

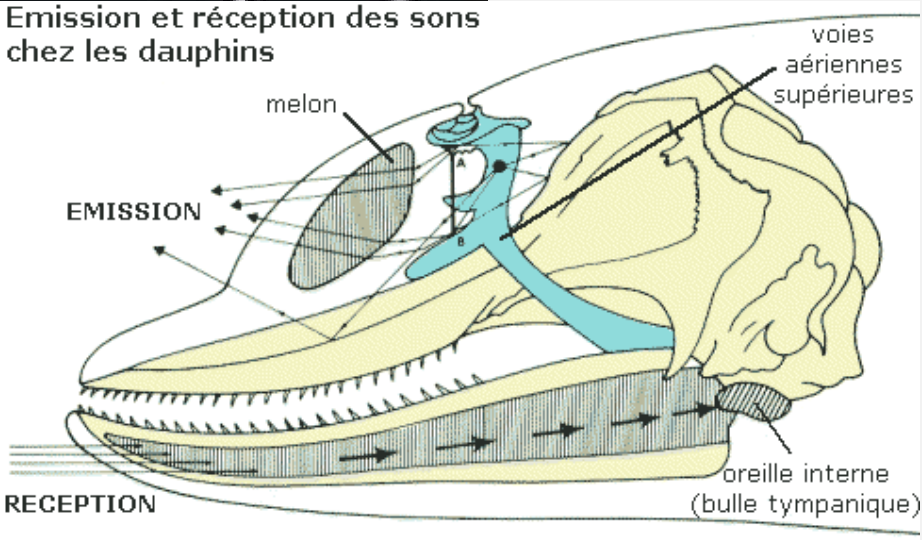
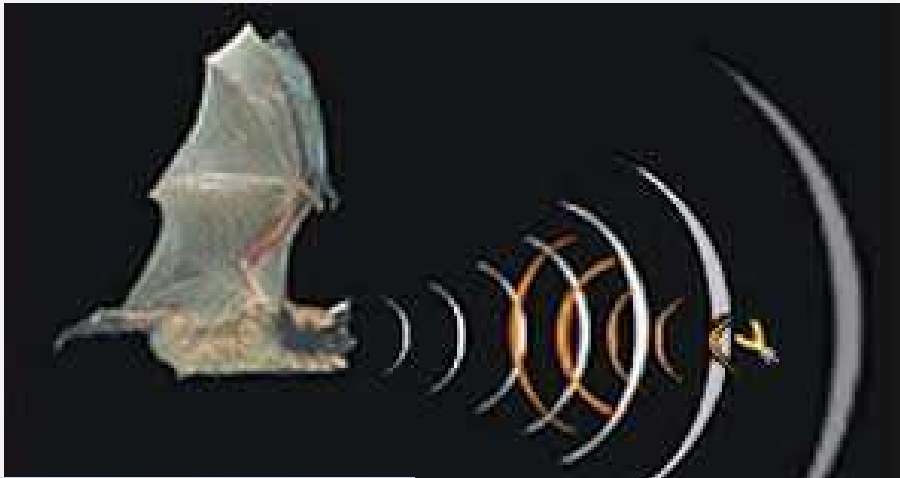
# EFFETS BIOLOGIQUES DES ULTRASONS

F. Patat

Biophysique Tours

DIU Echographie et Techniques ultrasonores

# Echolocation déjà utilisée par certaines espèces



# Pourquoi un cours sur les effets biologiques ?

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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

# Echographies foétales à visée médicale et non médicale : définitions et compatibilité

Date de validation par le collège : 26 avril 2012

## Partie de liste des annexes du rapport HAS 2012

- Article R. 5211-17 du Code de la santé publique ....
- Synthèse de l'audition du CFEF .....
- Synthèse de l'audition du SFR.....
- Synthèse de l'audition du CNGOF.....
- Synthèse de l'audition du CNOM.....
- Synthèse de l'audition du CNOSF .....
- Synthèse de l'audition du CIANE.....
- Synthèse de l'audition d'UFC - Que Choisir .....
- Synthèse de l'audition de l'UNAF .....
- Synthèse de l'audition du SNITEM .....

.....

### 2.2.2 Effets biologiques des ultrasons

Comme il est impossible de suivre directement la température des tissus exposés aux ultrasons, en particulier des tissus fœtaux, les dispositifs affichent des indicateurs de risque nommés index thermique (IT) et index mécanique (IM).

L'index thermique (IT), le plus important en échographie foetale, est une « estimation de l'élévation maximale de température qui pourrait survenir dans un tissu chauffé par des ultrasons au cours de l'examen », Il est calculé en temps réel et affiché sur l'écran dès lors qu'il dépasse 1.

## Rapport HAS 2012

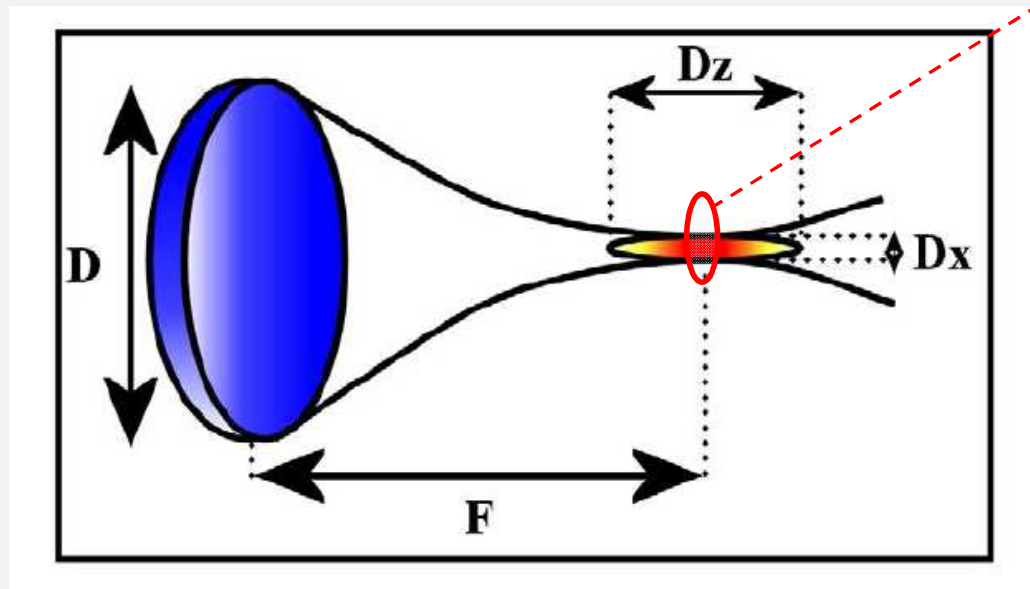
### 2.2.2 Effets biologiques des ultrasons

Les échographes contemporains s'alignent sur les recommandations issues de la *Food and Drug Administration (FDA)*, imposant un bridage en puissance. Ces limitations concernent la totalité des usages non ophtalmiques (incluant l'usage obstétrical) et ne permettent pas aux dispositifs de délivrer une puissance telle que le *spatial-peak pulse-average intensity (ISPTA)* dépasse  $720 \text{ mW.cm}^{-2}$  et que l'IM ne dépasse 1,9. « Les fabricants sont autorisés à délivrer des dispositifs délivrant un IT supérieur à 6,0 pour des usages non ophtalmologiques, mais doivent justifier pourquoi cela est nécessaire »

## $I_{\text{spta}}$ Intensity Spatial Peak Time Average :

On considère l'intensité

- au point de l'espace où elle est maximale compte tenu de focalisation et atténuation
- En moyenne dans le temps



L'intensité  $I$  est la quantité d'énergie qui traverse une surface par unité de surface et par unité de temps

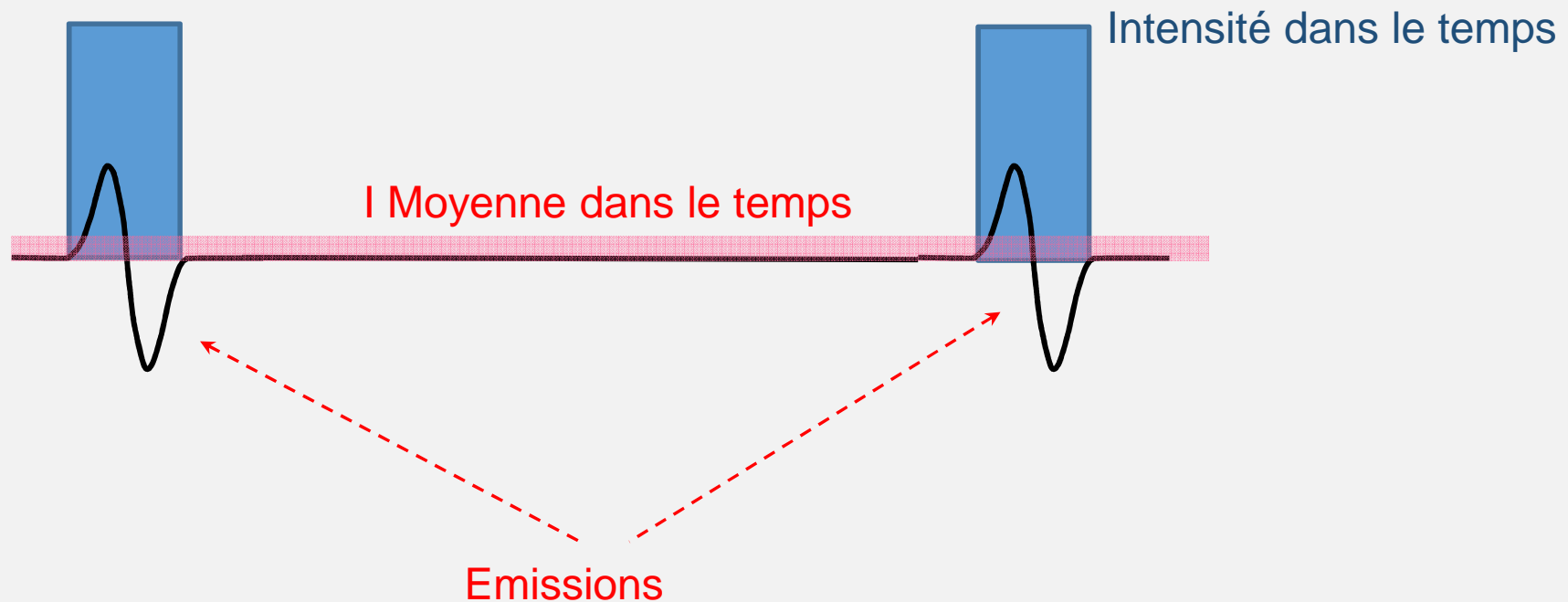
Dis autrement, c'est le flux de puissance !



## $I_{\text{spta}}$ Intensity Spatial Peak Time Average :

On considère l'intensité

- au point de l'espace où elle est maximale compte tenu de focalisation et atténuation
- En moyenne dans le temps



## On distingue deux classes d'effets

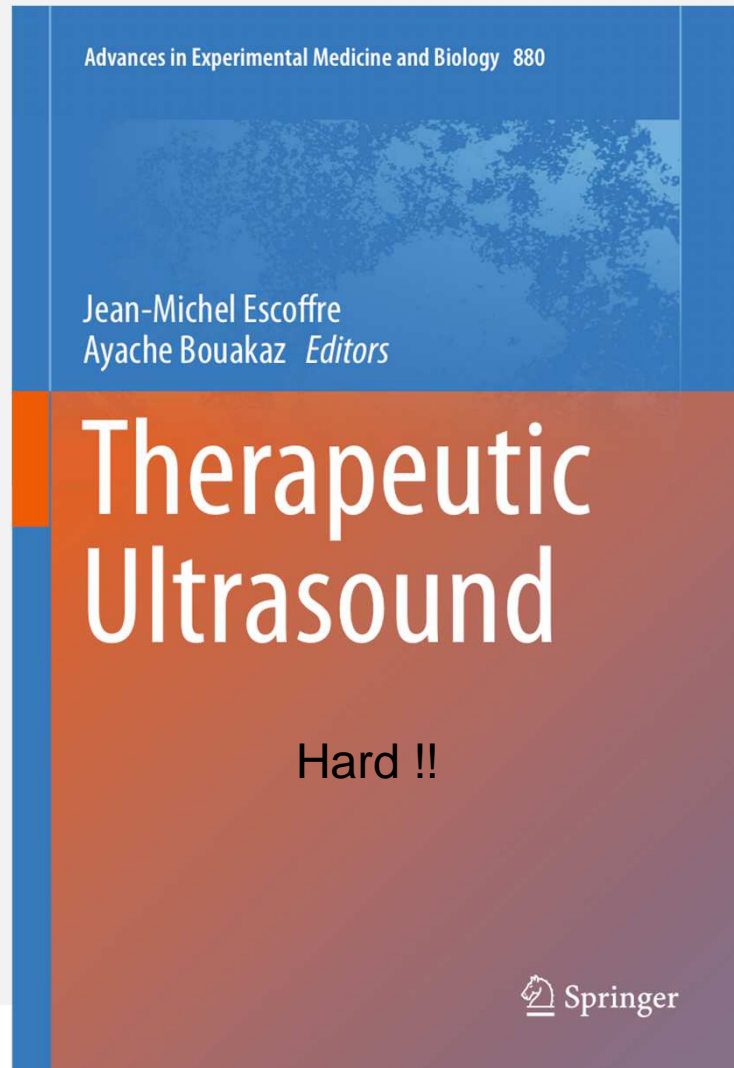
- **Les effets thermiques**

Les ultrasons sont absorbés et l'énergie se transforme en chaleur déposée au point d'absorption

- **Les effets mécaniques**

Les molécules, les cellules sont agitées par l'onde, soumises à des pressions et mouvements relatifs. Ces effets sont plus violents en cas de cavitation ou de bulles d'agent de contraste mises en oscillation.

# Les effets biologiques des ultrasons peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques



soft en kinésithérapie  
je ne connais pas bien ...

## Seuil de destruction thermique des tissus mous

### Modèle de Sapareto et Dewey

Ils proposent le calcul du temps équivalent à 43°C. Tout effet biologique obtenu sur des tissus soumis à une température  $T$  pendant un temps  $\Delta t$  peut être rapporté au temps équivalent  $t_{43}$  qu'il faudrait appliquer pour obtenir les mêmes effets sur les tissus si une température de 43°C était utilisée,

$t_{43}$  typique = 4h = 240 min = 14 400 s

Sapareto, S. A. and Dewey, W. C. (1984). Thermal dose determination in cancer therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics

## Seuil de destruction thermique des tissus mous

- Mais on peut chauffer bien au-delà de 43°C
- Règle de calcul de t<sub>43</sub> :

$$t_{43^{\circ}\text{C}} = \sum_{t=0}^{t_{\text{final}}} R^{(43-T)} \Delta T \quad \text{avec} \quad \begin{array}{ll} \forall T < 37^{\circ}\text{C} & R = 0 \\ \forall T < 43^{\circ}\text{C} & R = 0.25 \\ \forall T > 43^{\circ}\text{C} & R = 0.5 \end{array}$$

- Les doses t<sub>43</sub> sont cumulatives,
- La loi est exponentielle : les température en dessous de 43°C comptent peu mais au-delà l'effet augmente très vite.

Ex 1 : 10 s à 53°C

$$t_{43} = 0,5^{43-53} \times 10 = 2^{10} \times 10 = 10\,240 \text{ s} \quad \text{un peu en dessous du seuil}$$

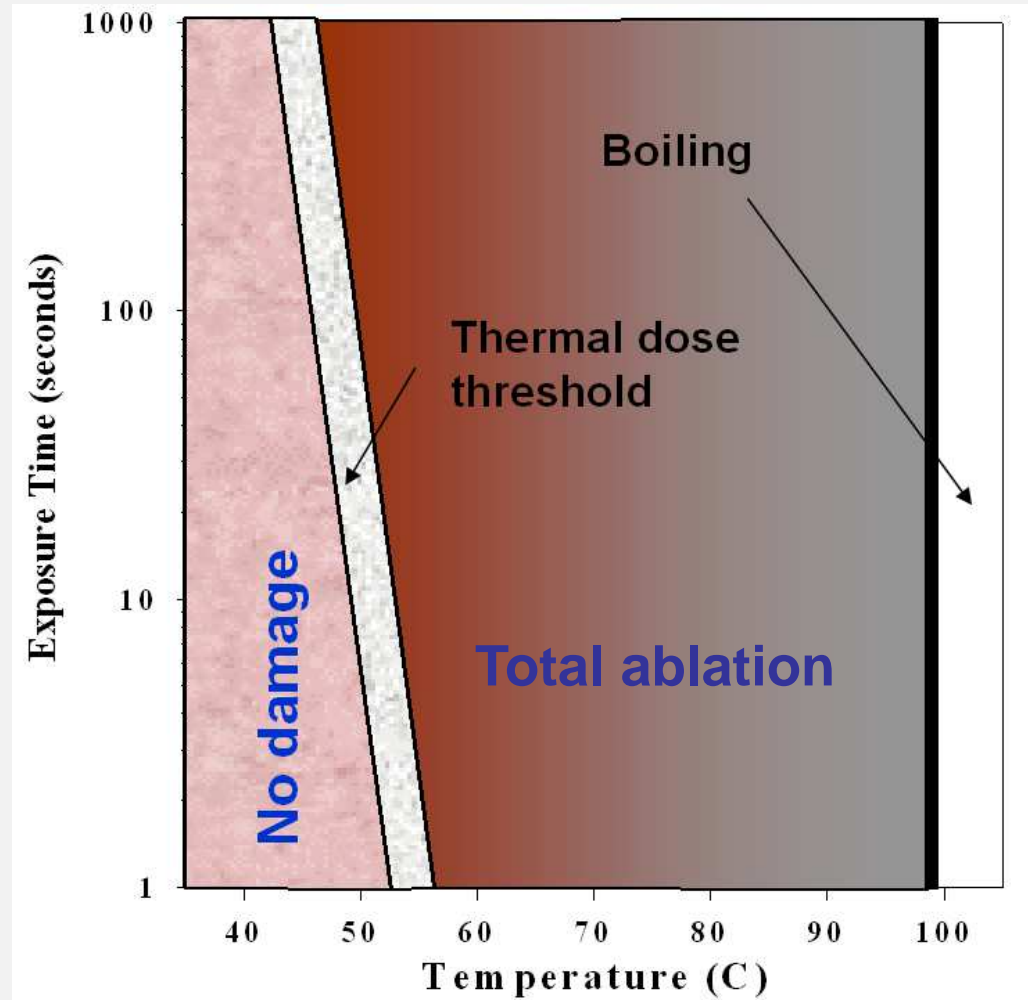
Ex 1 : 2 s à 63°C

$$t_{43} = 0,5^{43-63} \times 2 = 2^{20} \times 2 = 2\,100\,000 \text{ s} \quad \text{thermolyse complète du tissu}$$

# Effets thermiques

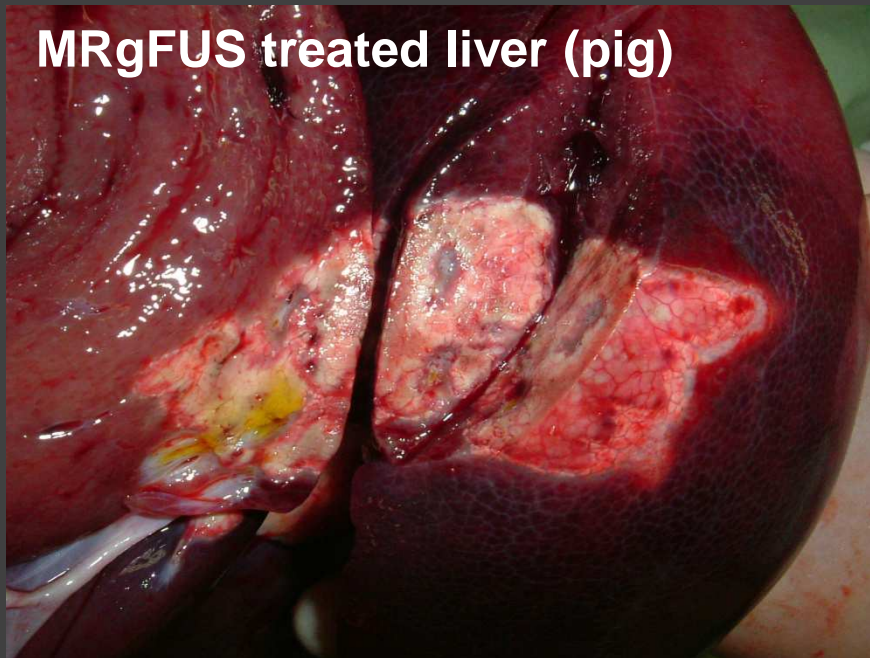
Quand le tissu est chauffé au-dessus d'un seuil, apparition de lésions définitives

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

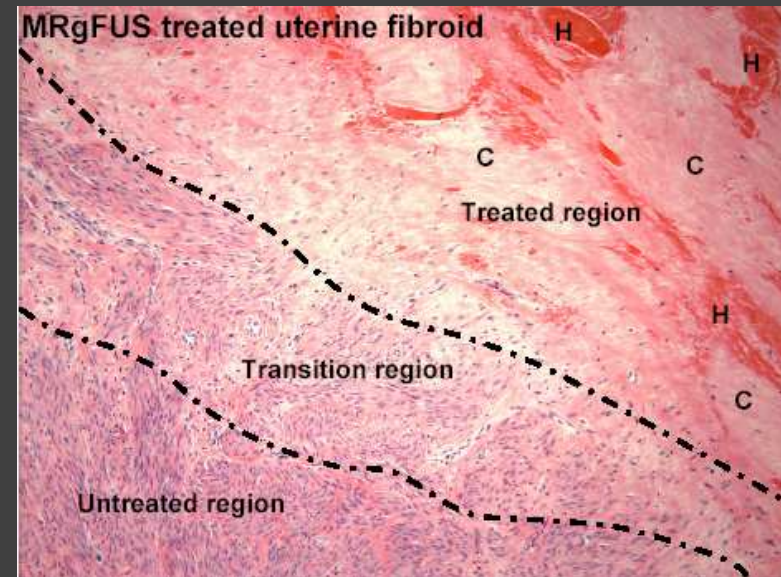


# Physiologie du traitement thermique

Région coagulée en image macro

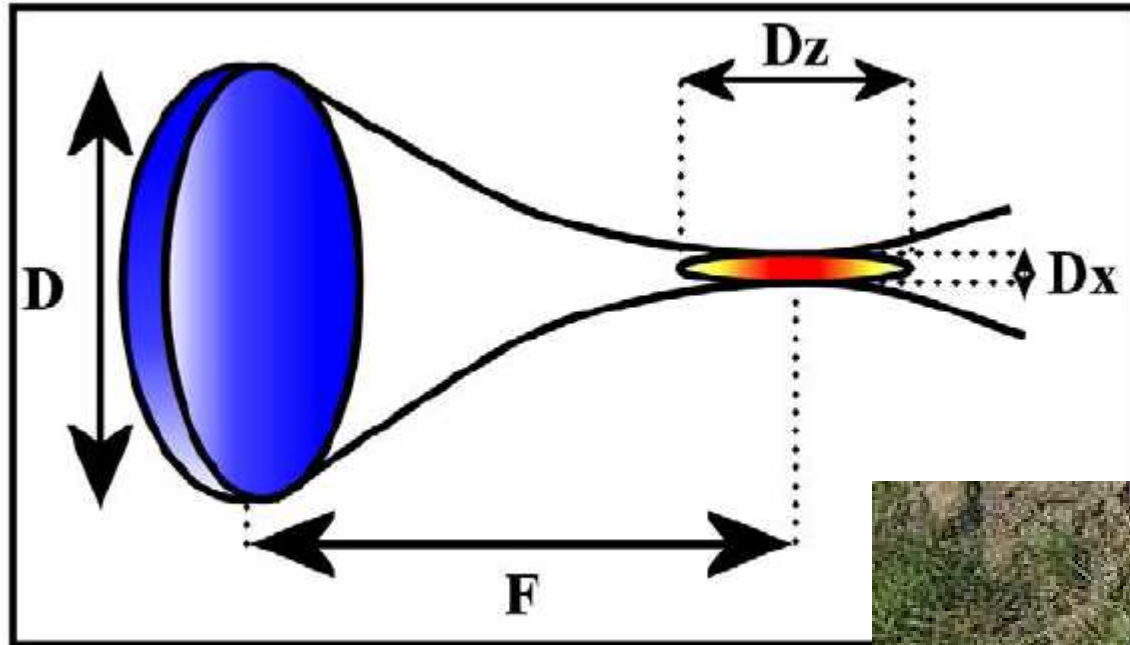


Histologie démontre une bordure franche entre régions traitée et non traitée



Courtesy C. Lafon Labtau Lyon

# Focaliser c'est concentrer l'énergie





# AGIR LOCALEMENT : THERAPIE

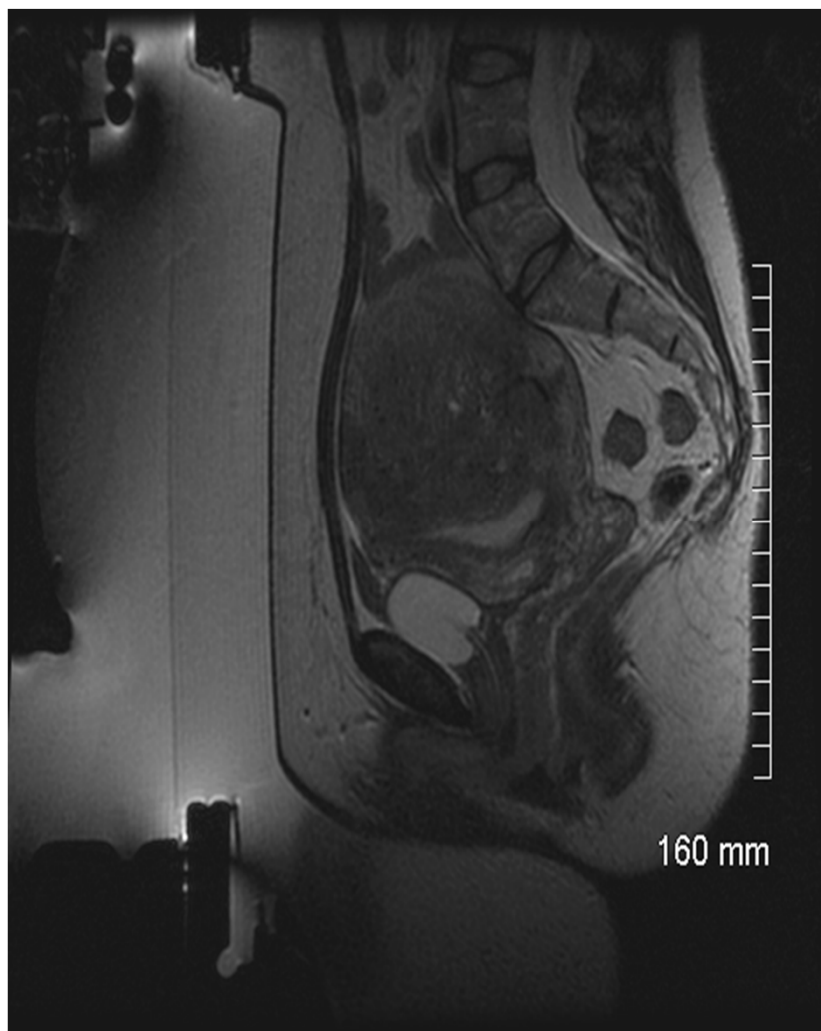
## Traitement de fibrome utérin par HIFU sous contrôle IRM

The interface displays the following information across the four screenshots:

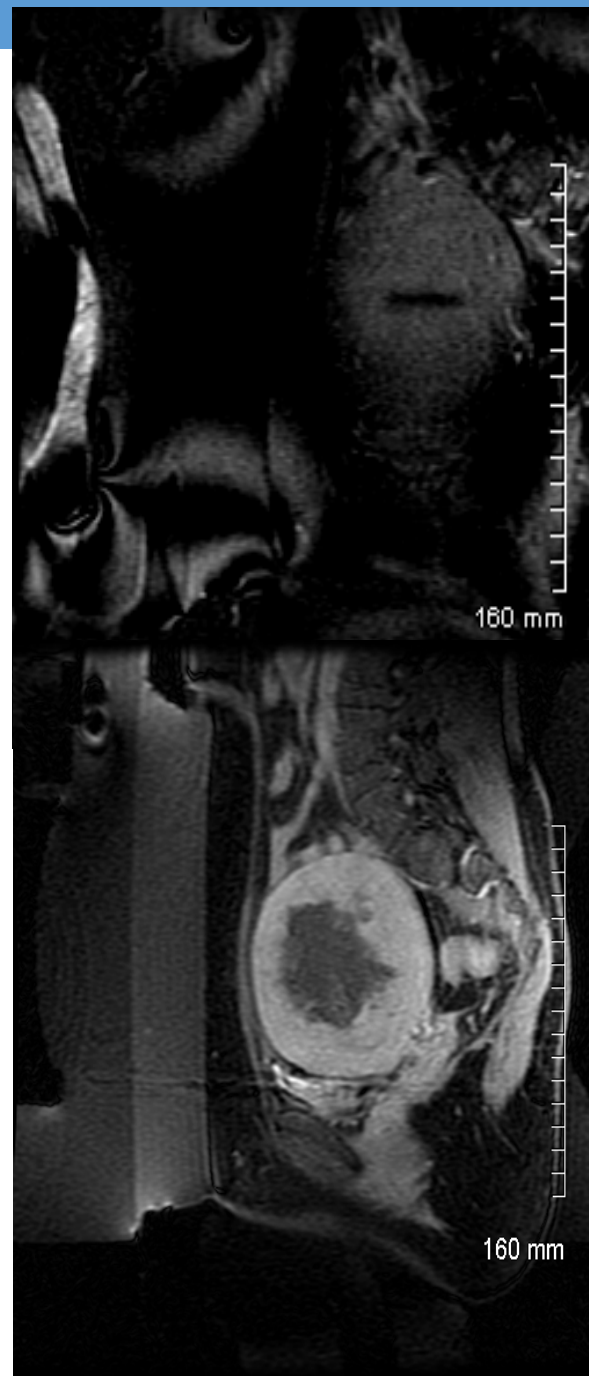
- System in Replay mode:** A top status bar with a 'Replay' button.
- Tools:** A toolbar with various icons for navigation and manipulation.
- Image Overlay:** A large central window showing MRI slices with treatment spots (green and blue) overlaid on the fibroid. The spots are arranged in a grid pattern.
- Parameters:**
  - ROT-1 parameters:** Acoustic Energy (773 J), Sonication Duration (20 Sec), Acoustic Power (116 W), Frequency (1.15 MHz), Actual cooling (80 Sec), Treat Protocol (U.F. Nominal).
  - Selected spot parameters:** Spot Length (Nominal), Spot Type (Larger(2)).
  - Spot Length:** 29.0 Dia, Coordinates (L35.9).
  - Spot Length:** 33.0 Dia, Diam. 5.6 mm, Roll 0, Coordinates (L44.3 P38.9 H17.4 Pitch -15).
- Temperature Graph:** A graph showing temperature (°C) over time (sec). The temperature rises from approximately 35°C to a peak of 91°C (Tmax) and then returns to 80°C (Tmax). The graph shows two curves: a red one for the target and a green one for the surrounding tissue.
- System Status:**
  - Sonication No. 1, 28, 60
  - Treated Sonications: 60, Remaining Sonications: 0
  - Prescribed Vol. 36.1, Treated Vol. 44.4 cc
  - Aberation Correction: Off
  - MR Protocol: UF-TMAP3-W-SI
  - Scan Orientation: Sagittal
  - MR Scanning: 12:50

F Patat, A Bleuzen

## Adénomyose

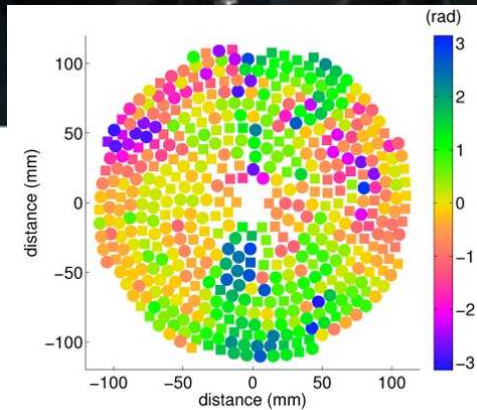
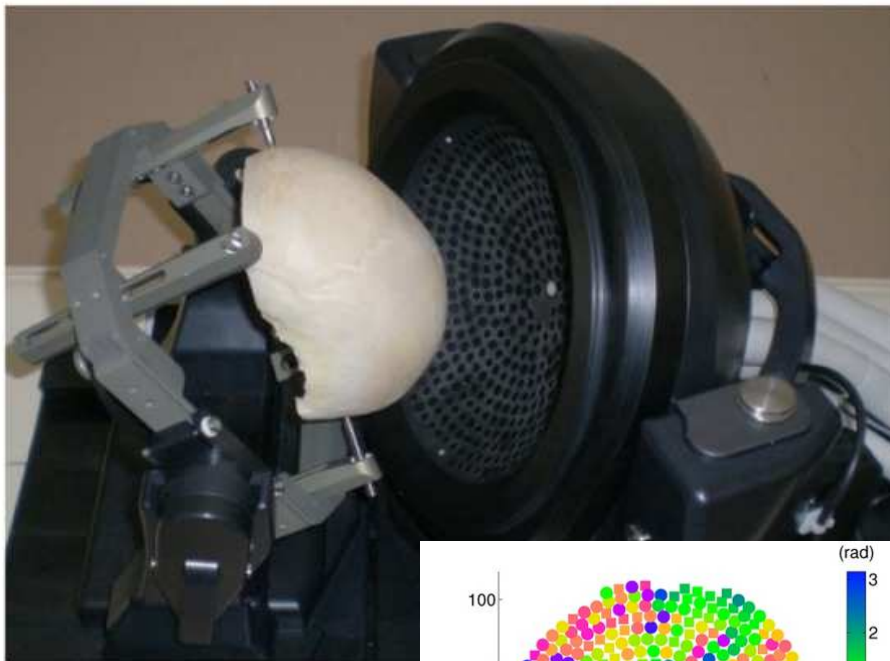


Résultats: dévascularisation de 80%



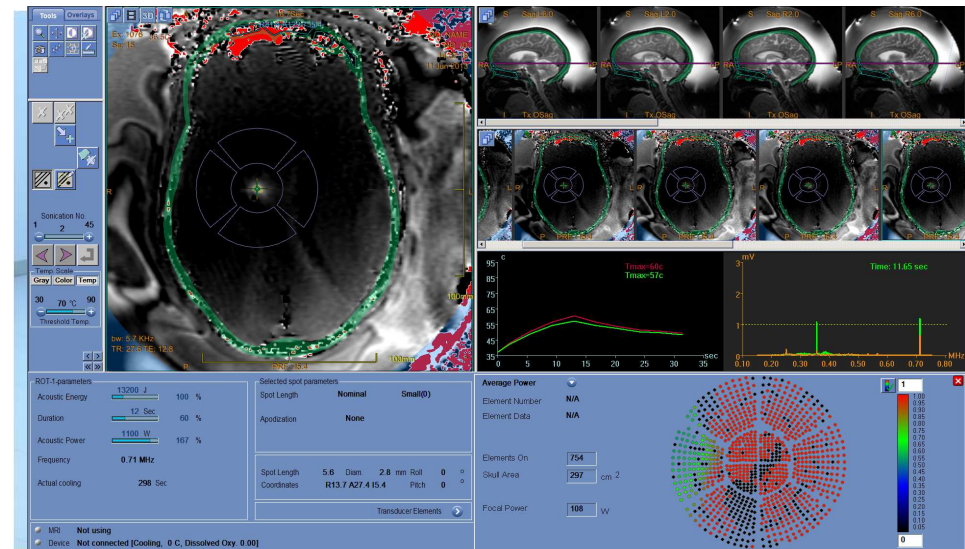
# Brain therapy devices (1)

## Coupole à 512 elements Usons haute intensité

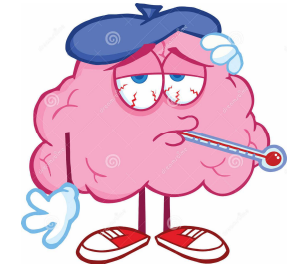


# Brain therapy devices (2)

## *Exablate 4000 - 1024 element HIFU array*



# Thalamotomie par destruction thermique localisée



**Relais neurologique majeur :** Rôle majeur dans plusieurs troubles moteurs

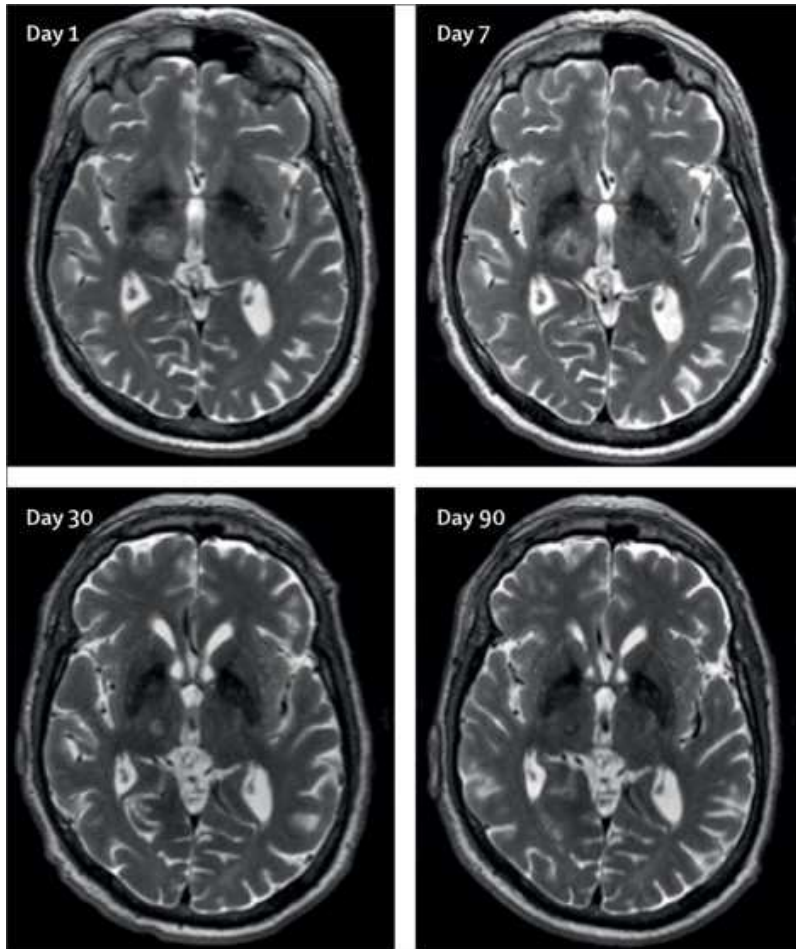
- ✓ Tremblement essentiel
- ✓ Tremblement du Parkinson
- ✓ Dyskinesie
- ✓ ...
- ✓ Douleurs neuropathiques

# Protocole Tt tremblement essentiel



FDA labeling: The Exablate Neuro is intended for use in the unilateral Thalamotomy treatment of idiopathic Essential Tremor patients with medication-refractory tremor. Patients must be at least age 22.

## Protocole Tt tremblement essentiel Par destruction thermique localisée



### 15 patients (*Elias et al., NEJM, 2013*)

- ✓ Temperature: 55-63°C
- Diminution du tremor de 67% (1y)
- Reduction du handicap de 83% (1y)
- Paralysie faciale modérée / engourdissement doigts
  - Transitoire : 9 patients
  - Persistant: 4 patients (1y)

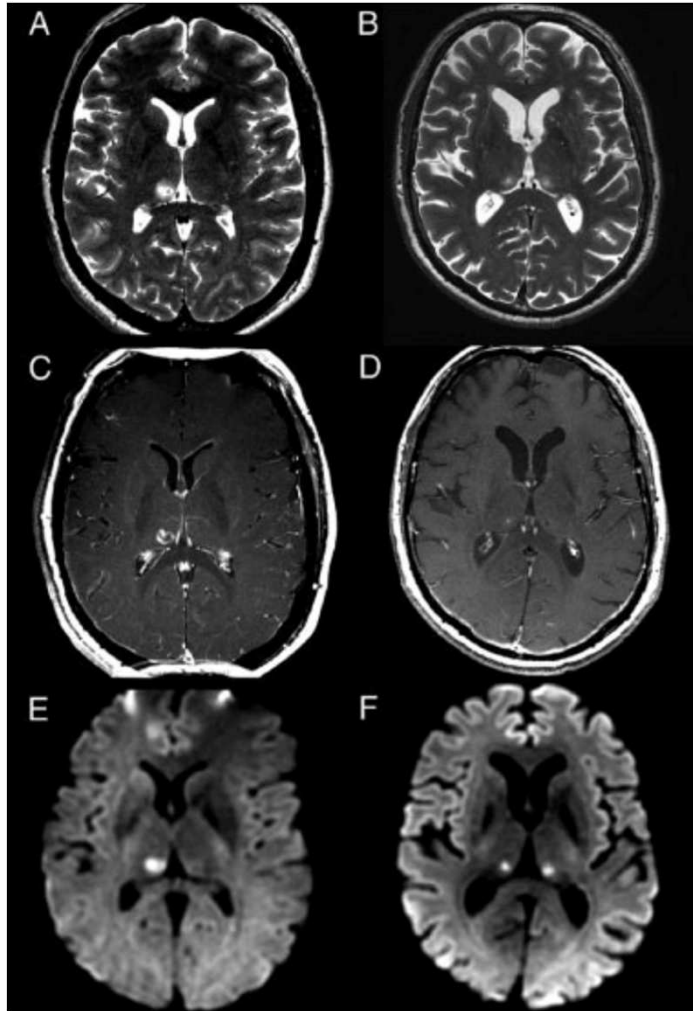
### 9 patients (*Lipsman et al., Lancet Neurol, 2013*)

- ✓ Temperature: 56-63°C
- ✓ Tremblement essentiel de la main
- Baisse du tremblement persistant à 3 m
  - Paresthesie extrémité du pouce (3m): 1 patient
- Thrombose veineuse profonde: 1 patient (US  $\Delta T$ )

### 11 patients (*Chang et al., JNNP, 2014*)

- Diminution du tremor (1y)
- Echec pour 3 patients: < 42°C

# Douleur neuropathique : 11 patients inclus



## Peak temperature at focus (PT)

- ✓ Patients 1 & 2: 51°C & 53°C
- ✓ Patients 3 → 9: 51°C → 60°C
- ✓ Patients 10 & 11: 64°C

## Somatosensory improvements (SSI)

- ✓ All patients: during US treatment
- ✓ 6 patients: immediate/persisting SSI
- ➔ No correlation between SSI & PT
- ➔ No correlation between SSI & targeting errors

## Side effects – Patient 11

- ✓ Right-sided motor hemineglect
- ✓ Dysmetria of the arm & leg + Dysarthria
- ➔ 80% reduction in the motor symptoms: 24h AT
- ➔ Dysmetric manifestations disappeared



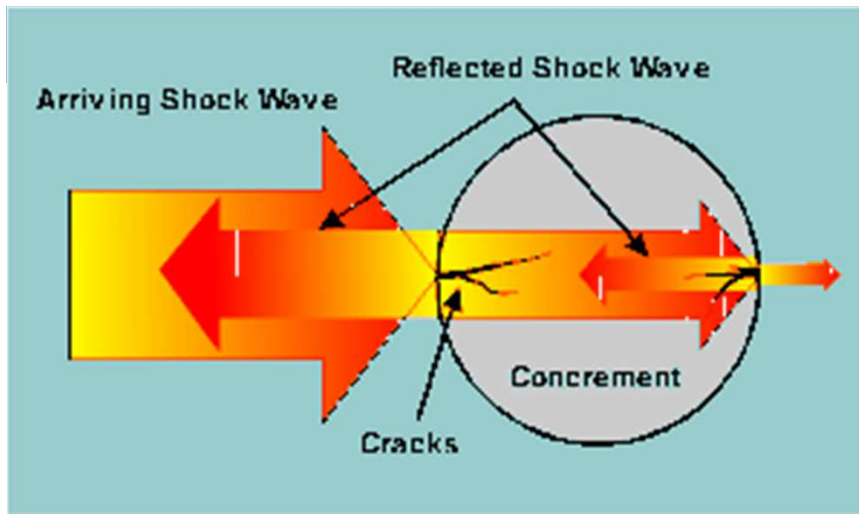
$$\text{Thermal Index} = W_p / W_{\text{deg}}$$

$W_p$ : Puissance acoustique délivrée aux tissus par le mode échographique en cours d'utilisation tenant compte atténuation et focus

$W_{\text{deg}}$ : Puissance estimée qui entraînerait une élévation de température de 1° C,

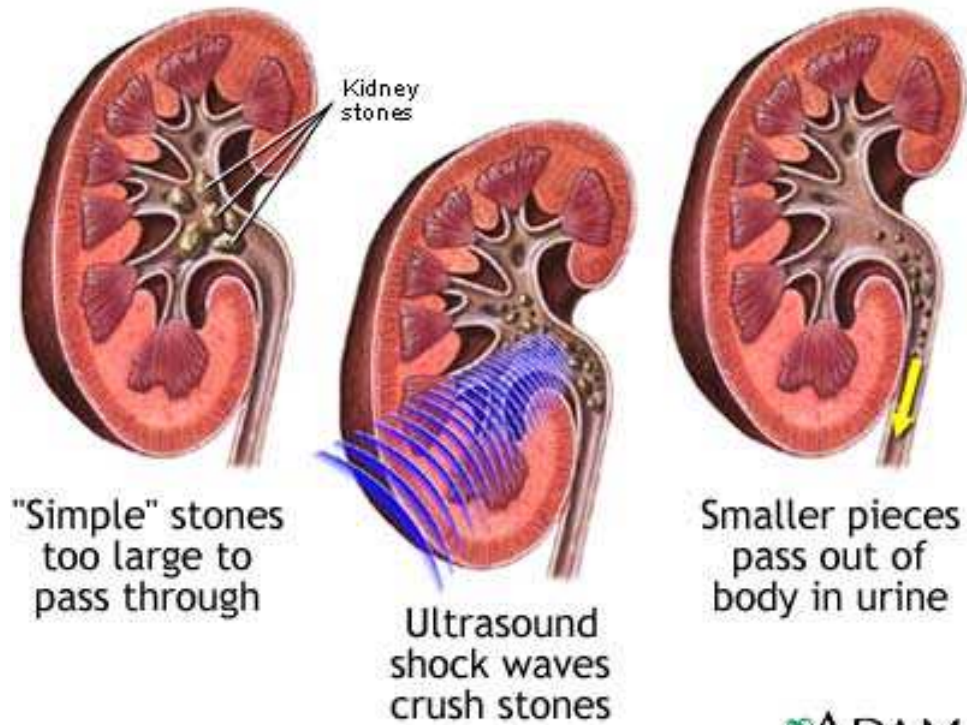
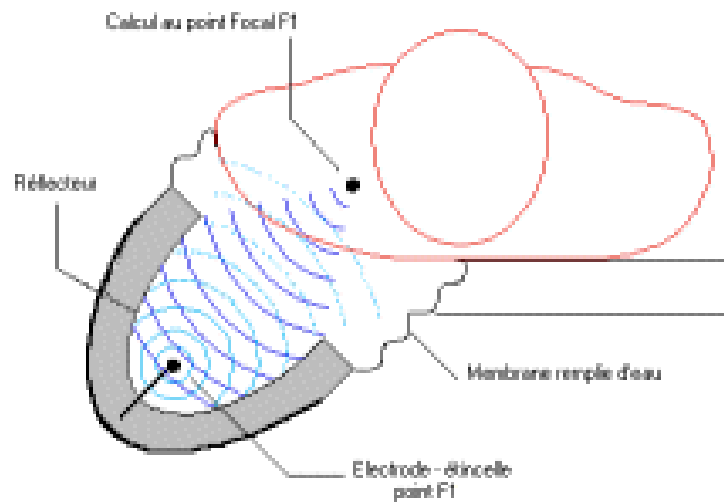
On considère qu'un TI égal à 2, entraînant 37°C à 39°C temporairement reste "safe"

# Les effets mécaniques

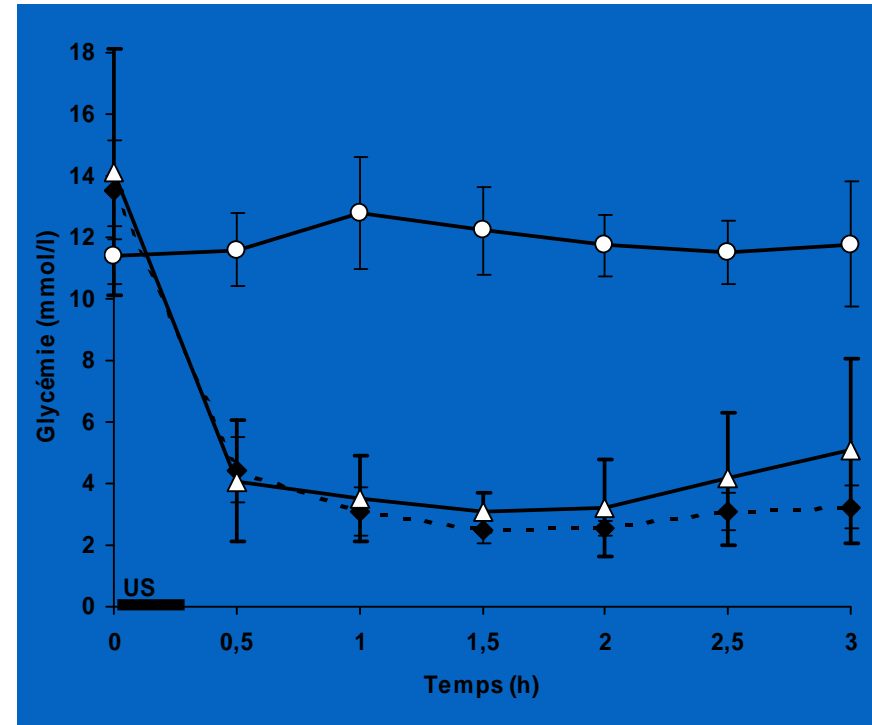


## Les effets mécaniques

### Années 1980 : invention de la lithotritie extracorporelle



# Sonophorèse de l'insuline



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

Ref. Patat F, Boucaud A

Le massage cellulaire !  
Action d'une microbulle sur un fibroblaste, le potentiel transmembranaire est modifié

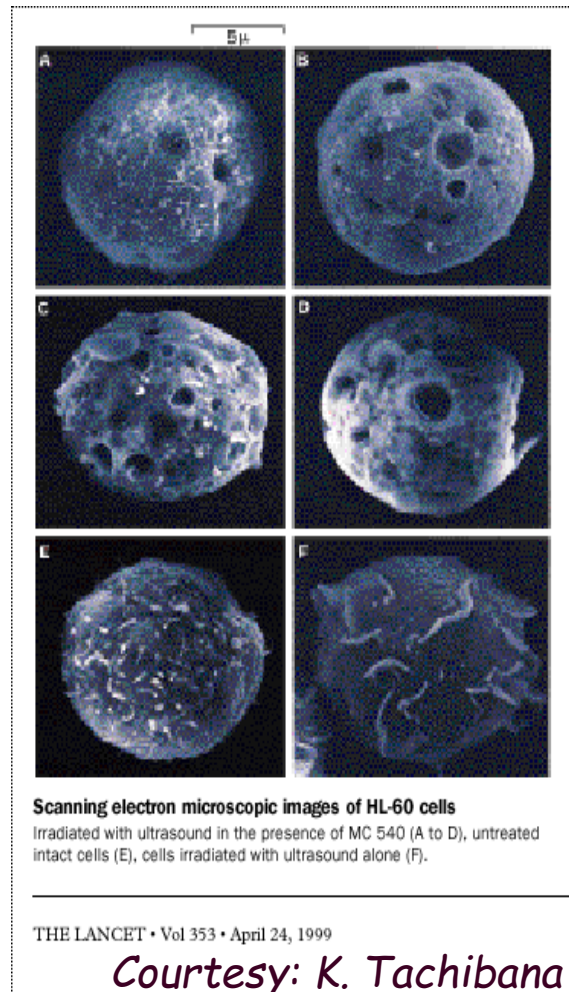


Courtesy : Ayache BOUAKAZ Inserm U 930

# Sonoporation

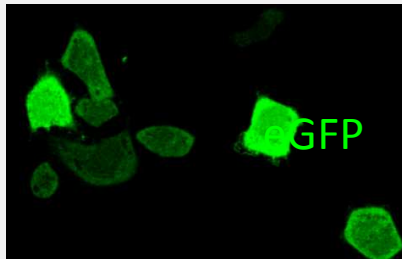
Stimulation par ultrasons des voies de l'endocytose

Introduction de médicaments ou ADN



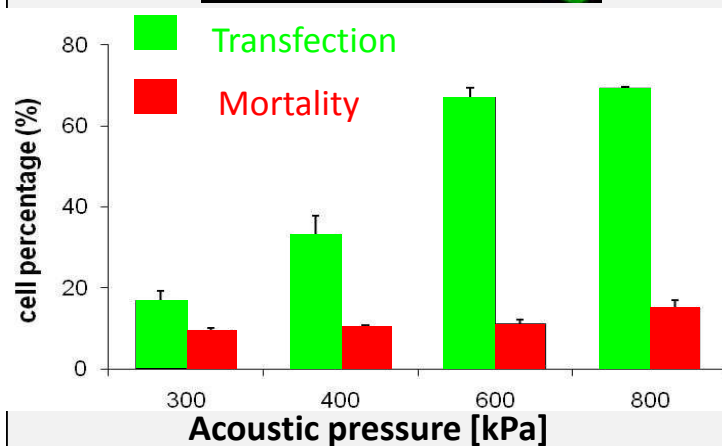
## Recherche U930 Projet 1- Thérapie ciblée

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

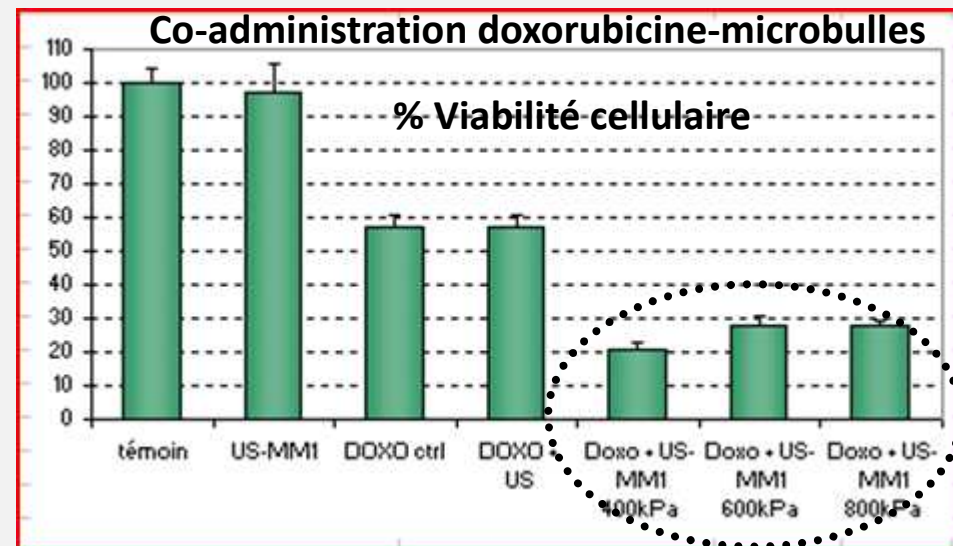


SONO DRUGS

U87MG – US 30sec - 1MHz



**Transfection**

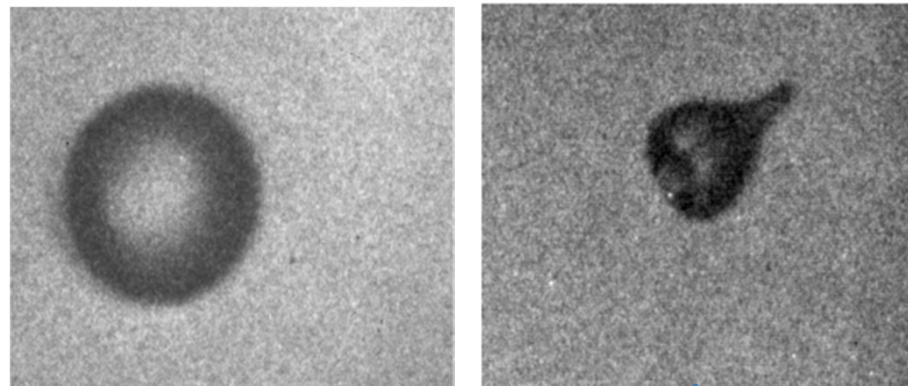


**Meilleure incorporation de la doxorubicine dans les cellules**

## Cavitation : explication succincte

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

US=0.5MHz, MI=0.9, Frame rate≈3Mfps

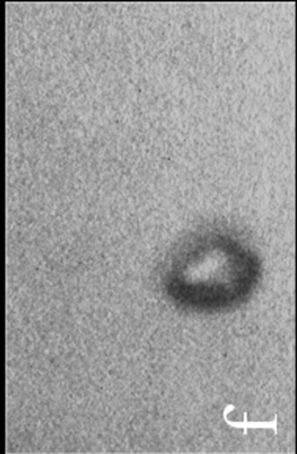
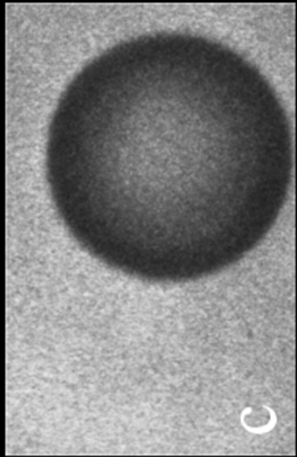
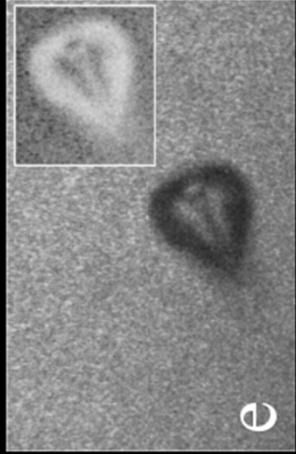
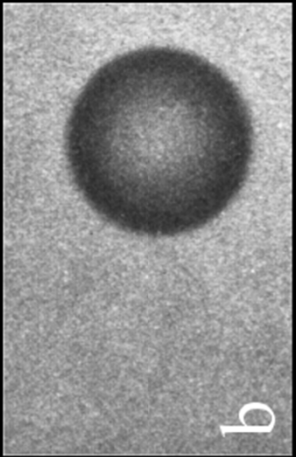
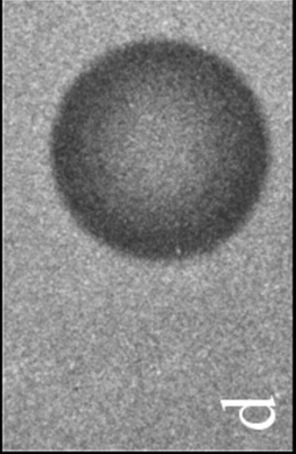
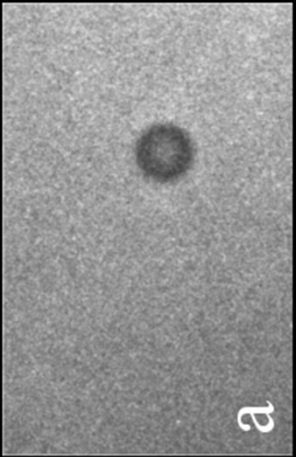


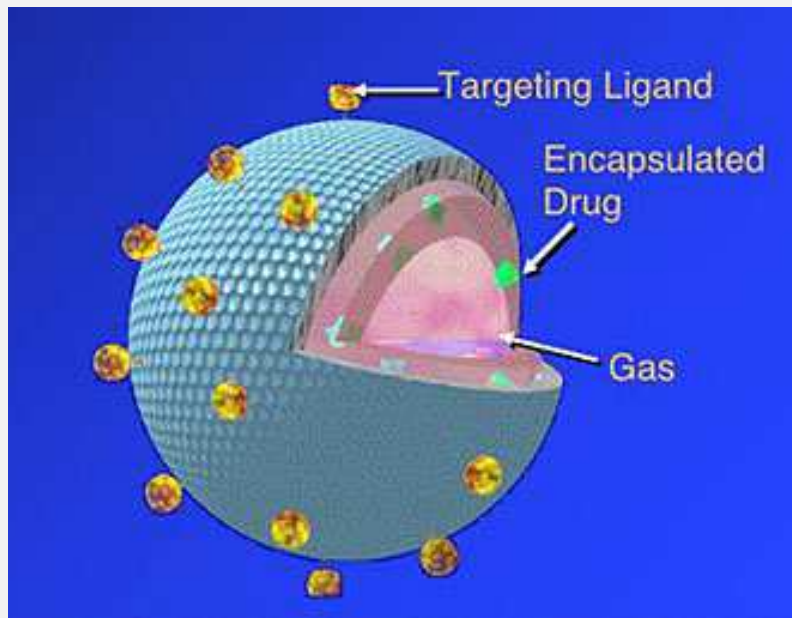
a

b

BR14







## Agents de contraste ultrasonore Plusieurs atouts :

- Gaz donc fortement échogène
- Peut vibrer doucement
- Peut vibrer de façon non-linéaire
- Peut imploser et faire jets (charge creuse)
- Décorations moléculaires pour s'accrocher sur cibles

## INDICE MECANIQUE : M.I.

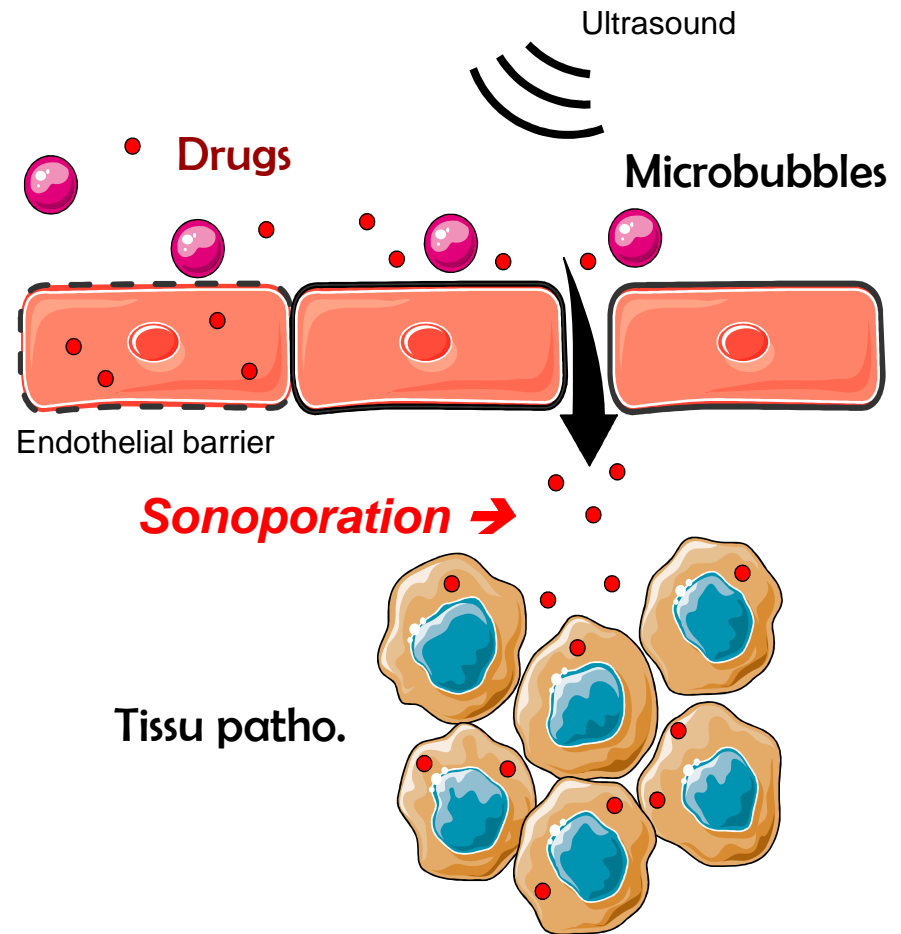
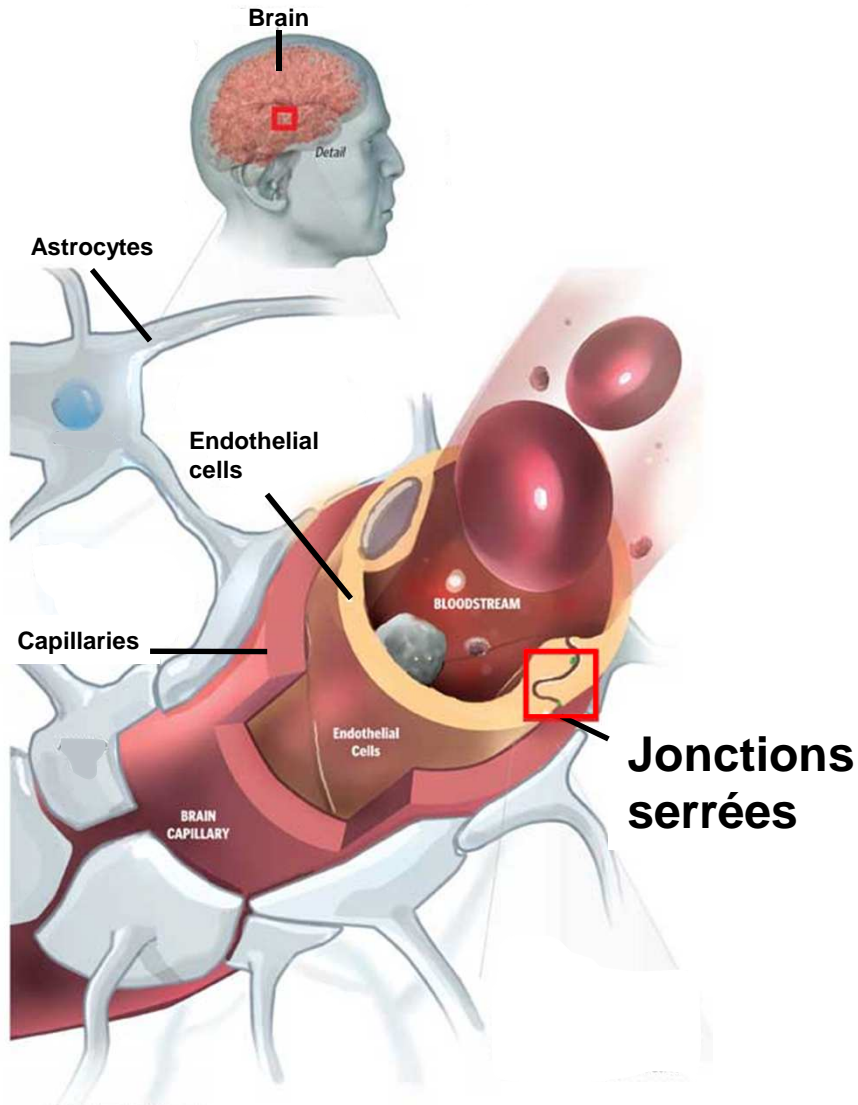
M.I = pression de raréfaction max (en MPa - à l'endroit où l'intégrale de l'intensité d'impulsion est maxima), divisée par racine carrée de la fréquence centrale (en MHz):

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

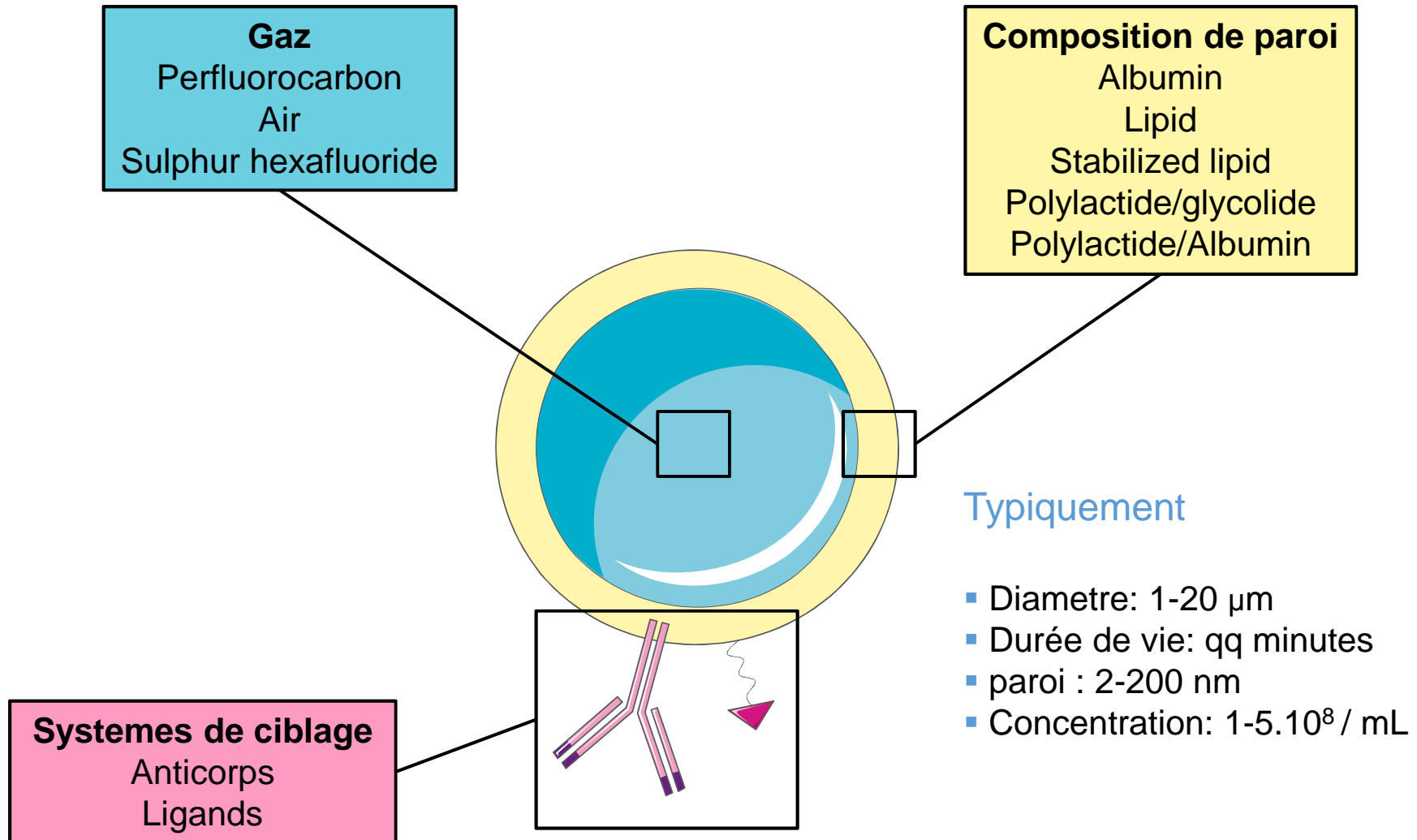
Environnement tissulaire non pris en compte dans la formule, mais M.I prédictif des effets de cavitation causés dans les tissus par les bulles. Seuils de cavitation estimés:  $p^2.f = cst$

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

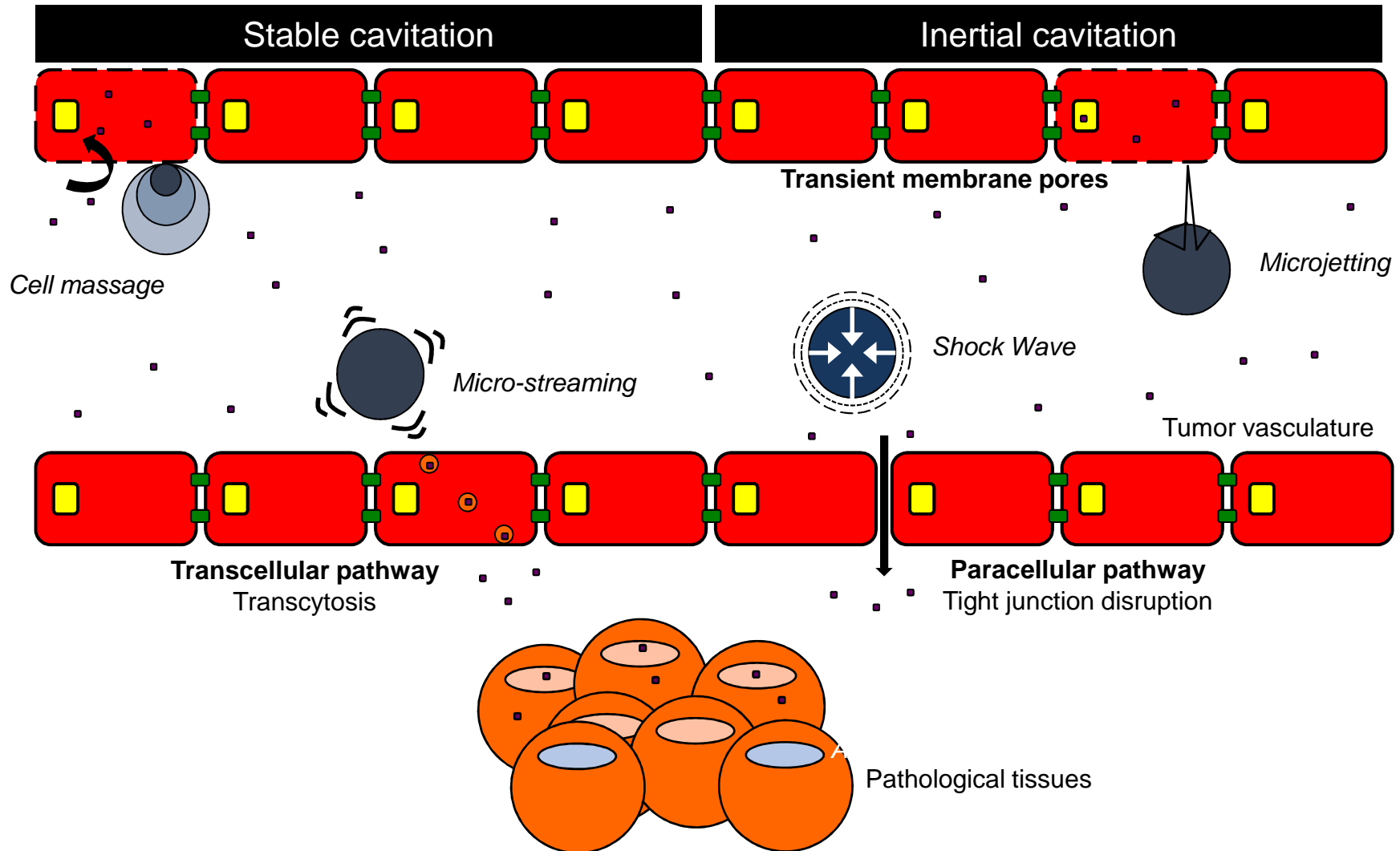
# Ouverture de la barrière hémato-encéphalique



# Microbulles de gaz

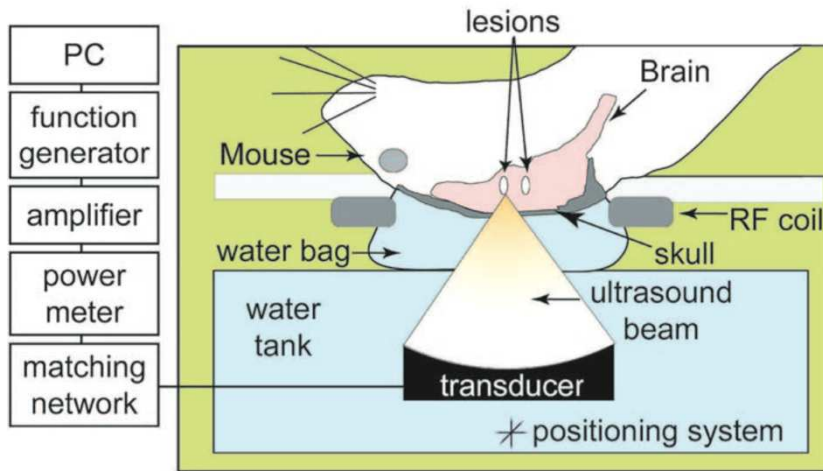


# Mecanismes

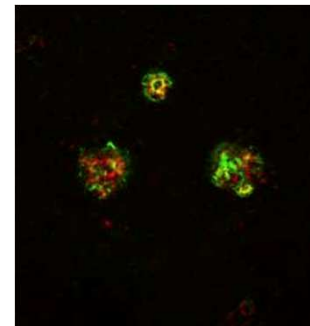


# MR-guided acoustically-mediated drug delivery

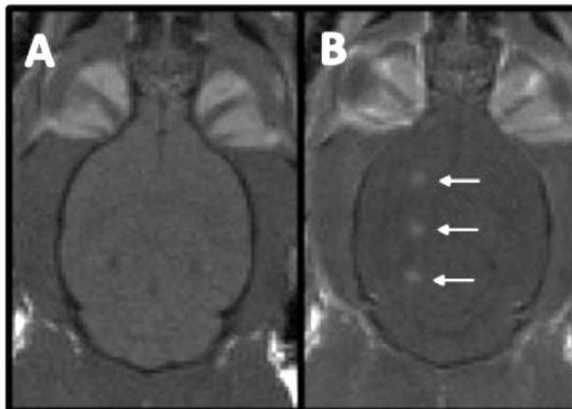
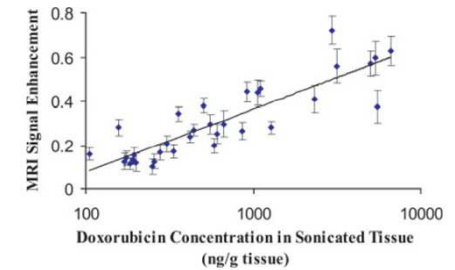
## Applications



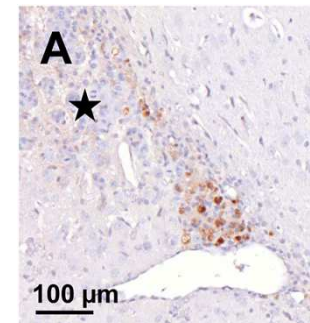
### Antibodies



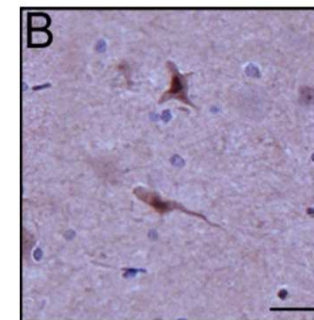
### Chemotherapeutics



### Immune cells

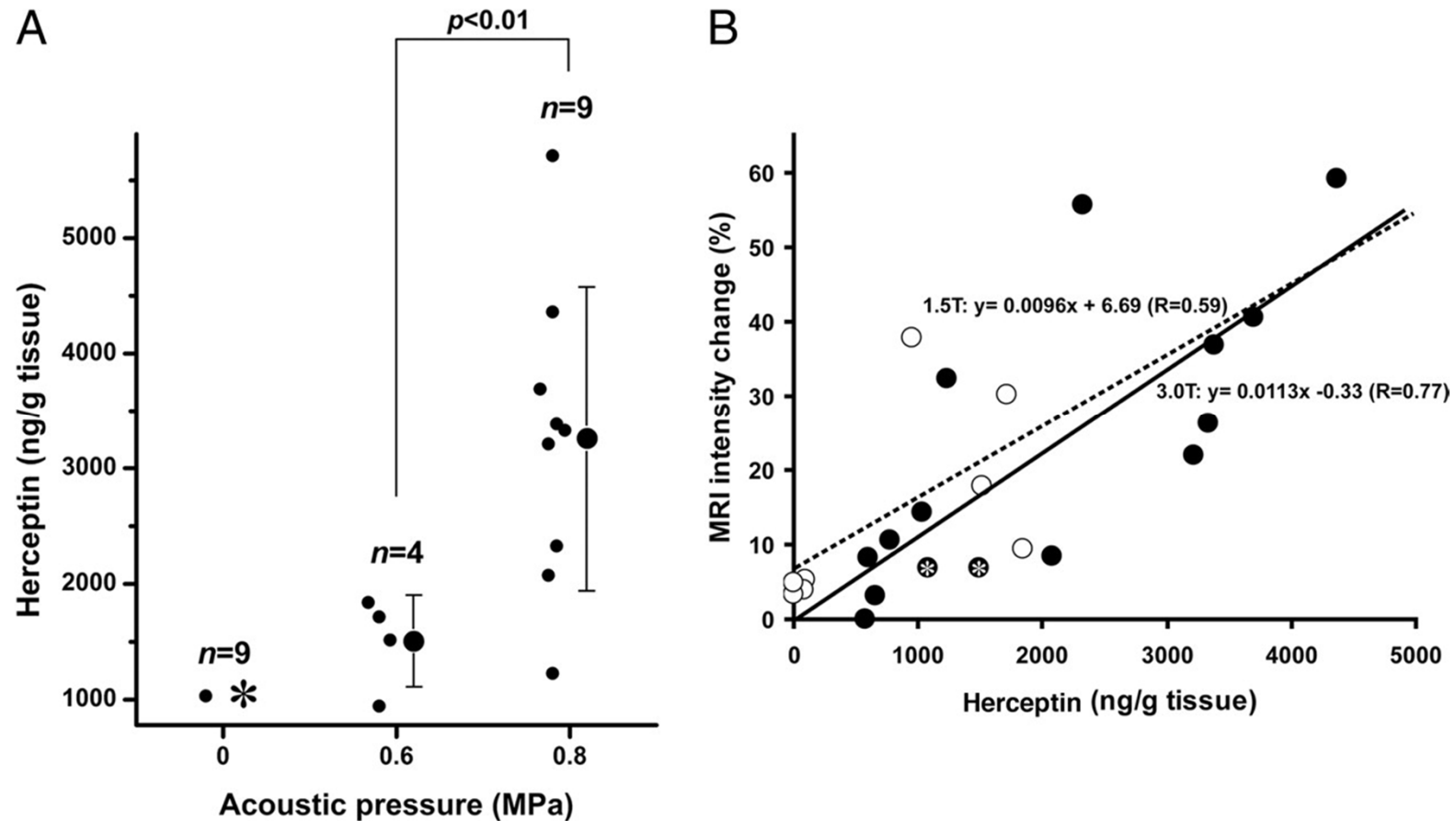


### Stem cells



# Targeted delivery of anti-cancer Abs: Herceptin

## *HER2+ breast cancer brain cancer*



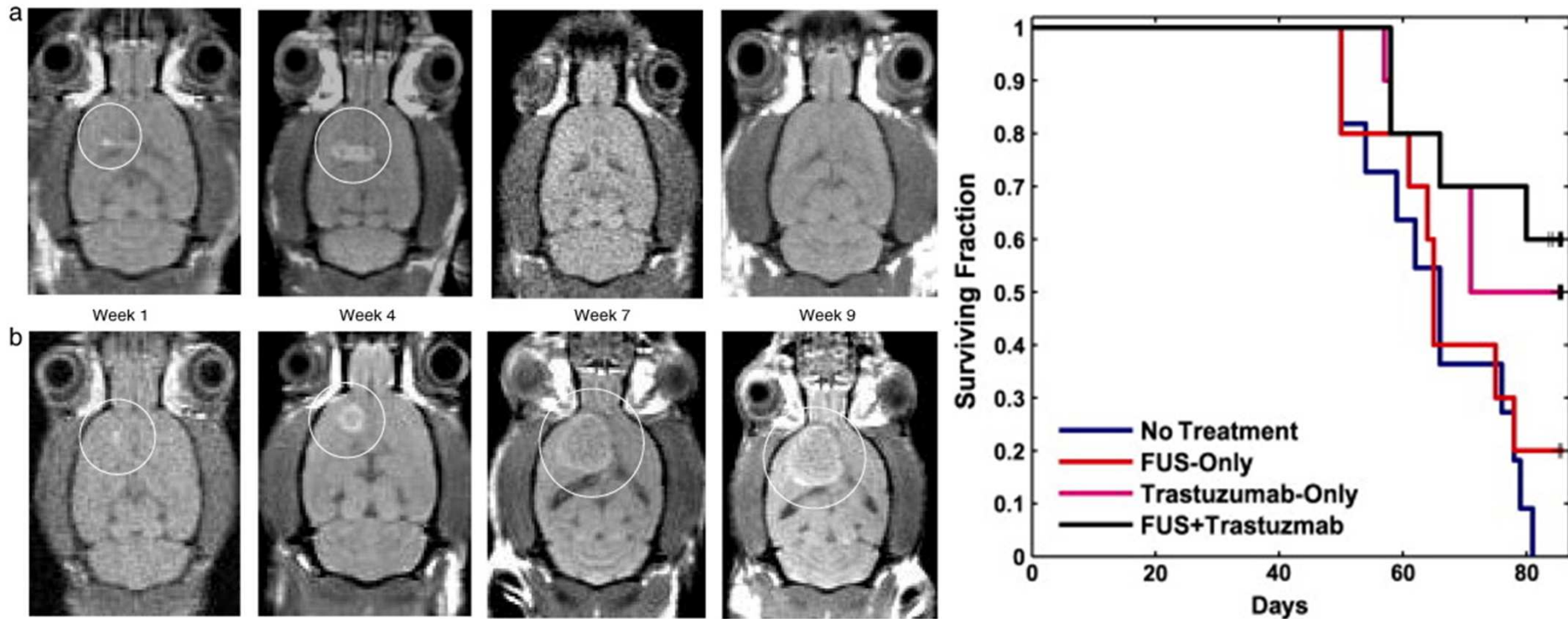
Positive correlation between BBBO and i.c. accumulation of Herceptin

→ Increase in the i.c. concentration of Herceptin



# Targeted delivery of anti-cancer Abs: Herceptin

## *HER2+ breast cancer brain mets*



Positive correlation i.c. accumulation of Herceptin and therapeutic efficacy  
 → Increase in surviving fraction

# Essai clinique : Thérapie ciblée par doxorubicine

## Cible : glioblastome

INSIGHTEC  Sunnybrook  
HEALTH SCIENCES CENTRE



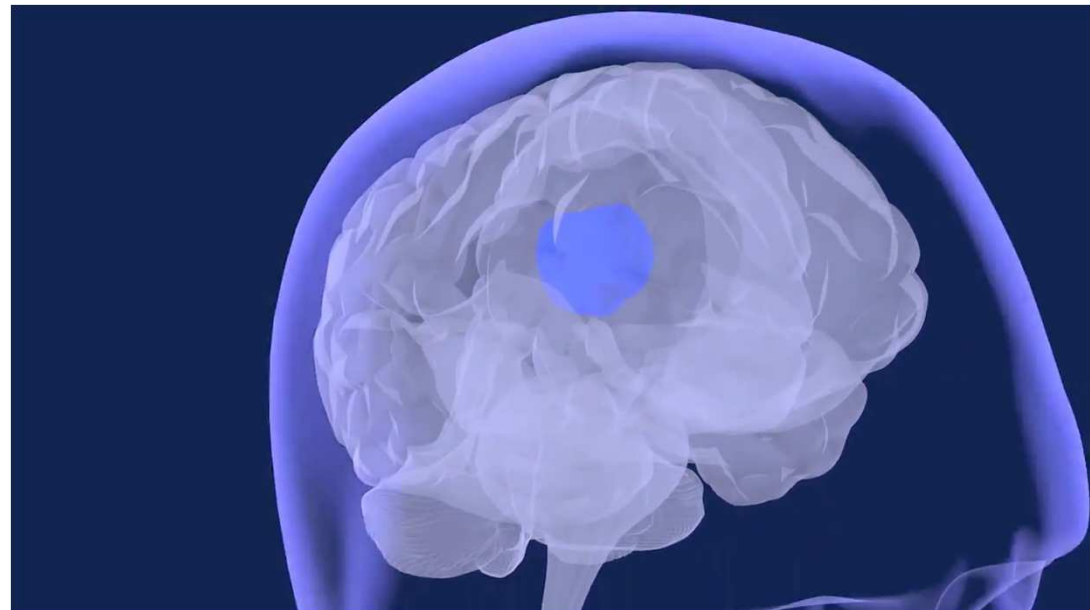
Treatment of glioblastoma multiforme (other brain tumors)  
Definity microbubbles  
Doxorubicin

### MRI guidance:

- ✓ Ouverture BHE
- ✓ Pas d'accoissement de temperature (thermométrie par RMN) et pas de saignement

# Clinical trial: Targeted delivery of carboplatin

## *Glioblastoma multiforme*



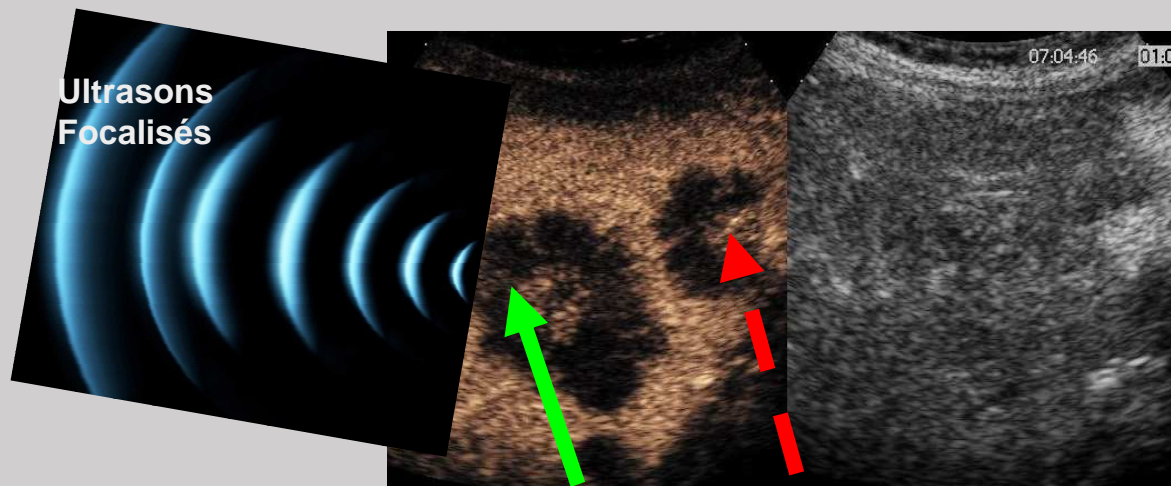
Treatment of glioblastoma multiforme (other brain tumors)  
SonoVue microbubbles  
Carboplatin

### **MRI guidance:**

- ✓ BBB opening
- ✓ No temperature increment (MR-thermometry), no neuroinflammation (PET) and no bleeding

# PROJET PRT-K 2015 "SONCHIMIO"

Premier essai chez l'homme de sonoporation  
en chimiothérapie pour métas hépatiques du K colo-rectal



Chimio Standard :  
FOLFIRI  
Bévacizumab  
**+ Microbulles**



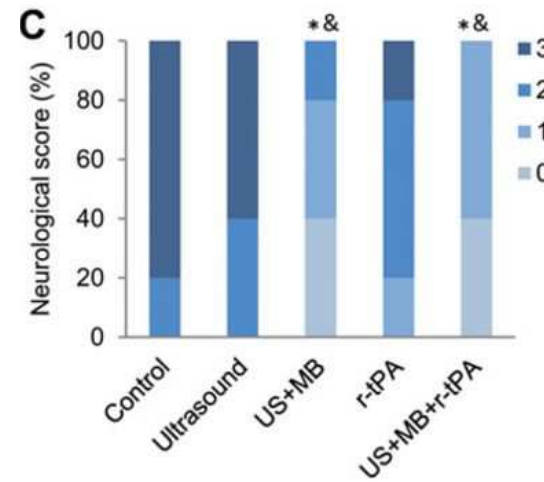
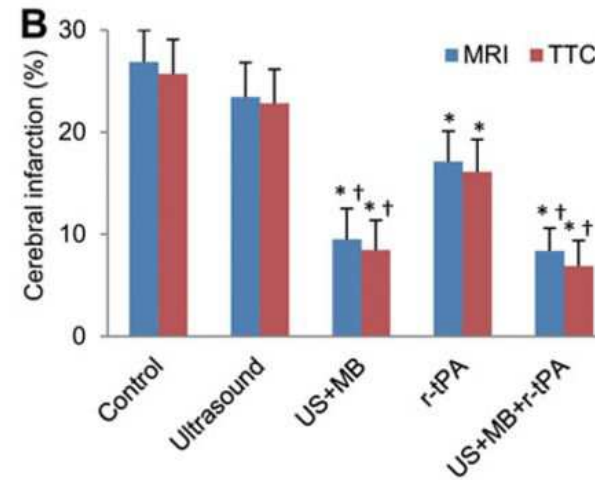
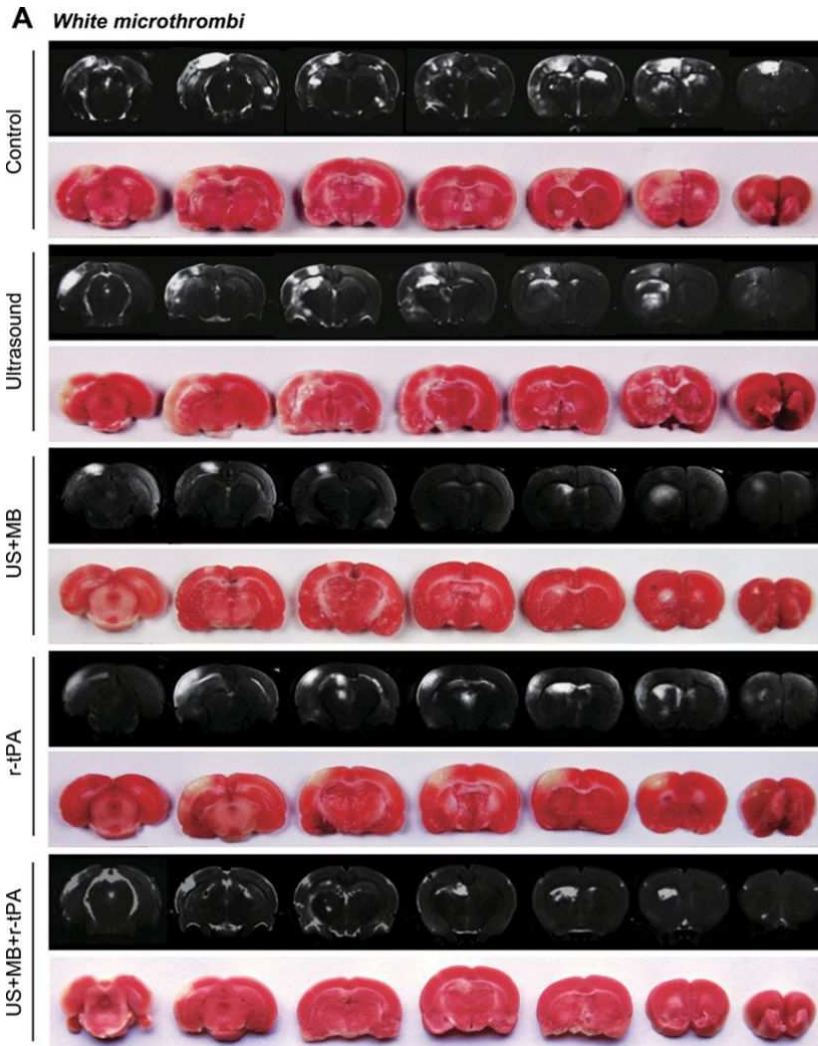
**Validation in vitro** ✓ **Yes** Métas **No**

**Validation animale** ✓

**15 Patients prévus  
SPLIT BODY DESIGN**

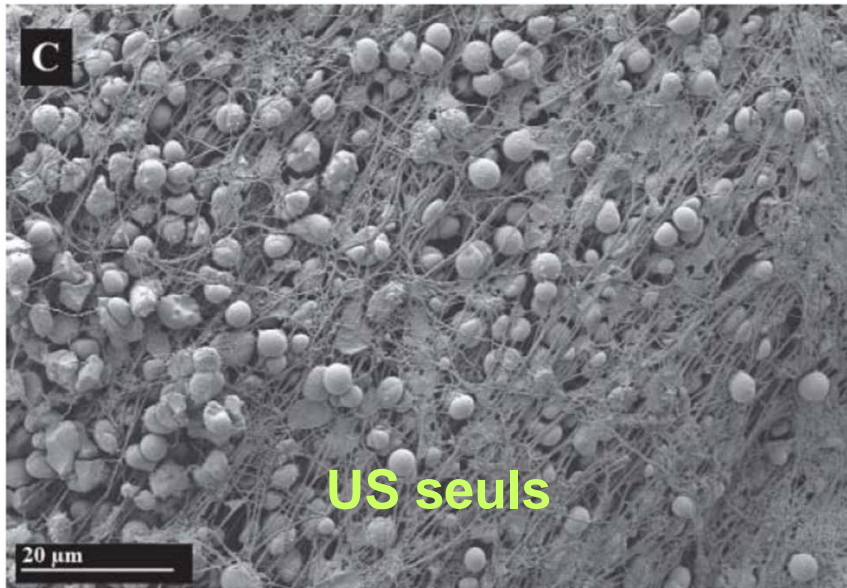
# Sonothrombolyse

Infarctus expérimentaux / rongeurs

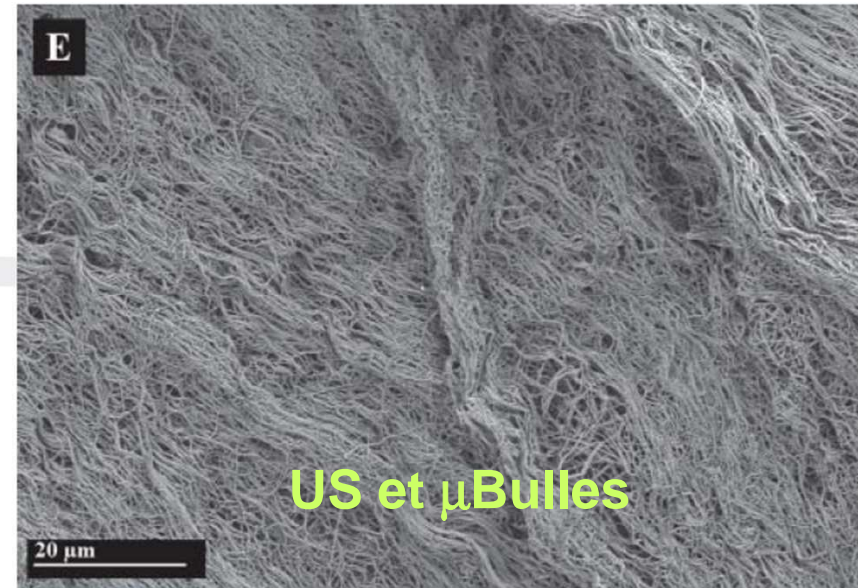


- r-tPA: faible efficacité thérapeutique
- US+MB: Action mécanique
- r-tPA/US+MB: Effet additif

# Sonothrombolyse : hémolyse ?



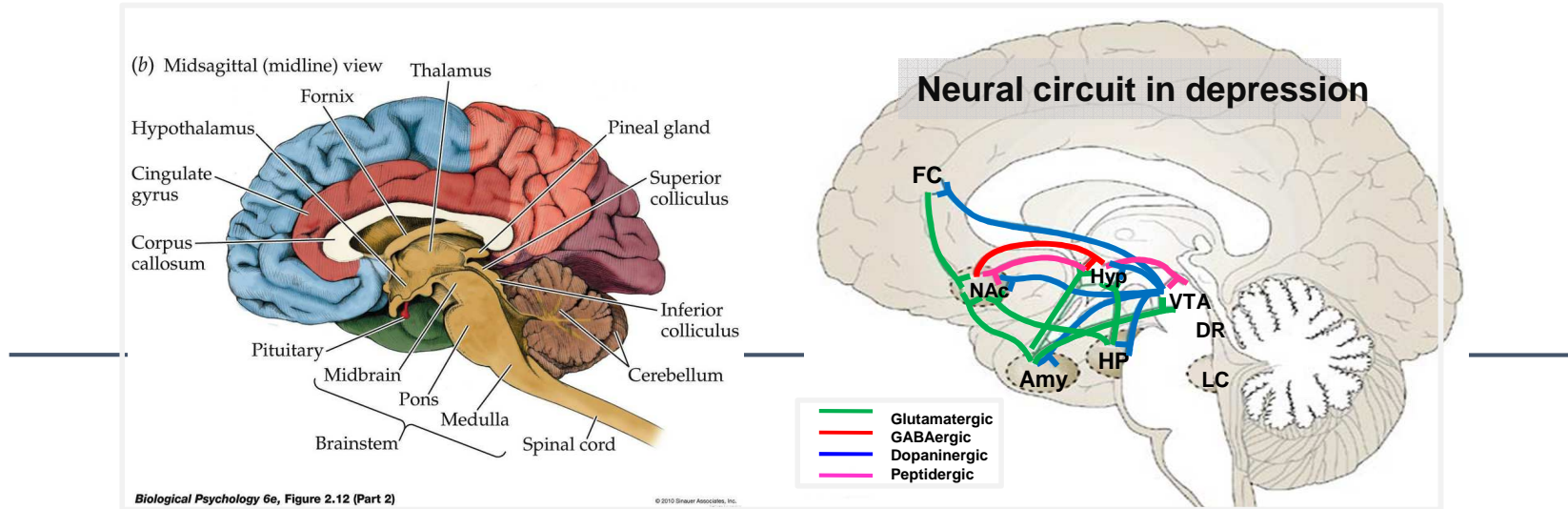
► **Fig. 3** Image of a clot after one hour in a plasma flow circuit (10 cm/s, tube of 1.6 mm inner diameter) after ultrasound insonation at 0.5 MHz (peak negative pressure of 500 kPa, pulse length of 1 ms and repeated every 1250 ms (duty cycle 0.08 %)) without microbubbles. The clot is also full of red blood cells. Scale of 20 μm.



► **Fig. 5** Image of a clot after one hour in a plasma flow circuit (10 cm/s, tube of 1.6 mm inner diameter) after ultrasound insonation at 0.5 MHz in presence of BR14<sup>®</sup> microbubbles ( $4 \times 10^5$  microbubbles/min, peak negative pressure of 500 kPa, pulse length of 1 ms and repeated every 1250 ms (duty cycle 0.08 %)). No red blood cells are identified while the fibrin network is still present. Scale of 20 μm.

# NEUROMODULATION

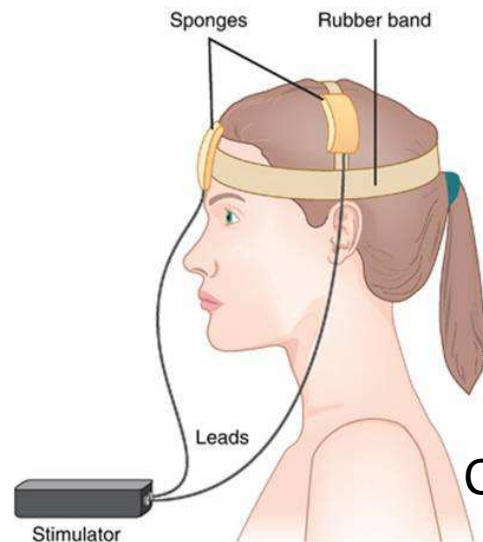
## Dysfunction of neuron circuits and neurological diseases



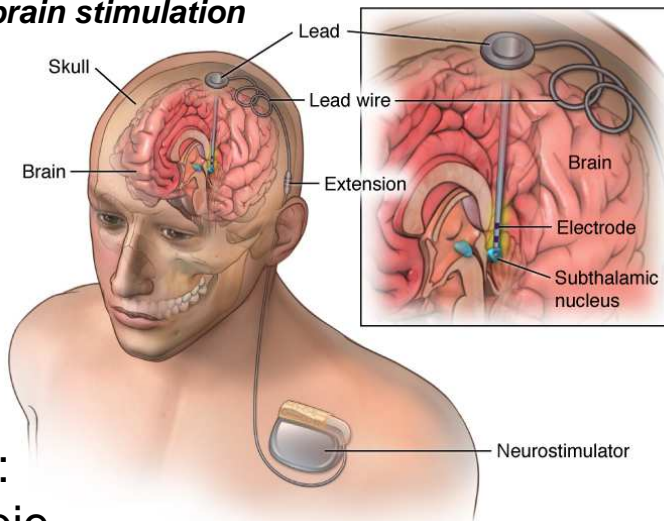
De nombreuses stratégies de recherches visent à traiter certaines pathologies neurologiques ou psychiatriques en modulant les activités des différentes branches des circuits neuronaux.

# Neuromodulation: Méthodes électriques

**Transcranial direct current stimulation**

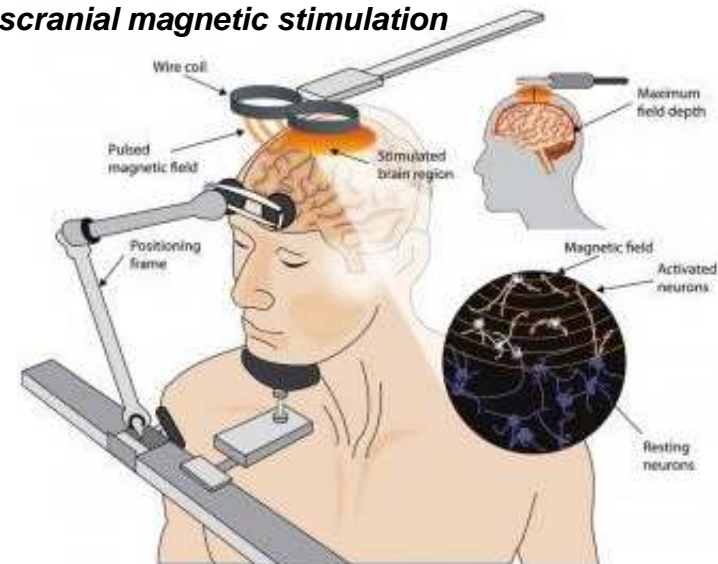


**Deep brain stimulation**

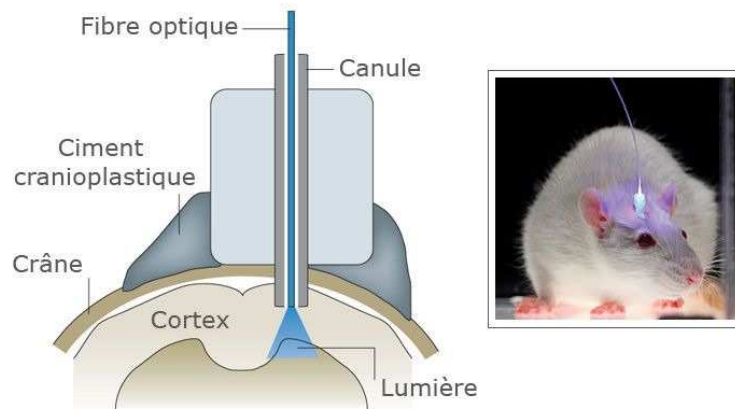


Plus ancienne :  
Convulsivothérapie

**Transcranial magnetic stimulation**



**Optogenetics**



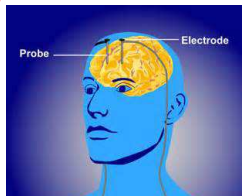


# NEUROMODULATION

## Neurostimulation techniques

**1980s DBS**

**Deep Brain Stimulation**



- Implant electrodes invasively
- Single point stimulate
- Poor compatibility with MRI

**1990s TMS**

**Transcranial magnetic stimulation**



- Noninvasive magnetic coil
- Poor spatial resolution
- Superficial stimulation
- Poor compatibility

**2010s TUS**

**Transcranial  
Ultrasound stimulation ?**



- Non invasive
- Higher spatial resolution
- Deep stimulation
- MR compatible

# Neuromodulation par ultrasons

## Avantages

Hautes resolutions qq mm et qq 100 x ms  
Non-invasive  
Acces aux structures cérébrales profondes

## Limitations:

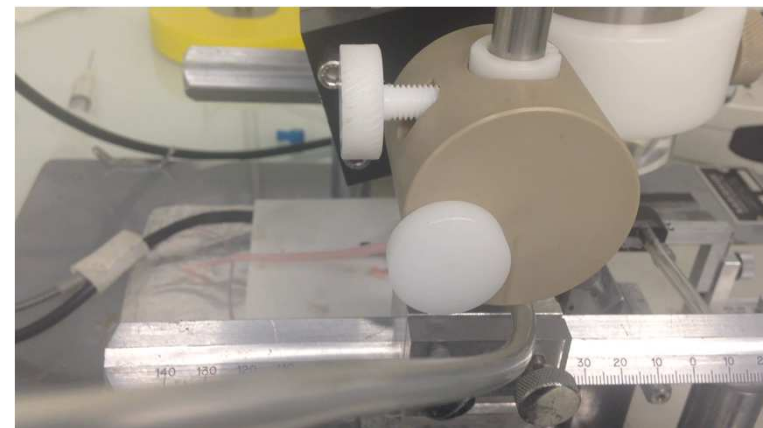
Possibles effets adverses  
Mécanismes inconnus  
    Libération de NT ?  
    Ouverture of canaux mecano-sensitifs ?

## Applications:

Troubles neuropsychiatric (Depression...)  
Maladies neurodegenerative (AD, PD...)



Novell A & Legrand M – 2016 Unpublished data

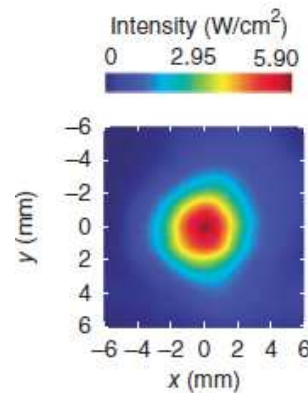


# Transcranial ultrasound neuromodulation

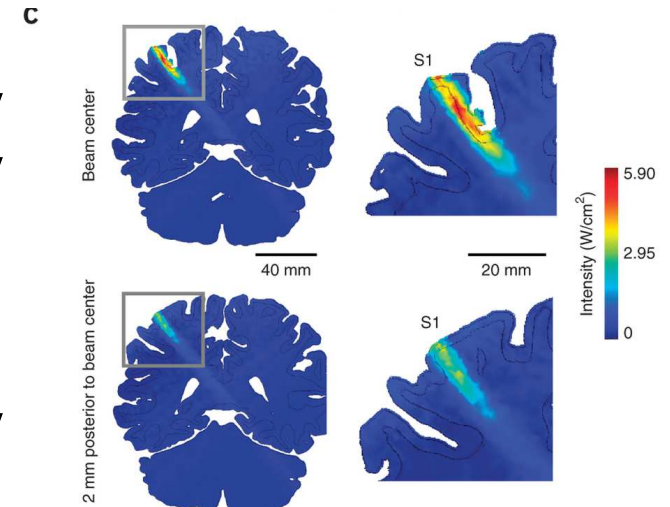
Determine whether FUS is capable of functionally modulating brain activity in the human primary somatosensory cortex

US focused targeted to the human primary somatosensory cortex (S1) and study the effect on sensory-evoked brain activity and sensory discrimination abilities

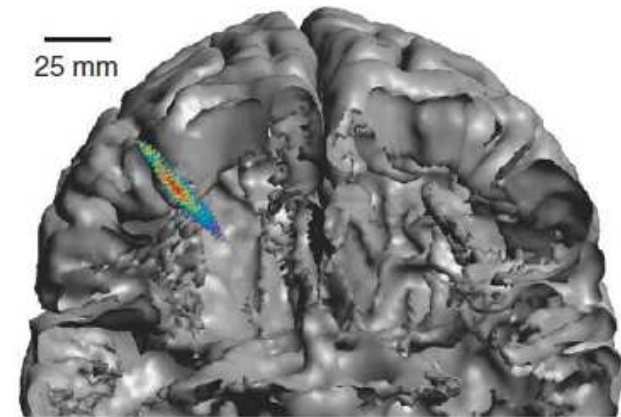
*Legon et al., Nature Neuroscience, 2014*  
Virginia Tech USA



Cross section of the ultrasound beam - after being passed through human bone - showing very narrow spread

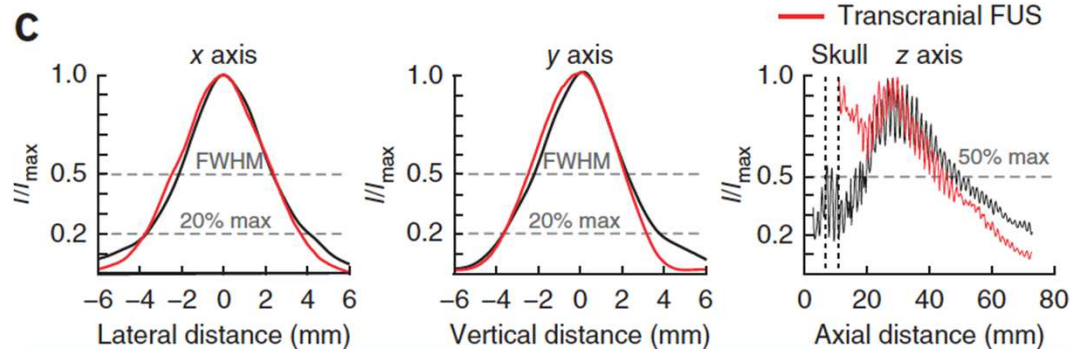
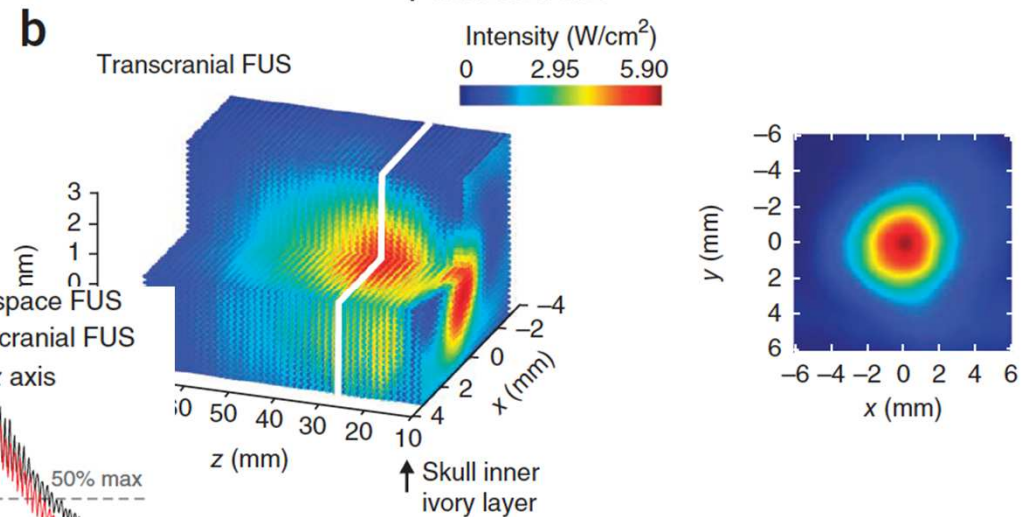
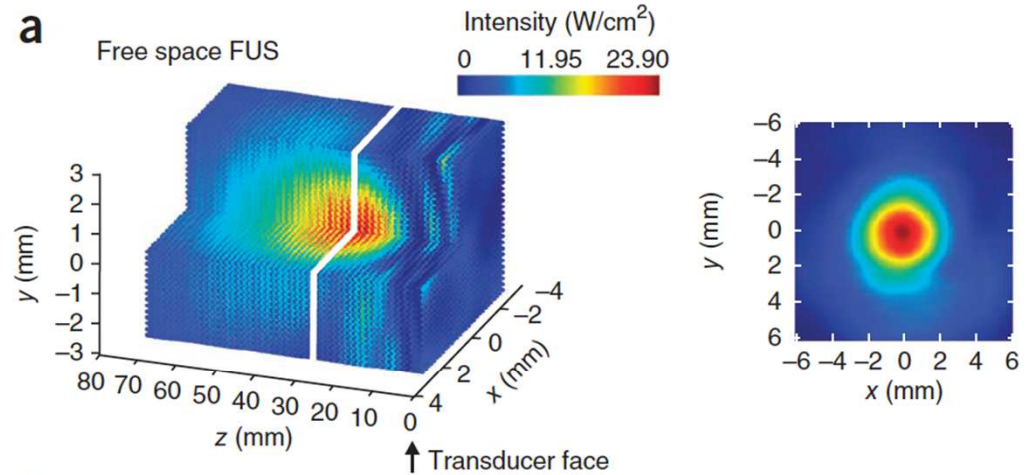
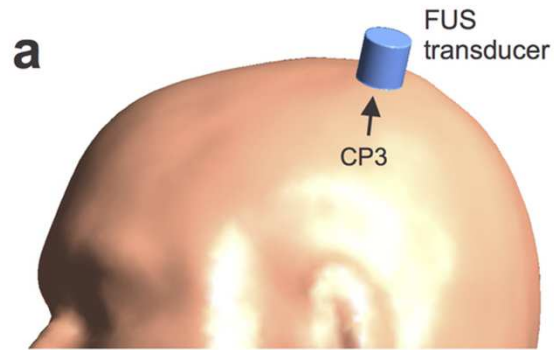


*Adapted from Legon et al (2014) Nat Neurosci*



Simulation of the ultrasound beam being aimed at the somatosensory cortex (S1) of the human brain

# Neuromodulation Ultrasonore Transcrânienne



## Neuromodulation Ultrasonore Transcrânienne

Les ultrasound modulent l'activité neuronale :

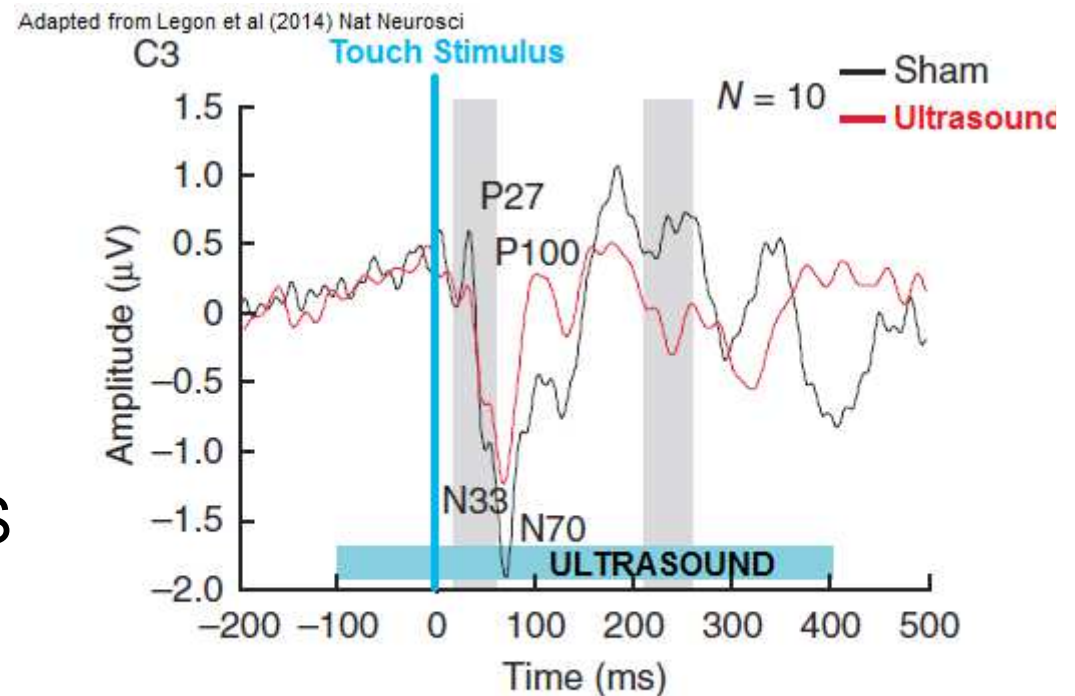
Le faisceau US appliqué sur le cortex somatosensoriel S1 modifie le potentiel évoqué provoqué par une stimulation du nerf median

$$I_{SPPA} = 24 \text{ W/cm}^2$$

$$\text{Max Imagerie} = 190 \text{ W/cm}^2$$

Aucun des volontaires n'a ressenti un effet direct des US

*Legon et al., Nature Neuroscience, 2014*



Ultrasound modulates the somatosensory potentials evoked by median nerve stimulation (pictured: data from electrode C3).

26 Avr 05

50293 ULTRASONS - CHU BRETONNEAU - TOURS

16:31:45

D25

150mm

4C1-S

FC3.0MHz

ABDOMEN

General /V

Puis.=0dB

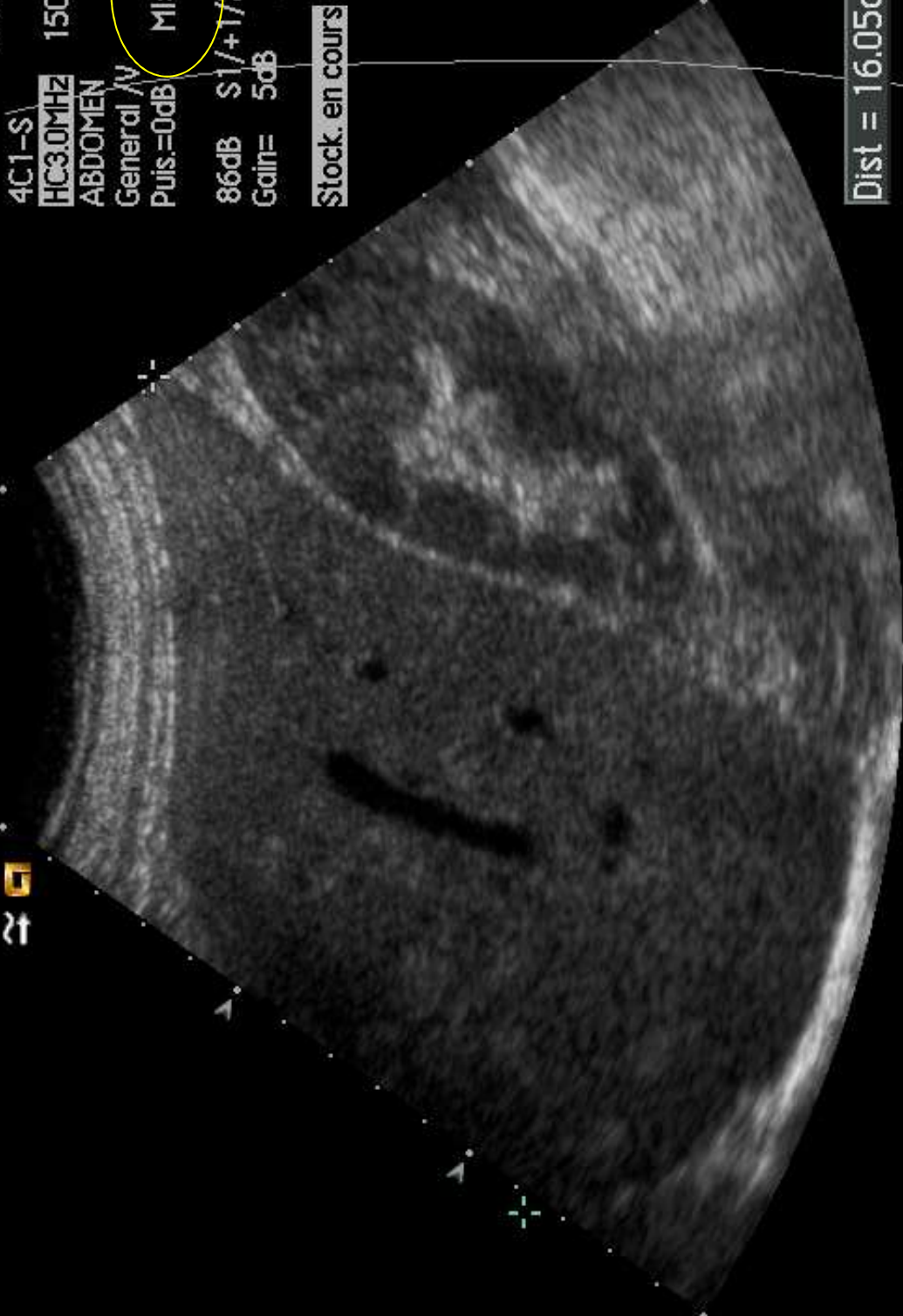
MI=1.9

86dB S1/+1/2/3

Gain= 5dB Δ=2

Stock. en cours

Dist = 16.05cm



Suppr. grp

Verrous

EID  
5000

SVS / AAVS 2001

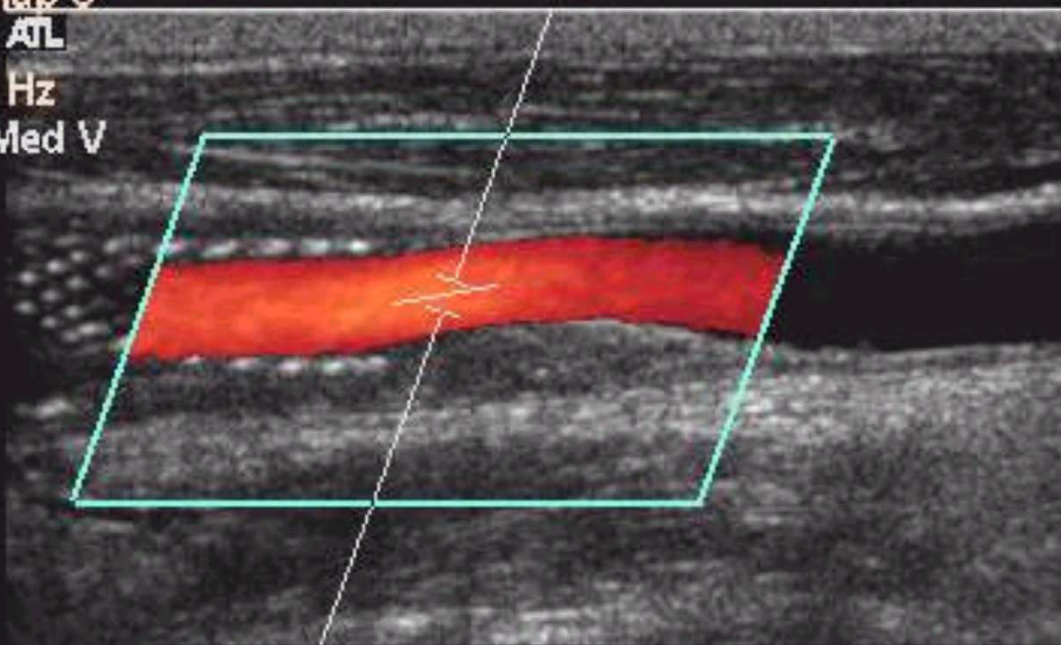
L12-5 50 CVasc/Car

10:34:09 am

TIs 0.1 MI 0.28

Fr #146 3.0 cm

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



+ 19.2

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

- 19.2  
cm/s

-200-

-100-

PSV -189cm/s

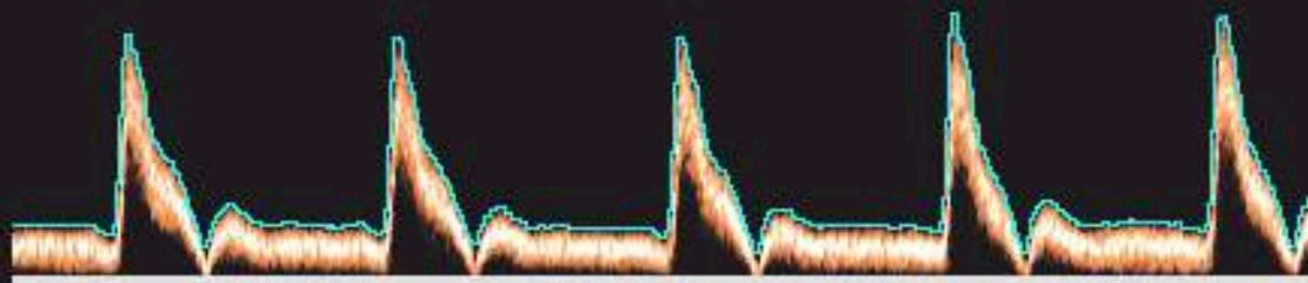
EDV -35.8cm/s

RI 0.90

PI 2.74

S/D 5.3

HR 65bpm



--200

--100

- cm/s

**STENT DE LA CAROTIDE INTERNE**

# En pratique

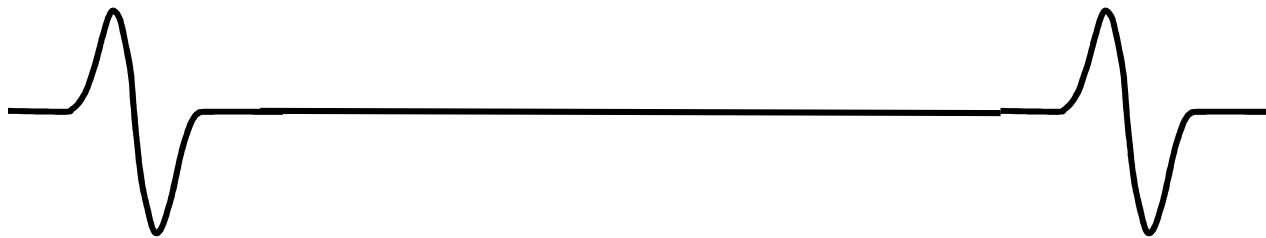
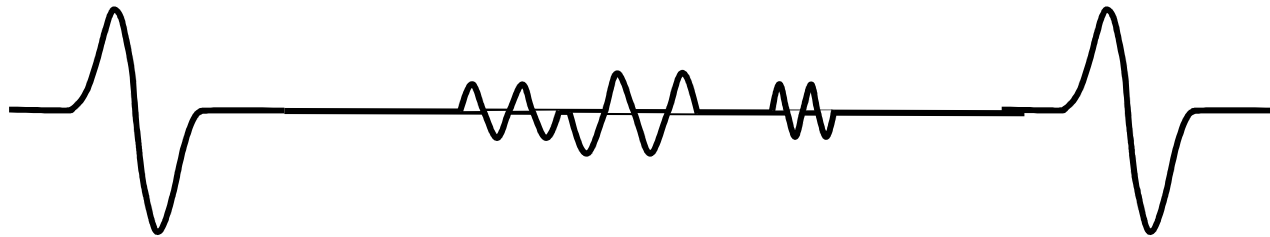
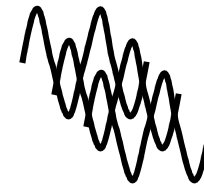
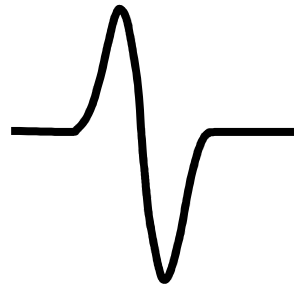
- Respect du principe ALARA
- Affichage des MI et TI
- Ne pas modifier les réglages constructeurs sans réflexion
- Attention aux yeux, fœtus et nouveau-nés
- Imagerie non linéaire tissulaire: haut index mécanique
- Limiter le temps d'exposition au nécessaire
- .....
- Se préparer à voir les perspectives thérapeutiques des US s'élargir dans les années qui viennent







text



## $I_{\text{spta}}$ Intensity Spatial Peak Time Average :

On considère l'intensité

- au point de l'espace où elle est maximale compte tenu de focalisation et atténuation
- En moyenne dans le temps

