hypothèse formulée est qu'il y a une distance suffisante entre les bulles pour supposer qu'il n'y pas d'interactions entre elles. Les différentes mesures et descriptions des comportements des bulles utilisent donc des concentrations de microbulles très basses pour valider cette hypothèse [IKEDA et coll., 2006]. Nous rappelons ci-dessous les facteurs influençant la résonance des microbulles, et la résonance d'un ensemble de microbulles.

- La dépendance en fréquence : Les microbulles lorsqu'elles entrent en résonance génèrent des ondes aux harmoniques supérieures, mais également aux harmoniques inférieures. Cette réflexion d'ondes aux harmoniques supérieures est maximale à la fréquence de résonance.

- La dépendance à la pression : La dépendance en pression ne se limite pas à l'onde de pression incidente. En effet, la pression du liquide environnant intervient également dans l'équation de l'oscillation de la bulle.

- Effet de la distribution en taille des microbulles : La fréquence de résonance d'une microbulle dépend de sa taille. Il existe une variabilité dans le diamètre des bulles.

Pendant la phase négative d'une onde acoustique, une force d'expansion est exercée sur des petits germes de cavitation présents dans les tissus, d'où l'apparition du phénomène de la diffusion redressée. Ce mécanisme physique est provoqué par l'entrée du gaz dissous dans le liquide à l'intérieur de la bulle grâce à l'énergie apportée par le champ ultrasonore. La diffusion redressée est due à deux principaux effets :

- L'effet de surface qui est dû à la variation du rayon de la bulle. Une fois le rayon est inférieur au rayon d'équilibre, le gaz à l'intérieur de la cavité présente une pression plus grande que celle du liquide extérieur et le gaz diffusé de la bulle vers le liquide.

- L'effet de coquille qui est observé dans le liquide extérieur à la bulle. Lors de la vibration de la bulle, la coquille de liquide à l'extérieur de la cavité change de volume puisqu'elle subit une concentration et une expansion et par conséquent la coquille de liquide est contractée. Cet effet aboutit à une vitesse de diffusion de gaz vers l'intérieur de la bulle plus élevée et vis versa [OHL et coll., 2006].

Ces phénomènes, une fois associés à un champ ultrasonore important, provoquent une augmentation considérable du rayon de la bulle [LIBELER et coll., 2006].

4.2.7 Phénomènes destructifs

Lorsque l'amplitude de l'onde de pression acoustique atteint des niveaux importants, la capsule de la microbulle peut se rompre [HAMILTON et coll., 1998]. Dans ce cas, la microbulle peut fusionner avec une autre bulle et en créer une plus grosse (c'est le fameux phénomène de coalescence), ou alors perdre son gaz et ses propriétés de rétrodiffusion. Cette destruction peut apparaître à des index mécaniques modérés (entre 0.5 et 1.5) mais que le diamètre de la microbulle est un paramètre important, les plus petites bulles étant moins susceptibles d'exploser [TABEI et coll., 2003].

4.3 Forces agissant sur les bulles et les mécanismes d'interaction ultrasonores avec des caillots de sang

Dans cette section, nous décrivons les effets mécaniques des ondes ultrasonores sur la dynamique de bulles et les forces appliquées à l'interface entre le fluide sanguin et le thrombus [MAISONHAUTE et coll., 2002].

4.3.1 Force d'oscillation

La force oscillante cause des déplacements microscopiques des particules avec une amplitude ξ_{\max} dans le sang [DEVICK-KUHAR et coll., 2002] :

$$\xi_{\max} = \frac{1}{\pi f} \sqrt{\frac{I}{2c\rho}} \quad (419)$$

où ρ la densité liquide, I est l'intensité acoustique moyenne par section, c est la vitesse d'ultrasons et f est la fréquence des ultrasons. Pour les valeurs indiquées dans le tableau 4-2, l'amplitude acoustique calculée de déplacement dans le sang est environ 20 nm.

L'effet le plus susceptible de ce mouvement de petites particules est la désagrégation réversible des structures de fibrine dues à un effet de micromassage qui représente l'alternance des compressions et expansions provoquées dans les tissus (différences de pression) se traduisant par une variation de volume des cellules et un défibrosage.

4.3.2 Force de radiation

Les ultrasons peuvent affecter les suspensions cellulaires, les macromolécules ou d'autres unités biologiques, même lorsque l'élévation de température est négligeable. La pression de radiation représente l'augmentation de la pression stationnaire (moyenne dans le temps) produite par l'onde ultrasonore. Elle se définit aussi comme la valeur moyenne de la surpression qui s'exerce sur une tranche du milieu traversé. Dans un champ non uniforme, la pression de radiation crée des gradients de pression qui peuvent provoquer l'apparition de courants de fluide.

Ces courants peuvent se produire à l'échelle du micron (microcourants). Ils peuvent apparaitre en dessous du seuil de cavitation.

Les forces acoustiques de radiation (également appelées les forces régulières) sont produites par les gradients de pression qui ont lieu dans un milieu absorbant, et le résultat à partir de l'absorption et la dispersion d'une onde acoustique par une bulle de palpitation. Elles peuvent également se produire à l'interface entre deux médias de différentes propriétés acoustiques [NACHMAN et coll., 1990].

Ces forces sont de deux types : la force radiation primaire, qui est induite par le champ de pression d'incident menant au déplacement d'une bulle, et la force de radiation secondaire, qui est créée par le champ dispersé secondaire résultant de l'interaction acoustique entre les bulles vibrant dans le domaine incident. En raison de la force de radiation secondaire, les microbulles, décalées par la force de radiation primaire, sont attirées à une autre pour former un nuage de bulles sur les parois artérielles [LEIGHTON et coll., 1997]. Néanmoins, quand un thrombus est soumis aux ultrasons d'une intensité donnée, une partie de toute l'énergie acoustique est absorbée, produisant de ce fait des forces de radiation sur le thrombus [ZHANG et coll., 2003], [TORR et coll., 1984]. Cette valeur moyenne de ces forces est indiquée par :

$$F_{rad} = D A E = \frac{D A I}{c} \quad (4-20)$$

où D est le coefficient de traînage (*drag coefficient*), A est la section, E est la densité acoustique moyenne d'énergie par volume, I est l'intensité acoustique moyenne par section, et c est la vitesse ultrasonore dans le sang.

Étant donné que la différence des impédances acoustiques entre le sang et le thrombus est très petite, les réflexions des ultrasons à l'interface entre eux peuvent être négligées. Dans ce cas-ci, le coefficient de traînage (*drag coefficient*) devient :

$$D = 1 - \frac{c_{fat}}{c} \quad (4-21)$$

Pour une intensité d'ultrasons de 100 W/cm², un rayon d'artère de 1.5 millimètre, une vitesse d'ultrasons dans le sang de 1570 m/s et une vitesse ultrasonore dans le caillot sanguin gras de

1450 m/s [PANZA et coll., 2001], la force de radiation est environ $0.37 \cdot 10^{-3}$ N.

Les forces de radiation sont un facteur important dans la cavitation acoustique où elles favorisent le mouvement de translations violentes et la réorganisation spatiale du gaz qui évolue du liquide soumis à un champ intense des ultrasons [DAYTON et coll., 1999]. D'ailleurs, une force de radiation change axialement et radialement dans un domaine acoustique produisant des forces de cisaillement dans le thrombus pouvant le dissoudre.

4.3.3 Effort de cisaillement

Basé sur la théorie linéaire, on suppose que le micro écoulement acoustique se produit à proximité d'une bulle oscillante près d'une frontière rigide a une baisse pointue de vitesse [MAISONHAUTE et coll., 2002], [DEVICK-KUHAR et coll., 2002], [LEIGHTON et coll., 1997], [ZHANG et coll., 2003]. Le gradient G de vitesse de baisse est approximativement donné par :

$$G = \frac{2\pi f \varepsilon_0^2}{dR_0} \quad (4-22)$$

où $\varepsilon_0 = (R - R_0)$, R et R_0 sont respectivement le rayon instantané et le rayon d'équilibre d'une bulle vibrante, f est la fréquence des ultrasons et d est l'épaisseur de couche de frontière décrite par :

$$d = \sqrt{\frac{\eta}{\pi f \rho}} \quad (4-23)$$

Dans cette équation, η est la viscosité de cisaillement et ρ est la densité liquide. Pour une fréquence égale à 1 MHz, d est environ 1.11 μm et, si nous supposons que $R_{crit} \approx 1.7 \mu\text{m}$, nous avons : $G \approx 2.8 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$.

L'effort de cisaillement S encouru du gradient de vitesse et lié à une bulle vibrante près d'une frontière solide est donné par :

$$S = \eta G \quad (4-24)$$

Dans notre cas, $S \approx 11.19 \cdot 10^3$ Pa.

4.3.4 Forces de cisaillement superficielles

Si la viscosité est prise en considération, nous pouvons supposer que la vitesse du liquide est zéro sur la surface rayonnée. De ce fait, une perpendiculaire de gradient de vitesse sur la surface sera développée [JUNGE et coll., 2003]. L'effort tangentiel extérieur τ agissant sur la surface est donné par la relation suivante :

$$\tau = \eta \frac{\partial v}{\partial x} \quad (4-25)$$

où η est le cisaillement est-il la viscosité (0.004 Pa.s), v est la vitesse du sang ($v = 40$ cm/s) [SHMIDT-NIELSON, 1998], [CALAS et coll., 1997], et x est la coordonnée perpendiculaire à la surface. En assumant un profil linéaire de vitesse dans la couche de frontière, et pour une couche mince de l'épaisseur d , τ peut être rapproché comme :

$$\tau \approx \frac{\eta v}{d} \quad (4-26)$$

Par conséquent, l'effort tangentiel extérieur calculé τ est environ 1441.44 Pa. Il devrait souligner que le comportement transitoire des bulles peut induire des efforts plus élevés.

4.3.5 Les forces de levage

La théorie de Saffman indique qu'une force perpendiculaire à l'écoulement est induite par un gradient dans le profil de vitesse d'écoulement sur une particule sphérique [MAISONHAUTE et coll., 2002]. Cette force de levage est donnée par :

$$F_L = 6.46\nu R_0 \left(\eta \rho \frac{\partial v}{\partial x} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4-27)$$

où R_0 représente le rayon de la particule, ν est la vitesse du liquide et ρ est la densité du liquide.

La pression locale associée P_L est :

$$P_L = 2.056\nu \left(\eta \rho \frac{\partial v}{\partial x} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4-28)$$

Dans le milieu sanguin, la force de levage est approximativement $1.57 \cdot 10^{-3}$ N et la pression locale associée à la force de levage est de l'ordre de 501 Pa. Notons que la force de levage est plus petite que l'effort. Cependant, en raison du fait qu'il agit perpendiculairement à la surface, elle peut traîner la particule loin de la surface rayonnée. En conséquence, la réabsorption de la particule une fois qu'elle est détachée par l'effort de cisaillement peut être évitée.

4.3.6 Forces de résistance à l'avancement (drague)

On assume que la force de résistance à l'avancement (*drag forces*) agissant sur les particules, qui ont un profil de vitesse similaire à la vitesse du sang ν , peut être appropriée en utilisant la formule de *Stokes*, d'où :

$$F_D = 6\pi\nu\eta R_0 \quad (4-29)$$

Par conséquent, pour un rayon d'une bulle de $1 \mu\text{m}$, la force de résistance à l'avancement calculée est environ $30 \cdot 10^{-9}$ N, qui peut être considéré comme une force résistive négligeable dans l'écoulement de sang.

Cependant, les forces de résistance à l'avancement peuvent devenir un facteur principal dans la thérapie thrombolytique aux fréquences élevées des ultrasons. Pour un écoulement acoustique d'intensité constante, une fréquence plus élevée mène à une plus grande force de résistance à l'avancement en raison d'une plus grande vitesse et d'une couche de frontière plus

mince. Plus la fréquence augmente, plus l'épaisseur de la couche de frontière diminue et la vitesse coulante augmente induire l'augmentation de la force de résistance à l'avancement.

4.4.7 Impact d'un jet liquide

Cette force surgit quand des ultrasons pulsés d'énergie élevée sont employés pour induire la cavitation [KODAMA et coll., 1997], [KODAMA et coll., 1998], [BRENNEN, 1995]. Quand de telles ondes frappent une bulle, cette dernière est contractée causant une irruption radiale du liquide qui pénètre dans la bulle et génère un jet à l'intérieur d'elle. L'effondrement de cette bulle mène à la création de nombreuses plus petites bulles qui également vibrent et se développent jusqu'à ce qu'elles s'effondrent à leur tour. Si ces phénomènes se produisent près d'une frontière solide, un gradient de pression de bulle se développe et un jet liquide est créé, produisant des ondes de choc qui ont le potentiel de pénétrer dans les thrombus au bout de quelques microsecondes causant leur rupture [WILLIAMS et coll., 1998], [KODAMA et coll., 1999]. Les effondrements de bulles près d'une frontière solide augmentent la vitesse du jet selon les diamètres de bulles. Ce phénomène est lié à la théorie de pression de marteau, c.-à-d. la pression provoquée par un changement rapide de la vitesse liquide dans un système physique donné.

La pression de marteau P_b dans le sang appliquée par le jet sur la surface de thrombose est donnée par l'équation de Heymann au niveau de l'interface liquide-solide :

$$P_b = V \frac{\rho_1 c_1 \rho_2 c_2}{\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2} \quad (4-30)$$

Dans cette équation, V est la vitesse du jet liquide d'impact et ρ_1 , ρ_2 , c_1 et c_2 sont respectivement les densités et les vitesses d'onde acoustique dans le sang liquide et dans les caillots de sang gras. Puisque la vitesse de microjet peut atteindre 100 m/s, ceci a comme conséquence une pression de marteau de sang jusqu'à de 72 MPa (avec $c_1 = 1570$ m/s, $\rho_1 = 1030$ kg/m³, $c_2 = 1450$ m/s et $\rho_2 = 900$ kg/m³).

La durée de l'écoulement du jet de l'impact est de l'ordre du temps de l'effondrement des bulles de cavitation et elle peut être approximée [JUNGE et coll., 2003] :

$$T \approx 0.9R\sqrt{\frac{\rho}{Pn}} \quad (4-31)$$

L'échelle de temps typique pour le jet est environ 0.39 μ s pour un rayon critique de bulle de μ m 1.7.

4.5 Effet biothermique des ultrasons

Comme les tissus étant absorbants, il y aura une génération de chaleur dans toutes les parties du champ ultrasonique progressif au sein de ces tissus. Généralement, l'onde ultrasonore n'est pas uniforme et le coefficient d'absorption des tissus varie d'un point à l'autre. Les équations dérivées pour les ondes continues peuvent également être modifiées et utilisées pour les ultrasons pulsés [TER HAAR et coll., 1995]. La théorie simplifiée ignore les effets de transfert de chaleur par le flux sanguin, la convection ou encore la conduction [HALLAJ et coll., 1999].

De très faibles élévations de température peuvent être attendues dans de petites particules isolées, telles que des suspensions de cellules. Cependant, on devrait s'attendre à des élévations appréciables dans des corps plus denses, même à de faibles intensités [DALECKI et coll., 1991], [MOLINA et coll., 2007].

L'effet thermique est dû au dégagement de chaleur provoqué par l'absorption de l'onde ultrasonore. La chaleur est produite par friction [DAMIANOU et coll., 1995]. Il est d'autant plus important que le milieu est plus absorbant.

Cet aspect peut être modélisé en utilisant l'équation biothermique suivante :

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k_t}{\rho C_t} \nabla^2 T - \frac{W_b C_b}{\rho C_t} (T - T_a) + \frac{Q}{\rho C_t} \quad (4-32)$$

où T est la température dans le tissu, k_t est la conductivité thermique du tissu, C_t et C_b sont respectivement la capacité thermique du tissu et du sang, W_b est le taux de perfusion (refroidissement par flux sanguin), T_a est la température ambiante artérielle (37°C), et Q est le terme du dépôt thermique (de la source) du au champ acoustique et dont son expression est donnée par :

$$Q = \frac{2\alpha}{\rho_0 c_0 \omega^2} \left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)^2 \quad (4-33)$$

Dans un fluide thermovisqueux, la diffusivité ultrasonore δ est dépendante de l'absorption α et de la pulsation $\omega = 2\pi f$. Cette relation est traduite par la formule suivante :

$$\delta = \frac{2c_0^2 \alpha}{\omega^2} \quad (4-34)$$

Si la température devient supérieure à 45 °C, les enzymes sont dénaturées, si bien que leur activité est d'abord diminuée puis stoppée, ce qui a un impact significatif sur la structure cellulaire et leur métabolisme [BACON et coll., 1990].

La capacité des ultrasons à élever la température tissulaire par l'absorption pourrait augmenter le nombre de noyaux de cavitation et leur taux de croissance. L'effet en a été observé mais pas étudié.

4.6 Le transfert bio-calorifique

Le transfert de chaleur joue un rôle essentiel car elle va conditionner en grande partie l'importance de l'action thermique par la création de gradients de température au sein du tissu. En effet, les tissus vivants sont capables de transformer une grande partie d'énergie sous forme de chaleur, car le maintien d'une température spécifique conditionne la vie tissulaire. Il existe deux grands mécanismes de transfert de chaleur dans les tissus biologiques : la convection et la conduction. La convection de chaleur est obtenue par transport de masse, alors que la conduction de chaleur est caractérisée par un transport de chaleur sans transport de masse [DEMER et coll., 1991].

Le transfert de chaleur dans le corps se produit, en partie par le flux sanguin, et en partie par la conduction (aussi appelée diffusion). Les calculs de température dans un milieu perfusé utilisent l'équation de transfert bio-thermique. La littérature exprime les résultats des mesures de

perfusion en termes de volume ou de masse sanguine traversant le volume ou la masse de tissu considéré.

La distance de perfusion L au delà de laquelle l'effet thermique disparaît s'écrit :

$$L = \sqrt{K.t'} \quad (4-35)$$

avec K est le coefficient de diffusion thermique ($1.3 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ pour les cellules de l'épiderme, $1.7 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ pour le sang) et t' est le temps de renouvellement du volume de perfusion.

Pour les calculs de température, la définition des conditions initiales nécessite de connaître le mécanisme de transfert dominant dans les tissus vivants. Les membranes cellulaires restreignent la convection de chaleur à une échelle microscopique. La conduction thermique est donc le mécanisme prédominant qui intervient par interaction des particules du tissu. Ce transfert s'effectue aléatoirement des particules les plus énergétiques à celles qui le sont moins. Ce transfert dépend des coefficients thermiques du tissu. La capacité qu'a un tissu à transporter de l'énergie par conduction est caractérisée par un état stationnaire qui est la conductivité thermique et un état transitoire qui est la diffusivité thermique k exprimée en $\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Cette dernière notion permet d'introduire un terme important qui est le temps de relaxation thermique τ . Ce temps correspond à la durée nécessaire pour que la température au centre de la cible diminue d'une valeur équivalente à 50 % de la température maximale atteinte et qu'il y ait transfert de chaleur en dehors de la cible. Les conséquences de ce phénomène de transfert de chaleur sont donc le refroidissement de la cible et l'élévation de la température des tissus adjacents à celle-ci [CARSTENSEN et coll., 2000].

En fonction du temps de chauffage, vis-à-vis du temps de relaxation thermique, il est possible de distinguer trois différents cas :

1) Le temps de tir est beaucoup plus court que le temps de relaxation thermique τ de la cible : dans ce cas, il y a rupture de la cible par effet thermomécanique. C'est généralement le cas lors du traitement de vaisseaux sanguins. On parle aussi de photothermolysé sélective.

2) Le temps de tir est similaire au temps de relaxation thermique τ de la cible. Dans ce cas, il y a chauffage de la cible. Ce chauffage reste confiné à la cible et le transfert aux structures tissulaires environnantes est quasiment nul. On parle de photocoagulation sélective.

3) Le temps de tir est beaucoup plus long que le temps de relaxation thermique τ de la cible. Dans ce cas, il n'y a plus de confinement du chauffage. Le transfert thermique résultant peut causer un dommage aux structures tissulaires environnantes. Ainsi, un choix inadapté du temps de tir peut faire perdre tous les avantages de la sélectivité optique. Il faut donc qu'il y ait aussi une sélectivité thermique. L'allongement du temps de tir au-delà du temps de relaxation thermique peut aussi être un bon moyen pour chauffer à distance de la cible afin d'obtenir par exemple une coagulation plus importante.

Dans des modèles plus élaborés, la longueur de perfusion n'est pas traitée comme une constante, et certains y incorporent la direction du flux sanguin d'autres considèrent la convection. Il n'existe pas actuellement de modèle permettant d'évaluer l'échauffement dû aux ultrasons en tenant compte de la dissipation thermique par les vaisseaux sanguins.

4.7 Résultats et discussion

4.7.1 La propagation ondulatoire ultrasonore

L'étude du problème complexe de la propagation ondulatoire ultrasonore dans une artère est très utile pour modéliser cette approche. C'est dans le but surtout d'économiser le maximum d'énergie ultrasonore qui se propage dans ce guide d'onde biologique qu'est l'artère que cette approche thérapeutique est conçue. Le but est d'atteindre la cible, i.e. le caillot de sang, avec une énergie ultrasonore estimée suffisante pour le dissoudre. L'intérêt porté à la connaissance des phénomènes se produisant lors de la propagation des ondes acoustiques dans un tube cylindrique n'est pas nouveau. Néanmoins, le comportement et l'influence de la propagation ondulatoire ultrasonore dans un vaisseau sanguin est un problème qui demeure d'actualité.

Les tissus et cellules biologiques se comportent comme des milieux viscoélastiques, c'est-à-dire qu'ils possèdent à la fois les propriétés visqueuses d'un fluide et les propriétés d'élasticité d'un solide. La propagation des ondes acoustiques est directement liée à ces propriétés appropriées.

Les modèles mathématiques qui permettent d'étudier la propagation acoustique dans un conduit, de façon générale, établis à partir d'équations aux dérivées partielles dont la solution analytique devient rapidement très compliquée. Les transformations conformes constituent un exemple des techniques utilisées à cette fin [ENGELBRECHT et coll., 1989].

En se basant sur la solution de l'équation de propagation résolue au début de ce chapitre précédent qui donne :

$$P(x, \tau) = -\frac{1}{2} \frac{\rho \sqrt{\frac{1}{x\pi}} \tau c^3 \exp\left(-\frac{\tau^2 c^3}{2x\delta}\right)}{\beta x \left(\frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{x\pi}} \exp\left(-\frac{\tau^2 c^3}{2x\delta}\right) - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{x\pi}} + P_0 \exp(-\alpha x) \right)} \quad (4-16)$$

L'équation de propagation ondulatoire acoustique de Burger est parabolique quand le paramètre de viscosité est inclus. C'est un point qui nous permet de comprendre le processus de formation des ondes de choc et la production de discontinuités. La manière dont ceci peut se produire est illustrée schématiquement dans la figure 4.1. Cette dernière décrit le comportement de la propagation acoustique dans une artère de sang en fonction de la distance et du temps de propagation. Le comportement de l'équation de Burger traduit la formation des ondes de choc. Après sa formation, l'onde de choc décroît en s'éloignant de la position de choc dû au terme dispersif du milieu biologique en question. Ces pertes représentent les effets du mécanisme visqueux qui sont liées aux ondes de cisaillement produites par la particule oscillant dans le champ acoustique de pression. Ces ondes de cisaillement apparaissent en raison de la différence entre les densités des particules et le milieu et elles causent des pertes d'énergie acoustique dues au frottement de cisaillement. En outre, la dissipation de l'énergie acoustique provoquée par des pertes thermiques qui est liée aux gradients de température générés près de la surface des particules est l'effet dominant d'atténuation pour les tissus mous. Notons bien que, le mécanisme de dispersion contribue à l'atténuation globale, où les particules réorientent simplement une partie de l'écoulement acoustique d'énergie [CRISTOPHER et coll., 1991]. Le mécanisme

intrinsèque dû à l'interaction de l'onde ultrasonore avec les particules du milieu, qui pourrait avoir lieu pour des petites particules ou fractions de basse intensité, doit être pris en considération. Parmi les sources importantes de pertes notons aussi, le mécanisme structural qui se produit quand des particules sont associées ensemble formant un certain réseau est considéré comme une source de perte importante. D'où la dissipation additionnelle d'énergie provoquée par l'oscillation inter-particulaires. Finalement, il faut penser au mécanisme électrocinétique qui décrit l'interaction des ultrasons avec la double couche des particules. Ce phénomène est dû à l'oscillation des particules chargées dans le champ acoustique produit d'un champ électrique alternatif, et par conséquent d'un courant électrique alternatif.

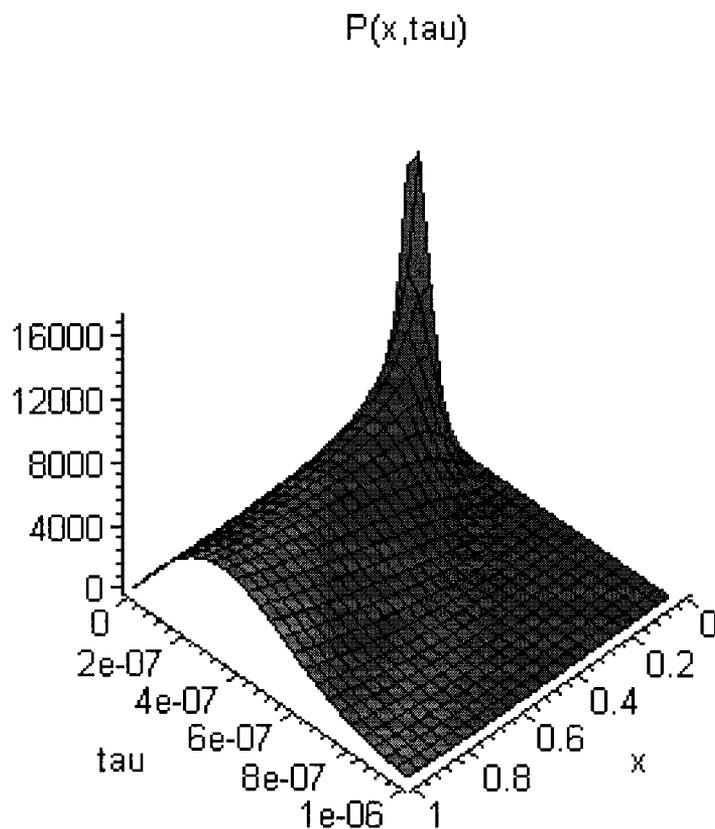


Figure 4.1 Variation de la pression acoustique dans l'artère (en Pa) en fonction du temps (en s) et de la distance (en m) (Pour une pression initiale de 50 Pa).

Pour analyser la chance de dissolution du caillot par effet acoustique, on procède ainsi ;
 Supposant que :

$$P_{blood} = F/S \quad (4-36)$$

où P_{blood} est la pression sanguine, F est la force appliquée dans l'artère et S est la section artérielle et

$$P_{clot} = F/S_{clot} \quad (4-37)$$

où P_{clot} est la pression au niveau du caillot sanguin, F est la force appliquée dans l'artère et S_{clot} est la section du caillot de sang.

À partir des deux équations précédentes nous obtenons l'expression suivante :

$$P_{clot} = P_{blood} \frac{S}{S_{clot}} \quad (4-38)$$

La pression moyenne du sang dans une artère est de l'ordre de 100 mm Hg (millimètres hectogramme) (à peu près 13333 Pa). Cependant, les valeurs typiques pour un adulte au repos et en bonne santé sont approximativement 120 mm Hg durant la phase systolique (16000 Pa) et 80 mm Hg durant la phase diastolique (10667 Pa).

Pour une artère de diamètre égal à 30 mm et selon la dimension du caillot de sang, la pression de caillot de sang P_{clot} est comparée avec la pression ultrasonore dans l'artère. La probabilité de dissolution du caillot sanguin, due aux ondes de choc produites, augmente si la pression du caillot de sang est plus importante que la pression ultrasonore à l'intérieur de l'artère. Cette étude est illustrée schématiquement dans la figure 4.2.

La profondeur de pénétration est un facteur principal pour différentes applications thérapeutiques invasives et mini-invasives. Afin de pouvoir réaliser une évaluation objective du mérite pratique des différentes approches thérapeutiques pour le traitement des maladies thrombolytiques, il serait utile d'identifier l'énergie et le temps appropriés de propagation. Par conséquent, en ajustant ces deux paramètres on peut obtenir une pénétration acoustique profonde dans le vaisseau sanguin.

La limitation la plus significative de l'analyse actuelle est que la solution exacte qui a été utilisée est, en principe, applicable seulement à la propagation acoustique unidimensionnelle.

Cependant, cette approche pourrait servir de point de départ utile à d'autres investigations de modélisation analytiques étant donné qu'elle mène aux solutions générales pour des problèmes généraux.

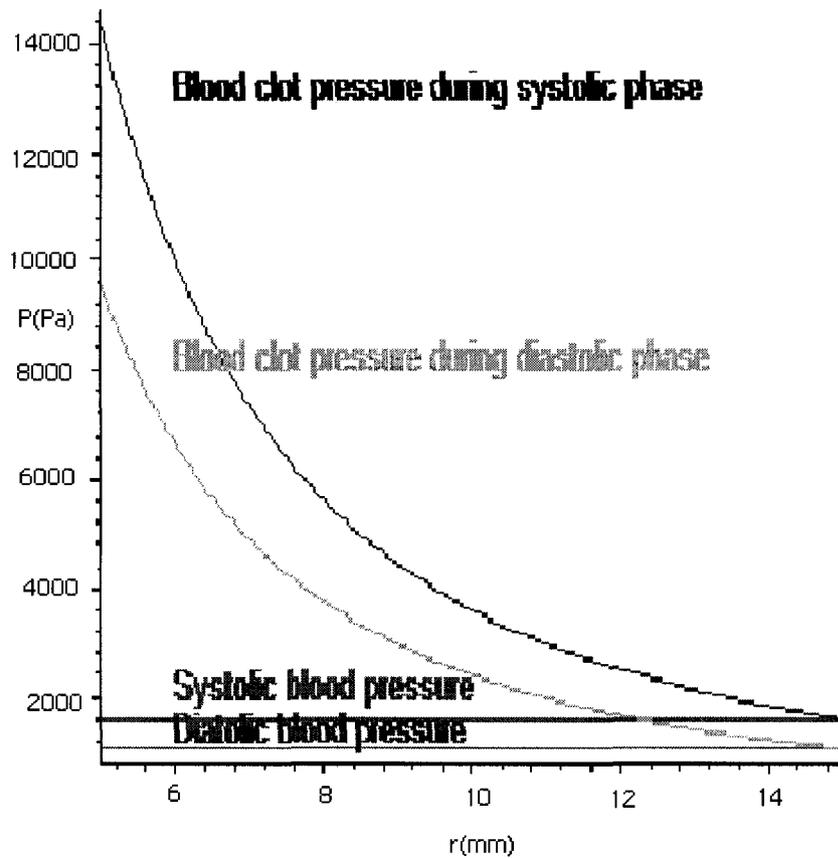


Figure 4.2 Variation de la pression du caillot (en Pa) dans un vaisseau sanguin (de rayon= 15 mm) en fonction du rayon du caillot r (r en mm).

4.7.2 Mécanisme thermique

Les tissus étant absorbants, la manifestation primaire de la résistance des tissus au mouvement intrinsèquement lié au passage de la perturbation acoustique est une élévation de la température des tissus dans toutes les parties biologiques suite à la propagation du champ ultrasonore. Le champ est essentiellement celui d'une onde acoustique progressive.

Les effets thermiques sont dus à la formation de gradients de vitesse. Ils peuvent être estimés comme le produit de la viscosité et de l'amplitude du gradient de vitesse. De très faibles

élevations de température peuvent être attendues pour de petites particules isolées, telles que des suspensions de cellules. En outre, on devrait s'attendre à des élévations appréciables dans des corps biologiques plus denses, même à de faibles intensités.

Généralement, le champ ultrasonore n'est pas uniforme et le coefficient d'absorption des tissus varie d'un point à l'autre. Pour simplifier, quelques scientifiques utilisent la théorie simple qui ne prend pas en considération les effets de transfert de chaleur par le flux sanguin, la convection ou encore la conduction.

Bien que les calculs d'élévations de température au niveau des cellules tissulaires ne soient pas exacts, ils peuvent prédire les valeurs mesurées à un facteur près et peuvent être utilisés pour définir des normes de sécurité.

Bien qu'il existe un grand nombre de méthodes et de solutions mathématiques des problèmes théoriques de conduction de la chaleur due à la propagation des ultrasons dans un corps humain, les possibilités d'interprétation généralisée des processus de conduction sont loin d'être épuisés.

La description mathématique de la formulation physique de cet aspect, repose sur l'équation biothermique différentielle généralisée suivante :

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k_t}{\rho C_t} \nabla^2 T - \frac{W_b C_b}{\rho C_t} (T - T_a) + \frac{Q}{\rho C_t} \quad (4-32)$$

où T est la température tissulaire, k_t est la conductivité thermique du tissu (0.5 W/m.°C), C_t et C_b sont respectivement la capacité thermique du tissu et du sang (3770 J/kg.°C), W_b est le taux de perfusion (refroidissement par flux sanguin) (0.5 kg/s.m³), T_a est la température ambiante artérielle (37°C) et Q est le terme du dépôt thermique (de la source) du au champ acoustique et dont son expression est donnée par :

$$Q = \frac{2\alpha}{\rho_0 c_0 \omega^2} \left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)^2 \quad (4-33)$$

Les paramètres sont considérés constants pour que le modèle mathématique correspondant au problème posé soit résoluble du fait de la linéarité des équations.

La solution analytique est très difficile à évaluer correctement. En se basant sur la méthode des différences finies, qui utilise des approximations de dérivées, pour la résolution de

l'équation biothermique (4-32), une solution de la propagation ondulatoire acoustique dans une artère sera présentée. La méthode des différences finies fait partie des méthodes qui se sont imposées par sa robustesse, sa convergence du système numérique et sa facilité d'implémentation. Ces méthodes ne sont toutefois bien adaptées qu'à des domaines à géométrie simple (rectangulaires par exemple), et ne s'adaptent que très difficilement à des domaines à géométrie complexe. Notre approche méthodologique repose sur une maille spatio-temporelle d'échantillonnage fini.

Pour calculer l'élévation de température dans les tissus biologiques due aux ondes ultrasonores, il suffit d'abord d'étudier la distribution de la pression pour ensuite calculer l'élévation de chaleur en se basant sur la formule suivante :

$$\rho C_t \left(\frac{T_{i,j+1} - T_{i,j}}{\Delta t} \right) = k_t \left(\frac{T_{i+1,j} - 2T_{i,j} + T_{i-1,j}}{\Delta x^2} \right) - W_b C_b (T_{i,j} - T_a) + Q \quad (4-39)$$

où Δx représente la discrétisation dans l'espace, Δt est la discrétisation dans le temps, x_i est la maille spatiale, tel que $0 < i < N$ et t_j est la maille temporelle, tel que $0 < j < N$.

Rappelons très brièvement le principe de cette méthode classique. Dans la relation (4-39) les accroissements finis dx et dt sont remplacés par des accroissements infiniment petits Δx et Δt . L'axe des espaces est divisé en N intervalles égaux Δx , l'axe des temps en M intervalles égaux Δt .

Le terme de la source de chaleur d'un champ acoustique harmonique peut être formulé comme suit :

$$Q = \frac{\alpha P^2}{\rho c} \quad (4-40)$$

Pour une onde ultrasonore progressive unidirectionnelle, l'intensité acoustique est alors :

$$I = \frac{P^2}{2\rho c} \quad (4-41)$$

L'effet thermique de la propagation ondulatoire ultrasonore dans une artère est illustré schématiquement dans la figure 4.3.

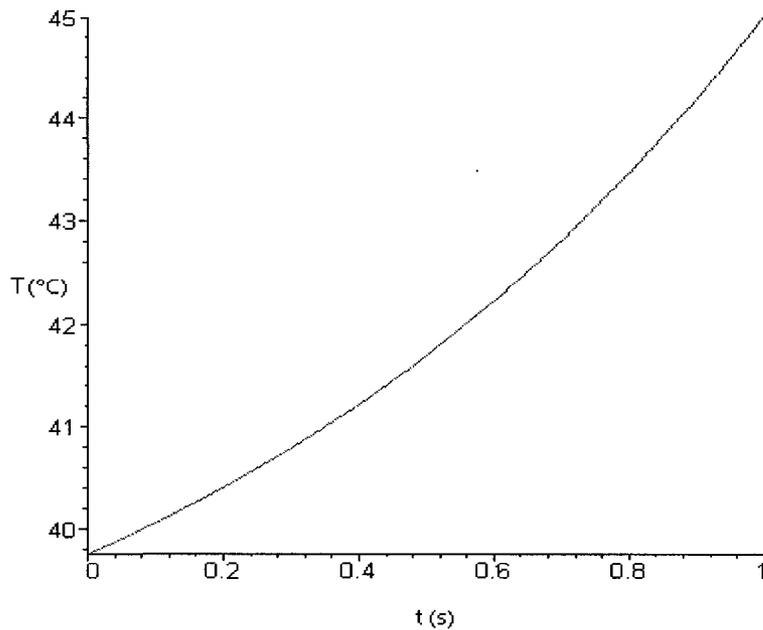


Figure 4.3 Variation de la température dans l'artère (T en °C) en fonction du temps (t en s).

L'effet thermique des ondes ultrasonores se propageant dans un vaisseau de sang doit être soigneusement contrôlé en ajustant les paramètres adéquats. Cet aspect a été bien exploité par les techniques du rayonnement ultrasonore focalisé à haute intensité où la pression acoustique atteint sa valeur maximale en un point précis. Cependant, une mauvaise manipulation thérapeutique peut engendrer l'endommagement des cellules saines (dépendamment de la spécificité du tissu en question) et la formation de lésion ou zone de nécrose tissulaire irréversible. Néanmoins, la perfusion et les mécanismes de régulation thermique servent à stabiliser cette augmentation de température.

L'indice thermique des tissus mous (TIS) est l'indicateur du potentiel d'échauffement ultrasonore éventuel qui doit être utilisé pour les examens thérapeutiques dans lesquels le faisceau ultrasonore suit un trajet traversant principalement des tissus mous sensibles. Il y aurait lieu de faire preuve d'une plus grande prudence dans ces situations critiques, en particulier si le TIS dépasse 1.

4.8 Discussion

L'énergie ultrasonore pourrait représenter une avancée thérapeutique, car elle permet une action mécanique au niveau des plaques d'athérome avec l'avantage unique d'exercer cette action en même temps que des effets thrombolytiques et spasmolytiques. Son application au niveau des occlusions ou des sténoses artérielles se fait actuellement à l'aide de cathéters, et les développements de la technique dépendront de la possibilité de concevoir des guides plus flexibles et d'améliorer la propagation ultrasonore pour augmenter le mouvement longitudinal et limiter le mouvement transversal, permettant l'utilisation de guides plus fins.

Des phénomènes acoustiques non-linéaires de propagation dans l'application biomédicale sont étudiés en termes théoriques. Une théorie quasi unidimensionnelle de propagation des ondes ultrasonores dans une artère de sang est avancée. Une discussion soignée du problème indique le besoin de théories acoustiques non-linéaires plus sophistiquées de propagation ondulatoire nous permettant d'avoir une bonne prévision et interprétation des résultats expérimentaux. L'essai critique pour un modèle théorique de la propagation ondulatoire ultrasonore dans une artère est naturellement la comparaison avec des résultats expérimentaux.

L'observation la plus notable de cette étude est la multiplicité d'effets non thermiques produits par les ondes acoustiques et de la corrélation entre la cavitation de bulle et les effets d'ultrasons sur l'élimination de caillots de sang. Les effets de la dynamique de bulle menant à la production des diverses forces, desquelles l'effort de cisaillement, le jet liquide et les ondes de choc, dont l'interaction a le potentiel d'endommager des frontières solides, par conséquent leur application à la dissolution de thrombose. En particulier, cette étude montre le rôle important qui peut être joué par la force du jet liquide induite par les bulles effondrées au niveau des frontières solides entre la thrombose et le sang. Cette force, une fois comparée aux autres forces ultrasoniques induites, semble être le facteur le plus important menant à la dissolution du caillot. La modalité thérapeutique de traitement des maladies thrombolytiques est estimée être basée essentiellement sur la pression d'impact du jet liquide et des ondes de choc d'accompagnement (tableau 4-3 pour une comparaison des effets des différentes forces en jeu). Il convient à noter que, cependant, la profondeur de pénétration relative du jet liquide dans la thrombose et les dommages relatifs formés sur la surface de caillot sont dépendants du rayon initial de la bulle. Quand la taille de la bulle est extrêmement petite, le jet liquide ne peut pas être un facteur

dominant. Néanmoins, la profondeur de pénétration du jet liquide dans les thrombus occlusifs est progressivement plus importante au fur et à mesure que la taille de bulle augmente. On devrait mentionner, cependant, qu'il y a une corrélation entre l'ablation par ultrasons et l'élasticité de tissus. La basse élasticité du caillot le rend sensible aux résultats disruptifs des ultrasons, par contre l'élasticité élevée de la paroi artérielle lui donne une résistance aux effets de dommages des ultrasons. Ainsi, la différence dans l'élasticité entre la paroi artérielle et le caillot est un facteur principal pour la sûreté thérapeutique des ultrasons de haute puissance utilisés pour la dissolution de thrombose.

Il reste à déterminer s'il existe une synergie entre les forces précédentes et les effets thermiques de la propagation des ultrasons dans les tissus, et pour établir une installation expérimentale pour valider le modèle résultant.

Le modèle présenté ici décrivant la propagation des ondes acoustiques dans des vaisseaux de sang est en accord avec des études précédentes de modulation ondulatoire acoustique non-linéaire. Ce modèle devrait être utile en étudiant les méthodes thérapeutiques *in vivo*. Comme application médicale, la dissolution de thrombose en envoyant des ultrasons dans l'artère de sang est étudiée, d'où l'originalité du travail de recherche est analysée et son efficacité est approuvée. Une étude approfondie de l'effet de cavitation et de la physique des ondes de choc ultrasonores représente une partie déterminante de cette recherche, car ils sont jugés être les facteurs principaux pour la dissolution du caillot sanguin. Dans la présente étude, un modèle non linéaire, unidimensionnel est établi, décrivant la propagation ondulatoire ultrasonore dans un vaisseau sanguin, les transferts thermiques et les mécanismes non thermiques dans le corps biologique. Ce modèle est résolu analytiquement pour étudier le comportement de la propagation ondulatoire ultrasonore au sein d'une artère et numériquement par la méthode des différences finies pour analyser l'effet thermique engendré. La simulation numérique que nous avons présentée confirme d'abord les résultats analytiques des cas simplifiés usuels.

La méthode proposée pour étudier la propagation ondulatoire ultrasonore a beaucoup d'avantages qui la rendent crédible. On note parmi ces principaux avantages: l'exemption des approximations théoriques et la diminution de l'erreur pour la détermination de valeur de pression acoustique dans l'artère de sang en fonction du temps et de la distance. Les résultats théoriques actuels suggèrent que d'autres expériences doivent être entreprises afin de mieux comprendre les interactions bioacoustiques avec les discontinuités des milieux biologiques et

améliorer le modèle. Dans un premier temps, on pourrait prendre en considération les dépendances évoluées du coefficient d'absorption ou de la densité de la fréquence. Puisque cette dépendance est une fonction compliquée qui dépend de la microstructure de tissu, il est probable qu'il pourrait expérimentalement déterminer pour des tissus d'intérêt. Un catalogue détaillé des paramètres biophysiques et des propriétés des tissus demeure une question ouverte et importante en biomédecine ultrasonore.

TABLEAU 4-2. PROPRIÉTÉS ACOUSTIQUES ET BIOLOGIQUES DES TISSUS

Tissu	Densité ρ (kg/m ³)	Vitesse sonore c (m s ⁻¹)	Vitesse du fluide v (m s ⁻¹)	Viscosité de cisailleme nts η (Pa.s)	Pression systolique (Pa)	Pression diasto- lique (Pa)	Vitesse du liquide d'impact V (m/s)	Crête de la pression négative P_n (Pa)	Rayon initial de la bulle R_o (μ m)	Intensité sonore moyenne I (W/cm ²)
Gras	900	1450	-	-	-	-	-			
Sang	1030	1570	0.4	0.004	16000	10666	100	16000	1	100

TABLEAU 4-3. SOMMAIRE DES FORCES GÉNÉRÉES DANS LE SANG

Forces	Origine	Valeur
Forces de résistance	Caractéristiques du fluide	$30 \cdot 10^{-9}$ N
Force de radiation	Gradients de pression	$0.37 \cdot 10^{-3}$ N
Forces de levage	Caractéristiques du fluide	$1.57 \cdot 10^{-3}$ N
Effort tangentiel de la surface	Cavitation acoustique	$10.17 \cdot 10^{-3}$ N
Effort de cisaillement	Cavitation acoustique près de la frontière solide	$79.09 \cdot 10^{-3}$ N
Force marteau	Cavitation acoustique	≈ 510.21 N

CONCLUSION GÉNÉRALE

ET PERSPECTIVES

Les effets biologiques des ondes ultrasonores sont connus depuis longtemps et les applications dans le domaine médical sont vastes. Les méthodes basées sur l'application des ondes ultrasonores emploient le guidage des ultrasons à l'aide d'un guide d'onde ou le rayonnement ultrasonore. La méthode de guidage acoustique est plus pratique et plus flexible que celle basée sur la focalisation ultrasonore. La première approche a été employée pour dissoudre des caillots sanguins et des thromboses *in vitro*, chez les modèles animaux et chez les patients, tandis que la deuxième méthode a été testée *in vitro* et chez les animaux. Cependant, ces deux approches thérapeutiques ont des limitations techniques. La plupart des inconvénients d'un système basé sur le guidage acoustique par cathéter viennent de leur faible efficacité comme source de rayonnement de Radio-Fréquence/Micro-Ondes. La perte d'énergie dans tout guide d'onde et son échauffement pendant la génération de puissance mènent à des problèmes techniques dans le diélectrique et le matériel du cathéter. En outre, il est techniquement difficile de concevoir une antenne unidirectionnelle rayonnant l'énergie vers les tissus malades et non pas vers les tissus sains environnants. Ces limitations techniques sont inacceptables quand un système basé sur le guidage par cathéter est employé pour traiter les désordres veineux représentant un danger pour la vie, les plaques stables et instables, l'artériosclérose ou les tumeurs situées en profondeur. Les problèmes techniques liés au rayonnement ultrasonore prennent une forme différente dans les systèmes basés sur le guidage par guide d'onde et concernent les aspects diagnostiques et thérapeutiques liés à la physique ondulatoire et l'hyperthermie. Avec cette technique, l'onde incidente subit une dispersion multiple à l'intérieur du corps du patient d'où la difficulté de mesurer les ondes évanescentes et par conséquent l'énergie perdue. En outre, les effets hyperthermiques néfastes associés à la radiation ultrasonore pouvant endommager les tissus sains et la difficulté de contrôler parfaitement le point de focalisation. Dans certaines conditions, les dimensions de la tache focale sont petites par rapport

aux dimensions de la plupart des cellules anormales à traiter. Cependant, l'utilisation des transducteurs multiples permet un bon contrôle de la forme du tissu biologique à traiter. Ils peuvent offrir la possibilité de mobiliser le point focal et de produire de multiples points focaux par focalisation.

Qu'il s'agit des faisceaux focalisés ou bien des ondes guidées, le problème majeur à résoudre est celui de l'atténuation des ultrasons en traversant les différents milieux où la célérité des ultrasons varie d'un milieu à l'autre. En se reposant sur l'hypothèse que la célérité ultrasonore est constante, les faisceaux ultrasonores générés par les techniques de focalisation actuelles se dégradent fortement en passant à travers des tissus fortement absorbants tels que les os, les graisses et les muscles. Entre autre la géométrie du faisceau dépend de la distance qui sépare la source de la cible et de sa forme. Plus le faisceau s'éloigne de la source, plus il perd de l'énergie. À haute fréquence, la perte énergétique des ondes ultrasonores est plus élevée malgré que théoriquement la résolution s'améliore. En plus, les ultrasons sont très fortement affaiblis dans l'air d'où la nécessité d'avoir un contact aqueux (en utilisant un gel ou autre) entre l'émetteur et la surface ciblée.

En traitant les accidents vasculaires cérébraux (AVC) par focalisation ultrasonore, la boîte crânienne représente un obstacle majeur. Elle absorbe les ondes acoustiques et modifie leur vitesse de propagation. En outre, des faisceaux ultrasonores de haute fréquence et hautement focalisés permettent de limiter le phénomène de cavitation responsable de détruire les caillots sanguins et de traiter l'anévrisme ce qui limite l'efficacité de cette approche à une certaine gamme de fréquences. L'objet de ce projet a été de discuter les traits généraux d'un modèle qui mènera à une nouvelle méthode thérapeutique pour éliminer les caillots et détruire les thromboses. La faisabilité de propager des ultrasons dans une artère a montré qu'il est possible d'utiliser cette approche thérapeutique pour le traitement des maladies thrombolytiques et des pathologies de dysfonctionnement artériel. Dans ce cadre, un nouveau modèle mathématique et numérique a été utilisé pour évaluer le comportement de la propagation ondulatoire des ondes ultrasonores dans un vaisseau sanguin. Ce modèle est basé sur l'hypothèse clé d'une action mécanique au sein du milieu biologique provoquée par la propagation ondulatoire ultrasonore et engendrant le phénomène de cavitation et la génération des ondes de choc jouant un rôle principal pour la dissolution du caillot sanguin. Ce modèle a notamment permis de prédire que les ondes ultrasonores, en se propageant dans une artère, sont capables de dissoudre un obstacle

tel qu'un caillot de sang ou une thrombose. Ce modèle nous a permis également de mieux comprendre les effets biologiques des ultrasons et les mécanismes thermiques et non thermiques en jeu et les paramètres qui interviennent plus fortement dans ces mécanismes biophysiques. Il a pu être observé que la cavitation ultrasonore reste un paramètre sensible et un facteur clé pour la dissolution et la destruction du thrombus.

Il faut noter que les micro-ondes électromagnétiques peuvent se propager à travers n'importe quel tissu biologique, tandis que les ultrasons ont une meilleure focalisation avec une pénétration plus profonde. Cependant, le fait que les ultrasons ne traversent pas tous les tissus, tels que les os ne représente pas un facteur déterminant pour cette nouvelle approche puisque les ondes se propagent déjà à l'intérieur de l'artère, ce qui différencie l'approche proposée des techniques basées sur la radiation ultrasonore où la réflexion au niveau des cellules osseuses représente une limitation thérapeutique.

Comme le traitement des attaques cérébrales en utilisant la propagation guidée des ondes dans l'artère carotide dépend en premier lieu de la profondeur de pénétration des ondes dans le milieu biologique, l'utilisation des ultrasons pulsés où la pénétration des ondes est nettement plus profonde a été choisie.

La complexité du problème et la diversité des paramètres associés ont imposé une limitation à ce qui pouvait être achevé en termes de modélisation dans cette thèse. Cette étape préliminaire devrait être suivie d'études plus approfondies et d'une phase expérimentale. En perspective, si l'expérimentation *in vitro* s'avère en concordance avec nos prévisions, nous envisageons de passer à l'expérimentation *in vitro* puis *in vivo* sur des modèles animaux (tels que les porcs, puisque la dimension de leurs artères est proche de celle de l'être humain). Cela sera une étape intermédiaire avant de passer aux tests cliniques sur des patients.

Pour ce qui de cette thèse, une recherche bibliographique pour identifier tous les travaux menés jusqu'à présent pour le traitement des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été effectuée. Ensuite l'anatomie biologique des vaisseaux de sang était présentée et nous avons étudié le degré d'efficacité de chaque méthode thérapeutique en tenant compte des effets secondaires générés. Comme étape suivante, une étude des différents effets biologiques des ondes ultrasonores a été donnée. La troisième étape consiste en l'étude théorique de notre propre méthode proposée et l'analyse de notre modèle en déterminant tous les paramètres pertinents et expliquer les phénomènes physiques et mécanismes appropriés à cette étude pour analyser et

interpréter à la fin la faisabilité et l'efficacité de cette approche étudiée et la comparer par rapport aux autres techniques. Notre première synthèse dans le cadre de cette étape met en évidence la faisabilité et l'efficacité de cette nouvelle approche thérapeutique thrombolytique. L'onde acoustique offre une importante profondeur de pénétration jugée pour attaquer de loin les caillots sanguins situés dans une région très sensible du cerveau par des ondes pulsées tout en respectant une certaine distance de ces caillots. Un avantage remarquable des ultrasons au profit des ondes électromagnétiques est la meilleure focalisation avec une pénétration assez profonde dans les tissus biologiques. Toutefois, les micro-ondes électromagnétiques sont caractérisées par leur propagation à travers pratiquement toutes les cellules biologiques. Alors que les micro-ondes permettent une propagation avec une pénétration assez modeste,

Des travaux de simulation et de modélisation ont été effectués, commençant par le cas unidimensionnel et faisant quelques approximations nécessaires pour étudier la propagation ondulatoire ultrasonore dans les artères. Des travaux similaires ont été effectués pour étudier l'évolution thermique dans le milieu biologique en question. Cependant, on pourra comme étape suivante augmenter encore le degré de difficulté du problème afin d'avoir une idée plus réelle du cas étudié et ceci en prenant en considération le fait que le milieu est hétérogène, non uniforme, en mouvement, avec bifurcations, compressible, avec courbures...

Le traitement des dissections artérielles cervicales repose habituellement sur le traitement anticoagulant à la phase aiguë, avec un relais par antiagrégant plaquettaire après cicatrisation du vaisseau. Les anticoagulants comportent un risque annuel de 3 à 5 % d'hémorragies majeures, risque à mettre en balance avec celui de récurrence de l'accident veineux thrombo-embolique. La nécessité d'un traitement anticoagulant prolongé au décours d'un accident veineux thrombo-embolique est largement démontrée. Pourtant, il arrive que certains de ces traitements ne donnent pas entière satisfaction pour le traitement des maladies thrombolytiques et leurs effets secondaires sont graves. Les résultats obtenus avec notre nouveau modèle de prédiction semblent satisfaisants et encourageants pour mettre cette approche thérapeutique de dysfonctionnement artériel en pratique.

Il reste à signaler que ce travail de recherche est original vu que les travaux scientifiques déjà effectués jusqu'à présent pour le traitement des attaques cérébrales, des embolismes pulmonaires, des artérioscléroses, des pathologies de dysfonctionnement artériel et des maladies thrombolytiques en utilisant les ondes acoustiques ne sont pas nombreux et l'efficacité de cette

technique n'est pas jusqu'à présent prouvée définitivement sur des patients. Cependant, le déficit lié à cette approche est d'avoir un compromis entre l'énergie délivrée et le temps d'application tout en tenant compte de la puissance de saturation au dessus de laquelle les cellules saines voisines peuvent être endommagées.

Sachant que la propagation des ultrasons dans les cellules biologiques génère des effets thermique et mécanique. L'effet thermique est dû au dégagement de chaleur provoqué par l'absorption de l'onde ultrasonore. Alors que l'effet mécanique est causé par la réflexion-réfraction des ultrasons à chaque interface du milieu de propagation et par le phénomène de cavitation suite à l'apparition de bulles formées à partir des gaz dissous ou de vapeur sous l'effet des variations de pression dues aux ultrasons. Ce dernier effet est estimé comme étant le facteur le plus important pour détruire les caillots de sang. C'est au niveau de la frontière entre le sang et le caillot (supposé comme étant un corps solide) que des contraintes mécaniques et des forces de cisaillement auront lieu. Ce mécanisme physique, une fois bien contrôlé et géré, peut être manipulé adéquatement pour la destruction des thromboses. En plus et selon les premières estimations, les calculs mathématiques donnent une profondeur de pénétration, représentant un avantage majeur des ultrasons, jugée assez suffisante pour attaquer le caillot situé au niveau cérébral, loin de la source.

Cependant, l'équation de propagation des ondes acoustiques dans un milieu quasi-cylindrique thermo-visqueux, hétérogène, dissipatif, chaotique, anisotrope, non linéaire, avec pertes, en mouvement, avec courbure et déformation est très compliquée à résoudre et les mathématiciens numériques travaillent la dessus sans aboutir aux résultats adéquats et réels. Une linéarisation de la solution peut être utilisée comme méthode approximative pour résoudre ce modèle mathématique en question. En outre, des travaux de simulation et de modélisation étaient faits en utilisant des méthodes numériques et des améliorations seront apportées, au fur et à mesure en compliquant de plus en plus le cas à étudier, pour que ce travail soit le plus proche possible de la réalité.

Expérimentalement et selon les résultats des travaux déjà effectués, les dommages macroscopiques (rupture des vaisseaux sanguins et des cellules) et les dommages microscopiques (par exemple dommages des chromosomes) ont été provoqués. Quand les bulles de gaz de taille appropriée (dans l'ordre des microns ou plus petit) sont présents dans le milieu, les dommages mécaniques peuvent se produire même aux basses intensités d'ultrasons.

Comme principaux atouts apportés par cette nouvelle technique thérapeutique, on note : l'important gain au niveau de la quantité d'énergie ultrasonore transmise dans les artères et l'évitement des inconvénients des méthodes basées sur la radiation acoustique qui provoque un sur échauffement des tissus biologiques sains environnants et ainsi on a pu éviter les effets secondaires des modes de traitement actuellement utilisés se basant principalement sur les médicaments et la chirurgie.

Comme il s'agit d'une approche thérapeutique à traitement non invasif, cette nouvelle méthode offre de grands avantages aux patients et permet de traiter des maladies thrombolytiques et des pathologies de dysfonctionnement artériel pour lesquels d'autres thérapies ne sont pas conseillées. Cette méthode mini invasive peut être appliquée pour traiter plusieurs types de maladies vasculaires où les artères et les veines souffrent d'une obstruction qui ralentit ou freine la circulation du flux sanguin. Parmi ces maladies : les accidents emboliques à cause d'une obstruction d'une artère par un caillot ou un corps étranger circulant dans le sang, figurent l'anévrisme des veines remplies de sang ou de caillots formant souvent une tumeur pulsatile, l'athérosclérose caractérisée par la formation dans les artères moyennes et grandes de dépôts jaunâtres (athéromes) qui peuvent grossir et se durcir avec le temps, réduisant le débit sanguin, et peuvent éventuellement entraîner une thrombose ou une hémorragie et, subséquemment, la formation d'un caillot dans l'artère qui provoquera un infarctus du myocarde, l'infarctus suite à la nécrose provoquant la coagulation d'un tissu ou d'un groupe de cellules, l'infarctus aigu du myocarde ou la crise cardiaque qui est une maladie ischémique du coeur comportant une nécrose myocardique d'apparition soudaine, due à la formation d'un thrombus dans le système coronaire et à l'obstruction consécutive du débit artériel dans la section du muscle cardiaque touchée, l'occlusion coronarienne caractérisée par l'obstruction complète d'une artère du coeur, déterminée généralement par une athérosclérose progressive, la sténose où la plaque d'athérome rend le passage du sang difficile provoquant comme maladie l'angine de la poitrine, les varices des membres inférieurs. Un développement de cette méthode peut servir aussi à traiter les maladies vasculaires rétinales provoquant la perte de vue tel que le glaucome.

Nous avons déjà étudié théoriquement la faisabilité de cette méthode après avoir déterminé tous les paramètres pertinents, résolu les équations correspondantes et expliqué les phénomènes physiques associés et les mécanismes qui se mettent en jeu. Dans une étape suivante, nous planifions de faire des essais cliniques *in vitro* en utilisant des tubes à essai dont

les diamètres correspondent aux dimensions des artères et des carotides humaines où un caillot sanguin préformé est placé à l'intérieur. On attaque le caillot à l'intérieur de cette artère synthétique par des ondes acoustiques pulsées. Des caillots de différentes dimensions ainsi que des tubes de différentes tailles et courbures seront étudiés. À la lumière des résultats obtenus sur les tubes d'essai, une optimisation du modèle de propagation d'onde ultrasonore dans les vaisseaux sanguins sera envisagée. Une simulation sera développée en conséquence. En second lieu, un passage à l'expérimentation *in vitro* sur des artères artificielles est envisagé. Dans ces artères nous ajoutons la complexité de la bifurcation des artères. Le modèle de propagation d'onde doit être étendu en ajoutant cette complexité. La simulation sera optimisée et validée expérimentalement à la lumière des résultats obtenus en utilisant des artères artificielles de différentes géométries (en "T" en "Y" en "arbre"). Ceci nous permet de déterminer avec plus de précision les limitations de notre approche et les ajustements à ajouter afin de la rendre plus efficace et minimiser au maximum les effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

Akhatov, I., Lindau, O., Topolnikov, A., Mettin, R., Vakhitova, N., Lauterborn, W. (Oct 2001) *Collapse and rebound of a laser-induced cavitation bubble*, Phys. Fluids, New York, vol. 13, n° 10, p. 2805-2819.

Amouyel, P. (2001) *Athérombose*, Paris, Tome 1, John Libbey Eurotext, 112 p.

An, Y. (Aug 2006) *Mechanism of single-bubble sonoluminescence*, Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, New York, vol. 74, n° 2.2, p. 304–318.

Apfel, R.-E., Holland, C.-K. (1991) *Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse-low-duty cycle diagnostic ultrasound*, Ultrasound in Med. & Biol, vol. 17, n° 2, p. 179 - 185.

Arbeille, P., Herault, S. (Jan 1997) *Généralités sur les mécanismes physiques des effets biologiques des ultrasons*, JEMU, Paris, vol. 18, n° 4, p. 306-314.

Arbeille, P., Herault, S. (Janvier 1997) *Généralités sur les mécanismes physiques des effets biologiques des ultrasons*, JEMU, Paris, vol. 18, n° 5, p. 306-14.

Atar, S., Luo, H., Nagai, T., Siegel, R.-J. (March 1999) *Ultrasonic thrombolysis: catheter-delivered and transcutaneous applications*, European Journal of Ultrasound, New York, vol. 9, n° 3, p. 39–54.

Atchley, A.-A., Crum, L.-A. (1988) *Acoustic cavitation in bubble dynamics in Ultrasound: its chemical, physical, and biological effects*, New York, K. S. Suslick, VCH Publishers, 64.

Ayme-Bellegarda, E.-J. (Aug 1990) *Collapse and rebound of a gas-filled spherical bubble immersed in a diagnostic ultrasonic field*, J. Acoust. Soc. Am, New York, vol. 88, n° 2, p. 1054-1060.

Bacon, D.-R., Baker, A.-C. (Nov 1989) *Comparison of two theoretical models for predicting non-linear propagation in medical ultrasound fields*. Phys. Med. Biol., London, Vol. 34, n° 11, p. 1633-1643.

Bacon, D.-R., Baker, A.-C. (Nov 1989) *Comparison of two theoretical models for predicting non-linear propagation in medical ultrasound fields*. Phys. Med. Biol., London, Vol. 34, n° 11, p. 633-1643.

Bacon, D.-R., Carstensen, E.-L. (July 1990) *Increased heating by diagnostic ultrasound due to nonlinear propagation*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 88, n° 1, p. 26-34.

Bacon, D.-R., Carstensen, E.-L. (July 1990) *Increased heating by diagnostic ultrasound due to nonlinear propagation*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 88, n° 1, p. 26-34.

Baker, K.-G., Robertson, V.-G., Duck, F.-A. (Jul 2001) *A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects*, Phys Ther, Alexandria, vol. 81, n° 7, p. 1351-1358.

Bamberger, A., Engquist, B., Halpern, L., Joly, P. (Feb 1988) *Parabolic wave equation approximations in heterogeneous media*, SIAM J.Appl. Math., Philadelphia, vol. 48, n° 1, p. 99-128.

Bamberger, A., Engquist, B., Halpern, L., Joly, P. (Feb 1988) *Parabolic wave equation approximations in heterogeneous media*, SIAM J.Appl. Math., Philadelphia, vol. 48, n° 1, p. 99-128.

Bastounis, E., Georgopoulos, S., Maltezos, C., Balas, P. (Novembre 1996) *Validité des techniques actuelles d'imagerie vasculaire dans l'évaluation des faux anévrismes anastomotiques aortiques après cure d'anévrisme de l'aorte abdominale*, Ann. Chir. Vasc., NY, vol. 10, n° 6, p. 537–545.

Beal, M.-F., Williams, R.-S., Richardson E.-P., Fisher, C.M. (1981) *Cholesterol embolism as a cause of transient ischemic attacks and cerebral infarction*, Neurology, Minneapolis, vol. 31, n° 7, p. 860–865.

Berkowitz, J.-M., Lansman, S., Fyfe, B. (Février 1998) *Coronary artery mycotic aneurysm following endocarditis of a composite aortic graft: a case report and literature review*, Angiology, NY, vol. 49, n° 2, p. 145–150.

Birdwell, B.-G., Raskob, G.-E., Whitsett, T.-L., Durica, S.-S., Comp, P.-C., George, J.-N. (Février 2000) *Predictive value of compression ultrasonography for deep vein thrombosis in symptomatic outpatients: clinical implications of the site of vein noncompressibility*, Arch. Intern. Med, NJ, vol. 160, n° 3, p. 309–313.

Birnbaum, Y., Luo, H., Nagai, T. (Janvier 1998) *Non invasive in vivo clot dissolution without a thrombolytic drug*, Circulation, NY, vol. 97, n° 2, p. 130-134.

Boissel, J.-P. (1991) *Place des antiagrégants dans le traitement des artériopathies des membres inférieurs*, Arch Mal Cœur, Huveaux (Neuilly sur Seine), vol. 84, n° 11, p. 1721–1724.

Boissel, J.-P., Peyrieux, J.-C., Destors, J.-M. (Septembre 1989) *Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs?*, Thromb Haemostasis, Stuttgart, vol. 62, n° 2, p. 681–685.

Boon, D., Piek, J.-J., van Montfrans, G.-A. (Octobre 2000) *Silent ischaemia and hypertension*, J Hypertens, London, vol. 18, n° 10, p. 1355–1364.

Bousser, M.-G., Ferro, J.-M. (Février 2007) *Cerebral venous thrombosis: an update*, The Lancet Neurology, London, vol. 67, n° 2, p. 195–199.

Branger, A.-B., Eckmann, D.-M. (Oct 1999) *Experimental and theoretical intravascular gas embolism absorption dynamics*, J. Appl. Physiol, Bethesda, vol. 87, n° 4, p. 1287-1295.

Brannen, G.-E., Bush, W.-H., Correa, R.-J., Gribon, R.-P., Elder, J.-S. (Janvier 1985) *Percutaneous ultrasonic versus surgical lithotomy*, J Urol, New York, vol. 13, n° 1, p. 6-12.

Brennen CE. (1995) *Cavitation and bubbles dynamics*, London, Oxford University Press, 254 p.

Broderick, J.-P., Hacke, W. (Septembre 2002) *Treatment of Acute Ischemic stroke. Part II: Neuroprotection and Medical Management*, Circulation, NY, vol. 106, n° 13, p. 1736-1740.

Broderick, J.-P., Hacke, W. (Septembre 2002) *Treatment of Acute Ischemic stroke. Part I: Recanalization Strategies*, Circulation, NY, vol. 106, n° 12, p. 1563-1569.

Brown, A.-H., Davies, P.-G. (Juillet 1972) *Ultrasonic decalcification of calcified cardiac valves and annuli*, Br Med J, Londres, vol. 3, n° 5821, p. 274-277.

Brown, R.-I., Penn, I.-M. (Janvier 1992) *Coronary rotational ablation for unsuccessful angioplasty due to failure to cross the stenosis with a dilatation catheter*, Cathet Cardiovasc Diagn, NY, vol. 26, n° 2, p. 110–112.

Brujan, E.-A. (Mar 2004) *The role of cavitation microjets in the therapeutic applications of ultrasound and matter-physical interactions*, Ultrasound Med Biol, Oxford, vol. 30, n° 3, p. 381-387.

Bull, J.-I. (2005) *Cardiovascular bubble dynamics*, Crit Rev Biomed Eng, New York, vol. 34, n° 4, p. 299-346.

Byrne, J.-V. (Juillet 2001) *Acute endovascular treatment by coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms*, Ann. R. Coll. Surg. Engl., London, vol. 83, n° 4, p. 253–256 N2.

Cacoub, P. (2002) *Athérombose*, Paris, Tome 2, John Libbey Eurotext, 182 p.

Cacoub, P., Jacob, N., Tazi, Z., Sbaï, A., Godeau, P., Foglietti, M.-J., Piette, J., C. (Juin 1999) *Hyperhomocystéinémie et thrombose artérielle ou veineuse : étude rétrospective de 75 observations*, Rev Méd Interne, Paris, vol. 20, n° 1, p. 63s-63s (1).

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P. (1997) *Précis de physiologie*, Paris, Doin edition, 439 p.

Carey, S.-W., Strem, S.-B. (Juillet 1992) *Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms*, J. Urol., Baltimore, vol. 148, n° 1, p. 18–20.

Carstensen, E.-L., Gracewski, S., Dalecki, D. (Nov 2000) *The Search For Cavitation In Vivo*, Ultrasound in Med. & Biol, New York, vol. 26, n° 9, p. 1377-1385.

Carstensen, E.-L., Gracewski, S., Dalecki, D. (Nov 2000) *The Search For Cavitation In Vivo*, Ultrasound in Med. & Biol, New York, vol. 26, n° 9, p. 1377-1385.

Castel, J.-P., Frerebeau, P., Lagarrigue, J., Moreau, J.-J. (1994) *Traitement microchirurgical des anévrismes intracrâniens*, Neurochir., Paris, vol. 40, n° 1, p. 31–66.

Cekirge, H.-S., Islak, C., Firat, M.-M., Kocer, N., Saatci, I. (Mars 2000) *Endovascular coil embolization of residual or recurrent aneurysms after surgical clipping*, Acta Radiol., Stockholm, vol. 41, n° 2, p. 111–115 N5.

Christopher, P.-T., Parker, K.-J. (Jul 1991) *New approaches to nonlinear diffractive fields propagation*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 90, n° 1, p. 488-499.

Christopher, P.-T., Parker, K.-J. (Jul 1991) *New approaches to nonlinear diffractive fields propagation*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 90, n° 1, p. 488-499.

Clarke, R.-L., Ter Haar, G.-R. (1997) *Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound*, Ultrasound Med Biol, Oxford, vol. 23, n° 2, p. 299-306.

Clayman, R.-V. (Mai 1984) *Techniques in percutaneous removal of renal calculi. Mechanical extraction and electrohydraulic lithotripsy*. Urology, New York, vol. 23, n° 5, p. 11-9.

Cloft, H.-J., Kallmes, D.-F. (Novembre 2002) *Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis*, AJNR Am. J. Neuroradiol., Baltimore, vol. 23, n° 10, p. 1706–1709.

Cogo, A., Lensing, A.-W., Koopman, M.-M., Piovella, F., Siragusa, S., Wells, P.-S. (Janvier 1998) *Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study*, BMJ, London, vol. 316, n° 7124, p. 17–20.

Cohn, P.-F., Fox, K.-M., Daly, C. (Septembre 2003) *Silent myocardial ischemia*, Circulation, Dallas, vol. 108, n° 10, p. 1263–1277.

Connor, C.-W., Hynynen, K. (Jun 2002) *Bio-acoustic thermal lensing and nonlinear propagation in focused ultrasound surgery using large focal spots: a parametric study*, Phys. Med. Biol., London, vol. 47, n° 11, p. 1911–1928.

Conti, C.-R. (Septembre 2002) *Silent cardiac ischemia*, Curr Opin Cardiol, London, vol. 17, n° 5, p. 537–542.

Criado, E., Marston, W.-A., Ligush, J., Mauro, M.-A., Keagy, B.-A. (Mai 1997) *Traitement endovasculaire des anévrismes, faux anévrismes et fistules artérioveineuses périphériques*, Ann Chir Vasc, NY, vol. 11, n° 3, p. 256–263.

Crum, L.-A. (1980) *Acoustic cavitation thresholds in water*, in *Cavitation and Inhomogeneities in Underwater Acoustics*, Berlin, Springer Series in Electrophysics, vol. 4, W. Lauterborn, p. 784–87.

Crum, L.-A. (Jan 1982) *Nucleation and stabilization of microbubbles in liquids*, Appl. Sci. Res, Faisalabad, vol. 38, p. 101–115.

Dalecki, D. (2004) *Mechanical bioeffects of Ultrasound*, Annu Rev Biomed Eng, Calif, vol. 6, p. 229–248.

Dalecki, D., Carstensen, E.-L., Parker K.-J., Bacon, D.-R. (Nov 1991) *Absorption of finite amplitude focused ultrasound*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 89, n° 5, p. 2435–2447.

Damianou, C.-A., Hynynen, K., Fan, X. (Mar 1995) *Evaluation of accuracy of a theoretical model for predicting the necrosed tissue volume during focused ultrasound surgery*, IEEE Trans. Ultrasonics, Ferroelec. Freq. Contr., New York, vol. 42, n° 2, p. 182–187.

Daniel, L., Figarella-Branger, D., Tournigand, P., Hassoun, J., Pellissier, J.-F. (Octobre 1997) *Sarcomes aortiques avec embolies périphériques: à propos de deux cas*, La revue de médecine interne, Paris, vol. 18, n° 10, p.799–805.

Dayton, P.-A., Klibanov, A., Brandenburger, G., Ferrara, K. (Oct 1999) *Acoustic radiation force in vivo: a mechanism to assist targeting of microbubbles*, Ultrasound in Med. & Biol, New York, vol. 25, n° 8, p. 1195 –1201.

Deedwania, P.-C. (Mai 2000) *Silent myocardial ischemia in the elderly*, Drugs Aging, Auckland, vol. 16, n° 5, p. 381–389.

Degertekin, M., Saia, F., Lemos, P.-A., Arampatzis, C.-A., Serruys, P.-W. (Octobre 2003) *Sirolimus-eluting stent for treatment of instent restenosis*, Minerva cardioangiolo, Torino, vol. 51, n° 5, p. 475–484.

Delius, M. (Sep 1994) *Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves*, Shock Waves, vol. 4, n° 2, p. 55–72.

- Deliveliotis, C., Kostakopoulos, A., Stavropoulos, N., Karagiotis, E., Kyriazis, P., Dimopoulos, C. (Novembre 1995) *Extracorporeal shock wave lithotripsy in 5 patients with aortic aneurysm*, J. Urol., Baltimore, vol. 154, n° 5, p. 1671–1672.
- Demer, L.-L., Ariani, M., Siegel, R.-J. (Nov 1991) *High intensity ultrasound increases distensibility of calcific atherosclerotic arteries*, J.A.C.C., New York, vol. 18, n° 1, p. 1259-1262.
- Demer, L.-L., Ariani, M., Siegel, R.-J. (Nov 1991) *High intensity ultrasound increases distensibility of calcific atherosclerotic arteries*, J.A.C.C., New York, vol. 18, n° 1, p. 1259-62.
- Devick-Kuhar, B., Pfaffenberger, S., Groeschl, M., Kollmann, C., Benes, E., Gottsauner-Wolf, M. (Sep 2002) *In Vitro Thrombolysis Enhanced By Standing And Travelling Ultrasound Wave Fields*, Ultrasound in Med. & Biol, New York, vol. 28, n° 9, p. 1181–1187.
- Dietz, U., Rupprecht, H.-J., de Belder, M.-A. (Octobre 2002) *Angiographic analysis of the angioplasty versus rotational atherectomy for the treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST)*, Am J Cardiol., NY, vol. 90, n° 8, p. 843–847.
- Doerfler, A., Wanke, I., Egelhof, T., Dietrich, U., Asgari, S., Stolke, D., Forsting, M. (Novembre 2001) *Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: causes, management, and outcome*, AJNR Am. J. Neuroradiol., Baltimore, vol. 22, n° 10, p. 1825–1832.
- Dorros, G., Iyer, S., Zaitoun, R., Lewin, R., Cooley, R., Olson, K. (Mars 1991) *Acute angiographic and clinical outcome of high speed percutaneous rotational atherectomy (Rotablator)*, Cathet Cardiovasc Diagn, NY, vol. 22, n° 3, p. 157–166.
- Dowsett, D.-J., Kenny, P., Johnston, R. (Jul 2006) *The Physics of Diagnostic Imaging*, Hardback, Oxford, p. 512.
- Dowsett, D.-J., Kenny, P., Johnston, R. (2006) *The Physics of Diagnostic Imaging*, London, second edition, Hardback, 512 p.
- Drobinski G, Brisset D, Philippe F. (Jun 1993) *Effects of ultrasound energy on total peripheral artery occlusions : initial angiographic and angioscopic results*, J Interventional Cardiol, New York, vol. 6, n° 2, p. 157-163.
- Drobinski, G., Brisset, D., Philippe, F. (Jun 1993) *Effects of ultrasound energy on peripheral arteries total occlusions. Initial angiographic and angioscopic results*, J Interv Cardiol, New York, vol. 6, n° 2, p. 157-163.
- Drobinski, G., Brisset, D., Philippe, F., Kremmer, D., Laurian, C, Montalescot, G, Thomas, D. (Juin 1993) *Effects of ultrasound energy on total peripheral artery occlusions : initial angiographic and angioscopic results*, J Interventional Cardiol, NY, vol. 6, n° 2, p. 157-63.
- Drobinski, G., Kremer, D. (1989) *Elaboration d'un système à ultrasons pour désobstruction des artères coronaires*, Arch Mal Cœur, Paris, vol. 82, n° 3, p. 377-380.
- Eerola, I., Boon, L.-M., Mulliken, J.-B., Burrows, P.-E., Dompmartin, A., Watanabe, S. (Décembre 2003) *Capillary malformation arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations*, Am. J. Hum. Genet., Baltimore, vol. 73, n° 6, p. 1240–1249.
- Eltchanionoff, H., Tron, C., Sebagh, L., Cribier, C. (Mai 2004) *Traitement de la resténose intra-stent*, Pathologie Biologie, Paris, vol. 52, n° 24, 218-222 p.

Engelbrecht, J.-K., Chivers, R.-C. (Nov 1989) *Evolution equations and ultrasonic wave propagation in biological tissues*. Phys. Med. Biol., London, Vol. 34, n° 11, p. 1571-1592.

Engelbrecht, J.-K., Chivers., R.-C. (Nov 1989) *Evolution equations and ultrasonic wave propagation in biological tissues*. Phys. Med. Biol., London, Vol. 34, n° 11, p. 1571-1592.

Falk, E. (Novembre 1999) *Stable versus unstable atherosclerosis: clinical aspects*, Am. Heart J., St.Louis, vol. 138, n° 5.2, p. 421-425.

Farhi, D., Smadja, R. (1996) *Biophysique*, Paris, 3e édition, Estem, 288 p.

Fieschi, C., Argentino, C., Lenzi, G. (Nov 1988) *Therapeutic window for pharmacologic treatment in acute focal cerebral ischemia*, Ann NY Acad SC1, New York, vol. 522, n° 11, p. 662-666.

Fink, M., Montaldo, M., Tanter, M. (2003) *Time-reversal acoustics in biomedical engineering*, Annu Rev Biomed Eng, Calif, vol. 5, p. 465-497.

Fischell, T.-A., Abbas, M.-A., Grant, G.-W., Siegel, R.-J. (Oct 1991) *Ultrasonic energy. Effects on vascular function and integrity*. Circulation, dallas, vol. 84, n° 4, p. 1783-1795.

Francis, C.-W., Ölundarson, P.-T., Carstensen, E.-L. (Nov 1992) *Enhancement of fibrinolysis in vitro by ultrasound*, J Clin Invest, New Haven, vol. 90, n° 5, p. 2063-2068.

Frey, J.-L., Muro, G.-J., McDougall, C.-G., Dean, B.L., Jahnke, H.K. (Mars 1999) *Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rt-Pa and intravenous Heparin*, Stroke, Baltimore, vol. 30, n° 3, p. 489-494.

Gacetta, D.-J., Cohen, J.-M., Crummy, A.-B., Joseph, D.-B., Kuglitsch, M., Mach, E. (Novembre 1984) *Ultrasonic lithotripsy of Gallstone after cholecystostomy*. Am J Radiol; Leesburg, vol. 143, n° 5, p. 1088-1089.

Gibbons, R.A., Abrams, J., Chatterjee, K. (2003) *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. Summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina)*, Circulation, Dallas, vol. 107, p. 149-158.

Hajri, Z., Boukadoum, M., Hamam, H., Fontaine, R. (August 2005) *An investigation of the physical forces leading to thrombosis disruption by cavitation*, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Amsterdam, vol. 20, n° 1, p. 27-32.

Hajri, Z., Boukadoum, M., Hamam, H., Fontaine, R. *A mildly invasive, ultrasound-based, approach for stroke disruption*, IASTED International Conference, Biomedical Engineering, Salzburg, Austria, (June 25-27 2003), p. 229-234.

Hallaj, I.-M., Cleveland, R.-O. (May 1999) *FDTD simulation of finite-amplitude pressure and temperature fields for biomedical ultrasound*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 105, n° 5, p. 7-12.

Hambrecht, R., Walther, C., Möbius-Winker, S. (Juin 2004) *Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial*, ACC Current Journal Review, Amsterdam, vol. 13, n° 6, p. 41-42.

- Hamilton, M.-F., Blackstock, D.-T. (1998) *Nonlinear Acoustics*, Academic Press, San Diego, p. 486.
- Hamm, C., Reimers, J., Koestner, R. (Mars 1994) *Coronary ultrasound thrombolysis in a patient with acute myocardial infarction*, Lancet, London, vol. 343, n° 8897, p. 605-606.
- Hamm, C.-W., Braunwald, E. (Juillet 2000) *A classification of unstable angina revisited*, Circulation, Dallas, vol. 102, n° 1, p. 118-122.
- Han, P.-P., Albuquerque, F.-C., Ponce, F.-A., MacKay, C.-I., Zabramski, J.-M., Spetzler, R.-F. (Juillet 2003) *Percutaneous intracranial stent placement for aneurysms*, J. Neurosurg., Chicago, vol. 99, n° 1, p. 23-30.
- Harkin, A., Nadim, A., Kaper, T.-J. (Feb 1999) *On acoustic cavitation of slightly subcritical bubbles*, Physics Of Fluids, New York, vol. 11, n° 2, p. 274-287.
- Harpaz, D., Chen, X., Franci, C.-W., Meltzer, R.-S. (Mai 1994) *Ultrasound accelerates urokinase-induced thrombolysis and reperfusion*, Am Heart J, St. Louis, vol. 127, n° 5, p. 1211-9.
- Harpaz, D., Chen, X., Franci, C.-W., Meltzer, R.-S. (May 1994) *Ultrasound accelerates urokinase-induced thrombolysis and reperfusion*, Am Heart J, St. Louis, vol. 127, n° 5, p. 1211-1219.
- Harpaz, D., Chen, X., Francis, C., Marder, V., Meltzer, R. (Mai 1993) *Ultrasound enhancement of thrombolysis and reperfusion in vitro*, J. Am. Coll. Cardiol., NY, vol. 21, n° 6, p.1507-1511.
- Harpaz, D., Chen, X., Francis, C.-W., Meltzer, R.-S. (May 1994) *Ultrasound accelerates urokinase-induced thrombolysis and reperfusion*, Am Heart J, St. Louis, vol. 127, n° 5, p. 1211-1219.
- Hay, A.-E. Mercer, D.-G. (Nov 1985) *On the Theory of Sound Scattering and Viscous Absorption in Aqueous Suspensions at Medium and Short wavelength*, J. Acoust. Soc. Amer., New York, vol. 78, n° 5, p.1761-1771.
- Hempfrey, V.-F. (Jan-Avr 2007) *Ultrasound and matter-physical interactions*, Prog Biophysics Mol Biol, New York, vol. 93, n° (1-3), p. 280-294.
- Hodgson, W.-J.-B., Del Guercio, L.-R.-M. (Février 1984) *Preliminary experience in liver surgery using ultrasonic scalpel*. Surgery, St. Louis, vol. 95, n° 5, p. 230-234.
- Holland, C.-K., Apfel, R.-E. (Feb 1999) *Fundamentals of the Mechanical Index and caveats in its application*, J. Acoust. Soc. Am, New York, vol. 105, n° 2, p. 1324.
- Holland, C.-K., Apfel, R.-E. (Nov 1990) *Thresholds for transient cavitation produced by pulsed ultrasound in controlled nuclei environment*, J. Acoust. Soc. Amer, New York, vol. 88, n° 5, p. 2059-2069.
- Honda, Y. Fitzgerald, P.-J. (Juillet 2003) *Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world*, Circulation, Dallas, vol. 108, n° 1, p. 2-5.
- Hong, A., Chae, J., Dubin, S., Lee, S., Fishbein, M., Siegel, R.-J. (Aout 1990) *Ultrasonic clot disruption: an in vitro study*, Am. Heart J., St. Louis, vol. 120, n° 2, p. 418-422.

- Ikeda, T., Yoshizawa, S., Tosaki, M., Allen, J.-S., Takagi, S., Ohta, N., Kitamura, T., Matsumoto, Y. (sep 2006) *Cloud cavitation control for lithotripsy using high intensity focused ultrasound*, *Ultrasound Med Biol.*, New York, vol. 32, n° 9, p. 1383-1397.
- Ivey, J.-A., Gardner, E.-A., Fowlkes, J.-B., Rubin, J.-M., Larson, P.-L. (Nov 1995) *Acoustic generation of intra-arterial contrast boluses*, *Ultrasound in Med. & Biol.*, New York, vol. 21, n° 6, p.757– 767.
- Jongen, H.-A., Thijssen, J.-M., Van Den Aarssen, M., Verhoef, W.-A. (Fev 1986) *A general model for the absorption of ultrasound by biological tissues and experimental verification*, *J Acoust Soc Am.*, New York, vol. 79, n° 2, p. 535-540.
- Junge, L., Ohl, C.-D., Wolfrum, B., Arora, M., Ikink, R. (Dec 2003) *Cell Detachment Method Using Shock-Wave-Induced Cavitation*, *Ultrasound in Med. & Biol.*, New York, vol. 29, n° 12, p. 1769–1776.
- Ka-Yun, N., yang, L. (Mars 2002) *Therapeutic ultrasound: Its application in drug delivery*, *Medicinal Research Reviews*, New York, vol. 22, n° 2, p. 204-223.
- Kearon, C., Gent, M., Hirsh, J., Weitz, J., Kovacs, M.-J., Anderson, D.-R., Turpie, A.-G, Gree, D, Ginsberg, J.-S, Wells, P, Mackinnon, B. (Mars 1999) *A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism*, *N Engl J M.*, Boston, vol. 340, n° 12, p. 901–907.
- Kelly, J.-G., Carpenter, R.-N., Tague, J.-A. (Apr 1992) *Object classification and acoustic imaging with active sonar*, *J Acoust Soc Am.*, New York, vol. 91, n° 4.1, p. 2073–2081.
- Khismatullin, D.-B., Nadim, A. (Oct 2002) *Radial oscillations of encapsulated microbubbles in viscoelastic liquids*, *Phys. Fluids*, New York, vol. 14, n° 10, p. 3534-3557.
- Kimmel, E. (2006) *Cavitation Bioeffects*, *Crit Rev Biomed Eng.*, New York, vol. 34, n° 2, p. 105-161.
- Kiss, F., Szentagothai, J. (1974) *Atlas d'anatomie du corps humain*, Paris, 3^a édition, Masson, 311 p.
- Kodama T, Uenohara H, Takayama K. (Nov 1998) *Innovative technology for tissue disruption by explosive-induced shock waves*, *Ultrasound in Med. & Biol.*, New York, vol. 24, n° 9, p. 1459–1466.
- Kodama, T., Takayama, K. (June 1998) *Dynamic Behavior Of Bubbles During Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy*, *Ultrasound in Med. & Biol.*, New York, vol. 24, n° 5, p. 723 – 738.
- Kodama, T., Takayama, K., Uenohara, H. (Dec 1997) *A new technology for revascularization of cerebral embolism using liquid jet impact*, *Phys. Med. Biol.*, London, vol. 42, n° 12, p. 2355–2367.
- Kodama, T., Tatsuno, M., Sugimoto, S., Uenohara, H., Yoshimoto, T., Takayama, K. (Jul 1999) *Liquid Jets, Accelerated Thrombolysis: A Study For Revascularization Of Cerebral Embolism*, *Ultrasound in Med. & Biol.*, New York, vol. 25, n° 6, p. 977–983.
- Krasovitski, B., Kimmel, E. (Mar 2001) *Gas bubble pulsation in a semiconfined space subjected to ultrasound*, *J. Acoust. Soc. Am.*, New York, vol. 109, n° 3, p. 891-898.
- Kufer, R., Thamasett, S., Volkmer, B., Hautmann, R.-E., Gschwend, J.-E. (Juin 2001) *New-generation lithotripters for treatment of patients with implantable cardioverter defibrillator: experimental approach and review of literature*, *J. Endourol.*, NY, vol. 15, n° 5, p. 479–484.
- Latorzeff, I., Carrie, D., Alibelli, M.J. (Février 2003) *Brachytherapy for coronary restenosis: state of art in 2003*, *Cancer Radiother.*, Paris, vol.7, n° 1, p. 50–61.

- Latrémouille, C. (Aout 2005) *Anatomie du coeur*, EMC-Cardiologie-Angéiologie, Paris, vol. 2, n° 3, p. 231-251.
- Lauer, C., Burge, R., Tang, D., Bass, B., Gomez, E., Alving, B. (Octobre 1992) *Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis*, *Circulation*, NY, vol. 86, n° 4, p.1257-1264.
- Lauer, C.-G., Burge, R., Tang, B.-T., Bass, B.-G., Gomez, E.-R., Alving, B.-M. (Oct 1992) *Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis*, *Circulation*, Dallas, vol. 86, n° 4, p. 1257-64.
- Lauer, C.-G., Burge, R., Tang, D.-B., Bass, B.-G., Gomez, E.-R., Alving, B.-M. (Oct 1992) *Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis*, *Circulation*, Dallas, vol. 86, n° 4, p. 1257-1264.
- Leighton, T.-G. (1997) *The Acoustic Bubble*, London, San Diego: Academic Press, p. 613.
- Leighton, T.-G. (Jan-Avr 2007) *What is ultrasound*, *Prog Biophysics Mol Biol*, New York, vol. 93, n° (1-3), p. 3-83.
- Levy, D.-E. (Mai 1988) *How transient are transient ischemic attacks?*, *Neurology*, Minneapolis, vol. 38, n° 5, p. 674-677.
- Levy, D.-I., Ku, A. (Avril 1997) *Balloon-assisted coil placement in wide-necked aneurysms. Technical note*, *J. Neurosurg.*, Chicago, vol. 86, n° 4, p. 724-727.
- Libby, P. (Décembre 2002) *Inflammation in atherosclerosis*, *Nature*, NY, vol. 420, n° 6917, p. 868-874.
- Liebler, M., Dreyer, T., Riedlinger, R.-E. (Dec 2006) *Modeling of interaction between therapeutic ultrasound propagation and cavitation bubbles*, *Ultrasonics.*, New York, vol. 44, n° 1, p. 319-324.
- Logarakis, N.-F., Jewett, M.-A., Luymes, J., Honey, R.-J. (Mars 2000) *Variation in clinical outcome following shockwave lithotripsy*, *J. Urol.*, Baltimore, vol. 163, n° 3, p. 721-725.
- Luo, H., Nishioka, T., Fishbein, M. (Aout 1996) *Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi in vivo*, *Circulation*, NY, vol. 94, n° 4, p.775-778.
- Luo, H., Nishioka, T., Fishbein, M.-C. (Aug 1996) *Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi in vivo*, *Circulation*, Dallas, vol. 94, n° 4, p. 775-778.
- Lylyk, P., Cohen, J.-E., Ceratto, R., Ferrario, A., Miranda, C. (Décembre 2002) *Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques*, *J. Neurosurg.*, Chicago, vol. 97, n° 6, p. 1306-1313.
- Madanshetty, S.-I., Apfel, R.-E. (Sep 1991) *Acoustic microcavitation: enhancement and applications*, *J Acoust Soc Am*, New York, vol. 90, n° 3, p. 1508-1514.
- Maisonhaute, E., Prado, C., White, P.-C., Compton, R.-G. (Nov 2002) *Surface acoustic cavitation understood via nanosecond electrochemistry. Part III: shear stress in ultrasonic cleaning*, *Ultrasonics Sonochemistry*, Amsterdam, vol. 9, n° 6, p. 297-303.

- Maris, H., Balibar, S. (Feb 2000) Negative pressures and cavitation in liquid helium. *Phys. Today*, p. 29-34.
- Marler, J.-R., Tilley, B.-C., Lu, M., Brott, T.-G., Lyden, P.-C., Grotta, J.-C. (Décembre 2000) *Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study*, *Neurology*, Minneapolis, vol. 55, n° 11, p. 1649–1655.
- Mas, J.-L., Arquizan, C., Lamy, C., Zuber, M., Cabanes, L., Derumeaux, G. (Décembre 2001) *Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both*, *N. Engl. J. Med.*, Boston, vol. 345, n° 24, p. 1740–1746.
- Mason, T.-J. (Jan-Avr 2007) *Developments in ultrasound --non-medical*, *Prog Biophysics Mol Biol*, New York, vol. 93, n° (1-3), p. 166-175.
- Matula, T.-J. (Aug 2003) *Bubble levitation and translation under single-bubble sonoluminescence conditions*, *J Acoust Soc Am*, New York, vol. 114, n° 2, p. 775–781.
- Meairs, S., Hennerici, M. (2006) *Future developments in neurovascular ultrasound*, *Front Neurol Neurosci.*, Basel, vol. 21, p. 261-268.
- Meltzer, R.S., Porder, J.B., Porder, K. (1996) *Ultrasound angioplasty*, Boston-Dordrecht-London, Kluwer Academic Publishers, 276 p.
- Mericle, R.-A., Wakhloo, A.-K., Rodriguez, R., Guterman, L.-R., Hopkins, L.-N. (Octobre 1997) *Temporary balloon protection as an adjunct to endosaccular coiling of wide-necked cerebral aneurysms: technical note*, *Neurosurg.*, Baltimore, vol. 41, n° 4, p. 975–978.
- Merino, G., Kalia, Y.-N., Guy, R.-H. (Jun 2003) *Ultrasound-enhanced transdermal transport*, *J Phar Sci, New York*, vol. 92, n° 6, p. 1125-1137.
- Mestas, J.-L., Lenz, P., CathingnoI, D. (Mar 2003) *Influence of ultrasonic frequency on multibubble sonoluminescence*, *J Acoust Soc Am*, New York, vol. 113, n° 3, p. 1426–1430.
- Molina, C.-A., Alexandrov, A.-V. (Nov 2007) *Transcranial ultrasound in acute stroke: from diagnosis to therapy*, *Cerebrovasc Dis.*, Basel, vol. 24, n° 1, p. 1-6.
- Murakami, T., Mizuno, S., Takahashi, Y. (Octobre 1998) *Intracoronary aspiration thrombectomy for acute myocardial infarction*, *Am J Cardiol*, NY, vol. 82, n° 7, p. 839–844.
- Nachman, A.-I., Smith, J.-F., Waag, R.-C. (Sep 1990) *An equation for acoustic propagation in inhomogeneous media with relaxation losses.*, *J. Acoust. Soc. Am.*, New York, vol. 88, n° 3, p. 1584-1595.
- Neppiras, E.-A. (Jan 1984) *Acoustic cavitation series: part one*, *Ultrasonics*, Amsterdam, vol. 22, n° 1, p. 25-28.
- Newman, C.-M., Bettinger, T. (Mar 2007) *Gene therapy progress and prospects: ultrasound for gene transfer*, *Gene Ther.*, London, vol. 14, n° 6, p. 465-475.
- Nishioka, T., Luo, H., Fishbein, M., Cercek, B., Forrester, J., Kim, C.-J., Berglund, H., Siegel, R. (Aout 1997) *Dissolution of thrombotic arterial occlusion by high intensity, low frequency ultrasound and dedecafluoropentane emulsion: An in vitro and in vivo study*, *JACC*, NY, vol. 30, n° 2, p. 561-568.

- Nyborg, W.-L. (1985) *Biological effects of ultrasound (Clinics in diagnostic ultrasound)*, New York, vol. 16, Churchill Livingstone, 192 p.
- O'Brien, W.-D. Jr. (Jan-Avr 2007) *Ultrasound-biophysics mechanisms*, Prog Biophysics Mol Biol, New York, vol. 93, n° (1-3), p. 212-255.
- Ohl, C.-D., Arora, M., Ikink, R., de Jong, N., Versluis, M., Delius, M., Lohse, D. (Dec 2006) *Sonoporation from jetting cavitation bubbles*, Biophys J, New York, vol. 91, n° 11, p. 4285-4295.
- Oppenheimer, S., Hachinski, V. (Mars 1992) *Complications of acute stroke*, Lancet, London, vol. 339, n° 8795, p. 721-724.
- Osevala, M., Heleotis, T., Dejene, B. (Juin 1999) *Successful treatment of a ruptured mycotic coronary artery aneurysm*, Ann. Thorac. Surg., Amsterdam, vol. 67, n° 6, p. 1780-1782.
- Page, Y. (Novembre 2003) *Filtres de veine cave: avantages et bénéfiques*, Ann Fr Anesth Réanim, Paris, vol. 22, n° 9, p. 763-764.
- Paliwal S, Mitragotri S. (Nov 2006) *Ultrasound-induced cavitation: applications in drug and gene delivery*, Expert Opin Drug Deliv., London, vol. 3, n° 6, p. 713-726.
- Panza, J.-A. (Nov 2001) *High-normal blood pressure-more high than normal*, New England Journal of Medicine, Boston, vol. 345, n° 18, p. 1337-1340.
- Pelz, D.-M., Lownie, S.-P., Fox, A.-J. (Septembre 1998) *Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils*, AJNR Am. J. Neuroradiol., Baltimore, vol. 19, n° 8, p. 1541-1547.
- Pernot, M., Tanter, M., Fink, M. (Sep 2004) *3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy*, Ultrasound Med Bio, New York, vol. 30, n° 9, p. 1239-1249.
- Perrier, A., Desmarais, S., Miron, M.-J., de Moerloose, P., Lepage, R., Slosman, D. (Janvier 1999) *Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients*, Lancet, London, vol. 353, n° 9148, p. 190-195.
- Philippe, F., Drobinski, G., Bucherer, C., Ankri, A., Lacombe, C., Kremer, D., Brisset, D., Montalescot, G. (Février 1993) *Effects of ultrasound energy on thrombi in vitro*, Cathet Cardiovasc Diagn, NY, vol. 28, n° 2, p. 173-178.
- Philippe, F., Drobinski, G., Bucherer, C. (Feb 1993) *Effects of ultrasound energy on thrombi in vitro*, Cath Cardiovasc Diagn, vol. 28, n° 2, p. 173-178.
- Philippe, F., Drobinski, G., Bucherer, C. (Fev 1993) *Effects of ultrasound energy on thrombi in vitro*, Cathet Cardiovasc Diagn, New York, vol. 28, n° 2, p. 173-178.
- Pieri, S., Agresti, P., Morucci, M., de Medici, L. (Janv-Fév 2003) *Optional vena cava filters: preliminary experience with a new vena cava filter*, Radiol Med, Torino, vol. 105, n° 1-2, p. 56-62.
- Polak, J.-F. (Nov 2004) *Ultrasound energy and the dissolution of thrombus*, N Engl J Med, Boston, vol.351, n° 21, p. 2154-2155.

- Porter, T.-R, Xie, F. (Sep 2001) *Ultrasound, microbubbles, and thrombolysis*, Prog Cardiovasc Dis, Philadelphia, vol. 44, n° 2, p. 101-110.
- Prevenslik, T.-V. (Jun 2003) *The cavitation induced Becquerel effect and the hot spot of sonoluminescence*, Ultrasonics, Amsterdam, vol. 41, n° 4, p. 313–317.
- Prokop, A.-F., Soltani, A., Roy, R.-A., (Jun 2007) *Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis*, Ultrasound Med Biol., New York, vol. 33, n° 6, p. 924-933.
- Rabinstein, A.-A., Nichols, D.A. (Juillet 2002) *Endovascular coil embolization of cerebral aneurysm remnants after incomplete surgical obliteration*, Stroke, Baltimore, vol. 33, n° 7, p. 1809–1815.
- Radke, P.-W., Klues, H.-G., Haager, P.-K. (Juillet 1999) *Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis*, J Am Coll Cardiol., NY, vol. 34, n° 1, p. 33–39.
- Rassweiler, J.-J., Nakada, S.-Y., Saltzman, B., Tailly, G.-G., Timoney, A., Zhong, P. (2003) *Shock wave lithotripsy Technology. IN: Stone disease, 1st International consultation on stone disease*, Paris, p. 289-356.
- Remenieras, J.-P., Bou Matar, O., Labat, V., Patat, F. (Mars 2000) *Time-domain modeling of nonlinear distortion of pulsed finite amplitude sound beams*, Ultrasonics, Amsterdam, vol. 38, n° (1-8), p. 305–311.
- Remenieras, J.-P., Bou Mater, O., Labat, V., Patat, F. (Mar 2000) *Time-domain modeling of nonlinear distortion of pulsed finite amplitude sound beams*, Ultrasonics, Amsterdam, vol. 38, n° (1-8), p. 305-311.
- Rokey, R., Rolak, L.-A., Harati, Y., Kutka, N., Verani, M.-S. (Juillet 1984) *Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study*, Ann. Neurol., Boston, vol. 16, n° 1, p. 50–53.
- Rondepierre, P., Hamon, M., Leys, D., Leclerc, X., Mounier-Vehier, F., Godefroy, O., Janssens, E., Pruvo, J.-P. (1995) *Thromboses veineuses cérébrales: étude de l'évolution*. Rev Neurol., Paris, vol. 151, n° 2, p. 100–104.
- Rosenschein, U., Roth, A., Rassin, T., Basan, S., Laniado, S., Miller, H.-I. (Mar 1997) *Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction. Results of the feasibility phase*, Circulation, Dallas, vol. 95, n° 6, p. 1411-1416.
- Rosenschein, U., Brosh, D., Halkin, A. (Nov 2001) *Coronary Ultrasound Thrombolysis: From Acute Myocardial Infarction to saphenous Vein Grafts and Beyond Current Interventional Cardiology*, Reports, vol. 3, p. 5-9.
- Rosenschein, U., Frimerman, A., Laniado, S., Miller, H. (Décembre 1994) *Study of the mechanism of ultrasound angioplasty from human thrombi and bovine aorta*, Am. J. Cardiol., NY, vol. 74, n° 12, p. 1263-1266.
- Rosenschein, U., Roth, A., Rassin, T., Bassan, S., Laniado, S., Miller, H. (Mars 1997) *Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (Acute trial). Results of the feasibility phase*, Circulation, NY, vol. 95, n° 6, p. 1411-1416.
- Rosenschein, U., Rozenszajn, L.-A., Kraus, L., Marboe, C.-C., Watkins, J.-F., Rose, E.-A., David, D., Cannon, P.-J., Weinstein, J.-S. (Juin 1991) *Ultrasonic angioplasty in totally occluded peripheral arteries. Initial clinical*,

histological and angiographic results, Circulation, NY, vol. 83, n° 6, p. 1976-86.

Rosenschein, U., Rozenszajn, L.-A., Kraus, L. (Jun 1991) *Ultrasonic angioplasty in totally occluded peripheral arteries. Initial clinical, histological, and angiographic results*, Circulation, Dallas, vol. 83, n° 6, p. 1976-1986.

Rouviere, H., Delmas, A. (2002) *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*, Paris, 3e édition, Tome 1, Masson, 720 p.

Samaha, E., Rizk, T., Nohra, G., Mohasseb, G., Okais, N. (Mars 1999) *Occlusion temporaire pour le traitement chirurgical des anévrismes intracrâniens*, Neurochir., Paris, vol. 45, n° 1, p. 24-28.

Sassaroli, E., Hynynen, K. (Oct 2007) *Cavitation threshold of microbubbles in gel tunnels by focused ultrasound*, Ultrasound Med Biol., New York, vol. 33, n° 10, p. 1651-1660.

Schmidt-Nielsen, K. (1998) *Physiologie animale. Adaptation et milieux de vie*. Paris, Dunod edition, 611 p.

Serruys, P.-W., van Hout, B., Bonnier, H., Legrand, V., Garcia, E., Macaya, C. (Aout 1998) *Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II)*, Lancet, London, vol. 352, n° 9129, p. 673-681.

Shani, J., Abittan, M., Gallarello, F. (Décembre 1993) *Mechanical manipulation of thrombus: coronary thrombectomy, intracoronary clot displacement, and transcatheter aspiration*, Am J Cardiol, NY, vol. 72, n° 19, p. 116G-118G.

Sharma, S.-K., Duvvuri, S., Dangas, G. (Novembre 1998) *Rotational atherectomy for in-stent restenosis. Acute and long-term results of the first 100 cases*, J Am Coll Cardiol., NY, vol. 32, n° 5, p. 1358-1365.

Siegel, R.-J., Gunn, J., Ahsan, A., et al. (Janvier 1994) *Use of therapeutic ultrasound in percutaneous coronary angioplasty. Experimental in vitro study and initial clinical experience*, Circulation, NY, vol. 89, n° 4, p. 1587-1592.

Siegel, R.-J., Gunn, J., Ahsan, A. (Avr 1994) *Use of therapeutic ultrasound in percutaneous coronary angioplasty. Experimental in vitro study and initial clinical experience*, Circulation, Dallas, vol. 89, n° 4, p. 1587-1592.

Siegel, R.-J., DonMichael, T.-A., Fishbein, M.-C. (Feb 1990) *In vivo ultrasound arterial recanalization of atherosclerotic total occlusions*, J.A.A.C., New York, vol. 15, n° 2, p. 345-351.

Siegel, R.-J., Gaines, P., Procter, A., Fishell, T.-A., Cumberland D.C. (Sep 1992) *Clinical demonstration that catheter delivered ultrasound energy reverses arterial vasoconstriction*, J.A.C.C., New York, vol. 20, n° 3, p. 732-735.

Siegel, R.-J., Gaines, P., Procter, A., Fishell, T.-A., Cumberland, D.-C. (Sep 1992) *Clinical demonstration that catheter delivered ultrasound energy reverses arterial vasoconstriction*, J.A.C.C., New York, vol. 20, n° 3, p. 732-5.

Siegel, R.-J., Gunn, J., Ahsan, A. (Apr 1994) *Use of therapeutic ultrasound in percutaneous coronary angioplasty*, Circulation, Dallas, vol. 89, n° 4, p. 1587-1592.

Smadja, D., Raynaud, M., Mehdaoui, H., Poey, C., Drault, J.-N., Ridarch, A., Tixier, F., Vermont, J.-C., Mas, J.-L. (Mai 1997) *Thrombose veineuse cérébrale étendue résistante à l'héparine: fibrinolyse locale par urokinase*, Rev Neurol, Paris, vol. 153, n° 4, p. 271-274.

Speed, C.A. (Dec 2001) *Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions*, Rheumatology, Oxford, vol. 40, n° 12, p. 1331-1336.

Speed, C.-A. (Décembre 2001) *Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions*, Rheumatology, Oxford, vol. 40, n° 12, p. 331-1336.

Sraieb, T., Ben Romdhane, N., Longo, S., Manaa, J., Louzir, B., Othmani, S. (Juin 1999) *Anévrismes artériels et maladie de Behçet : à propos de trois cas*. Rev Méd Interne, Paris, vol. 20 n° 20, p. 517-521.

Steffen, W., Siegel, R.-G. (March 1993) *Ultrasound angioplasty. A review*, J Interv Cardiol, New York, vol. 6, n° 1, p. 77-88.

Steffen, W., Fishbein, M., Luo, H. (Novembre 1994) *High intensity, low frequency catheter-delivered ultrasound dissolution of occlusive coronary artery thrombi: an in vitro and in vivo study*, J. Am. Coll. Cardiol., NY, vol. 24, n° 6, p.1571-1579.

Stumpff, U., Truebestein, G. (Février 1997) *Ultrasonic thrombolysis*, J. Acoust. Soc. Am., NY, vol. 65, n° 2, p. 541-545.

Sun, J., Hynynen, K. (Sep 1998) *Focusing of therapeutic ultrasound through a human skull: a numerical study*, J Acoust Soc Am, New York, vol. 104, n° 3.1, p. 1705-1715.

Szeri, A.-J., Storey, B.-D., Pearson, A., Blake, J.-R. (Sep 2003) *Heat and mass transfer during the violent collapse of nonspherical bubbles*, Physics of Fluids, New York, vol. 15, n° 9, p. 2576-2586.

Tabei, M., Mast, T.-D., Waag, R.-C. (Feb 2003) *Simulation of ultrasonic focus aberration and correction through human tissue*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 113, n° 2, p. 1166-1176.

Tabei, M., Mast, T.-D., Waag, R.-C. (Feb 2003) *Simulation of ultrasonic focus aberration and correction through human tissue*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 113, n° 2, p. 1166-1176.

Tachibana, K. (Mai 1992) *Enhancement of fibrinolysis with ultrasound energy*, J. Vas. Inte. Rad., Reston, vol. 3, n° 2, p. 299-303.

Tachibana, K., Tachibana, S. (sep 1995) *Albumi, microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis*, Circulation, Dallas, vol. 92, n° 5, p. 1148-1150.

Tachibana, K., Tachibana, S. (Septembre 1995) *Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis*, Circulation, NY, vol. 92, n° 5, p. 1148-1150.

Tan, Y.-M., Yip, S.-K., Chong, T.-W., Wong, M.-Y., Cheng, C., Foo, K.-T. (2002) *Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital*, Scand. J. Urol. Nephrol, Stockholm, Vol. 36, n° 5, p. 363-367.

Tanter, M., Thomas, J.-L., M., Fink, M. (Mai 1998) *Focusing and steering through absorbing and aberrating layers: application to ultrasonic propagation through the skull*, J Acoust Soc Am, New York, vol. 103, n° 5.1, p. 2403-2410.

Taraldsen, G. (Apr 2001) *Derivation of a generalized Westervelt equation for nonlinear medical ultrasound*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 109, n° 4, p. 1329-1333.

Taraldsen, G. (Apr 2001) *Derivation of a generalized Westervelt equation for nonlinear medical ultrasound*, J. Acoust. Soc. Am., New York, vol. 109, n° 4, p. 1329-1333.

Taylor, C.-L., Selman, W.-R. (Octobre 1998) *Temporary vascular occlusion during cerebral aneurysm surgery*, Neurosurg. Clin. N. Am., Philadelphia, vol. 9, n° 4, p. 673-679.

ter Haar, G. (1995) *Ultrasound focal beam surgery*, Ultrasound in Med. and Biol., New York, vol. 21, n° 9, p. 1089-1100.

Ter Haar, G. (1997) *Ultrasound safety and standards*, JEMU, Paris, vol. 18, n° 5, p. 321-323.

Ter Haar, G. (Jan-Avr 2007) *Therapeutic applications of ultrasound*, Progress Biophys Mol Biol, Oxford, vol. 93, n° 1-3, p. 111-129.

Ter Haar, G. (Mars 1999) *Therapeutic ultrasound*, Euro Jour of Ultrasound, Shannon, vol. 9, n° 1, p. 3-9.

Ter Haar, G.-R. (Mai 2001) *High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors*, Ecocardiography, New York, vol. 18, n° 4, p. 317-322.

Ter Haar, G.-R. (Mar 2001) *High intensity ultrasound*, Semin Laprosc Surg, New York, vol. 8, n° 1, p. 77-89.

Thomas, R., Cherry, R., Neal, D.-W. (Aout 1991) *The use of extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with aortic aneurisms*, J. Urol., Baltimore, vol. 146, n° 2, p. 409-410.

Tichibana, K. (May 1992) *Enhancement of fibrinolysis with ultrasound energy*, J Vasc Interv Radiol, Reston, vl. 3, n° 2, p. 299-303.

Torr, G.-R. (May 1984) *The Acoustic Radiation Force*, American Journal of Physics, new York, vol. 52, n° 5, p. 402-408

Tranquat, F., Grenier, N. (Dec 2000) *Non-linear ultrasound imaging*, J Radiol, Paris, vol. 81, n° 12, p. 1731-1735.

Tsivgoulis, G., Alexandrov, A. (Juillet 2007) *Ultrasound-Enhanced Thrombolysis in acute Ischemic Stroke: Potential, Failures, and safety*, Neurotherapeutics, Orlando, vol. 4, n° 3, p. 697-698.

Tungjitkusolmun, S., Tyler Satelin, S., Haemmerich, D., Tsai, J., Cao, H., webster, J.-G., Lee, F.-T., Mahvi, D.-M., Vorperian, R. (Jan 2002) *Three-Dimensional Finite-Element Analyses for Radio-frequency Hepatic Tumor Ablation*, IEEE Transactions On Biomedical Engineering, New York, vol. 49, n° 1, p. 3-9.

Tungjitkusolmun, S., Tyler, S., Haemmerich, D. (Jan 2002) *Three-Dimensional Finite-Element Analyses for Radio-frequency Hepatic Tumor Ablation*, IEEE Transactions On Biomedical Engineering, New York, vol. 49, n° 1, p. 3-9.

Unger, E.C., Matsunaga, T., Creery, T. Mc., schumann, P., sweitzer, R., Quigley, R. (Mai 2002) *Therapeutic*

applications of microbubbles, European Journal of Radiology, Stuttgart, vol. 42, n° 2, p. 160-168.

Unger, E.-C., Matsunaga, T.-O., Mc Creery, T., schumann, P., sweitzer, R., Quigley, R. (Mai 2002) *Therapeutic applications of microbubbles*, European Journal of Radiology, Stuttgart, vol. 42, n° 2, p. 160-168.

Urban, P., Serruys, P., Baumgart, D., (Avril 2003) *A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy*, London, Eur Heart J, vol. 24, n° 7, p. 604–612.

Vahedi, K., (Décembre 2006) *Infarctus cérébral : stratégie de prise en charge précoce et de reperfusion en urgence*, Réanimation, Paris, vol. 15, n° 7-8, p. 540-545.

Van Ommen, V., Michels, R., Heymen, E. (Aout 2001) *Usefulness of the Rescue Catheter to remove fresh thrombus from coronary arteries and bypass grafts in acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, NY, vol. 88, n° 3, p. 306–308.

Vinken, P. -J., Toole, J.-F. (1989) *Vascular Diseases*, amsterdam, part. 2, Elsevier Health Sciences, 498 p.

Virmani, R., Burke, A.-P., Farb, A. (Septembre-Octobre 2001) *sudden cardiac death*, Cardiovasc. Pathol., NY, vol. 10, n° 5, p. 211–218.

Vom Dahl, J., Dietz, U., Haager, P.-K. (Octobre 2002) *Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis. Results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST)*, Circulation, Dallas, vol. 105, n° 5, p. 583–588.

Wallentin, L., Lagerqvist, B., Husted, S., Kontny, F., Stahle, E., Swahn, E. and FRISC II Investigators (Juillet 2000) *Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease*, Lancet, London, vol. 356, n° 9223, p. 9–16.

Wells, P. (May 1999) *Ultrasonic imaging of the human body*, Rep. Prog. Phys, vol. 62, n° 5, p. 671–722.

Wells, P.-N.-T. (May 1999) *Ultrasonic imaging of the human body*, Rep. Prog. Phys, Bristol, vol. 62, n° 5, p. 671–722.

Wells, P.-N.-T. (Sep 1978) *Ultrasound: its applications in medicine and biology*, Ultrasonics, Amsterdam, vol. 16, n° 5, p. 239.

Westermarck, S., Wiksell, H., Elmqvist, H., Hultenby, K., Berglund, H. (Juillet 1999) *Effect of externally applied focused acoustic energy on clot disruption in vitro*, Clinical science, London, vol. 7, n° 1, p. 67-71.

White, C.-J., Ramee, S.-R., Escobar, A., Jain, S., Collins, T.-J. (Octobre 1993) *High-speed rotational ablation for unfavorable lesions in peripheral arteries*, Cathet Cardiovasc Diagn, NY, vol. 30, n° 2, p. 115–119.

Williams, P.-R., Williams, P.-M., Brown, S.-W.-J. (Apr 1998) *A study of liquid jets formed by bubble collapse under shock waves in elastic and Newtonian liquids*, J. Non-Newtonian Fluid Mech, Cambridge, vol. 76, n° 1, p. 307–325.

Xanthos, T., Ekmektzoglou, K.-A., Papadimitriou, L. (Juin 2007) *Reviewing myocardial silent ischemia: Specific patient subgroups*, Int J Cardiol., Amsterdam, vol. 11, [Epub ahead of print].

Yasui, K. (Oct 2002) *Influence of ultrasonic frequency on multibubble sonoluminescence*, J Acoust Soc Am, New York, vol. 112, n° 4, p. 1405–1413.

Yen, L., Svendsen, J. (Février 2005) *Progrès en thérapie génique*, Revue Française des Laboratoires, Paris, vol. 103, n° 370, p. 16–17.

Yun, K., yang, L. (Mars 2002) *Therapeutic ultrasound: Its application in drug delivery*, Medicinal Research Reviews, NY, vol. 22, n° 2, p. 204-223.

Zacca, N.-M., Raizner, A.-E., Noon, G.-P. (Janvier 1989) *Treatment of symptomatic peripheral atherosclerotic disease with a rotational atherectomy device*, J Am Coll Cardiol., NY, vol. 63, n° 1, p. 77–80.

Zhang, X., Inada, T., Tezuka, A. (Mar 2003) *Ultrasonic-induced nucleation of ice in water containing air bubbles*, Ultrasonics Sonochemistry, Amsterdam, vol. 10, n° 2, p. 71–76.

Zhou, Y., Cocks, F.-H., Preminger, G.-M., Zhong, P. (Novembre 2004) *Innovations in shock wave lithotripsy technology updates in experimental studies*, J. Urol., Baltimore, vol. 172, n° 5.1, p. 1892–1898.

TV-1908