HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **19 Novembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **INSERRA Claude**

Titre de la thèse : **«***Contrôle de la dynamique spatiotemporelle de bulles de cavitation ultrasonore***»**

J'ai effectué ma thèse de doctorat sur la période 2004-2007 au sein du Laboratoire d'Acoustique de l'Université du Maine (LAUM), Université du Mans, Le Mans. Mes travaux de thèse portaient sur le développement de méthodes d'acoustique non linéaires pour la caractérisation de la compaction d'un empilement granulaire non consolidé, afin de caractériser la distribution de contacts dans le milieu, et son évolution durant le processus de compaction. J'ai poursuivi cette thématique non linéaire pour la caractérisation de milieux inhomogènes avec un post-doctorat au sein de la Graduate School of Engineering, Kyoto University, Kyoto, entre 2008 et 2009. Mes travaux portaient sur la caractérisation de la dégradation thermique de roches et granite par des techniques d'acoustique non linéaires telles de l'auto-démodulation d'ondes en amplitude. Ils ont permis d'identifier des indicateurs très sensibles à l'endommagement thermique, beaucoup plus sensibles que les indicateurs linéaires classiquement utilisés tels que la vitesse des ondes longitudinales ou transverses. Suite à ce premier postdoctorat j'ai effectué un second contrat de chercheur postdoctoral en 2009 au sein du Laboratoire de Mécanique Physique à l'université de Bordeaux 1, Talence, sur la description théorique de l'adhésion cellule-substrat sondée par des techniques picosecondes. Ce postdoctorat a duré six mois puisque j'ai obtenu au printemps 2009 un poste d'enseignant-chercheur à l'université de Lyon 1. Mes enseignements se déroulent au sein du Département de Mécanique de la Faculté des Sciences et Technologies de Lyon 1, et ma recherche au sein du Laboratoire d'Applications Thérapeutiques des Ultrasons, unité INSERM U1032.

Descriptif succinct du mémoire HDR :

Contrôle de la dynamique spatiotemporelle de bulles de cavitation ultrasonore - *Du nuage de bulles à la bulle unique*

Une bulle acoustique est un oscillateur non linéaire, excité par un champ ultrasonore, qui possède un grand nombre d'avantages pour certaines applications thérapeutiques, en tant que vecteur localisé de l'énergie acoustique, avec une forte échogénicité, et aidant au transport de médicament au sein de cellules ou tissus biologiques. Les localiser *in vivo*, et détecter/quantifier leur activité de cavitation est primordial pour assurer une meilleure efficacité des traitements ultrasonores. Afin de les détecter de manière extra-corporelle, des signatures acoustiques propres à la bulle sont classiquement utilisées. Ces signatures sont (i) le bruit large bande, caractéristique de l'implosion de bulles, qui identifie le régime de cavitation inertielle et (ii) la composante sous-harmonique (entre autres composantes) de la fréquence fondamentale, dont les origines sont diverses, mais qui identifie un régime temporellement stable d'oscillations (ou d'implosions périodiques d'un nuage de bulles). A l'aide d'une écoute passive de ces signatures, on peut distinguer l'activité de cavitation selon ces deux régimes.

Dans une première partie de ce mémoire le contrôle temps-réel de l'activité de cavitation d'un nuage de bulles est présenté. Ce contrôle permet de s'affranchir du caractère stochastique de la cavitation ultrasonore, et d'assurer un niveau de cavitation reproductible, temporellement stable. Deux stratégies de contrôle sont présentées, une sur l'indice de cavitation inertielle, l'autre sur l'indice de cavitation stable. Elles reposent sur la modulation en temps-réel de la tension électrique appliquée aux transducteurs ultrasonores. Cette modulation est régie par un processus proportionnel de contrôle afin d'assurer un niveau de cavitation donné par l'opérateur. Grâce à une programmation sous FPGA (Field Programmable Gate Array), des temps de rétroaction inférieurs à la milliseconde ont permis le contrôle de cavitation au sein de tirs ultrasonores pulsés. Il est montré que la stratégie de contrôle permet de s'affranchir de l'utilisation d'agents de contraste ultrasonore, au moins *in vitro*. Les taux de sonoporation/transfection obtenus lors de l'utilisation du contrôle sont généralement plus reproductibles que ceux obtenus en séquences ultrasonores à intensité acoustique fixe. L'utilisation du contrôle de cavitation stable a mis en évidence la possibilité de sonoporer des cellules tout en minimisant la mortalité cellulaire. Afin de saisir l'origine physique de la sonoporation cellulaire (en termes d'interaction bulle-cellule), il est nécessaire de différencier les régimes de cavitation stable et inertiel dans les phénomènes cellulaires étudiés.

Ces travaux ont fait l'objet de 14 publications dans des revues internationales, et ont été menées par deux doctorants que j'ai co-encadré et qui ont soutenu leur thèse en 2014 et 2018.

Dans une seconde partie de ce mémoire mes travaux sur la dynamique temporelle de bulle unique sont présentés. Après des balbutiements sur la dynamique de bulles présentant des couplages translation/oscillation radiale en champ acoustique intense, une étude analytique sur la dynamique de bulle en excitation bifréquentielle est réalisée. Cette étude permet de démontrer l'intérêt de la génération de nouvelles composantes fréquentielles proches de la fréquence de résonance de la bulle, qui se décale par effet non linéaire. Une démarche expérimentale a été initiée pour vérifier ces travaux théoriques avec la conception d'une chambre de lévitation acoustique où une bulle unique est piégée sur un ventre de pression du champ ultrasonore. L'intérêt de cette configuration est d'obtenir les oscillations d'une bulle loin de toute paroi, et de faciliter les observations par caméra rapide. En utilisant un champ acoustique modulé en amplitude, une déviation des oscillations radiales de la bulle est observée. L'interface se déforme selon des modes de surface qui sont périodiquement déclenchés, maintenus puis annihilés. Ce déclenchement périodique des modes de surface de bulle a mis en évidence le couplage non linéaire existant entre les modes de volume, de translation et de surface de la bulle. L'ensemble des observations expérimentales a ainsi permis de valider les plus récents modèles théoriques prenant en compte ces couplages. Les oscillations non sphériques de bulle ont finalement été maîtrisées par utilisation d'une technique de coalescence entre deux bulles filles. Cette technique a permis le contrôle de l'orientation des déformations non sphériques, ainsi que la mise en place d'un régime permanent des modes de surface. Profitant de ce régime permanent, l'ensemencement de particules dans la chambre de lévitation acoustique permet l'observation des écoulements fluides induits par les oscillations de bulles. Les motifs d'écoulements observés sont reliés à la dynamique de la bulle, mais aussi à la position de la bulle dans la zone d'instabilité des modes de surface. Des motifs confinés (proche de l'interface de la bulle) ou en croix (très étendu jusqu'à plusieurs diamètres de bulle) sont relevés. Pour expliquer ces motifs, un modèle analytique des écoulements induits par une bulle axisymétrique oscillant sur ses modes de volume, translation et de surface, est réalisé. Il permet le calcul exact du champ de vitesse moyen de l'écoulement induit. Une classification des motifs expérimentaux à l'aide de ce modèle analytique est en cours.

Ces travaux ont fait l'objet de 10 publications dans des revues internationales, et ont été menées par trois doctorants que j'ai co-encadré, une soutenant cet automne 2019 et deux ayant démarré leur thèse en 2018.