

## ED SMAER

### Sujet de thèses 2014

Laboratoire : Institut d'Alembert

Etablissement de rattachement : Université Pierre et Marie Curie

Directeur de thèse et section CNU ou CNRS : Régis Wunenburger (60)

Codirection et section CNU ou CNRS : Thomas Séon (10)

Titre de la thèse : Etude expérimentale modèle de la sonoporation

Collaborations dans le cadre de la thèse :

Rattachement à un programme :

Le sujet peut être publié sur le site web de l'ED SMAER : OUI ~~NON~~ rayer la mention inutile.

#### Résumé du sujet :

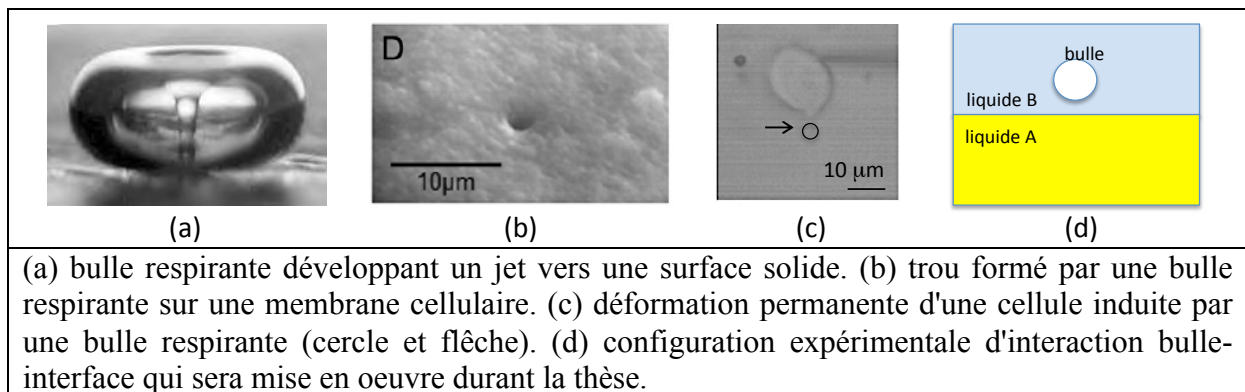
**NOTA : L'ED SMAER collecte environ 100 fiches par an. Merci de limiter cette fiche à 1 page maxi.**

- La sonoporation est un procédé émergent de thérapie ultrasonore exploitant les effets biomécaniques de bulles excitées par ultrasons *in situ* et *in vivo* pour contrôler la perméabilité des membranes cellulaires, voire percer les membranes. Depuis quelques années, ce procédé thérapeutique a fait l'objet d'un grand nombre d'études *in vivo* avec des bulles micrométriques, sans que les mécanismes d'interaction hydrodynamique entre la bulle et la membrane à l'oeuvre dans le procédé aient été clairement identifiés. Le principal verrou scientifique étant lié à une résolution spatio-temporelle toujours insuffisante. L'objectif de cette thèse expérimentale est d'étudier ces interactions hydrodynamiques dans une configuration modèle et à des échelles spatiales et temporelles supérieures. Nous considérerons ainsi une bulle de taille submillimétrique présentant des oscillations de volume induites par une onde acoustique et interagissant avec une membrane modèle présentant un degré croissant de complexité et de réalisme (interface liquide-liquide, membrane élastique, bicouche lipidique...).

**Sujet développé** (à présenter en 2 ou 3 pages maximum,  
en précisant notamment le contexte, les objectifs, les résultats attendus)

Lorsqu'une bulle d'air immergée dans un fluide est atteinte par une onde acoustique, à cause de sa grande compressibilité, elle présente des oscillations de son rayon (respiration) au voisinage d'une fréquence de résonance, appelée fréquence de résonance de Minnaert, inversement proportionnelle à sa taille. Cette résonance mécanique des bulles est exploitée dans de nombreux contextes applicatifs. En particulier, lorsqu'une bulle respire au voisinage d'une surface solide, un jet très rapide se développe en direction de la surface solide (voir figure 1a), provoquant son « nettoyage », voire son ablation : ce phénomène explique par exemple la détérioration des hélices de bateau par cavitation de l'eau, et est déjà exploité pour nettoyer des surfaces solides (« ultrasonic cleaning ») et détruire les calculs rénaux à l'aide de microbulles (lithotritie). Plus récemment, il a été observé qu'une bulle respirant au voisinage d'une membrane cellulaire pouvait la rendre perméable, voire percer un trou à travers la membrane (voir figure 1b). De nombreux efforts sont entrepris actuellement pour comprendre et maîtriser ces effets dans le but de :

- délivrer des médicaments contenus dans des vésicules au contact des cellules à traiter *in vivo* en focalisant des ultrasons sur ces cellules, ce qui permettrait de réduire considérablement la quantité de médicaments à injecter, donc leurs effets secondaires, par exemple en cancérothérapie,
- faciliter l'injection de médicaments dans les cellules en augmentant de manière temporaire et contrôlée la porosité de leur membrane en utilisant des ultrasons focalisés,
- détruire de manière ciblée des cellules malades.



Jusqu'à présent, la plupart des études faites sur ces effets biomécaniques des bulles ont été majoritairement réalisées sur des bulles de très petit diamètre (100 μm ou moins), afin d'être dans des conditions proches des conditions thérapeutiques *in vivo*. Ceci a empêché jusqu'à présent d'observer précisément l'interaction entre une bulle et une membrane par manque de résolution spatiale et temporelle. L'originalité de cette thèse est de se focaliser sur les aspects purement hydrodynamiques de l'interaction entre une membrane et une bulle respirante en utilisant des bulles plus grosses, donc moins rapides, et des membranes-modèles inertes, afin de gagner en résolution spatio-temporelle, et d'utiliser les lois de similarité dynamique de la mécanique des fluides pour transposer les résultats obtenus aux conditions *in vivo*. Lorsqu'une bulle oscille près d'une membrane, plus généralement d'une interface déformable (liquide ou molle), on s'attend à ce que les oscillations de la bulle déclenchent non seulement un jet, mais aussi des écoulements permanents autour de la bulle (*acoustic streaming*), qui peuvent

déformer l'interface de manière permanente et simultanément déplacer la bulle (voir figure 1c). La conjugaison de tous ces phénomènes rend l'interaction bulle-membrane très complexe déjà d'un point de vue hydrodynamique.

L'objectif de cette thèse sera donc de contribuer à élucider cette hydrodynamique en étudiant expérimentalement l'interaction hydrodynamique entre une bulle respirante et une interface déformable présentant un degré croissant de complexité, voir figure 1d :

- interface liquide-liquide, bulle fixée, puis libre,
- interface liquide-liquide avec surfactant, bulle fixée puis libre,
- membrane élastique,
- bicouche lipidique d'une vésicule fixée, bulle fixée puis libre,

afin d'observer de manière reproductible, de caractériser quantitativement, et modéliser de manière précise les divers types d'interactions hydrodynamiques dans des configurations de plus en plus proches d'une membrane biologique.