

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN  
FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE PHYSIQUE

## THESE DE DOCTORAT

Présentée par

*FASLA née BERBAR Badiâa*

**Spécialité : Physique des Matériaux**

---

*Contribution à l'Etude des Propriétés Thermiques de Matériaux Composites  
à Base de Nanoparticules Métalliques et de Tissus Biologiques*

---

Soutenue le 04 Juillet 2011

Devant le Jury composé de :

|                                 |                                    |                    |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| <i>CHABANE-SARI Nasr-Eddine</i> | Professeur - Université de Tlemcen | Président          |
| <i>BENYOUCEF Boumédienne</i>    | Professeur - Université de Tlemcen | Examineur          |
| <i>HAMZAOUI Saad</i>            | Professeur - USTO Oran             | Examineur          |
| <i>BELBACHIR Ahmed</i>          | Professeur - USTO Oran             | Examineur          |
| <i>BENMOUNA Mustapha</i>        | Professeur - Université de Tlemcen | Directeur de thèse |

## REMERCIEMENTS

J'adresse ma gratitude et mes sincères remerciements à mon Directeur de Thèse Monsieur le Professeur **BENMOUNA Mustapha** Directeur du laboratoire de Recherche sur les Macromolécules de l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen pour m'avoir proposé ce sujet et pour sa disponibilité qu'il n'a cessé de m'apporter tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur **CHABANE SARI Nasr Eddine** de l'Unité de Recherche Matériaux et Energies Renouvelables de l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury.

Je remercie Monsieur le Professeur **BENYOUCEF Boumedienne** Directeur de l'Unité de Recherche Matériaux et Energies Renouvelables de l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen pour avoir examiné et accepté de faire partie du jury de thèse.

Mes sincères remerciements vont à Monsieur le Professeur **HAMZAOUI Saad** de l'Université des Sciences et Technologies d'Oran pour l'intérêt qu'il a montré à ce travail en acceptant d'être membre du jury.

Monsieur le professeur **BELBACHIR Ahmed** de l'Université des Sciences et Technologies d'Oran a fait l'honneur de juger ce travail et de faire partie de notre jury, qu'il soit assuré de notre respect et de notre reconnaissance.

Je n'oublie pas Madame le Professeur **BENMOUNA Farida** qui par sa présence et sa collaboration a contribué à cette thèse.

Je remercie Monsieur le professeur **DIB Hacene** pour ses conseils et son aide.

Je tiens à remercier aussi Monsieur **BENMOUNA Réda** pour sa précieuse collaboration .

A la mémoire de mes parents

A la mémoire de ma sœur Nacéra

A mon mari et à mon fils, je ne serais pas là aujourd'hui  
sans votre amour, votre confiance et votre soutien.

A mes sœurs Rafika et Zola, vos encouragements m'ont  
aidé pour aller toujours vers l'avant.

A toute ma famille.

# SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....   | 1  |
| <b>CHAPITRE 1 : HYPERTHERMIE EN MEDECINE</b>   |    |
| 1.1. MODELISATION DE L’ACTION THERMIQUE DES LASERS EN MEDECINE.....                                    | 8  |
| 1.1.1. Conversion de la lumière en chaleur : Aspect optique.....                                       | 11 |
| 1.1.2. Transfert de chaleur : Aspect thermique.....  | 18 |
| 1.1.3. Mécanisme de dénaturation tissulaire : Aspect biologique.....                                   | 19 |
| 1.2. EFFETS DE L’ECHAUFFEMENT LASER SUR LE TISSU BIOLOGIQUE.....                                       | 23 |
| 1.3. L’UTILISATION DES NANOPARTICULES.....   | 26 |
| 1.4. CONCLUSION.....   | 32 |
| <b>CHAPITRE 2 : FORMULATION MATHEMATIQUE DU PROFIL DE TEMPERATURE<br/>DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES</b> |    |
| 2.1. QUELQUES DEFINITIONS.....   | 35 |
| 2.2. EQUATION DE PENNES.....   | 38 |
| 2.3. APERCU SUR LES METHODES DE RESOLUTION DE L’EQUATION DE<br>LA CHALEUR EN MILIEU BIOLOGIQUE .....   | 42 |
| 2.4. CONCLUSION.....   | 45 |
| <b>CHAPITRE 3 : HYPERTHERMIE LASER UTILISANT DES NANOSPHERES</b>                                       |    |
| 3.1. CAS D’UNE NANOSPHERE.....   | 47 |
| 3.2. LE PROBLEME DE CHAUFFAGE PAR UN GRAND NOMBRE DE PARTICULES.....                                   | 55 |
| 3.2.1. Distribution uniforme de particules.....  | 56 |
| 3.2.2. Distribution de Gauss.....  | 58 |
| 3.3. DISTRIBUTION DE PARTICULES PONCTUELLES.....   | 66 |
| 3.4. LES EFFETS DU METABOLISME ET DE LA PERFUSION SANGUINE .....                                       | 70 |
| 3.5. CONCLUSION.....   | 74 |

|  |    |
|--|----|
| <b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b> ..... | 77 |
| <b>NOMENCLATURE</b> .....                        | 80 |
| <b>REFERENCES</b> .....                          | 82 |

Ce travail est fait dans le cadre d'un contrat de recherche du P N R

(Programme National de la Recherche) sur le thème intitulé :

**Thérapie Tumorale par Hyperthermie Laser**

## **INTRODUCTION GENERALE**

## INTRODUCTION GENERALE

L'hyperthermie thérapeutique représentée par l'élévation locale, régionale ou générale de la température du corps au dessus de la normale est une technique médicale destinée à traiter une infection. Elle est bénéfique dans le traitement du cancer, des nombreuses maladies virales comme le VIH et des infections bactériennes. Elle permet d'augmenter le métabolisme et donc le taux de désintoxication. L'exemple connu de tous est celui de la fièvre qui est l'un des mécanismes le plus efficace pour combattre une infection. Les cellules cancéreuses sont plus sensibles à la chaleur que les cellules saines et une élévation de la température au-delà de 41°C les affaiblit plus. L'un des défis majeurs reste la différenciation entre les cellules normales et les cellules infectées.

L'hyperthermie a été depuis très longtemps utilisée dans le traitement des tumeurs cancéreuses. Dans le papyrus médicale d'Edwin Smith [1] on explique la technique d'une tige chauffée utilisée il y a près de 4000 ans dans le traitement du cancer du sein, dans les cultures antiques d'Egypte, d'Asie, d'Amérique et de l'Occident au moyen âge. Le physicien grec Hypocrate (460-370 av.J.C.) propose dans ses aphorismes la cautérisation (ou brûlure) de la zone cancéreuse et la coagulation des vaisseaux sanguins à l'aide d'un fer chaud. Il a dit cela: *« Ceux qui ne peuvent pas être guéris par les médicaments peuvent l'être par la chirurgie, ceux qui ne peuvent pas être guéris par la chirurgie peuvent l'être par la chaleur, ceux qui ne peuvent pas être guéris par la chaleur sont simplement incurables ».*

Il faut attendre le 19<sup>ème</sup> siècle pour que l'hyperthermie trouve vraiment sa place dans le traitement des cancers. Bush [2] est le premier en 1866 à décrire le traitement d'un sarcome multifocal (lésions cutanées et faciales) par la pyrothérapie (provoquer la fièvre à des fins thérapeutiques) suite à de grands états fébriles causés par des infections. Une fièvre artificielle provoquée par des toxines fut utilisée par Coley en 1893 [3]. L'injection d'un mélange de toxines bactériennes à base d'extraits de staphylocoques et de Serratia à un malade provoque une fièvre très élevée donnant lieu à la régression d'un cancer. Un mélange de germes inactifs connu sous le nom de toxine de Coley a pu guérir des malades en stimulant le système

immunitaire par des fièvres artificielles. Ces méthodes sont restées empiriques avec des résultats incertains et des effets collatéraux importants.

La découverte des rayons X en 1895 plus l'avènement de l'électricité et l'électromagnétisme de Maxwell, les progrès dans la compréhension des interactions ondes-tissus biologiques grâce aux travaux d'Arsonval [4] ont changé la donne dans le traitement du cancer en diminuant fortement l'intérêt porté à l'hyperthermie.

Les courants hautes fréquences découverts par Tesla (1893) ont donné la possibilité de chauffer les tissus biologiques en ouvrant une nouvelle ère de thérapie appelée diathermie. Les rayonnements améliorent la circulation sanguine par échauffement (diathermie), ils augmentent également la teneur en oxygène du sang en accélérant la suppression de ses déchets.

Les rayons X sont restés privilégiés dans le traitement du cancer jusque dans les années 60 et parfois l'hyperthermie a été utilisée en parallèle avec les rayons X en visant un effet synergique (Muller prix nobel de médecine 1946) [5]. D'autres techniques d'augmentation de la température sont apparues avec les travaux de Langevin (1920) [6], la découverte de la piézo-électricité et des ultrasons [7].

En 1963, Goldman [8] a été le premier à utiliser le laser à rubis dans le traitement de certaines pathologies cutanées. Les travaux de Goldman ont réellement ouvert la voie à l'application du laser en chirurgie de la rétine par la photocoagulation en remplacement de la lampe au xénon.

D'autres lasers ensuite ont été développés, comme le laser à argon (488 et 514 nm) qui est mieux adapté à la chirurgie rétinienne car sa lumière est fortement absorbée par l'oxyhémoglobine. Le laser à dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> (10 600 nm) connu pour sa forte puissance (1W à 1kW) permet de sectionner un tissu organique en empêchant le saignement au cours de l'intervention. Ces deux lasers sont mieux indiqués pour les cancers superficiels comme celui de la peau. Le laser au Néodyme Nd:YAG (1064 nm) est plus adapté au traitement des organes internes que le laser au CO<sub>2</sub> car son faisceau d'émission traverse plus les tissus étant donné que l'eau absorbe moins son rayonnement. Les lasers Excimer (308 nm)

caractérisés par un milieu actif gazeux avec des molécules diatomiques excitées ( $\text{Xe}_2$ ,  $\text{Kr}_2$  et le  $\text{Ar}_2$ ) ont une grande puissance dans l'ultraviolet (10 à 100 MW) et produisent de petites impulsions permettant l'ablation de tissu. Ils sont utilisés en ophtalmologie et dans la chirurgie de la cornée.

Récemment, on a montré que l'élévation de la température peut endommager des cellules cancéreuses avec des dégâts minimes pour les tissus sains environnants [9,10]. L'efficacité du traitement par chimiothérapie et radiothérapie a été améliorée quand la température varie entre 42°C et 45°C. La chaleur augmente la perméabilité membranaire et l'accumulation intracellulaire des agents chimiothérapeutiques rendant ainsi les cellules tumorales très sensibles aux effets cytotoxiques de la chimiothérapie. D'autres essais cliniques combinant hyperthermie et radiothérapie et / ou chimiothérapie ont été appliqués pour traiter différents types de cancer [9,11-14]. Certains essais ont prouvé la diminution de la taille de la tumeur [9,11] et une survie conséquente des malades recevant ces traitements [13].

L'action thérapeutique du laser est basée sur les phénomènes d'interactions rayonnement-matière [15-17] sachant que les tissus biologiques contiennent des agents absorbants (chromophores composés de protéines, d'hémoglobine, d'eau et de mélanine) ayant différents pics d'absorption en fonction de la longueur d'onde.

L'interaction entre le rayonnement laser et le tissu entraîne une élévation de la température. Dans ce phénomène d'hyperthermie, si la température varie entre 44°C et 45°C pendant plusieurs dizaines de minutes, les processus enzymatiques sont atteints, le tissu est détruit par apoptose. La thermo thérapie s'applique si la température va au-delà de 50°C, dans l'intervalle 50°C à 100°C pendant une seconde, le tissu blanchit et se rétracte car les protéines et le collagène sont dénaturés conduisant à la réduction ou à la destruction de la tumeur par nécrose coagulatrice. Le traitement au laser est parfois effectué à l'aide d'un endoscope souple tube mince de fibre optique utilisé pour examiner les tissus à l'intérieur du corps et amener le rayonnement laser sur la cible, c'est la thermo thérapie interstitielle.

L'avènement des nanotechnologies et le recours aux nanoparticules prend actuellement un grand intérêt en permettant la détection rapide et précoce ainsi que le traitement ciblé de nombreuses pathologies.

Dans le domaine du traitement ciblé (drug delivery en anglais), transporter des molécules anticancéreuses par des nanoparticules permet d'augmenter leur sélectivité pour la tumeur et réduire fortement les effets collatéraux observés dans les méthodes classiques de chimiothérapie et de chirurgie. Le transport ciblé de médicaments vers un tissu ou une cellule constitue à présent un défi majeur pour la prévention, la localisation et le traitement des maladies infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique. Le fait que les médicaments doivent souvent traverser de nombreuses barrières cellulaires, physico-chimiques et biologiques depuis le site d'administration à la cible implique qu'une partie au moins soit mal absorbée, rapidement dégradée, métabolisée ou éliminée et donc incapable d'atteindre son site d'action. Ainsi, le développement des nanoparticules comme vecteurs de médicaments a pris une importance capitale. La radiothérapie consiste à éliminer les cellules qui se trouvent près d'une source émettant des rayonnements radioactifs et l'intérêt des nanoparticules est de transporter la source radioactive jusqu'au centre de la tumeur [18]. Les nanoparticules sont aussi utilisées en hyperthermie à travers l'élévation de la température. L'application d'un champ magnétique ou d'un laser provoque un échauffement local par l'intermédiaire de nanoparticules qui détruit ainsi le tissu infecté [19,20].

Les nanoparticules magnétiques peuvent être utilisées selon le cas considéré. Elles sont faites le plus souvent d'oxydes de fer superparamagnétiques greffées à un ligand biologique (anticorps, peptides, saccharides, oligonucléotides ou d'autres molécules) vecteur de reconnaissance et d'attachement à la tumeur. Lorsqu'un champ magnétique alternatif est appliqué, il y a production d'énergie thermique qui provoque un échauffement de la nanoparticule et donc de la tumeur, ces applications sont dues aux propriétés magnétiques des nanoparticules. Différentes études cliniques contrôlées [21,22] ont montré l'efficacité de ces traitements par hyperthermie.

Cette thèse comporte 3 chapitres. Le premier chapitre est centré sur l'hyperthermie laser et ses applications médicales plus particulièrement dans le traitement des tumeurs cancéreuses grâce à l'effet thermique du laser et à l'élévation de température dans les tissus biologiques. La stratégie du traitement est déterminée par le profil de température qui est étudiée au moyen de l'équation de Pennes [23] pour modéliser la diffusion de la chaleur dans les tissus.

L'équation de transfert de chaleur dans les tissus biologiques de Pennes ainsi que d'autres modèles existants dans la littérature seront présentés au deuxième chapitre. Nous évoquerons les différentes méthodes de résolution et l'Etat de l'art du sujet à l'heure actuelle.

Au troisième chapitre, nous appliquerons plusieurs méthodes de résolution analytique de l'équation de la chaleur dans les tissus biologiques. Nous discuterons le cas des nanoparticules dispersées dans un milieu, un rayonnement laser y est appliqué dans différentes conditions et pour différentes géométries.

Le lien entre les différents chapitres réside dans le fait que la thérapie des tumeurs cancéreuses par un traitement thermique à l'aide d'un rayonnement laser nécessite la mise au point d'une bonne stratégie d'application de la chaleur pour la destruction des cellules cancéreuses. Il y a une marge de température qui doit être respectée dans les différents cas à traiter pour atteindre le but de l'hyperthermie qui est la destruction de la tumeur sans affecter le tissu environnant. Il est donc important de connaître le profil de température dans des conditions de chauffage spécifique.

## **CHAPITRE 1**

# CHAPITRE 1

## HYPERTHERMIE EN MEDECINE

### 1.1. MODELISATION DE L'ACTION THERMIQUE DES LASERS EN MEDECINE

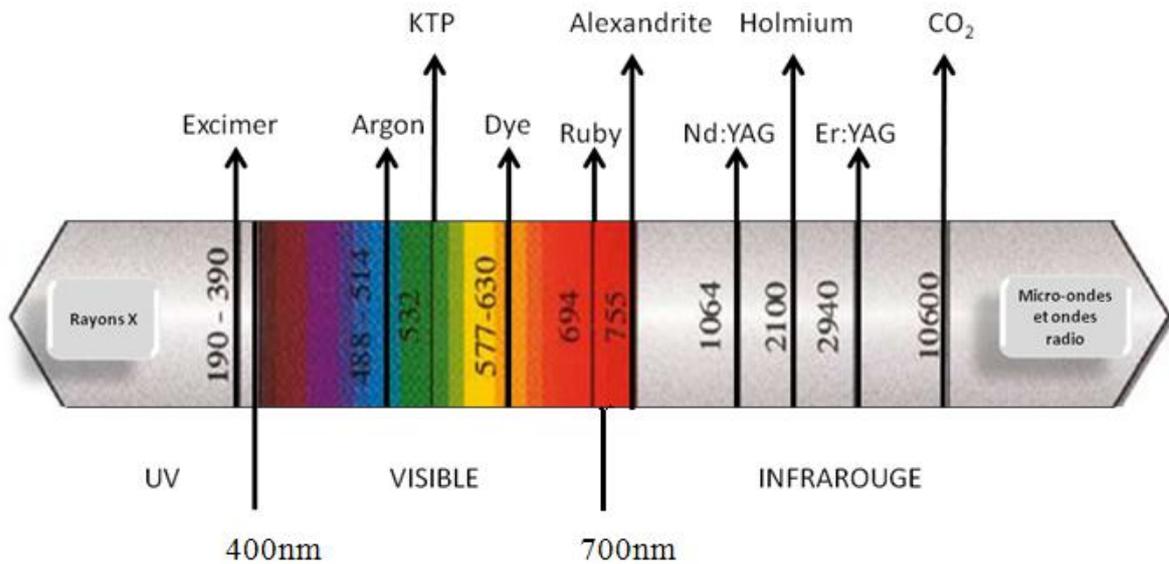
Le mot Laser correspond à l'abréviation "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation". Son histoire a commencé avec la théorie d'Einstein de l'émission stimulée selon laquelle un matériau excité émet de la lumière, de l'effet photoélectrique et l'idée que l'énergie associée aux photons est proportionnelle à la fréquence de la lumière  $E = h \nu$  où  $h$  est la constante de Planck,  $\nu$  est la fréquence du rayonnement. Mais ce n'est qu'en 1960 que le premier laser fonctionnel a été fabriqué par Maiman, celui-ci a montré que les ions de chrome d'un rubis artificiel émettaient de la lumière rouge lorsqu'ils étaient irradiés par la lumière verte d'une lampe au xénon. En déposant une couche d'aluminium à chaque extrémité de la tige de rubis, Maiman a réussi à produire le premier laser optique. Ensuite d'autres lasers ont été mis au point (figure 1.1) comme le laser à hélium-néon l'un des plus utilisés encore aujourd'hui.

Contrairement à la lumière blanche, un faisceau laser est monochromatique et donc composé de photons de même longueur d'onde qui se propagent parallèlement les uns aux autres dans la même direction (cohérence spatiale) et avec la même fréquence (cohérence temporelle) [24]. Le laser est composé de trois parties : le milieu actif contenant des atomes (gaz, solide ou liquide) dont la nature détermine la fréquence  $\nu$  et donc la longueur d'onde. Ce milieu est excité par une source d'énergie (courant électrique) dans une cavité dite résonateur optique munie de deux miroirs réfléchissants au centre desquels se trouve le milieu actif. La lumière est focalisée par une lentille convergente.

L'amplification est réalisée après qu'un grand nombre d'atomes du milieu actif ait absorbé suffisamment d'énergie pour passer à un état d'excitation supérieur à partir duquel une émission spontanée de photons commence à mesure que les atomes retournent à l'état

fondamental. L'émission stimulée se produit lorsqu'un photon émis entre en collision avec un atome excité, celui-ci absorbe une quantité d'énergie égale à celle du photon incident et libère à son tour un photon. Les deux photons ont la même longueur d'onde, sont en phase et progressent dans la même direction. Une partie des photons ainsi générés fait le va-et-vient entre les deux miroirs du résonateur à la vitesse de la lumière, stimulant l'émission d'autres atomes par les atomes excités. Le mécanisme de pompage qui apporte au système la quantité d'énergie suffisante pour une excitation des particules et la capacité de ce dernier à supporter l'énergie qui lui est fournie définissent le mode de l'émission laser qui peut être soit continu, soit sous forme d'impulsion.

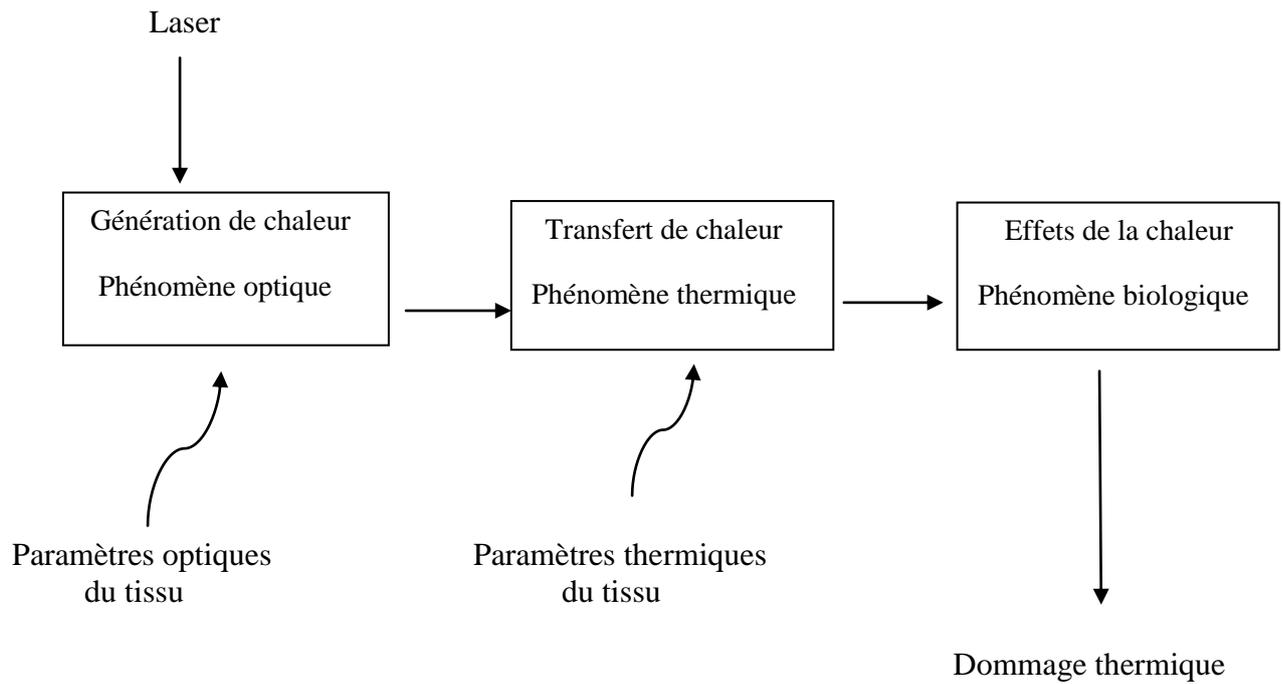
Les lasers sont caractérisés par plusieurs paramètres : la longueur d'onde (en nm) qui dépend du milieu actif, la durée d'impulsion ( ns,  $\mu$ s ou ms) qui est fonction du temps de relaxation thermique de la cible, la taille du spot (mm) qui représente le diamètre du rayonnement laser émis. Ce dernier paramètre est important dans la pénétration du faisceau lumineux au sein du tissu. Si le spot est large, la dispersion des photons diminue et la pénétration du rayonnement est plus profonde. La fluence ou exposition énergétique ( $J.cm^{-2}$ ) mesure l'énergie transmise par unité de surface et indique l'énergie totale reçue par le tissu durant le traitement. Pour une fluence élevée, le rayonnement laser devient plus destructeur. L'irradiance, éclairage énergétique ou densité de puissance ( $W.cm^{-2}$ ) définit le taux d'énergie transmise par unité de surface ou l'intensité de l'énergie qui atteint le tissu. Si l'irradiance est grande, le tissu est chauffé plus rapidement. La fréquence (Hz) est le nombre d'impulsions par seconde émises par le laser. Les fréquences élevées permettent des traitements plus rapides.



**Figure 1.1 :** Spectres d'émission des différents lasers

L'effet thérapeutique sur un tissu malade est lié directement à la quantité d'énergie déposée par un faisceau laser sur un tissu biologique. Cette quantité d'énergie dépend de la puissance du laser, du diamètre du faisceau, de la longueur d'onde et du taux de répétitions. Elle dépend aussi des coefficients optiques du tissu, des paramètres thermophysiques et des coefficients de la réaction de dénaturation thermique.

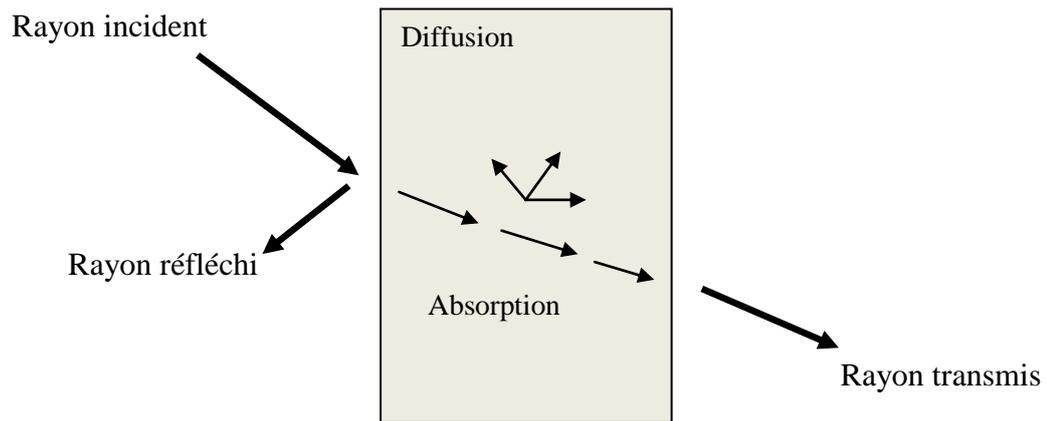
L'effet thermique est un processus complexe résultant d'une succession de phénomènes distincts. La détermination d'un modèle mathématique est indispensable pour mieux comprendre le comportement du système. La conversion de la lumière absorbée en chaleur est un phénomène optique. Le transfert de cette chaleur par absorption et diffusion dans le tissu entraîne une élévation de température à travers un phénomène thermique. Ceci provoque la dénaturation des tissus et leur destruction à travers un phénomène biologique ( figure 1.2 ).



**Figure 1.2** : Schéma des 3 étapes de l'action thermique

### 1.1.1. Conversion de la lumière en chaleur : Aspect optique

Lors de l'interaction laser-tissu, le rayonnement arrive à la surface du tissu et passe d'un milieu à un autre ayant des indices de réfraction différents. Une partie de ce rayonnement est réfléchi et l'autre partie se propage dans le tissu. Elle peut être absorbée et/ou diffusée par les constituants tissulaires. Une autre partie peut être transmise en traversant le volume tissulaire (figure 1.3). Trois phénomènes principaux apparaissent lorsque le rayon lumineux du laser interagit avec un milieu biologique : la réflexion, l'absorption et la diffusion.

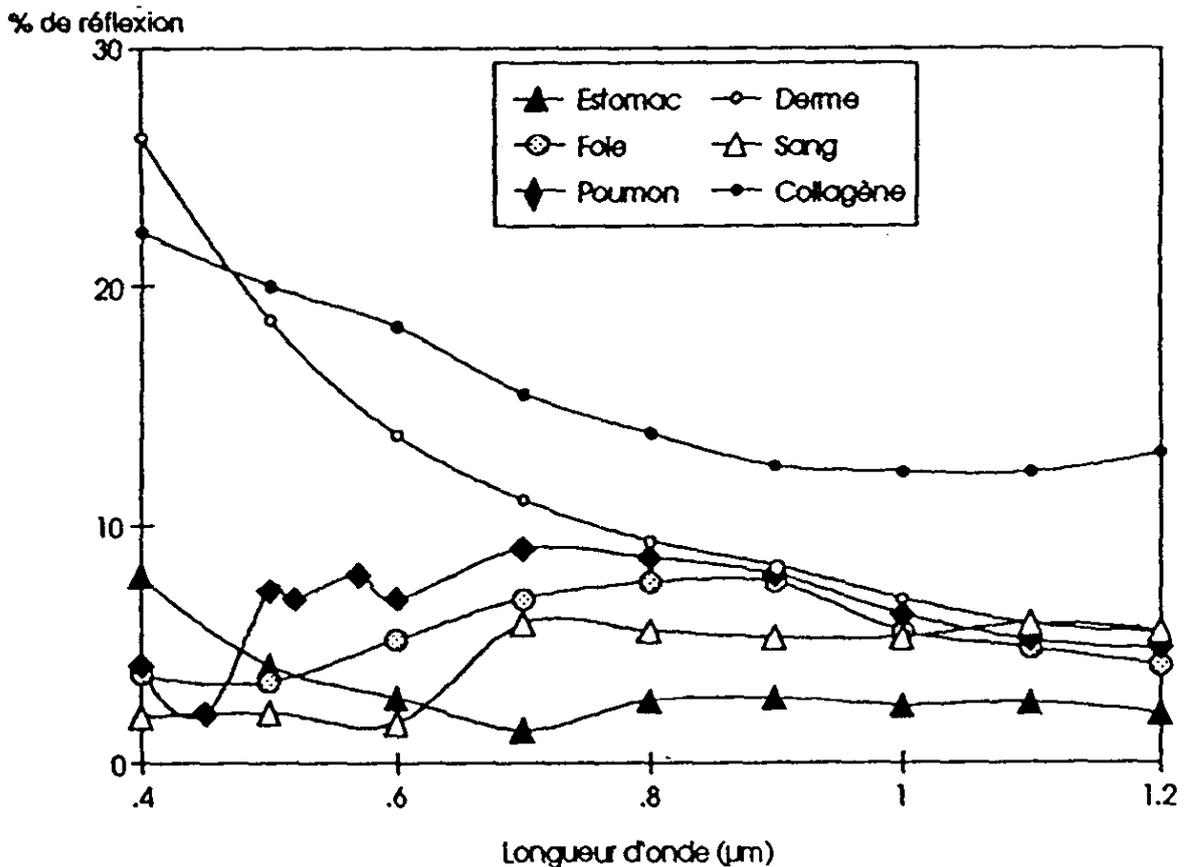


**Figure 1.3** : Phénomènes optiques de l'interaction laser-tissu (Reproduit de la référence [25])

Dans les applications médicales, cette interaction dépend du milieu. La réfraction joue un rôle déterminant quand le milieu irradié est transparent comme le tissu cornéen. Si le milieu est opaque, l'absorption et la diffusion dominent. Il y a aussi une dépendance forte avec la longueur d'onde et l'onde lumineuse se propage plus ou moins profondément dans le tissu selon sa valeur.

- Réflexion

La puissance lumineuse qui se propage dans le tissu dépend de la réflexion optique. Selon la nature du tissu et la longueur d'onde du rayonnement, la fraction de flux d'énergie réfléchie à l'interface air-tissu (réflectivité) varie de 5 à 25%. En incidence normale, la réflexion est de l'ordre de 4 à 10 % entre 300 et 3000 nm (figure 1.4). La réflexion optique varie aussi avec le type de tissu traité. Cette réflexion limite l'efficacité du laser. Elle est de l'ordre de 25% pour la peau pour un laser à Argon ( $\lambda \approx 0.4 \mu\text{m}$ )



**Figure1.4:** Pourcentage de réflexion en fonction de la longueur d'onde (reproduit de la référence[26])

- Absorption

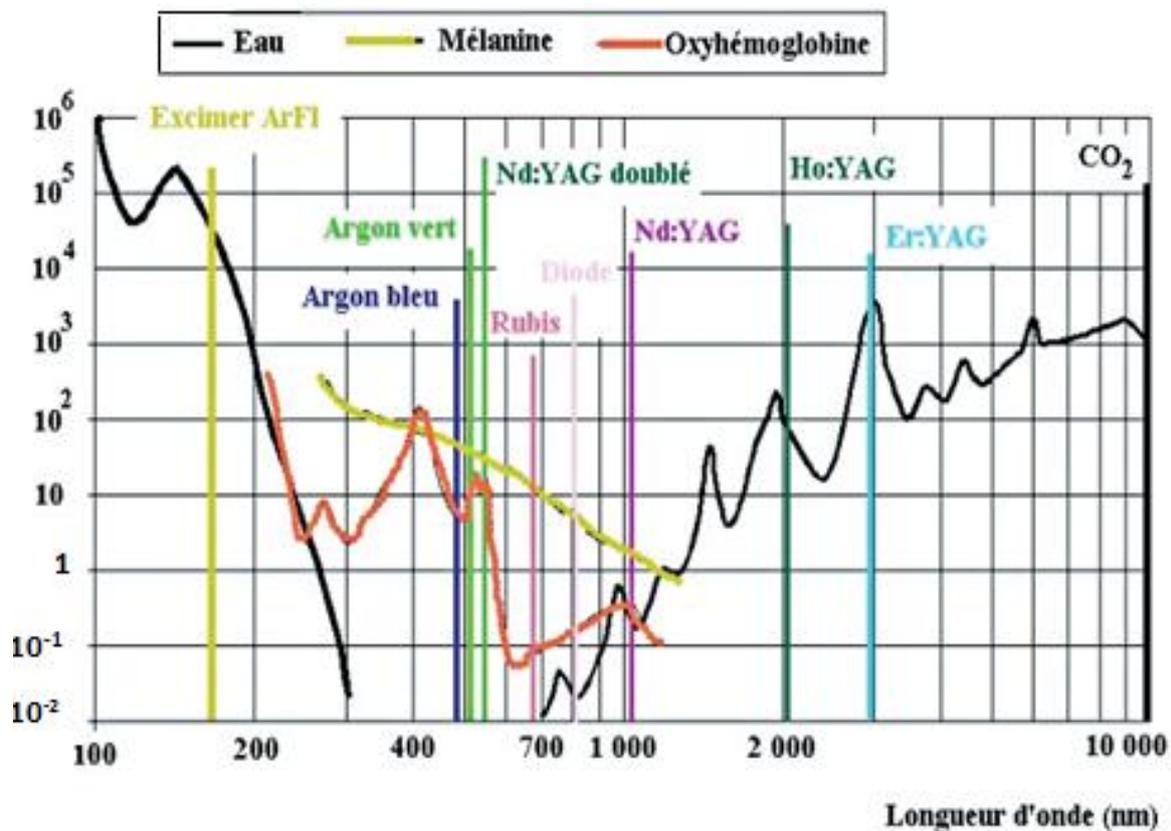
C'est l'absorption qui est à l'origine de la conversion de la lumière dans le tissu en transformant l'énergie des photons en chaleur. L'énergie de la molécule biologique augmente d'un niveau  $E_n$  à un niveau  $E'_n$  après que la molécule ait absorbé l'énergie apportée par le photon du rayonnement et ainsi passe de l'état fondamental à un état excité. Par collision inélastique avec d'autres molécules, il y a accroissement d'énergie cinétique communiquée par chocs aux autres molécules et se dégrade en chaleur. L'absorption du photon incident a lieu lorsque son énergie est égale à celle de la transition électronique vibrationnelle ou rotationnelle de la molécule du tissu.

La capacité d'un milieu à absorber un rayonnement dépend d'un certain nombre de facteurs notamment la constitution électronique des atomes, la longueur d'onde du rayonnement et l'épaisseur de la couche absorbante. Lorsqu'une onde plane se propage dans

un milieu absorbant non diffusant et homogène, la variation de l'intensité du faisceau incident le long d'un trajet élémentaire  $dL$  s'exprime par  $dI = -\mu_a IdL$  où  $\mu_a$  [cm<sup>-1</sup>] est le coefficient d'absorption du milieu.

En intégrant l'équation ci-dessus sur une épaisseur  $L$ , on obtient la loi de Beer-Lambert :  $I = I_0 \exp(-\mu_a L)$  où  $I_0$  est l'intensité incidente et  $I$  est l'intensité transmise. Le coefficient d'absorption est donné par  $\mu_a = \sum_i N_i \sigma_{a,i}$  où  $N_i$  est la densité de chromophores présents dans le tissu,  $\sigma_{a,i}$  est la section efficace d'absorption du chromophore.

La figure 1.5 donne les spectres d'absorption de certains chromophores des tissus biologiques. Leur connaissance est importante et permet de sélectionner la longueur d'onde qu'il faut pour agir sélectivement sur un chromophore donné pour obtenir l'effet thérapeutique recherché.



**Figure 1.5 :** Coefficients d'absorption (cm<sup>-1</sup>) des 3 principaux chromophores biologiques (eau , Hémoglobine et mélanine) en fonction de la longueur d'onde (nm). Les barres verticales indiquent les longueurs d'onde des principaux lasers thérapeutiques (Reproduit de la Référence [27])

L'absorption est due surtout à l'eau (environ 80 % du tissu biologique) et à l'hémoglobine du sang. Le spectre d'absorption de la mélanine s'étend de l'ultraviolet jusqu'au proche infrarouge. Dans l'ultraviolet en dessous de 280 nm, l'absorption s'effectue grâce aux acides aminés et à l'eau. La profondeur de pénétration dans l'ultraviolet est faible, de l'ordre de quelques  $\mu\text{m}$ . Dans le visible, l'absorption s'effectue surtout par l'hémoglobine qui est prédominante dans les tissus vascularisés et qui montre des pics à 280 nm, 415 nm (le plus important), 540 nm et 580 nm. Le coefficient d'absorption de la mélanine décroît avec la longueur d'onde de l'ultraviolet (200 nm) au proche infrarouge (1330 nm).

L'eau est transparente dans le visible mais elle absorbe dans l'ultraviolet et c'est le chromophore le plus important dans l'infrarouge. Son spectre présente deux pics d'absorption à 2000 et 3000 nm. Leur présence est à l'origine de l'essor du laser Er:YAG dont la longueur d'onde d'émission (2940 nm) coïncide avec le maximum d'absorption de l'eau. Le coefficient d'absorption est multiplié par  $10^4$  quand la longueur d'onde passe de 1000 nm (proche infrarouge) à 10000 nm (infrarouge lointain), ce qui nous permet de dire que les effets thermiques des lasers Nd:YAG (1060 nm) et CO<sub>2</sub> (10600 nm) sur les tissus biologiques sont différents.

- Diffusion

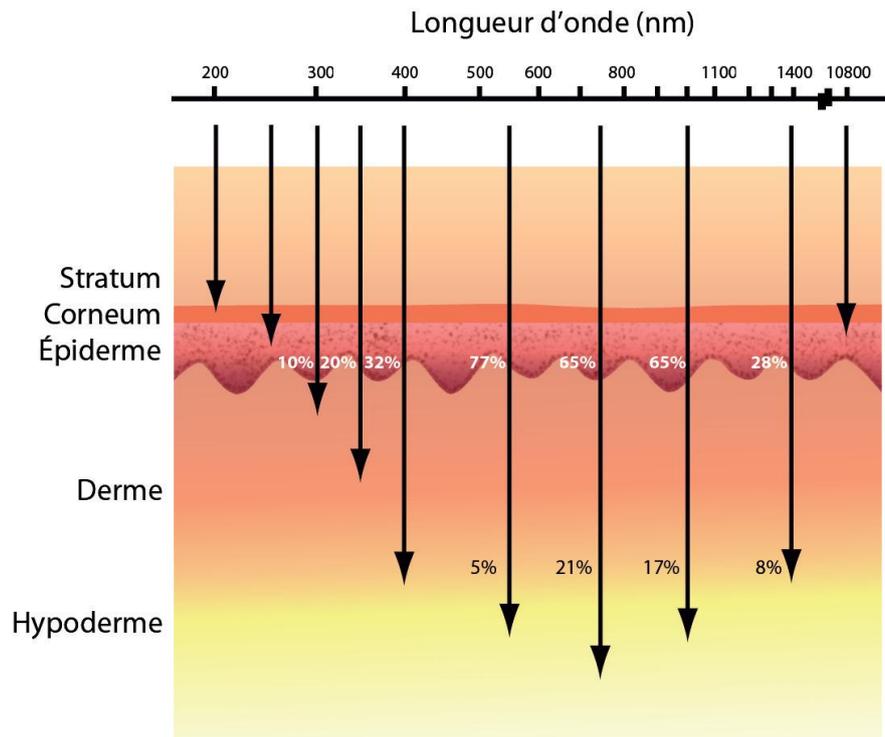
La diffusion de la lumière est due aux multiples modifications de trajectoires dans les tissus vivants. Elle est provoquée par des variations aléatoires de la densité du tissu causées par la présence de nombreuses hétérogénéités de tailles et d'indices de réfraction variés. Les tissus biologiques sont formés de cellules, d'organites subcellulaires tels que les noyaux et les mitochondries, de fibrilles de collagène, de granules de mélanine, de vaisseaux sanguins etc.. Quand l'onde incidente rencontre l'un de ces constituants, il se transforme en dipôles oscillants qui rayonnent des ondes secondaires à la même fréquence que l'onde incidente. Les particules deviennent des sources de lumière secondaires ayant une distribution angulaire d'intensité dépendant de la longueur d'onde du rayonnement et de la dimension des particules.

La diffusion contribue à la distribution spatiale de l'énergie absorbée. Dans la région du spectre où l'absorption est réduite, la lumière laser pénètre d'une façon importante si la diffusion est faible.

Il existe trois régimes de diffusion suivant la taille de la particule par rapport à la longueur d'onde du rayon incident. Le premier est la diffusion de Rayleigh qui correspond à une particule petite devant la longueur d'onde ( $< \lambda/10$ ). La particule joue le rôle d'un dipôle électrique et la diffusion est isotrope. Si la taille est comparable à la longueur d'onde incidente, la particule est un multipôle électrique et magnétique. Une particule grande devant la longueur d'onde est considérée comme un milieu dense.

Comme dans les tissus biologiques les particules ont des structures de tailles variées, on utilise le coefficient de diffusion moyen  $\mu_d$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] défini par la relation  $I = I_0 \exp(-\mu_d L)$ . La distance moyenne parcourue par un photon entre deux événements de diffusion successifs est appelée libre parcours moyen ou  $1/\mu_d$ . La diffusion est anisotrope pour la plupart des tissus et le facteur d'anisotropie noté  $g$  correspond à la valeur moyenne de l'angle de diffusion entre les deux rayons incident et diffusé. Pour les tissus mous, le libre parcours moyen varie entre 10 et 100 micromètres [27].

La région spectrale entre le rouge et le proche IR (entre 600nm et 1200nm) est caractérisée par une pénétration maximum de la lumière dans les tissus, puisque l'absorption globale est minimale. Un faisceau lumineux peut traverser quelques centimètres de tissu et la diffusion est importante. Cette zone est appelée fenêtre thérapeutique optique [28]. Les rayonnements utilisés en imagerie optique se situent principalement dans cet intervalle de longueur d'ondes. Au dessous de 600 nm, la profondeur de pénétration est inférieure au mm et au dessus de 1200 nm, elle est limitée par l'absorption de l'eau. La figure 1.6 montre la profondeur de pénétration à travers la peau en fonction de la longueur d'onde.



**Figure 1.6 :** Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau en fonction de la longueur d'onde. Les pourcentages indiquent la fraction de la fluence incidente restante. (Reproduit de la référence[27])

Dans l'ultraviolet et l'infrarouge, l'absorption dépasse la diffusion. Dans le reste du spectre, la diffusion élargit le faisceau et diminue sa profondeur de pénétration.

Les fluctuations de l'indice de réfraction dans un milieu biologique entraînent une dispersion de la lumière dans toutes les directions et la transformation d'une partie de l'énergie de l'onde incidente par absorption en énergie thermique. L'absorption et la diffusion agissent sur la propagation de la lumière par atténuation ou extinction de l'énergie du laser.

Le coefficient d'extinction ( $\text{cm}^{-1}$ ) est l'inverse de la profondeur de pénétration du faisceau laser. L'extinction du faisceau par conversion des photons dépend des coefficients d'absorption  $\mu_a [\text{cm}^{-1}]$ , de diffusion  $\mu_d [\text{cm}^{-1}]$  et de la distribution angulaire,  $g$  est le cosinus moyen de diffusion ou facteur d'anisotropie. La profondeur de pénétration [cm] est

$\delta = \frac{1}{\sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_d)}}$  où  $\mu'_d = \mu_d(1-g)$  est le coefficient de diffusion réduit. La profondeur

de pénétration est la distance à laquelle s'effectue la conversion de la lumière en chaleur. La composition tissulaire étant faite essentiellement d'eau, d'hémoglobine et de mélanine, le coefficient d'extinction de chacun de ces composés détermine l'action de chaque laser, il est faible dans les milieux transparents et élevé dans les milieux opaques.

### 1.1.2. Transfert de chaleur : Aspect thermique

Il existe deux principaux mécanismes de transfert de chaleur dans les tissus vivants, la convection qui implique un transport de masse et la conduction qui concerne le transfert de chaleur. Le transfert par convection à travers le système circulatoire est négligeable pour des temps inférieurs à 10 mn. Le transfert par conduction qui se fait par interactions des particules tissulaires est décrit par la loi de Fourier et les gradients de température. Pour ce problème, la condition initiale et les conditions aux limites doivent être définies et les paramètres thermophysiques et optiques du tissu doivent être connus.

L'étendue de la zone à traiter détermine la durée de l'impulsion laser ( ou temps de transfert d'énergie) par rapport au temps de relaxation thermique  $\tau$  de la cible. Ce dernier est le temps nécessaire pour obtenir au centre de la cible une diminution de température égale à 50 % de la valeur maximale atteinte immédiatement après le tir laser. Le temps de relaxation est calculé à partir de la formule  $\tau = \frac{d^2}{\mu\lambda}$  où d est le diamètre de la cible,  $\lambda$  la diffusivité

thermique du tissu et  $\mu$  une constante qui dépend de la forme de la cible. La conversion de la lumière produit une source de chaleur dont les dimensions sont déterminées par la cible. Cette source est fonction du temps d'impulsion et du temps de relaxation thermique.

Si le temps d'impulsion est plus court que le temps de relaxation thermique, l'énergie créée n'a pas le temps de diffuser et il se produit une accumulation rapide de chaleur dans la cible. Cette hausse de température produit une surpression élevée pouvant aboutir à une explosion de la cible. Cet effet thermomécanique est appelé photothermolyse. Un exemple en est la destruction des calculs à l'aide d'un laser à colorant pulsé. Si le temps d'impulsion du laser est équivalent au temps de relaxation thermique de la cible, la chaleur peut diffuser en

dehors de la cible et l'effet thermique devra être modulé par l'intensité du laser. On obtient alors soit une coagulation ou une vaporisation des composés tissulaires. Les sténoses urétrales, les tumeurs de la vessie et les hypertrophies de la prostate sont traitées par ce moyen. Si la durée de l'impulsion laser dépasse le temps de relaxation thermique de la cible, un important transfert de chaleur prend place à distance et de grandes masses tissulaires peuvent être atteintes. C'est le cas du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le contrôle de l'effet thermique est délicat et les risques de sur/ou sous-dosage sont importants. Le transfert d'énergie se fait par interaction des particules au sein du tissu et aboutit à un volume chauffé plus grand que celui où s'effectue la conversion de la lumière en chaleur. Ce volume doit être pris en compte dans la dénaturation du tissu biologique.

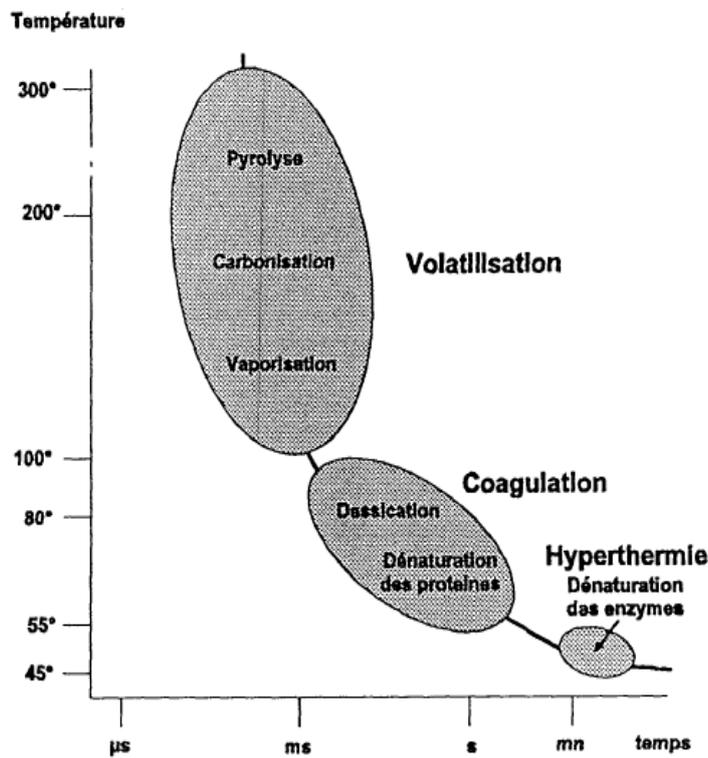
Le mécanisme de transfert de chaleur permet de comprendre que l'utilisation d'un temps court (irradiation élevée) ou d'un temps long (faible irradiation) conduit à des effets différents sur les tissus.

### **1.1.3. Mécanisme de dénaturation tissulaire : Aspect biologique**

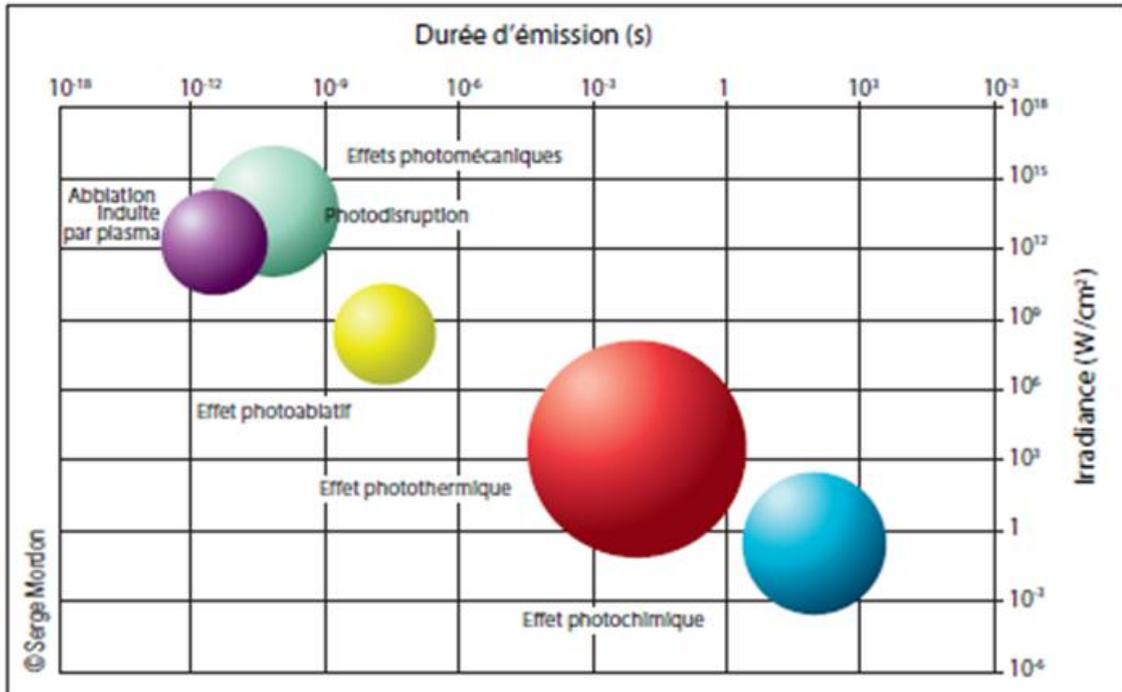
L'effet thermochimique du laser conduit à la dénaturation et à la destruction du tissu à une vitesse qui dépend de l'évolution temporelle de la température et de la structure moléculaire du tissu. Il est généralement admis qu'à 45°C, les phénomènes de vasodilatation et de dommage endothélial apparaissent. A 50°C, l'activité enzymatique des cellules s'arrête entraînant leur mort. Les membranes cellulaires se désorganisent à 60°C avec la dénaturation des protéines formées de chaînes polypeptidiques et dont la structure tertiaire est déterminée par des liaisons fortes (ponts disulfures) et faibles (liaisons hydrogènes et hydrophobes).

La chaleur n'altère pas les ponts disulfures mais elle rompt les liaisons hydrogènes. Les protéines dénaturées ont un rapport axial plus élevé et une structure plus allongée, elles deviennent visqueuses en solution. Les protéines plasmatiques sont dénaturées entre 60°C et 70°C et augmentent la viscosité du sang. La chaleur provoque un démasquage des groupes réactifs entraînant un accroissement des liaisons hydrophobes et glycoprotéiques qui forment une colle dite fibromectine. Ce processus apparaît à 75°C et modifie la structure tissulaire. A 100°C, il y a vaporisation du liquide interstitiel conduisant à la destruction de l'architecture du tissu. Cette étape consomme beaucoup d'énergie ( 2530 J/Kg ) et correspondant à la

chaleur de vaporisation de l'eau qui, créant un phénomène de pompe à chaleur, est susceptible de limiter le dommage aux tissus adjacents. Dès que l'eau a disparu à 150°C et selon la température atteinte, il apparaît un phénomène de carbonisation (200°C) puis de pyrolyse des produits organiques (500 à 600°C). Les figures 1.7a et 1.7b illustrent ces différentes actions du laser sur les tissus biologiques en fonction de la température et du temps et en fonction de l'irradiance et de la durée d'exposition.



**Figure 1.7a :** Effets de la température et du temps d'exposition sur les tissus (reproduit de la référence[26]).

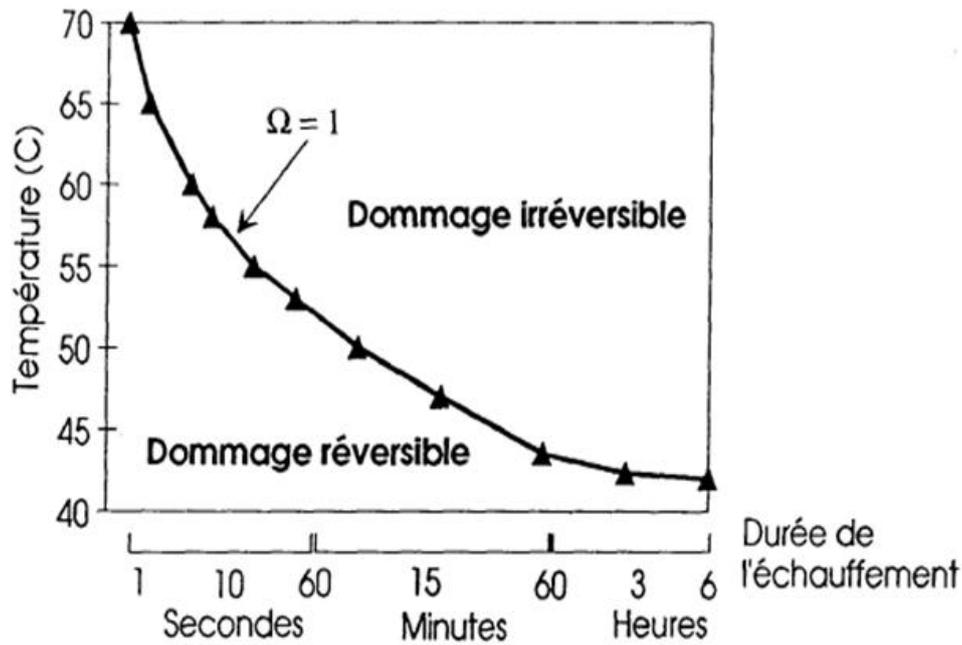


**Figure 1.7b :** Effets de la radiation laser sur les tissus biologiques en fonction de l'intensité et du temps d'exposition (Reproduit de la référence [27]).

La dénaturation (destruction) tissulaire est déterminée par l'élévation de température suite à l'absorption de la lumière laser par le tissu. Sa cinétique qui est utile pour décrire l'effet thérapeutique dépend de la structure moléculaire et de la température du tissu biologique ainsi que de la durée du traitement thermique. Pour évaluer de manière homogène le phénomène de dénaturation, Enriques et Moritz [29] ont proposé de caractériser le dommage par la quantité:

$$\Omega = A \int \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) dt \text{ où } R \text{ est la constante des gaz parfaits } (R = 8,3 \text{ J K}^{-1}\text{mole}^{-1}), E_a \text{ est}$$

l'énergie d'activation ( $\text{kJmole}^{-1}$ ), A est une constante définie par les données expérimentales du tissu. Cette quantité est un nombre sans dimension dont la valeur  $\Omega = 1$  sert de référence et correspond à l'apparition d'un dommage irréversible alors qu'un dommage réversible correspond à  $\Omega < 1$  (figure 1.8). A titre d'exemple, le classement du degré de gravité d'une brûlure donne un 1<sup>er</sup> degré pour  $\Omega = 0.1$ , un 2<sup>ème</sup> degré pour  $\Omega = 1$  et un 3<sup>ème</sup> degré pour  $\Omega \gg 1$ .



**Figure 1.8** : Exemple de dommages réversible et irréversible sur la peau en fonction de la température et du temps d'exposition (Reproduit de la référence [26]).

Le processus de dénaturation reste assez mal quantifié même s'il détermine le résultat thérapeutique recherché par le médecin.

Quarante ans plus tard, en 1984 Sapareto et Dewey [30] ont montré qu'un tissu porté à 43°C pendant un temps  $t_{43^\circ\text{C}}$  subit le même dommage biologique qu'un tissu porté à 44°C pendant un temps deux fois plus court. A mesure que la température augmente de 1°C, le temps nécessaire pour obtenir le même effet biologique est réduit d'un facteur 2. Ceci reste valable pour une température inférieure à 43°C, au-dessus le rapport de réduction temporelle passe à 4. Les dommages biologiques qui affectent un tissu soumis à la température  $T$  pendant un temps  $\Delta t$  peuvent être évalués par le temps équivalent  $t_{43}$  nécessaire pour obtenir le même dommage en chauffant le tissu à 43°C. A partir de ces considérations, une relation reliant la température moyenne et la durée d'exposition a été donnée,  $T_{43} = \sum \rho^{(43-T)} \Delta t$  où  $\rho$  satisfait aux conditions suivantes :  $\rho = 0$  si  $T < 37^\circ\text{C}$ ,  $\rho = 0,25$  si  $T < 43^\circ\text{C}$  et  $\rho = 0,5$  si  $T > 43^\circ\text{C}$ ,  $T$  étant la température moyenne du volume unitaire pendant  $\Delta t$ . Pour la plupart des tissus

mous, le seuil d'une nécrose irréversible intervient après 4 heures d'exposition à 43°C. Cette évaluation permet d'apprécier si l'application d'un profil de température a produit une nécrose en référence à ce seuil. Ces étapes servent de base à la modélisation mathématique des effets thermiques des lasers.

## **1.2. EFFETS DE L'ECHAUFFEMENT LASER SUR LE TISSU BIOLOGIQUE**

Le pouvoir d'un rayon laser est influencé par sa puissance qui décrit sa capacité à délivrer une quantité d'énergie par unité de temps et ainsi accroître la vibration des molécules cibles. La densité de puissance est la puissance émise par unité de surface et elle est inversement proportionnelle au carré du rayon de la cible. Par conséquent, le taux d'ablation est proportionnel à la densité de puissance. Si la densité de puissance est faible, le tissu est chauffé lentement et la chaleur diffuse dans les couches avoisinantes. Une densité de puissance élevée chauffe rapidement à la température d'ébullition de l'eau intracellulaire carbonisant ainsi les cellules [31].

En mode impulsionnel, l'énergie est délivrée sous forme de flashes intenses de courte durée (typiquement 100  $\mu$ s) et l'énergie délivrée durant une impulsion est beaucoup plus grande que dans le cas d'un laser en mode continu. L'avantage est qu'un large flux d'énergie peut être dirigé sur un tissu cible et le détruire de façon contrôlée. Les performances sont liées à la longueur d'onde du faisceau, à la transparence du tissu et à la puissance du faisceau [30-32]. La cicatrisation et la réparation tissulaire dépendent de l'étendue et du type de dommage provoqué sur le tissu adjacent à la cible [33,34].

Il y a une grande variété d'actions du laser sur le tissu biologique autre que l'effet thermique. Chaque action dépend de la longueur d'onde du laser, de la densité de puissance et du temps d'interaction laser-tissu.

- Effets photoablatif, photochimique et mécanique

L'effet photoablatif est une ablation pure comme en chirurgie mais sans lésion thermique sur les berges. Une énergie photonique supérieure à l'énergie de liaison des molécules biologiques doit être utilisée. Si la longueur d'onde est petite (190 à 300 nm), le champ

électrique produit une énergie supérieure à celle de la liaison intermoléculaire et les composantes du tissu sont pulvérisées. Pour cela, des lasers ayant une longueur d'onde très énergétique émettant dans l'ultraviolet sont appliqués (exemple : laser excimer émettant à 0,193  $\mu\text{m}$  (ArF), 0,248  $\mu\text{m}$  (KrF) ou 0,308  $\mu\text{m}$  (XeCl)). L'action est superficielle (quelques  $\mu\text{m}$ ) car la lumière est fortement absorbée par les tissus. Ces effets sont surtout recherchés en ophtalmologie [35]. L'effet photoablatif peut être obtenu aussi avec des lasers émettant dans l'IR comme le laser Erbium-YAG (2940 nm). Dans ce cas, le principe n'est pas basé sur la rupture de liaisons moléculaires mais sur la conversion de la lumière en chaleur. L'absorption par l'eau tissulaire est si grande que la vaporisation est instantanée mais superficielle. La durée de l'impulsion est rapide (ms) et la diffusion thermique est évitée. Ce mécanisme est utilisé dans le traitement de la peau.

L'effet photochimique est représenté dans la thérapie photodynamique, il consiste à détruire le tissu pathologique à l'aide d'une réaction photochimique en utilisant un agent chimique exogène (photosensibilisant) que l'on administre par injection intraveineuse, par voie orale ou en application locale avant de soumettre le tissu à un faisceau laser dont la longueur d'onde correspond au pic d'absorption de l'agent photosensibilisant. Cet agent émet un rayonnement fluorescent (photodétection) où des substances toxiques sont utilisées pour la photothérapie. Le choix de la longueur d'onde doit être fait dans la région spectrale où l'absorption du photosensibilisateur est la plus grande et la pénétration de la lumière dans le tissu est suffisante. Dans ce sens, la zone rouge du spectre visible est souvent privilégiée. Une condition importante pour le succès du traitement photodynamique est le respect de la dose (énergie par unité de surface), pour cela il faudra mettre en place des diffuseurs de lumière donnant des profils uniformes et adaptés à la morphologie du tissu.

Après avoir été excité par l'absorption d'un photon, le photosensibilisant revient à son état initial en transférant l'énergie vers l'oxygène environnant qui prend la forme d'oxygène singulet extrêmement réactif, toxique oxydant tous les constituants des tissus situés à son contact. L'oxygène singulet a une durée de vie très courte (dizaines de ns) limitant son rayon de diffusion et donnant lieu à un effet localisé. Ceci amène à utiliser de faibles densités de puissance (dizaines de  $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) et des durées d'exposition de l'ordre de la dizaine de minutes pour ne pas dénaturer le photosensibilisant par effet thermique. Cette thérapie (photodynamique) est couramment utilisée en cancérologie avec des photosensibilisants

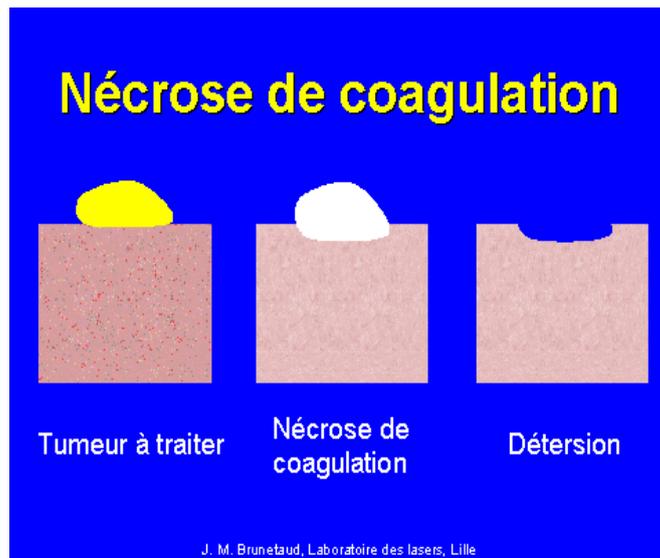
qui s'accumulent dans les tissus cancéreux pour leur destruction sélective. En urologie, les tumeurs de la vessie sont traitées ainsi [35]. L'origine des effets secondaires de cette thérapie réside dans la lenteur d'élimination du photosensibilisant du tissu cutané connue sous le nom de photosensibilisation cutanée.

Enfin, l'effet mécanique est caractérisé par une onde de choc provoquée par la création d'un plasma à travers un phénomène de cavitation. Lorsqu'une impulsion laser très courte ( $\mu\text{s}$  ou  $\text{ns}$ ) est focalisée sur un tissu avec une forte irradiation ( $10^{10}$  à  $10^{12}$   $\text{W}/\text{cm}^2$ ), un champ électrique local très fort ( $10^6$  à  $10^7$   $\text{V}/\text{m}^2$ ) comparable aux champs atomiques ou intramoléculaires peut se produire provoquant l'ionisation des atomes du tissu et formation d'un plasma ou gaz ionisé. Un gradient de température apparaît à l'interface plasma-milieu externe provoquant l'onde de choc dont l'expansion produit l'effet destructif à travers une rupture mécanique de la structure tissulaire. Cet effet est obtenu avec des lasers de type Nd :YAG à impulsions  $\text{ns}$  ou  $\text{ps}$  [36-40].

La destruction des calculs est un bon exemple de cet effet ainsi que le traitement des tumeurs de la vessie, des sténoses urétrales, de l'hypertrophie bénigne de la prostate [35].

La possibilité d'une coagulation localisée constitue la base d'une technique de traitement de tumeur appelée Laser-Induced Interstitial Thermotherapy (LITT). Cette technique a été mise en place pour le traitement de diverses tumeurs de la rétine [41], du cerveau [42], de la prostate [43,44], du foie [45] et de l'utérus [46]. Des descriptions détaillées et les résultats cliniques ont été donnés dans ces références.

Les résultats les plus significatifs de LITT ont été obtenus en gynécologie pour les tumeurs malignes de l'utérus et en urologie pour les tumeurs bénignes de la prostate. L'idée principale est de positionner un applicateur laser approprié dans la tumeur qui doit être coagulée pour arriver à une nécrose en chauffant les cellules à plus de  $60^\circ\text{C}$  (figure 1-7a). Il y a dénaturation des protéines suivie d'une coagulation (figure 1.9). En raison de la coagulation associée des vaisseaux sanguins, des hémorragies graves sont évitées. Ceci est important dans le cas des tumeurs vascularisées. Les paramètres typiques associés sont les puissances laser à ondes continues de 1 à 5W pendant plusieurs minutes et des volumes de coagulation ayant des diamètres allant jusqu'à 40 mm.

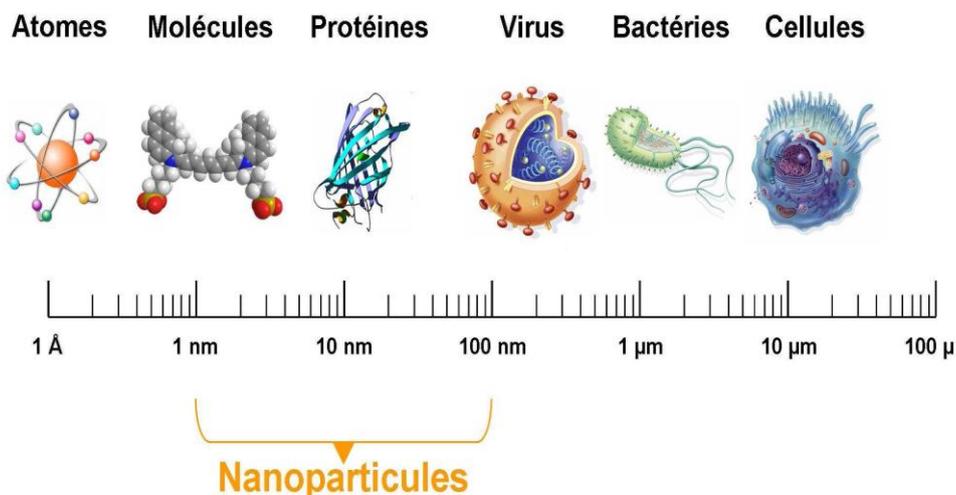


**Figure 1.9** : Phénomène de coagulation (Reproduit de la référence[26]).

A une température supérieure à 100°C durant un temps très court ( $\sim 0.1s$ ), il y a perte de substance, on parle de volatilisation car les constituants tissulaires partent en fumée. Il est possible de détruire des tumeurs plus grosses que celles éliminées par coagulation si la zone volatilisée est large, si elle est étroite (100 à 500  $\mu m$ ) on obtient une incision. Enfin, notons que les lasers CO<sub>2</sub>, Nd:YAG et Argon sont les plus employés en clinique, chacun étant capable de développer une grande puissance (100 W) et détruire ou coaguler le tissu biologique.

### 1.3. L'UTILISATION DES NANOPARTICULES

L'un des défis dans le développement de nouveaux médicaments est de pouvoir contrôler la dose libérée et la durée d'action. On doit également éviter d'altérer les cellules saines. Une approche permettant d'activer d'une façon ciblée le médicament est nécessaire et pourrait venir de l'application d'une source d'énergie comme le laser. Cette idée est assez ancienne et date de l'utilisation des photosensibilisateurs activés par une lumière laser de longueur d'onde déterminée afin de détruire chimiquement les cellules cancéreuses, c'est le traitement photodynamique. Une autre approche plus récente consiste à utiliser des nanoparticules activables à distance. Ces édifices moléculaires ont des tailles comparables avec celles des éléments biologiques (cellules 10-100  $\mu m$ , virus 20-450 nm, protéines 5-10 nm, gènes 200 nm). La taille des nanoparticules se situe dans la gamme de celle des protéines (figure 1.10) [47-50].



**Figure 1.10** : Tailles des nanoparticules et de certaines structures chimiques et biologiques (Reproduit de la référence[51])

La structure des nanoparticules peut être modifiée par le greffage ou l'adsorption de molécules sur leur surface afin de favoriser ou éviter leur contact avec les éléments biologiques. Ainsi contrôler ces nanoparticules devient possible [52]. Certaines de ces nanoparticules sont magnétiques et peuvent être activées à distance sous l'effet d'un champ extérieur. Cette action à distance combinée à leur biocompatibilité permet d'envisager beaucoup d'applications [48,53] comme la possibilité de les transporter et de les immobiliser sur un tissu particulier. Une molécule particulière munie d'un principe actif peut être acheminée sur le site même d'une tumeur.

Une des caractéristiques des matériaux magnétiques est d'avoir un cycle d'hystérésis, l'aire de ce cycle correspond à une énergie qui est dissipée sous forme de chaleur. C'est cette propriété qui est exploitée en hyperthermie magnétique. Les nanoparticules s'accrochent aux cellules cancéreuses, les chauffant à partir d'une source d'énergie externe et les détruisent. Les nanoparticules métalliques ont des propriétés physico-chimiques particulières qui vont déterminer leur comportement dans l'organisme. Il est nécessaire de pouvoir moduler leurs propriétés pour obtenir un bon résultat. En mode intravasculaire, il faut éviter leur agrégation susceptible de provoquer une embolie. Une suspension stable est donc nécessaire dans le cas de recours à la voie systémique [47] au lieu d'une administration locale.

La diffusion des nanoparticules vers la cible doit être contrôlée [54,55]. La diffusion de petites particules est favorisée par le gradient de pression et de concentration du vaisseau sanguin vers les espaces intercellulaires mais les particules de plus de 100 nm vont plutôt se déposer sur les parois des vaisseaux en accentuant le risque de thrombus mais pouvant être appliquées à certaines thérapies [48,55]. Les nanoparticules de 5 à 10 nm de diamètre semblent être mieux indiquées pour les applications en hyperthermie. Il est important que ces particules soient biocompatibles. Un revêtement de dextran est souvent suggéré [56,57] mais d'autres travaux ont montré une certaine cytotoxicité fonction de la nature de la matière dont sont revêtues les nanoparticules. Un revêtement cationique s'est avéré cytotoxique envers certaines cellules tumorales [58].

Une fois dans le sang, les particules sont vite recouvertes d'une couche de protéines qui les rend détectables par les cellules réticulo-histiocytaire et les cellules de kuppfer [52], par le phénomène d'opsonisation. Les applications *in vivo* nécessitent de modifier la surface des particules [55]. Si cette surface est hydrophobe, elle sera rapidement recouverte de composés du plasma et les particules seront éliminées de la circulation. La mise au point de nanoparticules stables au sein de l'organisme passe par l'utilisation de macromolécules comme le dextran et ses dérivés, le polyéthylène glycol (PEG), l'albumine et d'autres [47,59,60]. De telles modifications permettent d'augmenter la biocompatibilité des nanoparticules et leur fixation sur les cellules cancéreuses [61].

- Nanoparticules ferromagnétiques

L'utilisation des nanoparticules ferromagnétiques est en plein essor de par les problèmes fondamentaux liés aux propriétés dynamiques du moment magnétique et aux interactions inter particules. Cet intérêt se retrouve dans divers domaines allant de la course à la miniaturisation des composants électroniques aux applications médicales. Les propriétés magnétiques d'un matériau sont dues à l'existence de spins sur les atomes qui le constituent. Le moment magnétique d'un atome provient du spin des électrons, du moment cinétique orbital de l'électron par rapport au noyau et de la variation du moment orbital répondant à l'application d'un champ magnétique. Les états d'énergie électronique d'un atome contenant un nombre pair d'électrons ne contribuent pas au magnétisme car leurs spins s'annulent d'après le principe d'exclusion de Pauli. L'origine du magnétisme des ions métalliques

(cobalt, nickel, fer) vient surtout des électrons célibataires de la couche 3d et l'atome porte un moment magnétique permanent à module constant. Ce moment dépend de la position des atomes voisins, de la température et du champ magnétique extérieur.

Le diamagnétisme concerne les atomes sans moment magnétique, l'aimantation induite par un champ magnétique appliqué est faible et la susceptibilité  $\chi$  ( $\chi = dM/dH$ ) est négative. On parle de paramagnétisme lorsque les moments magnétiques sont désordonnés et la susceptibilité paramagnétique est positive.

Les matériaux ferromagnétiques possèdent une aimantation spontanée induite par des interactions entre proches voisins et correspond à un alignement parallèle de tous les spins comme si le champ moléculaire alignait les moments magnétiques. Le moment magnétique global peut être nul vu l'existence de domaines magnétiques de Weiss. Chaque domaine a une aimantation spontanée, ces aimantations peuvent s'annuler mutuellement. Si un champ magnétique est appliqué, l'aimantation résultante change en fonction du champ appliqué. Pour les particules superparamagnétiques, le matériau a un seul domaine.

Néel a montré que les particules nanométriques pouvaient présenter un état magnétique original dans lequel le moment magnétique de chaque particule est assimilé à un seul spin [62], ce sont les nanoparticules superparamagnétiques. Il s'agit d'un comportement caractéristique des nanoparticules qui représentent en fait des mono-domaines de taille inférieure ou égale à 10 nm. Sous l'effet d'un champ magnétique extérieur, un matériau ferromagnétique s'aimante par déplacement des parois de Bloch (parois du domaine). Pour un champ faible, ces déplacements sont réversibles mais si le champ dépasse une valeur critique les déplacements sont irréversibles. Un cycle d'hystérésis caractérise la variation de l'aimantation en fonction du champ appliqué. Les caractéristiques physiques des nanoparticules superparamagnétiques sont basées sur le temps de relaxation  $\tau$  de la particule (temps moyen qui sépare deux renversements de l'aimantation) qui varie selon une loi d'Arrhénius du type  $\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{\Delta E}{K_B T}\right)$  où  $\Delta E$  est la barrière d'énergie entre deux états d'orientations différentes. En appliquant un champ variable dans le temps, il y a production de chaleur donnant lieu au processus d'hyperthermie.

Les chimiothérapies usuelles ont un grand inconvénient puisque tous les tissus aussi bien sains que malades sont affectés par le traitement. Pour pallier à cet inconvénient, on utilise des traitements sélectifs. A ce titre à partir des années 1970, les transporteurs magnétiques ont été mis au point. Des produits cytotoxiques greffés sur ces nanoparticules magnétiques sont administrés par voie intraveineuse. Ensuite, un champ magnétique est appliqué pour concentrer ces complexes molécule-nanoparticule sur la région ciblée avant de relâcher le produit de traitement à l'aide d'un procédé basé sur l'hydrolyse enzymatique, changement de pH, de l'osmolarité ou de la température [63]. L'efficacité de cette thérapie dépend de l'intensité du champ, de la profondeur et du volume de la cible, des caractéristiques hydrodynamiques du flux sanguin, de la concentration et des caractéristiques des nanoparticules. Nous avons signalé précédemment que ces particules étaient revêtues de macromolécules biocompatibles comme les dérivés du dextran, le polyéthylène glycol ou l'oxyde de polyéthylène, des molécules inorganiques à base de silicium portant des groupes carboxylés ou encore des métaux nobles comme le cobalt, le nickel ou l'or. Le but de ce revêtement est de soustraire le complexe à son environnement biologique (système immunitaire, foie) en évitant les interactions pouvant l'empêcher d'atteindre la cible [64]. Le transporteur peut être soit la nanoparticule magnétique à base de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ou un polymère sur lequel est fixée la nanoparticule.

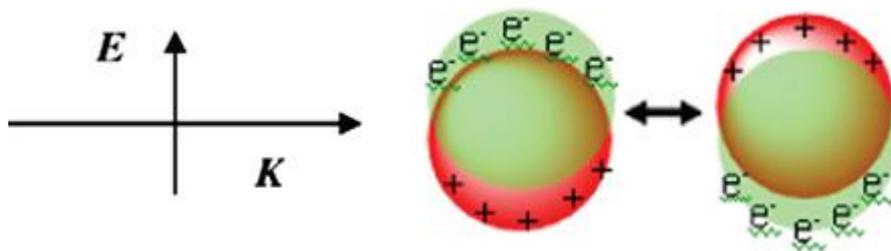
- Nanoparticules d'or

L'or est un matériau noble bien connu de par ses propriétés uniques le plaçant comme candidat parfait dans de nombreuses applications, en électronique, en décoration et en médecine. Il y a des milliers d'années déjà, en Inde, en Egypte et en Chine, les civilisations antiques exploitaient les qualités de l'or. Dans les technologies modernes, les connecteurs des pacemakers, les implants dentaires ou de l'oreille interne et bien d'autres utilisations de l'or sont appréciées pour ses qualités esthétiques et non toxiques.

La grande opacité de l'or pour les rayons X fait des nanoparticules d'or un élément de contraste efficace en imagerie. Les applications en thérapie sont plus récentes à travers la photothermie. La lumière laser est envoyée sur un tissu malade contenant des nanoparticules et provoquant un échauffement qui conduit à la destruction des cellules infectées. Leur petite taille leur permet d'entrer dans la cellule. Le processus d'échauffement provient de la réponse des nanoparticules à un champ électromagnétique extérieur. Les électrons libres de la bande

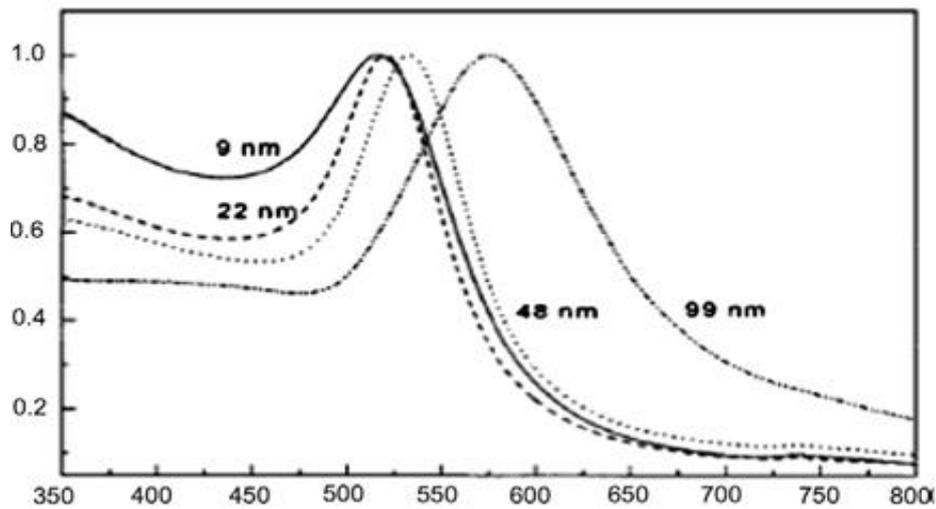
de conduction oscillent collectivement en phase. Quand la fréquence de l'onde incidente est égale à la fréquence propre de ces oscillations, un phénomène de résonance se produit appelé "résonance de plasmon de surface" (figure 1.11a) par lequel il y a absorption de lumière qui est convertie en chaleur. Cette résonance se fait à une fréquence particulière du champ électromagnétique dite "pic plasmon". Elle a lieu dans le visible pour l'or, le cuivre et l'argent.

L'or offre une grande résistance à l'oxydation, il est inerte ne réagissant pas chimiquement et possède un pouvoir élevé de fixation sur les biomolécules (antigènes et anticorps). Dans sa forme naturelle à l'état massif, l'or est un métal jaune de structure cubique à face centrée tout comme le platine et le palladium. Sous forme de grains de taille nanométrique, l'or tourne au rouge, au violet, au bleu ou au vert, la couleur particulière des nanoparticules d'or est liée à la résonance de plasmon. La fréquence de résonance de plasmon dépend de la nature du métal, de la dimension (figure 1.11b) de la nanoparticule et de sa forme ainsi que des propriétés diélectriques du milieu environnant et des interactions inter-particules. En intervenant sur ces paramètres, on peut déplacer la fréquence de résonance dans le proche infrarouge car dans le visible, les irradiations ne permettent pas d'atteindre des tissus profonds en traversant le milieu biologique.



**Figure 1.11a** : Illustration de la "Résonance de Plasmon de Surface"

(Reproduit de la référence [65])



**Figure 1.11b :** Spectres d'extinction des nanoparticules d'or à différentes dimensions  
(Reproduit de la référence[65])

A certaines dimensions, les particules d'or réagissent à des émissions laser IR en réfléchissant une partie de la lumière, l'autre partie étant convertie en chaleur. En y attachant des anticorps pour cibler des antigènes spécifiques aux cellules malades et en les éclairant par un faisceau IR qui traverse les tissus biologiques, il est possible de les détecter à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique. La partie thermique de l'énergie émise peut être augmentée en jouant sur la longueur d'onde du laser et sur la taille et la forme des nanoparticules.

#### 1.4. CONCLUSION

L'absorption par les chromophores contenus dans les tissus biologiques d'un rayonnement laser conduit à une élévation de la température, comme les tissus malins sont plus sensibles à cette augmentation que les tissus sains, on peut donc obtenir une destruction des cellules cancéreuses. Cette sensibilité des cellules cancéreuses à la chaleur s'explique par le fait que

les néo-vaisseaux contenus dans les tumeurs étant immatures, par conséquent sont plus vite détruits, il y a aussi le milieu où elles se développent qui est acide et pauvre en nutriment ce qui les rend plus vulnérables. L'utilisation du laser a un grand avantage de par ses propriétés. Chaque laser ayant une longueur d'onde bien définie correspond à l'absorption de son faisceau par le tissu cible. Le faisceau laser étant très fin, il nous permet d'avoir une puissance très élevée, véhiculé par des fibres optiques, il peut être utilisé pour des applications endocavitaires.

Les nanoparticules ont l'avantage de minimiser les effets secondaires sur les cellules saines puisque l'agent thérapeutique est amené directement dans la région malade, qu'elles soient utilisées comme source radioactive, employées pour l'hyperthermie ou comme photosensibilisateurs. La résonance Plasmon de surface qui est une propriété très remarquable des nanoparticules d'or a permis une avancée concrète dans le domaine de la thermo thérapie. La réponse thermique de cette propriété optique fait que les nanoparticules d'or sont considérées comme des sources de chaleur. En utilisant une méthode appropriée de ciblage pour transporter les nanoparticules jusqu'à la tumeur et en l'irradiant avec un faisceau laser, celle-ci est détruite.

## **CHAPITRE 2**

## CHAPITRE 2

### FORMULATION MATHÉMATIQUE DU PROFIL DE TEMPÉRATURE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES

#### 2.1. QUELQUES DÉFINITIONS

Cette étude porte sur l'hyperthermie par rayonnement laser dans les corps biologiques dans un but thérapeutique. Le rayonnement laser est non ionisant mais il peut produire différents effets sur les systèmes biologiques dont l'effet thermique qui nous intéresse dans ce travail.

La thermique est un domaine de la physique qui permet de décrire quantitativement l'évolution de la température dans l'espace et dans le temps. La relation fondamentale de la transmission de la chaleur par conduction a été proposée par Fourier en 1822. Pour bien comprendre cette loi il est important de définir d'abord certaines grandeurs.

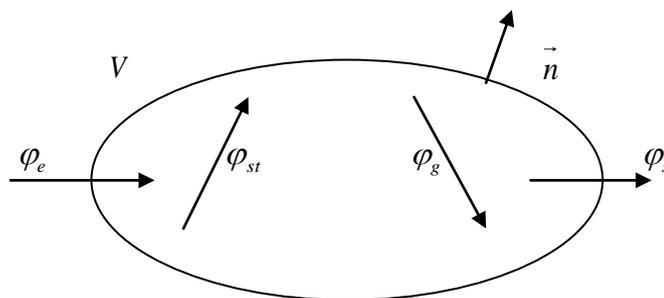
Le flux de chaleur à travers une surface ou quantité de chaleur  $dQ$  traversant la surface pendant l'unité de temps est  $d\Phi = \frac{dQ}{dt}$  [W], la densité de flux de chaleur est la quantité de

chaleur qui traverse l'unité de surface pendant l'unité de temps soit  $\varphi = \frac{d\Phi}{dS}$  [Wm<sup>-2</sup>],

le gradient de température est le vecteur qui caractérise en un point donné la variation de la température. Ce vecteur est en tout point normal à la surface isotherme passant par ce point. Le phénomène de conduction thermique consiste en un échange de chaleur de proche en proche par contact direct entre les molécules des zones chaudes vers les zones froides. Dans le phénomène de convection thermique, la chaleur se propage par un mouvement induit dans le fluide. Un gradient de température dans le fluide est à l'origine d'une fluctuation de densité faisant que les masses chaudes plus légères s'élèvent alors que les masses froides restent vers le bas. Le phénomène de convection thermique se traduit par un déplacement de matière alors

que le phénomène de rayonnement consiste en un transfert d'énergie électromagnétique entre deux milieux. Chaque milieu est caractérisé par des paramètres thermo-physiques caractérisant son comportement lors d'une variation de température. La conductivité thermique  $\kappa [W.m^{-1}.K^{-1}]$  représente la chaleur transférée par unité de surface durant l'unité de temps, c'est l'aptitude du milieu à transmettre la chaleur. La chaleur spécifique (ou capacité calorifique)  $c [W.Kg^{-1}.K^{-1}]$  est la quantité de chaleur qu'il faut fournir à un milieu pour augmenter sa température de  $1^{\circ}C$  et représente l'aptitude du milieu à emmagasiner la chaleur. A une chaleur spécifique élevée correspond une énergie plus grande pour élever la température du milieu. La masse volumique  $\rho [Kg.m^{-3}]$  d'un fluide qui chauffe diminue, les parties chaudes sont plus légères et ont tendance à s'élever. C'est la variation de masse volumique qui provoque le phénomène de convection. La diffusivité thermique  $\lambda$  est un paramètre thermo-physique important [ $m^2.s^{-1}$ ] caractérisant la capacité du milieu à diffuser la chaleur  $\lambda = \frac{\kappa}{\rho c}$ . C'est la vitesse avec laquelle la chaleur pénètre dans le milieu. Une diffusivité élevée représente un transfert de chaleur rapide.

Les flux de chaleur agissant sur le système ci-dessous de volume  $V$  limité par une surface  $S$  d'un milieu quelconque sont le flux de chaleur stocké  $\varphi_{st}$ , le flux de chaleur généré  $\varphi_g$ , le flux de chaleur entrant  $\varphi_e$  et le flux de chaleur sortant  $\varphi_s$ .



Le bilan entre les flux d'énergie de ce système est donné par le premier principe de la thermodynamique ceci entre 2 instants successifs  $t$  et  $t + dt$

$$\varphi_{st} + \varphi_g = \varphi_e + \varphi_s \quad (2.1a)$$

Ou bien

$$\Delta E + \Delta U = \delta Q + \delta W \quad (2.1b)$$

$\Delta E$  représente l'apport en chaleur de la transformation au sein du milieu d'une source d'énergie extérieure (électromagnétique provenant d'un laser par exemple). Ce type d'énergie est appelé "source de chaleur interne" ou énergie générée,  $\Delta U$  est la variation d'énergie interne du milieu ou énergie stockée,  $\delta Q$  représente les échanges ou flux de chaleur aux frontières du système. Ces échanges sont le siège d'un phénomène de conduction du milieu.  $\delta W$  représente les échanges de travail fourni à la limite du système,  $\delta Q$  et  $\delta W$  sont les énergies entrante et sortante.

$P(M, t)$  [ $Wm^{-3}$ ] est la puissance calorifique volumique des sources internes, elle intervient dans la source de chaleur interne, définie par la quantité suivante :

$$\Delta E = \iiint_V -P(M, t) dV \quad (2.2)$$

L'énergie thermique stockée dans le milieu est :

$$\Delta H = \Delta U - \delta W = \iiint_V c_p \rho \frac{\partial T(M, t)}{\partial t} dV \quad (2.3)$$

$\frac{\partial T(M, t)}{\partial t}$  est l'élévation de la température par unité de temps.

Les échanges de chaleur aux frontières du milieu de surface  $S$  s'expriment par la relation

$$\delta Q = \oiint_S \vec{j}_Q \cdot \vec{n} ds = \iiint_V \text{div}(-\vec{j}_Q) dV = \iiint_V \text{div}(\overline{\kappa \text{grad} T}) dV \quad (2.4)$$

Le vecteur densité de flux de chaleur  $\vec{j}_Q$  [ $W.m^{-2}$ ] est donné par la loi de Fourier

$\vec{j}_Q = - \overline{\kappa \text{grad} T}$ ,  $\vec{n}$  est la normale à la surface  $S$  et  $\kappa$  est la conductivité thermique du milieu celle-ci traduit l'aptitude du milieu à conduire la chaleur. Le profil de température dans le temps et dans l'espace est solution de l'équation :

$$c_p \rho \frac{\partial T(M, t)}{\partial t} = \text{div}(\overline{\kappa \text{grad} T}) + P(M, t) \quad (2.5)$$

Cette représentation ne tient compte que de la conduction de chaleur due à une source extérieure . Le problème des tissus biologiques est un peu plus compliqué comme nous allons le voir au paragraphe suivant.

## 2.2. EQUATION DE PENNES

L'un des problèmes qui se pose est de pouvoir décrire correctement l'effet de la circulation sanguine (perfusion) sur les phénomènes d'échanges thermiques. A partir d'une base quantitative se fondant sur la mesure de la température dans les avants bras de 9 sujets sains et les résultats de ces mesures qui sont une différence de température de 3°C à 4°C entre la peau et l'intérieur du bras, Pennes [23] a été le premier à proposer un modèle complet en associant à l'équation de diffusion de la chaleur un terme de perfusion sanguine et un autre correspondant à la production de la chaleur métabolique. Ainsi les échanges thermiques dans les tissus biologiques associent 5 mécanismes différents : le stockage d'énergie thermique par le tissu donnant lieu à une augmentation d'énergie interne. Si la production de chaleur dans le tissu est supérieure à la dissipation, l'énergie stockée augmente et la température aussi. La production d'énergie thermique par métabolisme ( $Q_m$ ) décrit la vie cellulaire avec la consommation d'oxygène et le dégagement de gaz carbonique. Le métabolisme est accessible expérimentalement à partir du volume d'oxygène consommé. Au repos, il y a une production de chaleur minimale nécessaire aux fonctions vitales de l'organisme qui est fonction du poids, de la taille, de l'âge et du sexe de l'individu.

La convection réalisée par la perfusion sanguine représente la contribution du débit sanguin dans l'équilibre énergétique global. La thermorégulation due au réseau circulatoire maintient l'homéostasie thermique générale et permet de maintenir la température de chaque organe à un niveau optimum de fonctionnement.

Le modèle de transfert thermique dans les tissus biologiques élaboré par Pennes [23] a été l'un des plus utilisés. Ce modèle décrit les effets du métabolisme et de la perfusion du sang sur l'équilibre énergétique dans le tissu en écrivant l'équation de diffusion de la chaleur comme suit :

$$\rho C \frac{\partial T(M,t)}{\partial t} = \nabla(\kappa \cdot \nabla T(M,t)) + (\rho c)_b \omega_b (T_a - T(M,t)) + Q_m \quad (2.6)$$

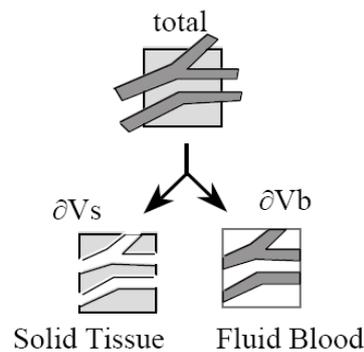
La perfusion sanguine est représentée par le 2<sup>ème</sup> terme de droite qui représente l'énergie échangée entre le sang et le tissu, il est proportionnel à la masse volumique  $\rho_b [Kg.m^{-3}]$ , à la chaleur spécifique  $c_b [W.Kg^{-1}.K^{-1}]$  et au taux de perfusion  $\omega_b [s^{-1}]$  du sang alors que le métabolisme correspond au 3<sup>ème</sup> terme. Selon ce modèle, l'échange d'énergie entre les vaisseaux sanguins et le tissu environnant se fait à travers les capillaires (vaisseaux de diamètre entre 5 et 15  $\mu m$ ) où la vitesse du sang est très faible comme si le fluide entrant dans un bassin imaginaire (lit capillaire) à la température des vaisseaux  $T_a$  et pouvait s'équilibrer immédiatement avec le tissu environnant avant de sortir de ce bassin et rejoindre la circulation veineuse à la température du tissu  $T$ . Ainsi, l'échange total d'énergie thermique par la circulation sanguine est similaire à une source ou à un puits de chaleur dont l'amplitude est proportionnelle au débit du sang et à la différence entre la température locale du tissu et celle des artères majeures du corps.

- Plus de détails sur la perfusion sanguine

Afin de mieux comprendre la contribution du sang dans l'équilibre thermique des tissus, d'autres modèles ont été élaborés. Mitchell et al. [66] ont étudié l'effet d'un échange à contre-courant entre une artère et une veine mais ce modèle ne tient pas compte de la conduction dans les tissus. Ce type d'approche distinguant les tissus des vaisseaux a été de plus en plus utilisé dans l'étude des transferts thermiques dans les tissus en perfusion [67-71]. Keller et al. [68] ont repris le modèle de Mitchell et Al. en incorporant une équation de conservation de l'énergie pour le tissu autour des artères et des veines et leur couplage thermique. Wissler [69] a proposé un modèle de trois équations couplées : la première décrit l'équilibre énergétique du tissu perfusé comme dans l'équation de Pennes, les deux autres correspondent aux transferts thermiques dans les grandes artères et les veines (macro-circulation). Wulff [70] a suggéré que la convection devait venir du flux sanguin dans les tissus et qu'il fallait remplacer le terme de perfusion de Pennes par un terme directionnel de la forme  $(\rho c)_b u \nabla T$  où  $u$  est la vitesse du sang. Chen et Holmes [71] ont introduit une longueur caractéristique d'équilibre thermique qui correspond à la longueur du vaisseau sanguin à laquelle la différence entre la température du sang et celle du tissu adjacent est réduite de  $1/e$  ( $e = 2,7183$ ) de sa valeur initiale, l'équilibre thermique se fait selon eux dans les artérioles et veinules donc avant les capillaires. La température du sang  $T_b$  obéit à

l'équation  $A(\rho c)_b \cdot V \cdot \frac{dT_b}{ds} = U \cdot P \cdot (T - T_b)$  où  $V$  est la vitesse moyenne locale,  $U$  est le coefficient local de transfert conduction-convection et  $P$  est la circonférence du vaisseau sanguin. Ils ont évalué la longueur  $l_e = \frac{A(\rho c)_b V}{U \cdot P}$  pour différents vaisseaux tels que l'aorte et les capillaires. Ils ont montré que des vaisseaux ayant des diamètres de 175  $\mu\text{m}$  environ ont une longueur anatomique comparable à leur longueur d'équilibre thermique.

Weinbaum et al. [72,73] ont proposé des modèles pour  $l_e$  dans le cas d'un simple vaisseau au milieu du tissu, une paire à contre-courant et un vaisseau périphérique. Leur analyse sur la taille du vaisseau à laquelle l'équilibre thermique est atteint est en accord avec les résultats de Chen et Holmes. Les grands vaisseaux sont traités chacun séparément mais les petits vaisseaux sont groupés et traités comme s'ils faisaient partie du tissu. La limite de séparation entre ces deux catégories de vaisseaux correspond au segment du réseau vasculaire dont la longueur est égale à la longueur caractéristique d'équilibre thermique. Chato [74] a fait une étude détaillée de la relation entre tissus et vaisseaux dans plusieurs configurations et il a conclu que les grands vaisseaux échangeaient relativement peu d'énergie avec le tissu environnant et leur température n'était pas modifiée par le champ de température dans le tissu. Le schéma suivant montre un volume de contrôle représentant le modèle de Chen et Holmes.



**Figure 2.1:** Représentation schématique du volume de contrôle de tissu et des volumes partiels de la partie solide  $V_s$  et de celle occupée par le sang  $V_b$  utilisée par Chen et Holme (Reproduit de la référence [74])

Le transfert de chaleur entre petits vaisseaux et tissu comprend 3 contributions. La première décrit l'équilibration de la température du sang avec celle du tissu, le sang ressort du volume de contrôle à la température du tissu. La contribution du sang entrant dans le volume de contrôle est la même que celle décrite par le terme de perfusion de l'équation de Pennes, c'est-à-dire  $q_p = (\rho c)_b \omega^* (T_a^* - T(M, t))$  où le paramètre de perfusion  $\omega^*$  est lié au flux sanguin dans le volume de contrôle. La température des vaisseaux dans le volume de contrôle  $T_a^*$  est comprise entre celles des vaisseaux et du tissu. La seconde contribution vasculaire concerne le transfert thermique dû à la circulation sanguine qui impose une convection de chaleur contre un gradient de température. Elle s'écrit sous la forme  $q_c = (\rho c)_b u \cdot \nabla T(M, t)$  où  $u$  représente le flux de sang par unité de surface. Les artères et veines constituent souvent des paires à contre-courant donnant un flux net pratiquement nul. La troisième contribution vient des petites fluctuations de température du sang le long du gradient de température dans le tissu. Ce terme dépend de la structure micro-vasculaire locale et fait intervenir le tenseur de conductivité de perfusion  $\kappa_p$ ,  $q_{pc} = -\nabla(\kappa_p \cdot \nabla T(M, t))$ . Ainsi, en remplaçant le terme de perfusion de Pennes par les trois termes présentés ci-dessus, l'équation de la chaleur devient :

$$\begin{aligned} \rho c \frac{\partial T(M, t)}{\partial t} = & \nabla(\kappa \cdot \nabla T(M, T)) + (\rho c)_b \omega^* (T_a^* - T(M, t)) + (\rho c)_b u \cdot \nabla T(M, t) \\ & - \nabla(\kappa_p \cdot \nabla T(M, t)) + P(M, t) + Q(M, t) \end{aligned} \quad (2.7)$$

Ce modèle est plus difficile que celui de Pennes puisqu'il prend en compte la géométrie vasculaire locale. Les modèles de Weinbaum et al., Keller et al. s'appliquent aux vaisseaux de petite taille et sont fondés sur une évaluation détaillée de la longueur caractéristique  $l_e$  en fonction de la géométrie vasculaire dans la périphérie du tissu. La conservation d'énergie pour une artère ou une veine s'écrit :

$$\pi (\rho c)_b \cdot \frac{d(nr^2 VT_a)}{ds} = -nq_a - 2\pi (\rho c)_b nrgT_a \quad (2.8)$$

$$\pi (\rho c)_b \cdot \frac{d(nr^2 VT_v)}{ds} = -nq_v - 2\pi (\rho c)_b nrgT_v \quad (2.9)$$

Les termes de gauche sont déterminés par la densité de vaisseaux ( $n$ ), leur rayon ( $r$ ) et la vitesse du sang ( $V$ ). Dans la partie droite, le premier terme représente la chaleur échangée à travers la paroi du vaisseau et le second terme représente l'énergie échangée à travers les capillaires de connexion. En utilisant la loi de conservation de masse  $\frac{d(nr^2V)}{ds} = -2nrg$ , on obtient :

$$\pi(\rho c)_b r^2 V \frac{dT_a}{ds} = -q_a \quad (2.10)$$

$$\pi(\rho c)_b r^2 V \frac{dT_v}{ds} = -q_v \quad (2.11)$$

$$\rho c \frac{\partial T(M,t)}{\partial t} = \nabla(\kappa \nabla T(M,t)) + ng(\rho c)_b (T_a - T_v) - n\pi(\rho c)_b r^2 V \frac{d(T_a - T_v)}{ds} + Q_m \quad (2.12)$$

Le terme de gauche de l'équation (2.12) représente la variation de la chaleur dans le temps alors que les termes de la partie droite représentent respectivement la chaleur de conduction dans le vaisseau, l'énergie échangée à travers les capillaires, l'échange net entre le tissu et la paire artère-veine et le métabolisme. L'énergie échangée à travers les capillaires ressemble au terme de perfusion de Pennes. La complexité de l'architecture vasculaire nécessite des simplifications pour rendre le modèle tractable analytiquement. Weinbaum et al. ont supposé que la température du tissu peut être remplacée par la moyenne des températures des artères et des veines adjacentes donnant une formulation proche de celle de Pennes.

### 2.3. APERCU SUR LES METHODES DE RESOLUTION DE L'EQUATION DE LA CHALEUR EN MILIEU BIOLOGIQUE

L'objectif du traitement par hyperthermie est d'élever la température dans les tissus pathologiques en évitant les tissus sains [75-78]. L'acte médical doit gérer simultanément le chauffage à la surface de la peau et à l'intérieur de l'organisme. Pour contrôler ce processus, il est important de connaître le champ de température dans la région traitée. Il n'est pas aisé d'avoir la température précise dans la région lors du traitement clinique parce que le nombre de sondes placées pour mesurer la température doit être limité par la tolérance du patient.

Le recours au calcul analytique en partant de l'équation de Pennes est utile pour estimer la distribution de température. Les méthodes numériques [79], la méthode des éléments finis (1D) et la méthode des différences finies (2D) [80,81] ou la méthode de Monte Carlo [82] sont aussi utilisées pour résoudre l'équation de transfert thermique. Ces méthodes sont plus appropriées si les paramètres thermo-physiques des tissus varient avec la température [83] car la non linéarité des équations aux dérivées partielles rend la résolution analytique très difficile voire impossible. En pratique, comme le chauffage est fortement localisé, la variation des paramètres thermo-physiques des tissus est faible et il est possible de supposer que ces paramètres restent constants dans le temps et l'espace. Ainsi les calculs analytiques sont d'une grande utilité dans la détermination du champ de température dans le tissu ciblé. Cette façon de faire est favorable puisque l'efficacité du résultat ne dépend pas beaucoup des dimensions du problème contrairement aux méthodes numériques. Dans les méthodes numériques, la solution en un point dépend pratiquement de celle des autres points du milieu ciblé, ce qui n'est pas le cas dans les résolutions analytiques sauf dans la méthode de Monte Carlo où les températures aux différents points du maillage sont déterminées simultanément. Le formalisme de la fonction de Green est l'un des plus utilisés dans ce contexte. Son avantage principal réside dans le fait que la fonction représentant la source de chaleur est arbitraire permettant l'utilisation de sources de chaleur ayant des profils différents dans l'espace et dans le temps. De plus ce modèle est capable de faire face à des conditions aux limites dépendant de l'espace et du temps.

Liu et al [84,85] ont déterminé la solution de l'équation de Pennes comme la somme de deux termes, le premier vient de la résolution du problème en supposant le flux de chaleur indépendant du temps et le second terme provient de la partie sinusoïdale du flux de chaleur. Cette méthode leur a permis de calculer le déphasage entre la température et le flux de chaleur à la surface de la peau et a montré que la précision sur le taux de perfusion sanguine est proportionnelle à la fréquence du flux de chaleur appliqué. Ceci a permis d'évaluer les conditions optimales dans le traitement des tumeurs et les résultats ont été comparés favorablement aux observations expérimentales.

Dans la référence [86], l'équation de la chaleur a été résolue dans les tissus biologiques par la méthode de la transformée de Laplace en supposant un flux thermique sinusoïdal sur la surface de la peau. L'inconvénient majeur de ce travail est l'utilisation d'une condition aux

limites à l'infini au lieu d'une taille finie de la région chauffée. Deng et al. [87] ont eu recours à la méthode de la fonction de Green pour résoudre le problème en supposant que le rayonnement laser appliqué à la surface d'un tissu pénètre à l'intérieur du volume. Plusieurs profils de source de chaleur et différentes conditions aux limites ont été utilisés. Les effets de fluctuations de la température ont été traités à l'aide de la fonction de Green comme une réponse aux faibles perturbations de paramètres comme le taux de perfusion du sang, la température artérielle et la chaleur du métabolisme. Deux équations différentielles du second ordre couplées ont été résolues, une pour la température moyenne et l'autre pour les fluctuations. Gao et al [88] ont eu une contribution dans ce domaine en utilisant la fonction de Green. Reeta et al [89] ont traité le problème en coordonnées cylindriques avec un faisceau laser pulsé. Shigenao et al [90] ont résolu l'équation de la chaleur par la méthode de la transformée de Laplace en évaluant la profondeur de pénétration et le temps nécessaire pour que l'état d'équilibre soit atteint. Cette dernière information est utile au médecin car elle précise la durée du traitement.

Goldenberg et al. [91] ont considéré des nanoparticules d'or sphériques chauffées uniformément dans un milieu homogène infini. Ils ont considéré deux équations de transfert de chaleur en coordonnées sphériques, la première concerne la nanosphère et comporte un terme pour la chaleur générée dans celle-ci, la deuxième équation décrit le transfert de chaleur dans le milieu environnant supposé infini. Les conditions aux limites considérées sont l'égalité entre les températures et les flux de chaleur à la surface de la nanosphère. La méthode de la transformée de Laplace a été appliquée pour la résolution des deux équations.

Pitsillides et al. [92] ont proposé une méthode de ciblage sélectif basée sur l'utilisation de la lumière absorbée par des micro et nanoparticules. Des anticorps agissant sur les cellules pathogènes de manière sélective ont été greffés sur les particules. La longueur d'onde devrait être choisie dans la bande d'absorption des particules et la durée d'impulsion courte pour minimiser le flux de chaleur. Il s'agit de créer des températures extrêmes pour produire des perturbations mécaniques localisées au niveau cellulaire. La distribution de température autour de nanoparticules d'or pendant l'impulsion laser a montré qu'en ajustant le nombre de nanoparticules, leur taille et l'énergie du laser, il était possible d'ajuster la perméabilité de la membrane plasmique permettant l'introduction de molécules dans les cellules. Bagaria et al. [93] ont utilisé la méthode de séparation de variables et la technique des différences finies

pour résoudre l'équation de transfert thermique dans les tissus biologiques. Deux régions sphériques concentriques ont été choisies, l'une représentant le tissu sain et l'autre la tumeur qui contient des nanoparticules répondant à un champ magnétique alternatif. Une bonne concentration et une répartition appropriée des particules magnétiques pourraient minimiser les dommages au tissu sain environnant tout en conservant une température thérapeutique dans la tumeur. Une discussion intéressante de l'effet de la source de chaleur et l'influence de la perfusion du sang est présentée. Guttirez [94] a considéré une région sphérique contenant des particules magnétiques. En se basant sur une analyse de l'équation de diffusion de la chaleur, Keblinski et al. [95] ont fixé les limites sur la localisation de chauffage de matériaux mous et des tissus biologiques par des nanoparticules magnétiques excitées. Maenosomo et Saita [96] ont estimé l'élévation de la température en coordonnées sphériques avec les conditions aux limites de Neuman et des propriétés thermophysiques dans le tissu sain et dans le tissu tumoral.

## **2.4. CONCLUSION**

Le choix du modèle de transfert thermique dans les tissus biologiques ainsi que la détermination précise de la température sont deux étapes très importantes dans l'étude et l'application clinique de l'hyperthermie thérapeutique.

Le terme de perfusion du sang que nous considérons est celui de la BHTE de Pennes qui se base sur l'hypothèse suivante, l'équilibre thermique se fait au niveau des capillaires. Le sang pénètre dans les capillaires à la température artérielle puis, après s'être équilibré avec le tissu, pénètre dans la circulation veineuse avec la température du tissu. L'échange d'énergie totale entre le sang et le tissu dépend des caractéristiques thermophysiques du sang et l'avantage principal de ce terme de perfusion décrit par Pennes est qu'il est une fonction linéaire de la température, ce qui rend la résolution de l'équation de transfert thermique dans les tissus vivants par des méthodes analytiques faisable. Le problème de l'échange de chaleur entre le sang et les tissus a poussé de nombreux chercheurs à développer divers modèles que nous avons décrits, ces derniers nécessitent une bonne connaissance de la géométrie vasculaire et pose un compromis d'une grande complexité.

## **CHAPITRE 3**

## **CHAPITRE 3**

### **HYPERTHERMIE LASER UTILISANT DES NANOSPHERES**

#### **3.1. LE CAS D'UNE NANOSPHERE**

En dépit des efforts importants consentis jusqu'à présent pour élaborer des stratégies de traitement de maladies comme le cancer, la solution finale semble être assez loin et les méthodes classiques entraînent de graves conséquences sur les tissus sains. D'autres stratégies sont nécessaires et l'espoir est né par l'émergence des nanotechnologies [97,98] qui ouvrent la voie vers des techniques efficaces de diagnostic préventif et un meilleur ciblage du tissu infecté. L'une de ces techniques consiste à chauffer les tissus biologiques avec des nanoparticules soumises à des sources d'énergie comme le rayonnement laser.

Ce chapitre traite du chauffage des tissus biologiques par l'intermédiaire du laser en utilisant une dispersion de nanosphères d'or. Cette méthode non destructive qui vise à éliminer les tissus infectés par la chaleur est simple à mettre en œuvre et permet une récupération rapide [99-102]. Afin de relever le défi de minimiser les dommages aux tissus sains entourant la région infectée, il faut concevoir des stratégies de traitement hyperthermique qui incluent une bonne distribution des sources de chaleur passant par une résolution exacte du problème de transfert de chaleur dans l'espace et dans le temps dans les conditions pratiques d'application [103-105].

L'approche thérapeutique est fondée sur l'ablation thermique par laser résultant du chauffage des nanosphères. Le chauffage est dû au phénomène de résonance ou "pic Plasmon" à la surface des nano-sphères d'or. Ces particules absorbent le rayonnement dans l'infrarouge et le transforment en chaleur [92,95,106,107]. Une telle résonance améliore la capture de photons de plusieurs ordres de grandeur en comparaison avec la photo-thermie par colorants [108,109]. Les tissus biologiques sont caractérisés par une transparence relativement

bonne dans le proche infrarouge et offrent la possibilité d'atteindre en utilisant des fibres optiques les tumeurs se trouvant dans des régions profondes.

Le modèle consiste à résoudre le problème de transfert de chaleur dans l'espace et dans le temps en coordonnées sphériques [110]. On commence d'abord par le cas d'une seule particule afin de déterminer le taux d'élévation de la température à la surface de la nanosphère et dans le milieu environnant. Le chauffage pour un grand nombre de nanosphères est ensuite examiné en considérant différents types de distribution de particules.

Les électrons de conduction des nanosphères d'or montrent une résonance avec le rayonnement laser incident et se mettent à osciller, si la fréquence du champ appliqué est égale à celle des oscillations un phénomène d'absorption et de production de chaleur a lieu. Le choix de la longueur d'onde du laser, la forme et la taille des nanoparticules interviennent dans l'optimisation de l'efficacité du processus et dans l'amélioration de la conversion thermique [107,108].

Une sphère de rayon  $a$  exposée à un faisceau laser de longueur d'onde donnée  $\lambda$  (nm) et d'intensité  $I_0$  ( $W / m^2$ ) génère une puissance proportionnelle à la section d'absorption  $\sigma_{abs}$  tel que  $P_{abs} = \sigma_{abs} I_0 (W)$ . L'absorption dépend des propriétés diélectriques du milieu selon la théorie de l'électro-dynamique [111,112] qui donne  $\sigma_{abs} = \left[ \left( \frac{2\pi}{\lambda} \right) \varepsilon^{1/2} \right] \text{Im} \alpha$ ,  $\alpha$  est la polarisabilité de la sphère exprimée par la relation de Clausius-Mossoti [113,114] selon la forme  $\alpha = 4\pi a^2 (\varepsilon - \varepsilon_m) (\varepsilon + 2\varepsilon_m)$ ,  $\varepsilon$  et  $\varepsilon_m$  sont les permittivités diélectriques respectivement de la nanosphère et du milieu où se trouve la particule. La permittivité est un nombre complexe dont les parties réelles et imaginaires sont évaluées pour les particules en or et le milieu environnant en utilisant les modèles de Lorentz-Drude [115,116].

Le problème de chauffage pour une sphère consiste à résoudre les deux équations couplées :

$$\lambda_a^{-1} \frac{\partial T_a(r,t)}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial T_a(r,t)}{\partial r} \right) = \frac{P}{\kappa_a} \quad r < a \quad (3.1)$$

$$\lambda^{-1} \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial T(r,t)}{\partial r} \right) = 0 \quad r \geq a \quad (3.2)$$

L'indice  $a$  désigne les propriétés de la nanosphère d'or de rayon  $a$ ,  $T(r,t) [K]$  est la température dans le milieu environnant et  $P = \frac{P_{abs}}{4\pi a^3}$  est la puissance volumique absorbée par la nanosphère. L'accent est mis d'abord sur la résolution de l'Eq (3.2). La solution doit satisfaire la condition initiale :

$$T(r;t = 0) = T_0 \quad (3.3)$$

et les conditions aux limites :

$$T(r = \infty, t) = T_0 \quad (3.4)$$

$$-\kappa \frac{\partial T(r,t)}{\partial r} \Big|_{r=a} = \frac{P_{abs}}{4\pi a^2} \quad (3.5)$$

$T_0$  est la température initiale dans le tissu sain loin de la région infectée. L'Equation (3.5) exprime le flux de chaleur à la surface de la sphère. Pour résoudre l'équation (3.2) avec les conditions (3.3), (3.4) et (3.5), on fait un changement de variable en posant  $u(r,t) = r[T(r,t) - T_0]$  et on applique la méthode de la transformée de Laplace [117]. La solution de ce problème s'écrit :

$$\Delta T_1(r,t) = T(r,t) - T_0 = \Delta T_{1\max} \frac{a}{r} \left\{ \begin{array}{l} \operatorname{erfc} \left( \frac{r-a}{2a\sqrt{t\tau_a^{-1}}} \right) - \\ \exp \left( \frac{r-a}{a} + t\tau_a^{-1} \right) \operatorname{erfc} \left( \frac{r-a}{2a\sqrt{t\tau_a^{-1}}} + \sqrt{t\tau_a^{-1}} \right) \end{array} \right\} \quad (3.6)$$

Avec  $\Delta T_{1\max} = \frac{P_{abs}}{4\pi a\kappa}$ ,  $\tau_a = \frac{a^2}{\lambda}$  et  $\operatorname{erfc}$  représente la fonction erreur complémentaire

$$\operatorname{erfc}X = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_X^\infty dt e^{-t^2} = 1 - \operatorname{erf}X \quad (3.7)$$

L'indice 1 est utilisé pour distinguer le champ de température d'une seule particule de celui de plusieurs particules,  $\tau_a$  est le temps caractéristique de chauffage de la sphère, il est proportionnel à la surface de la sphère et inversement proportionnel à la diffusivité thermique du milieu environnant. Dans le milieu où la diffusivité thermique est faible, le temps caractéristique de chauffage est long. Notons que  $\Delta T_{1\max}$  est proportionnel à la puissance produite  $P_{abs}$ , à l'inverse du rayon  $a$  de la sphère et de la conductivité thermique du milieu environnant  $\kappa$ .  $P_{abs}$  a été définie précédemment, elle dépend de l'intensité du laser  $I_0$  et de sa longueur d'onde ainsi que des caractéristiques de la sphère. Il faut savoir que l'absorption de la sphère diminue avec l'augmentation de son rayon en raison d'une forte diffusion. Cela peut conduire à une réduction substantielle de  $\Delta T_{1\max}$  et à une inefficacité du traitement hyperthermique.

La méthode analytique utilisée pour résoudre le problème couplé pour  $r < a$  et  $r \geq a$  est la même que celle utilisée par Goldenberg et al. [91], mais ces auteurs ont utilisé un calcul numérique pour arriver à l'équation (3.6). Koblinski et al. [95] ont trouvé un résultat similaire.

D'autre part, on peut obtenir  $\Delta T_{1\max}$  en faisant un raisonnement intuitif sur le bilan énergétique qui dit que l'énergie stockée dans la nanoparticule est divisée en deux parties, une partie est absorbée par la sphère et l'autre est transmise au milieu environnant. En écrivant que l'énergie stockée est proportionnelle à la capacité calorifique de la sphère et que la partie transmise est due à la conduction thermique dans le tissu biologique, on obtient :

$$\begin{array}{l} \text{Energie stockée} \\ \text{Durant le temps } dt \end{array} = \begin{array}{l} \text{Energie absorbée par la} \\ \text{nanosphère durant } dt \end{array} + \begin{array}{l} \text{Energie transmise dans le milieu} \\ \text{à une distance } dr \text{ durant } dt \end{array} \quad (3.8)$$

$dt$  est le temps qu'il faut pour que la température de la sphère passe de  $T_0$  à  $T_S$

$$\begin{array}{l} \text{Energie stockée durant} \\ dt \end{array} = \frac{4}{3} \pi a^3 \rho c_p \left( \frac{\partial T}{\partial t} \right)_{dr=a} dt \quad (3.9)$$

$$\text{L'énergie absorbée par la nanoparticule s'écrit : } P_{abs} dt = 4\pi a^2 I_0 dt \quad (3.10)$$

L'énergie transmise à la distance  $dr$  est :

$$4\pi a^2 \kappa \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)_{dt=\tau} dt \quad (3.11)$$

Ce bilan énergétique montre que la puissance stockée est partagée entre une partie absorbée et une autre diffusée. Ces considérations permettent d'écrire :

$$P_{abs} = \frac{4}{3} \pi a^3 \rho C_p \left( \frac{\partial T}{\partial t} \right)_{\Delta r=a} - 4\pi a^2 k \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)_{\Delta t=\tau} \quad (3.12)$$

Notons que  $\Delta T_{1\max} = \frac{P_{abs}}{4\pi a \kappa}$ , ce qui donne :

$$\Delta T_{1\max} = \tau_0 \left( \frac{\partial T}{\partial t} \right)_{dr=a} - a \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)_{\Delta t=\tau_0} \quad (3.13)$$

Où le temps caractéristique  $\tau_0$  est défini par :

$$\tau_0 = \frac{a^2 \rho c_p}{3\kappa} = \frac{\tau_a}{3} \quad (3.14)$$

La température de surface  $T_s(a,t)$  est obtenue à partir de l'équation (3.6) en posant  $r = a$ , il vient :

$$\frac{T_s(a,t) - T_0}{\Delta T_{1\max}} = \left[ 1 - \exp(t\tau_a^{-1}) \operatorname{erfc} \sqrt{t\tau_a^{-1}} \right] \quad (3.15)$$

$$\Delta T_s = \Delta T_{1\max} \left[ 1 - \exp(t\tau_a^{-1}) \operatorname{erfc} \sqrt{t\tau_a^{-1}} \right] \quad (3.16)$$

On trouve :

$$\Delta T_s(t) = \left[ 1 - \exp(t\tau_a^{-1}) \operatorname{erfc} \sqrt{t\tau_a^{-1}} \right] \left[ \tau_0 \left( \frac{\partial T}{\partial t} \right)_{dr=a} - a \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)_{dt=\tau_0} \right] \quad (3.17)$$

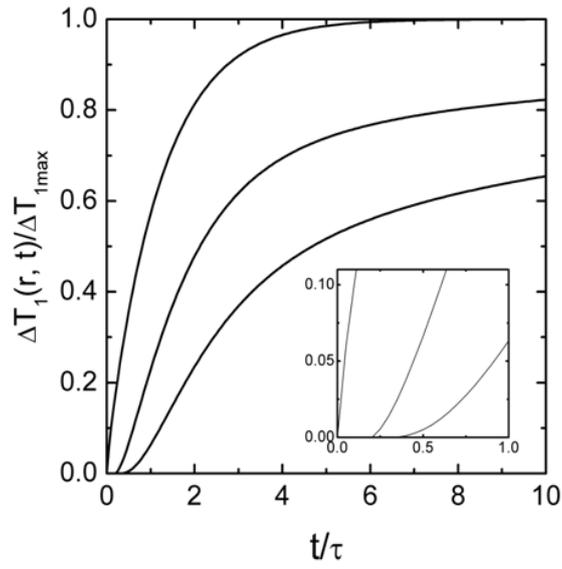
$$\Delta T_s(t) = \left[ 1 - \exp(t\tau_a^{-1}) \operatorname{erfc} \sqrt{t\tau_a^{-1}} \right] \left[ \frac{\tau_a}{3} \left( \frac{\partial T}{\partial t} \right)_{dr=a} - a \left( \frac{\partial T}{\partial r} \right)_{dt=\tau_0} \right] \quad (3.18)$$

A titre d'exemple un laser de  $50 \text{ nW}$  et une sphère de rayon  $a = 100 \text{ nm}$  donnent une intensité d'environ  $40 \text{ W.cm}^{-2}$ . Dans le milieu sanguin où la conductivité thermique est  $\kappa = 0.3 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$ , on trouve  $\Delta T_{1\text{max}} \approx 0.13\text{K}$ , ce qui est très faible. Sachant que la diffusivité thermique du sang est  $\lambda = 10^{-7} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$  [84], on aboutit à un temps caractéristique  $\tau_a = 100\text{ns}$ . Pour une sphère de rayon  $a = 50 \text{ nm}$ , le temps caractéristique est de  $25 \text{ ns}$ . Nous remarquons aussi que le temps de montée de la température au voisinage immédiat de la source est faible, tenant compte des valeurs des paramètres thermophysiques des tissus. Par conséquent, un compromis doit être atteint dans le choix de la puissance de chauffage et du rayon de la sphère pour le tissu en question.

La température à l'intérieur de la sphère n'est pas vraiment très utile à calculer puisque ce qui importe le plus est  $\Delta T_1(r, t)$  ou éventuellement  $\Delta T_s(t)$ . En outre,  $\tau_a$  est proportionnel à la surface de la sphère signifiant que le chauffage du tissu se fait pratiquement instantanément. L'amplitude de chauffage représentée par le facteur  $\Delta T_{1\text{max}} = \frac{P_{\text{abs}}}{4\pi a \kappa}$  implique que l'augmentation de la température de surface peut être modulée par la puissance absorbée pour la conductivité thermique d'un tissu donné. La température augmente linéairement avec la puissance absorbée mais cet accroissement est atténué pour des tissus ayant une forte conductivité. A cause des temps de montée rapide et des températures locales élevées, il est souhaitable d'utiliser de petites sources de chaleur. Notons que si le rayon de la sphère est supérieur à  $40 \text{ nm}$ , le phénomène de résonance plasmon de surface se déplace vers le spectre du proche infrarouge et le dispositif laser doit être adapté en conséquence [118]. Ces résultats représentent des guides qualitatifs dans le choix des conditions optimales de traitement hyperthermique par laser.

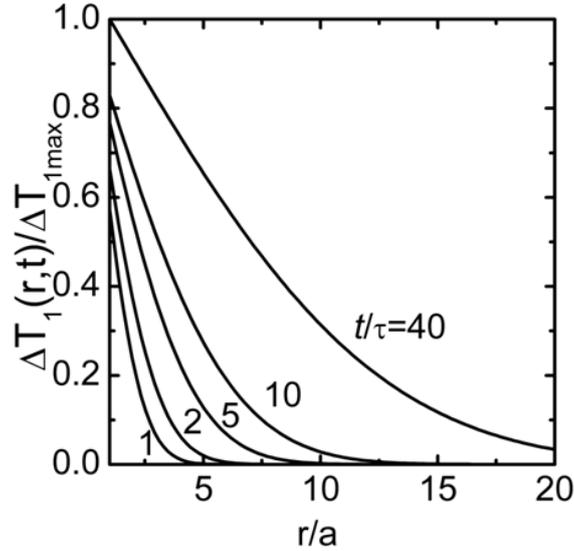
Pour être plus précis, nous avons tracé des courbes donnant la variation de  $\frac{\Delta T_1(r, t)}{\Delta T_{1\text{max}}}$  en fonction de  $t/\tau$  dans le voisinage immédiat de la nanoparticule (figure 3.1). La courbe supérieure reproduit la température de surface  $\frac{\Delta T_s(t)}{\Delta T_{1\text{max}}}$  qui est un schéma universel en fonction de  $t/\tau$ , toutes les autres courbes donnent la température quand on s'éloigne de la source de

chaleur. Dans la figure 3.2 , nous avons donné la variation de  $\frac{\Delta T_1(r,t)}{\Delta T_{1\max}}$  en fonction de  $r/a$  et ceci pour différents instants.



**Figure 3.1 :** Chauffage d'une seule nanosphère  $\frac{\Delta T_1(r,t)}{\Delta T_{1\max}}$  en fonction de  $t/\tau$  donné par l' Eq.(3.6)

différentes positions dans un tissu biologique dans l'ordre décroissant  $r/a = 1, 2, 3$



**Figure 3.2 :** Chauffage d'une seule nanosphère,  $\frac{\Delta T_1(r,t)}{\Delta T_{1\max}}$  en fonction de  $r/a$  à différents instants, dans l'ordre décroissant  $t/\tau = 40, 10, 5, 2, 1$

La figure 3.1 montre la variation de la température normalisée  $\frac{\Delta T_1(r,t)}{\Delta T_{1\max}}$  en fonction du temps normalisé  $t/\tau$  à différents endroits près d'une nanosphère. D'abord on constate que la température augmente rapidement avant d'atteindre son maximum à un temps de l'ordre de  $t = 10\tau$ . Cette augmentation est très rapide à la surface et devient moins rapide à mesure que l'on s'éloigne de la surface de la nanosphère. Il est clair que l'inertie thermique du tissu biologique en contact avec la nanosphère ralentit la progression du front de chaleur. Il y a d'ailleurs un retard dans l'augmentation de la température qui est perçu d'une façon plus claire sous l'amplification à des temps très courts ( $t < \tau$ ) montré à l'intérieur de la figure. Sur la surface ( $r = a$ ), l'augmentation est rapide et sans retard mais pour  $r = 3a$  par exemple, il y a un retard net et une augmentation plus lente.

Cette évolution de la température dans le tissu biologique au voisinage d'une nanosphère est illustrée d'une façon plus détaillée sur la figure 3.2. On voit bien l'évolution du front de température à mesure que le temps passe dans un domaine allant jusqu'à 20 fois le rayon de la sphère à l'intérieure du tissu. Ce front atteint sa courbe de saturation pour  $t/\tau = 40$ .

### 3.2. LE PROBLEME DE CHAUFFAGE PAR UN GRAND NOMBRE DE PARTICULES

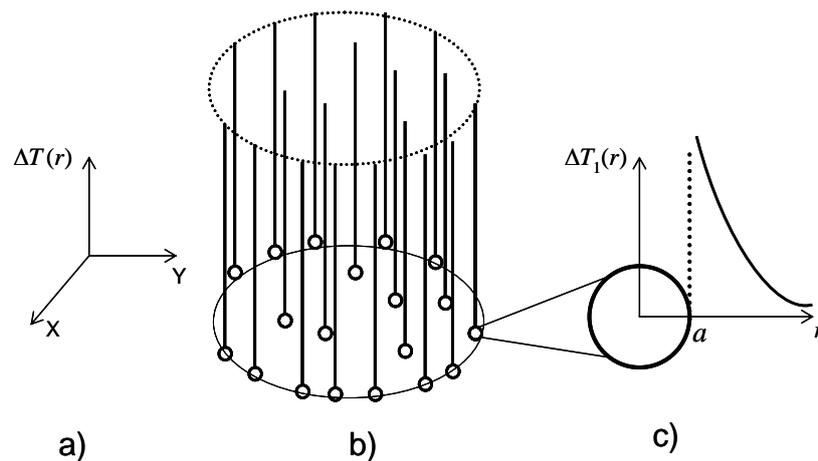
L'un des objectifs principaux dans l'utilisation des nanosphères en or est de développer des méthodes qui conduisent à l'élimination des cellules infectées tout en préservant celles qui sont saines. Il faut aussi trouver une répartition appropriée des nanoparticules dans toute la région infectée. Les nanoparticules doivent répondre à des commandes extérieures activées à distance d'une manière contrôlée. Les efforts de recherche se concentrent actuellement sur le développement de nouvelles technologies utilisant des nanoparticules métalliques, organiques ou hybrides synthétisées de manière à répondre à des sources d'énergie électrique, magnétique ou électromagnétique. Ces particules doivent en plus avoir une biocompatibilité afin qu'il y ait le moins de toxicité avec le corps humain.

Evidemment, la thérapie par hyperthermie ne peut se faire par une seule nanosphère et les domaines couverts dans les figures précédentes sont nettement insuffisantes. L'élévation de températures ne dépasse jamais  $r = 20a$ , ce qui est très limitée pour une tumeur qui s'étend à quelques millimètres. Par conséquent il est indispensable de recourir à un grand nombre de nanosphères [110].

Il est évident que la distribution des nanosphères à travers le tissu biologique ciblé est déterminante dans l'efficacité du traitement thermique. Plusieurs fonctions de distribution peuvent être envisagées et nous avons sélectionné sur la figure 3.4 seulement 3 possibilités peut être parmi les plus courantes. Cette figure donne les 3 distributions dans l'espace réel en fonction de la variable  $r/R$  : La distribution en  $r^{-1}$  montre une décroissance lente à mesure que l'on s'éloigne du centre de la nanosphère. C'est un type de décroissance qui convient dans les phénomènes physiques. Parfois, les conditions environnementales du milieu nécessitent un écrantage venant d'une longueur caractéristique du genre longueur de corrélation. Dans ce cas, la décroissance en  $1/r$  est accéléré en étant amortie plus ou moins brutalement dépendant de la longueur de corrélation. Dans le cas présent, c'est la taille  $R$  qui définit cette longueur. Les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> distributions sont respectivement Lorentzienne et Gaussienne. Dans la figure 3.5, on montre ces différents types de distribution dans l'espace de Fourier en fonction de la variable  $qR$ . Cet espace est utile pour des raisons de commodité mathématique comme nous le disons dans le texte.

### 3.2.1. Distribution uniforme de particules

Si on injecte  $10^{20}$  nanosphères dans  $1 \text{ cm}^3$ , alors on a 1 sphère dans chaque volume de  $10 \text{ nm}^3$ . Dans le cas où ces sphères sont réparties uniformément dans le volume de la tumeur, on obtient la configuration représentée sur la figure 3.3. Dans le volume de la tumeur, les sphères sont presque ponctuelles et donnent des pics de température aux centres. Les segments verticaux sont une représentation schématique de ces pics de température alors que l'amplification donnée au côté droit de cette figure représente la variation de la température au voisinage de chaque nanosphère. On ne montre que la température près de chaque nanosphère pour  $r > a$ , la température à l'intérieur de la nanosphère n'est pas donnée sur cette figure, on la montrera plus tard.



**Figure 3.3 :** Représentation schématique du profil de température pour une distribution uniforme de nanosphères  
a) système de coordonnées  
b) distribution de nanoparticules et des températures  
c) Amplification du chauffage locale due à une seule nanosphère

Prenons un exemple suggéré dans les références [93,98], une valeur typique de la densité de nanosphères est de l'ordre de  $10^{15}$  particules. $\text{m}^{-3}$  et avec une tumeur sphérique de rayon 1mm, on a environ 4 millions de nanosphères. En gardant l'intensité du laser constante égale à  $40 \text{ W.cm}^{-2}$ , la puissance absorbée par une sphère de rayon  $a = 40 \text{ nm}$  est autour de 10 nW.

La conductivité thermique d'un tissu biologique tel que la prostate, le rein ou le foie est de l'ordre de  $0.5 \text{ m}^{-1} \text{ K}^{-1}$  [119]. Cet exemple nous donne une augmentation de la température  $\Delta T_{\text{I}_{\text{max}}} = 0.04 \text{ K}$  qui est bien trop faible pour le but que nous recherchons. Pour quantifier ces arguments, on exprime l'augmentation maximale de la température dans l'ensemble de la cible de rayon  $R$  par l'équation suivante :

$$\Delta T_{\text{max}} = N \frac{a}{R} \Delta T_{\text{I}_{\text{max}}} = \phi \frac{\sigma_R}{\sigma_a} \Delta T_{\text{I}_{\text{max}}} \quad (3.19)$$

$\phi$  étant la fraction volumique des sphères  $\phi = \frac{NV_a}{V_R} \left( V_a = \frac{4}{3} \pi a^3; V_R = \frac{4}{3} \pi R^3 \right)$ ,  $\sigma_a = 4\pi a^2$  et  $\sigma_R = 4\pi R^2$  sont respectivement les surfaces de la sphère et de la tumeur. Le rapport des surfaces apparaissant dans l'équation (3.20) signifie que seules les particules en or répondent au rayon laser. Ces considérations sont évidemment approximatives, mais peuvent nous donner les valeurs approchées des différents paramètres impliqués dans le processus thérapeutique. Pour une distribution uniforme, l'augmentation maximum de la température dans le tissu biologique  $\Delta T_{\text{max}}$  est proportionnelle à  $\phi$ . Par exemple, nous trouvons que l'augmentation de la température maximale dans la région de la tumeur est de l'ordre de  $\Delta T_{\text{max}} = 10 \text{ K}$  ce qui est suffisant à des fins thérapeutiques.

Les tissus biologiques à la distance  $r$  de l'origine sont chauffés grâce à l'effet combiné de toutes les sphères. Pour la distribution de la fonction delta de Dirac, l'élévation du maximum de température dans le tissu biologique est proportionnelle à la fraction volumique des sphères, mais pour une distribution dépendant de l'espace on prend en compte les variations de densité dans l'espace et nous introduisons une augmentation de la température moyenne du système de  $N$  particules comme suit:

$$\Delta T_N(r, t) = \int d^3 r' D_N(r') \Delta T_1(r - r', t) \quad (3.20)$$

Où  $D_N(r') d^3 r'$  est la probabilité de trouver une particule à une distance  $r'$  dans un petit volume  $d^3 r'$ . Cette équation décrit la réponse du milieu au point  $r$  due à une source localisée en  $r'$ . La réponse du tissu biologique à  $N$  particules chauffées est sous la forme d'un produit

de convolution impliquant une variation dans l'espace de la fonction de distribution  $D_N(\vec{r})$  et la température d'une particule chauffée. Ce problème est habituellement résolu dans l'espace de Fourier en écrivant :

$$\Delta T_N(q,t) = D_N(q)\Delta T_1(q,t) \quad (3.21)$$

Où  $q$  est la variable conjuguée de Fourier de  $r$ , la transformé de Fourier est définie ainsi [114]

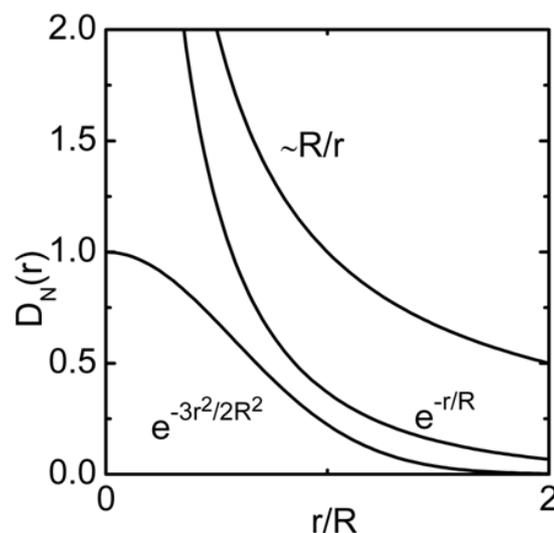
$$D_N(q) = \int d^3r \exp(i\vec{q}\vec{r}) D_N(r) \quad (3.22)$$

Le résultat de l'équation (3.22) montre que  $D_N(r)$  est une distribution uniforme de la fonction Delta de Dirac, c'est à dire  $D_N(r) = \sum_{j=1}^N \delta(r - r_j) = N \frac{a}{R} \delta(\vec{r}) = \phi \frac{\sigma_R}{\sigma_a} \delta(\vec{r})$ .

Considérons maintenant le cas d'une distribution Gaussienne de nanosphères.

### 3.2.2. Distribution de Gauss

La fonction de densité de distribution de nanosphères est décroissante avec  $r$  selon la distribution de Gauss représentée dans la figure 3.4.



**Figure 3.4** : Distribution de nanosphères donnée par  $D_N$  fonction de  $r / R$

Une normalisation appropriée donne :

$$D_N(r) = \frac{Na}{R} \left( \frac{3}{4\pi R^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3r^2}{2R^2}\right)$$

(3.23)

La transformée de Fourier de cette expression est simplement [117]

$$\int_{-\infty}^{+\infty} dx \exp(-px^2 + 2qx) = \frac{q}{p} \sqrt{\frac{\pi}{p}} e^{\frac{q^2}{p}} \quad (p > 0) \quad (3.24)$$

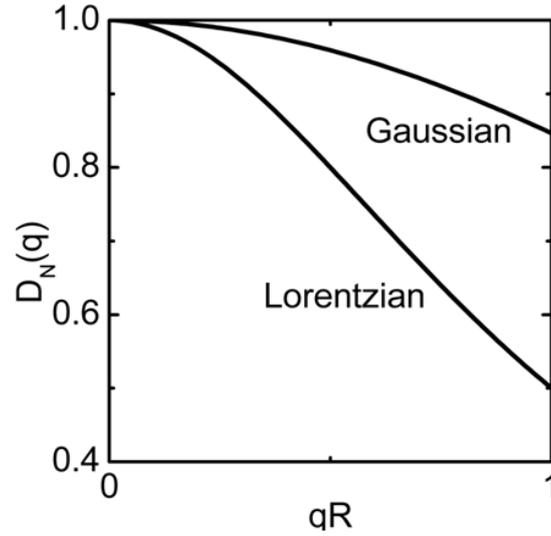
Ce qui permet d'écrire :

$$D_N(q) = \frac{Na}{R} \exp\left(-\frac{q^2 R^2}{6}\right) \quad (3.25)$$

A partir de là, on trouve que l'augmentation de la température en présence de N sphères est :

$$\Delta T_N(q, t) = \frac{Na}{R} \exp\left(-\frac{q^2 R^2}{6}\right) \Delta T_1(q, t) \quad (3.26)$$

Le facteur Gaussien  $\exp\left(-\frac{q^2 R^2}{6}\right)$  représentant la décroissance de la température avec  $qR$  est illustré en figure 3.5.



**Figure 3.5 :** Fonctions de distribution Gaussienne et Lorentzienne dans l'espace en fonction de  $qR$

A  $qR=1$  par exemple, cette baisse est assez importante puisque  $\exp\left(-\frac{1}{6}\right) = 0.02778$

Une autre distribution de la densité des nanosphères peut être considérée pour comparaison, son expression s'écrit :

$$D_N(r) = \frac{Na}{R} \frac{1}{4\pi R^2} \frac{e^{-r/R}}{r} \quad (3.27)$$

Cette distribution est représentée en figure 3.4. Sa transformée de Fourier correspond à une distribution de Lorentz en fonction de  $qR$  soit :

$$D_N(q) = \frac{Na}{R} \frac{1}{1+q^2 R^2} \quad (3.28)$$

Cette forme est souvent rencontrée dans la physique de la matière des mouvements browniens dans les dispersions colloïdales [120,121]. Dans ce cas, l'augmentation totale de la température s'écrit :

$$\Delta T_N(q,t) = \frac{Na}{R} \frac{1}{1+q^2 R^2} \Delta T_1(q,t) \quad (3.29)$$

où le facteur  $(1 + q^2 R^2)^{-1}$  montre une chute modulée dans l'espace de la température caractéristique de la distribution de Lorentz (voir figure 3.5). A la frontière de la tumeur, la température chute d'un facteur 2 ce qui est normal puisque la densité dans cette région est plus faible.

Notons que la transformée de Fourier de  $\Delta T_1(r, t)$  n'est pas nécessaire puisque cette fonction peut être analysée directement dans l'espace en fonction de  $r / R$ .

Comme la conductivité de l'or est élevée, les gradients de température à travers la sphère sont faibles et la température intérieure devrait être pratiquement constante. La baisse de température en allant de la surface de la sphère vers le milieu environnant provient du flux de chaleur à la base de la thérapie par hyperthermie. Il y a une nette discontinuité dans le gradient (pente de  $T(r, t)$ ) à  $r = a$  alors que la température elle-même est continue lorsqu'on s'approche de la surface où  $r = a$  de gauche ou de droite, par exemple  $T(r = a, t) - T_0 = \Delta T_s$ . L'équation (3.2) peut être résolue de façon indépendante comme nous venons de le voir.

Le profil de la température à l'intérieur de la sphère n'a pas été donné sachant que seule la température dans le domaine  $r > a$  est utile pour caractériser le processus de chauffage. L'équation (3.17) donne la température de surface qui est une propriété importante dans le but de la thérapie par hyperthermie. Cependant, cette résolution demeure incomplète et le problème entier devra être considéré incluant le profil de température dans le domaine  $0 < r < a$ . Par conséquent, l'équation (3.1) devra être résolue [122] avec la condition initiale

$$T_a(r, t = 0) = T_0 \text{ et les conditions aux limites } \left. \frac{\partial T_a}{\partial r} \right|_{r=0} = 0, T_a(r = a, t) = T(r = a, t) = T_{surf}(t)$$

où l'indice *surf* se réfère à la température à la surface de la sphère. La première condition découle d'une propriété de symétrie et la seconde exprime la continuité de la température à la surface.

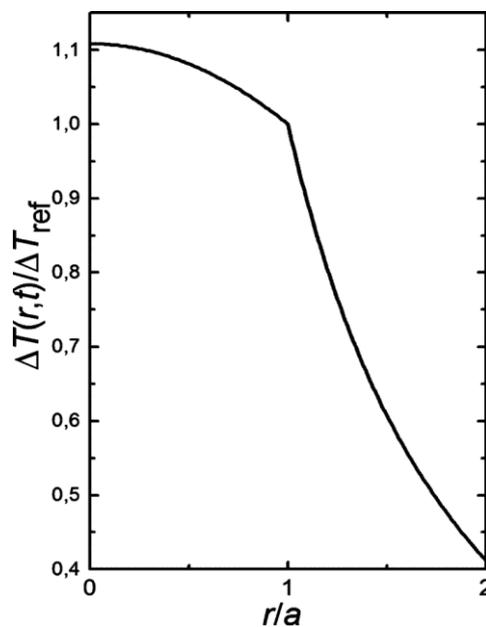
En prenant la transformée de Laplace de l'équation (3.1) et après quelques manipulations mathématiques, on aboutit à l'expression de la température [122] dans l'intervalle  $0 < r < a$

$$\begin{aligned}
\Delta T_a(r,t) &= \Delta T'_{ao} \left( \frac{t}{\tau'_a} \right) \\
& \left\{ 1 - \frac{a}{r} \sum_{n(\text{odd})} \left[ \left( 1 + \frac{\left( n - \frac{r}{a} \right)^2}{2 \frac{t}{\tau'_a}} \right) \operatorname{erfc} \left( \frac{n - \frac{r}{a}}{2 \sqrt{\frac{t}{\tau'_a}}} \right) - \left( 1 + \frac{\left( n + \frac{r}{a} \right)^2}{2 \frac{t}{\tau'_a}} \right) \operatorname{erfc} \left( \frac{n + \frac{r}{a}}{2 \sqrt{\frac{t}{\tau'_a}}} \right) \right] \right. \\
& \quad \left. - \frac{1}{\sqrt{\frac{\pi t}{\tau'_a}}} \left[ \left( n - \frac{r}{a} \right) e^{-\frac{\left( n - \frac{r}{a} \right)^2}{4 \frac{t}{\tau'_a}}} - \left( n + \frac{r}{a} \right) e^{-\frac{\left( n + \frac{r}{a} \right)^2}{4 \frac{t}{\tau'_a}}} \right] \right\} \\
& + \Delta T_{ao} \left( \frac{a}{r} \right) e^{t/\tau_a} \\
& \sum_{n(\text{odd})} \left\{ e^{\left( n + \frac{r}{a} \right) \sqrt{\frac{t}{\tau_a}}} \operatorname{erfc} \left( \frac{n + \frac{r}{a}}{2 \sqrt{\frac{t}{\tau'_a}}} + \sqrt{\frac{t}{\tau_a}} \right) - e^{\left( n - \frac{r}{a} \right) \sqrt{\frac{t}{\tau_a}}} \operatorname{erfc} \left( \frac{n - \frac{r}{a}}{2 \sqrt{\frac{t}{\tau'_a}}} + \sqrt{\frac{t}{\tau_a}} \right) \right\} \\
& \quad + e^{-t/\tau_a} \left[ \operatorname{erfc} \left( \frac{n - \frac{r}{a}}{2 \sqrt{\frac{t}{\tau'_a}}} \right) - \operatorname{erfc} \left( \frac{n + \frac{r}{a}}{2 \sqrt{\frac{t}{\tau'_a}}} \right) \right]
\end{aligned} \tag{3.30}$$

où  $\Delta T'_{ao} = \frac{P_0}{4\pi a \kappa_a}$  ;  $\Delta T_{ao} = \frac{P_0}{4\pi a \kappa}$  et  $\tau'_a = a^2 / \lambda_a$  , nous avons remplacé  $P_{abs}$  par  $P_0$  et renommé  $\Delta T_{1\max}$  ,  $\Delta T_{a0}$

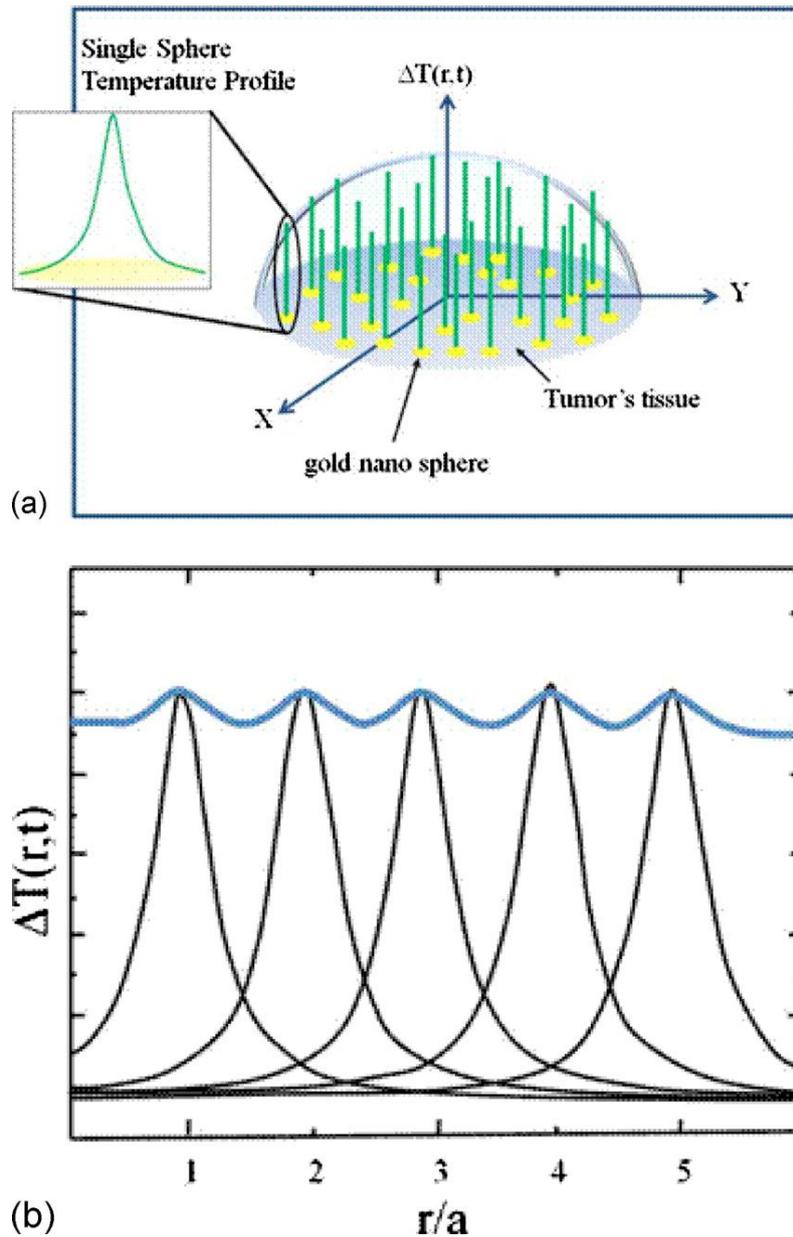
Nous remarquons que ces expressions contiennent 2 contributions, la première dépend principalement des paramètres de la sphère soit  $a$ ,  $\lambda_a$  et  $\kappa_a$ , la seconde contribution dépend des paramètres du milieu environnant comme  $\lambda$  et  $\kappa$ .

La figure 3.6 montre la variation de la température à l'intérieur et à l'extérieur d'une nanosphère pour  $\frac{r}{a}$  allant de 0 à 2. Bien que la température soit continue à la surface en  $\frac{r}{a} = 1$ , sa pente subit une discontinuité ce qui est normal puisque le gradient de température est discontinu à la surface. A l'intérieur de la sphère ( $r < a$ ), le gradient de température est presque nul vu que la température varie très peu. Dans le milieu biologique ( $r \geq a$ ), le gradient est important, la température dans le milieu entourant la sphère chauffante décroît rapidement. La température chute presque à zéro pour  $\frac{r}{a} = 3$ , c'est-à-dire à quelques centaines de nm à l'intérieur du tissu biologique. Cela signifie qu'une seule nanosphère est inefficace pour le traitement par hyperthermie et on doit donc chercher la contribution d'un grand nombre de sphères. En plus, la taille du tissu cible n'apparaît pas explicitement dans l'équation (3.30) puisque nous traitons le problème avec une sphère unique. Cette information est introduite en généralisant le problème à un grand nombre de sphères afin de simuler la situation réelle du traitement hyperthermique.



**Figure 3.6 :** Variation de la température  $\Delta T(r,t)$  normalisée à  $\Delta T_{surf}(r,t)$  en fonction de  $r/a$  pour une seule nanosphère ( voir Equation (3.6) pour  $r > a$  et Equation (3.30) pour  $0 \leq r \leq a$ ). Cette figure illustre le profil de la température au voisinage immédiat et à l'intérieure de la sphère.

La figure 3.7 montre la contribution d'un grand nombre de sphères de chauffage d'une tumeur sphérique de rayon  $R$  [cm]. La contribution d'une seule sphère est amplifiée sur cette figure alors que les barres verticales représentent le pic de température en chaque point de la tumeur. La partie supérieure de cette figure est une représentation schématique de la tumeur et de la température en même temps. La partie inférieure de la même figure montre directement  $\Delta T(r,t)$  en fonction de  $r/a$  à un instant  $t$  donné. Elle montre que la température est pratiquement constante à travers la tumeur avec des oscillations qui sont d'autant plus amorties que le nombre de sphères est grand et leur distribution est très serrée à travers la zone traitée.



**Figure 3.7 :** Représentation schématique de la distribution de nanosphères et des profils de température dans une tumeur sphérique de rayon  $R$ .

- a) Distribution des nanosphères et des températures correspondantes, ce panneau contient aussi une amplification du profil de température à l'intérieur et au voisinage immédiat de la nanosphère
- b) Contribution de plusieurs sphères voisines présentant de faibles modulations de la température à travers le tissu biologique.

Par conséquent d'un point de vue pratique, les nanosphères apparaissent comme des particules ponctuelles mais les manipulations mathématiques restent relativement fastidieuses si la taille  $a$  est prise explicitement en compte. Il serait intéressant de développer un autre

modèle présentant des caractéristiques similaires mais plus simple à manipuler mathématiquement. Ceci est tenté ici en considérant des particules ponctuelles avec une distribution uniforme.

### 3.3. DISTRIBUTION DE PARTICULES PONCTUELLES

Dans ce cas, on aura à résoudre une équation du type suivant :

$$\lambda^{-1} \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial T(r,t)}{\partial r} \right) = \frac{P(r,t)}{4\pi R^3 \kappa} \quad (3.31)$$

$P(r,t)$  est la production de chaleur par une distribution uniforme de particules ponctuelles dans une sphère de rayon  $R$ . Le dispositif de chauffage peut provenir de l'extérieur tel un faisceau laser fournissant une quantité constante de chaleur pendant une période de temps  $t_{\max}$ . Utilisant la fonction de Heaviside  $H(t-t_{\max}) = 1$  pour  $t > t_{\max}$  et 0 pour  $t < t_{\max}$ , on peut écrire alors  $P(r,t) = P_0 [1 - H(t-t_{\max})]$  et puisque le temps de traitement est  $t < t_{\max}$ , le

terme de droite de l'équation (3.42) se simplifie ainsi  $\frac{P_0}{4\pi R^3 \kappa}$ . Cette équation est résolue en

utilisant la condition initiale  $T(r,t=0) = T_0$  et les conditions aux limites  $T(r=R,t) = T_0$  et

$\left. \frac{\partial T}{\partial r} \right|_{r=0} = 0$ . La première condition aux limites signifie que les tissus sains doivent être

maintenus à  $T_0 = 37^\circ\text{C}$  tandis que la seconde condition aux limites est imposée par des considérations de symétrie. La résolution de ce problème peut se faire à l'aide d'une combinaison des méthodes classiques de la transformée de Laplace et de la variation des constants [122], le résultat s'écrit :

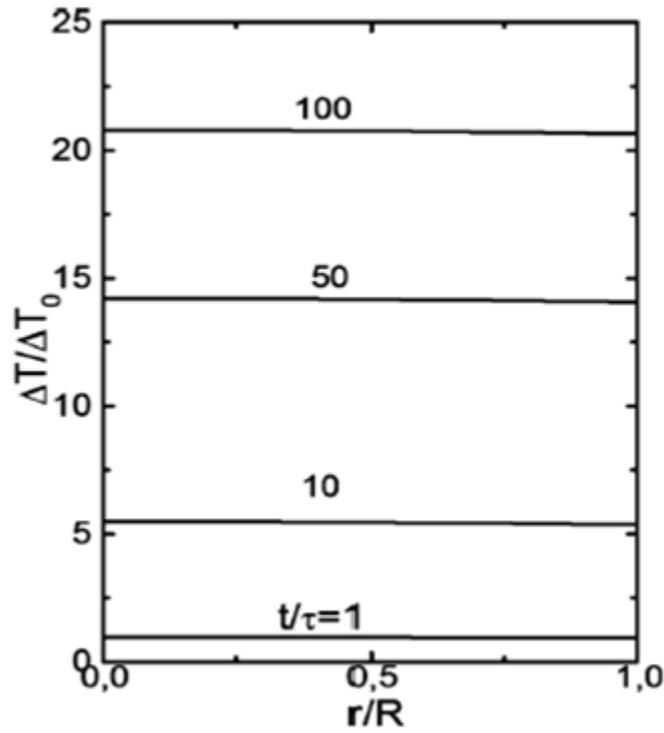
$$\frac{\Delta T(r,t)}{\Delta T_0} = \frac{R}{r} \frac{t}{\tau} \left\{ \frac{r}{R} + \sum_{n(\text{odd})} \left[ \left( 1 + \frac{\left( n + \frac{r}{R} \right)^2}{2 t/\tau} \right) \operatorname{erfc} \left( \frac{n + \frac{r}{R}}{2 \sqrt{t/\tau}} \right) - \left( 1 + \frac{\left( n - \frac{r}{R} \right)^2}{2 t/\tau} \right) \operatorname{erfc} \left( \frac{n - \frac{r}{R}}{2 \sqrt{t/\tau}} \right) \right] \right. \\ \left. + \frac{1}{\sqrt{\pi t/\tau}} \sum_{n(\text{odd})} \left[ \left( n - \frac{r}{R} \right) \exp \left( -\frac{\left( n - \frac{r}{R} \right)^2}{4 t/\tau} \right) - \left( n + \frac{r}{R} \right) \exp \left( -\frac{\left( n + \frac{r}{R} \right)^2}{4 t/\tau} \right) \right] \right\}$$

$$\text{Où } \Delta T_0 = \frac{P_0}{4\pi R\kappa}, \quad \tau = \frac{R^2}{\lambda} \quad (3.32)$$

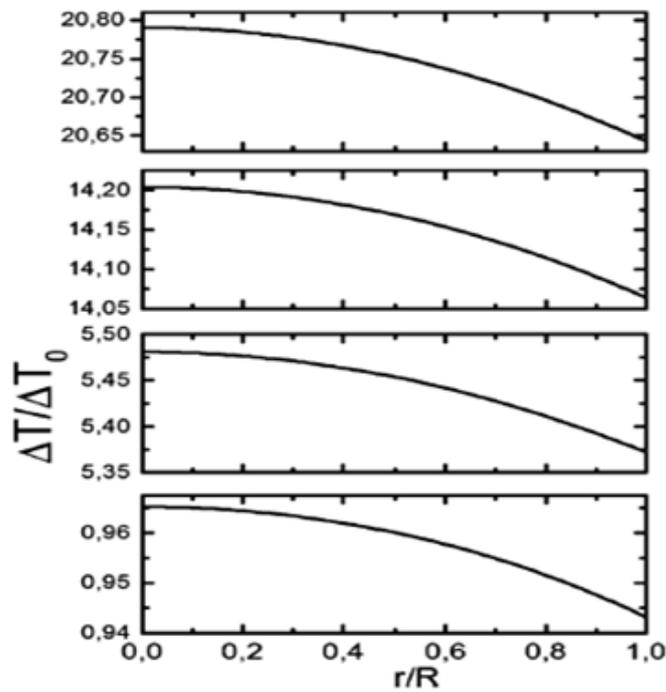
En décrivant la température comme étant un produit de convolution de la distribution des particules et du profil de température de l'une d'entre-elles il vient  $\Delta T(r,t) = N \frac{a}{R} \Delta T_a(r,t)$

Ce dernier résultat est différent de celui donné par l'équation (3.32), mais le profil de température illustré sur la figure 3.8 montre qu'il est numériquement identique.

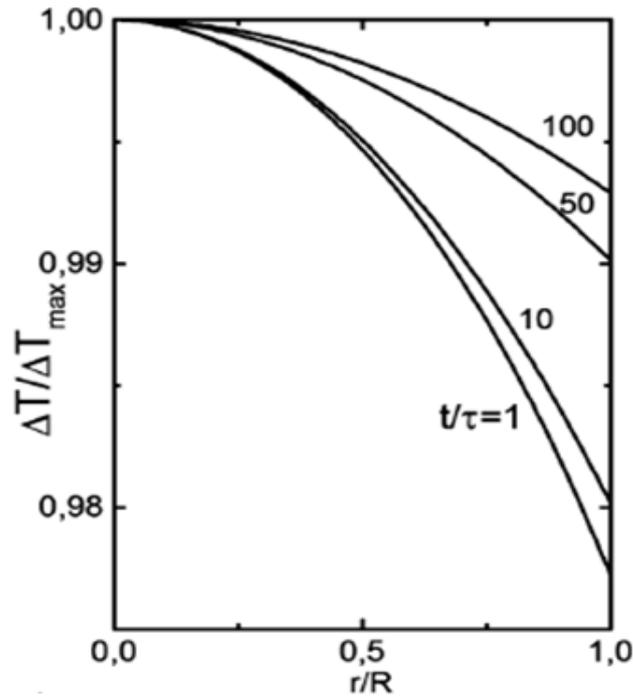
La figure 3.8a montre l'augmentation du front de température normalisée  $\frac{\Delta T(r,t)}{\Delta T_0}$  avec le temps. Sur cette représentation on pouvait prévoir que la température reste constante le long de la tumeur. En modifiant l'échelle, on remarque une légère décroissance lorsque  $r$  varie de 0 à  $R$  (figure 3.8b). Cette deuxième configuration confirme le comportement de la température représenté sur la figure précédente d'une façon plus qualitative. Les mêmes résultats sont décrits sur la partie c de cette figure avec une normalisation modifiée. Cette représentation montre à la fois l'évolution dans le temps du front de température et la décroissance tempérée en fonction de  $r/R$ . L'augmentation de la température avec le temps en tout point de la tumeur peut être simplement décrite par la figure 3.8d si l'on ne tient pas compte de la très légère dépendance spatiale quand  $r/R$  varie de 0 à 1.



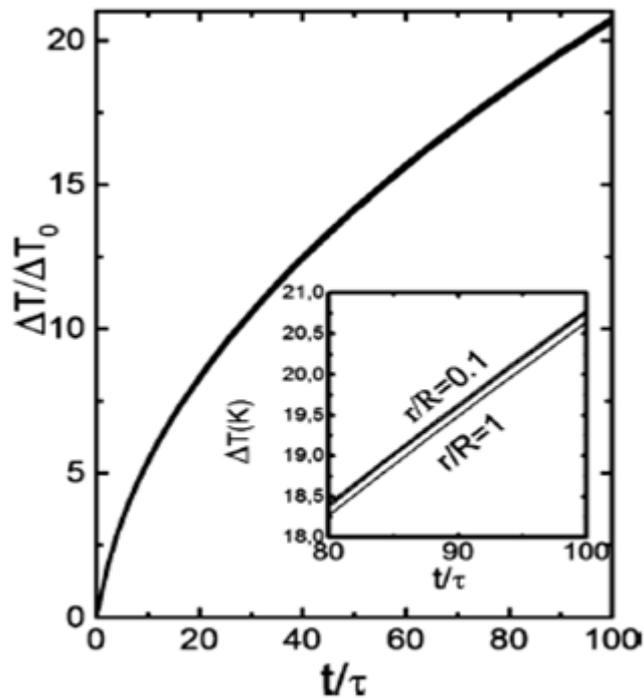
**Figure 3.8a** : Variation de la température  $\Delta T(r,t)$  normalisée à  $\Delta T_0$  en fonction de  $r/R$  pour des sources de chaleur ponctuelles à différent instants ( $t/\tau = 1, 10, 50, 100$ ).



**Figure 3.8b** : Amplification près du maximum de température à différent instants, de bas en haut  $t/\tau = 1, 10, 50, 100$ .



**Figure 3.8c** : Le même résultat avec une variation de température  $\Delta T(r,t)$  normalisée à sa valeur maximale. La région près de 1 est amplifiée pour illustrer la faible sensibilité de  $r$ .



**Figure 3.8d** : Variation de la température  $\Delta T(r,t)$  normalisée à  $\Delta T_0$  fonction de  $t/\tau$  à différentes positions dans la région tumorale ( $r/R=0.1$  et  $1$ ). La courbe confirme la forte augmentation avec le temps tandis que la courbe inférieure montre la faible sensibilité de  $r$ .

### 3.4. LES EFFETS DU METABOLISME ET DE LA PERFUSION SANGUINE

Une écriture plus complète de l'équation de la chaleur correspond à l'équation classique de Pennes tenant compte du métabolisme et de la perfusion du sang . En coordonnées sphériques, nous avons :

$$\lambda^{-1} \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial T(r,t)}{\partial r} \right) - \frac{\rho_b \omega_b c_b}{\kappa} (T_a - T(r,t)) = \frac{Q_{met} + P(r,t)}{4\pi R^3 \kappa} \quad (3.33)$$

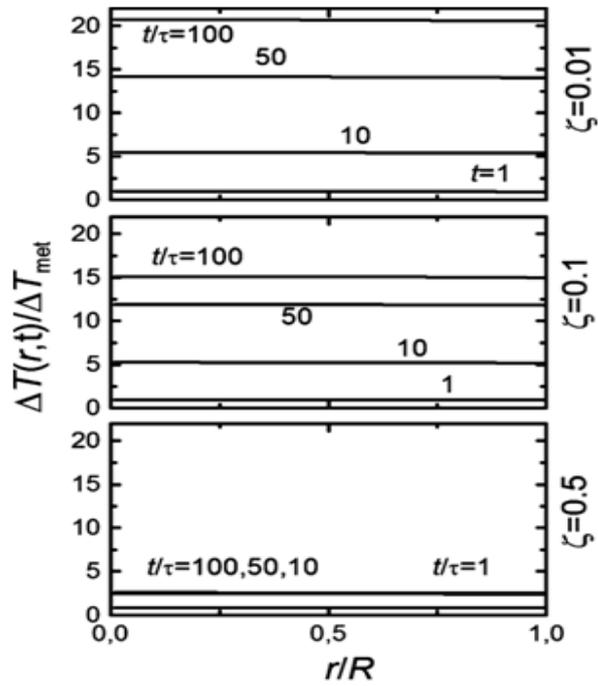
$T_a$  est la température artérielle et  $Q_{met}(W)$  est la production de chaleur du métabolisme. La quantité  $q_{met} = \frac{Q_{met}}{4\pi R^3}$  est la densité de puissance donnée habituellement dans la littérature (généralement  $q_{met} = 4200 \text{ Wm}^{-3}$ ). La source de chaleur externe  $P(r,t) = P_0$  est la même que précédemment. La résolution de ce problème avec la même condition initiale et les mêmes conditions aux limites est simple mais assez longue [122] , le résultat est :

$$\frac{\Delta T(r,t)}{\Delta T_{met}} = -\frac{1}{2(r/R)\zeta^2} \sum_{nodd}^{\infty} \left\{ \begin{aligned} & e^{-(n-r/R)\zeta} \operatorname{erfc} \left( \frac{n-r/R}{2\sqrt{t/\tau}} - \zeta\sqrt{t/\tau} \right) + e^{(n-r/R)\zeta} \operatorname{erfc} \left( \frac{n-r/R}{2\sqrt{t/\tau}} + \zeta\sqrt{t/\tau} \right) \\ & - e^{-(n+r/R)\zeta} \operatorname{erfc} \left( \frac{n+r/R}{2\sqrt{t/\tau}} - \zeta\sqrt{t/\tau} \right) - e^{-(n+r/R)\zeta} \operatorname{erfc} \left( \frac{n+r/R}{2\sqrt{t/\tau}} + \zeta\sqrt{t/\tau} \right) \\ & - 2e^{-(t/\tau)\zeta^2} \left( \operatorname{erfc} \frac{n-r/R}{2\sqrt{t/\tau}} - \operatorname{erfc} \frac{n+r/R}{2\sqrt{t/\tau}} \right) \end{aligned} \right\} \\ + \frac{1}{\zeta^2} \left( 1 - e^{-(t/\tau)\zeta^2} \right) \quad (3.34)$$

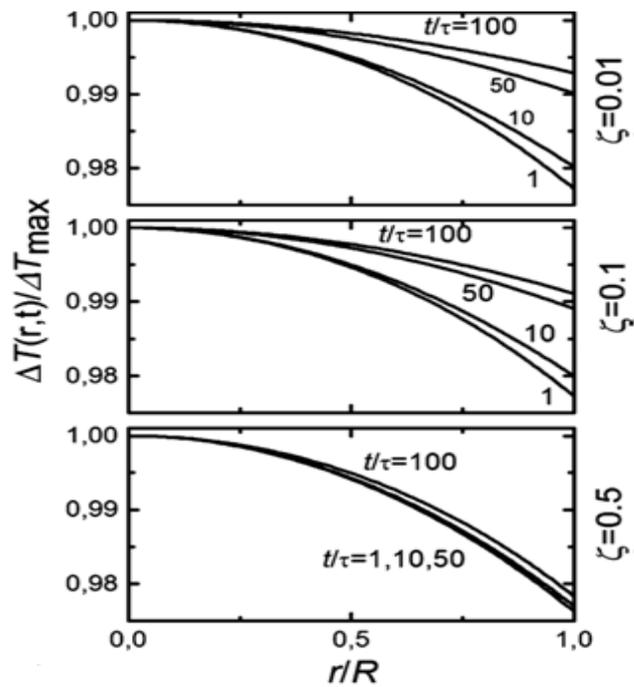
Où on a  $\xi = \frac{R}{L}$  ,  $L = \sqrt{\frac{\kappa}{\rho_b \omega_b c_b}}$  ,  $\Delta T_{met} = \frac{P_0 + Q_{met}}{4\pi R \kappa}$  . Le terme de perfusion est nul quand  $L \rightarrow \infty$  ou  $\xi \rightarrow 0$  et on retrouve le résultat précédent Eq.(3.32). Ceci peut être vérifié en développant  $\operatorname{erfc}$  pour  $\varepsilon$  petit [117]

$$\operatorname{erfc}(X + \varepsilon) \approx 1 - \operatorname{erf}X - \frac{2}{\sqrt{\pi}} e^{-X^2} \varepsilon \left[ 1 - X\varepsilon + \frac{\varepsilon^2}{3} (2X^2 - 1) \right] \quad (3.35)$$

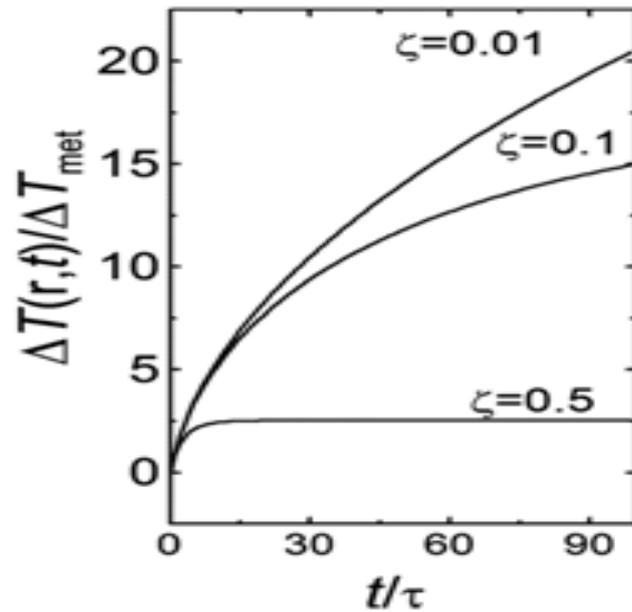
Les figures 3.9a, 3.9b, 3.9c et 3.9d contiennent exactement les mêmes informations que les figures précédentes mais dans une approche différente. En effet, pour obtenir ces résultats nous avons résolu l'équation de la chaleur en supposant une distribution uniforme de sources de chaleur ponctuelles et nous considérons des sphères de rayon fini. L'équation aux dérivées partielles de départ est différente et la méthode de résolution est également différente. En particulier, il n'y a pas de phénomène d'oscillation comme dans le cas précédent. Une avancée très importante dans le cas présent est la possibilité de tenir compte des effets de la perfusion sanguine et du métabolisme qui sont des effets de première importance dans l'application d'hyperthermie laser qui nous intéresse dans ce travail. Les effets de perfusion sanguine introduits à travers le paramètre  $\xi$  sont implicitement pris en compte dans les différentes représentations de cette figure. Une faible valeur de  $\xi$  correspond à une influence réduite du flux sanguin dans la régulation de la température alors qu'une forte valeur correspond à un grand débit sanguin et une forte régulation par refroidissement. La très faible sensibilité de la température à la variable d'espace  $r/R$  est confirmée dans le cas présent ainsi que l'évolution du front de température dans le temps.



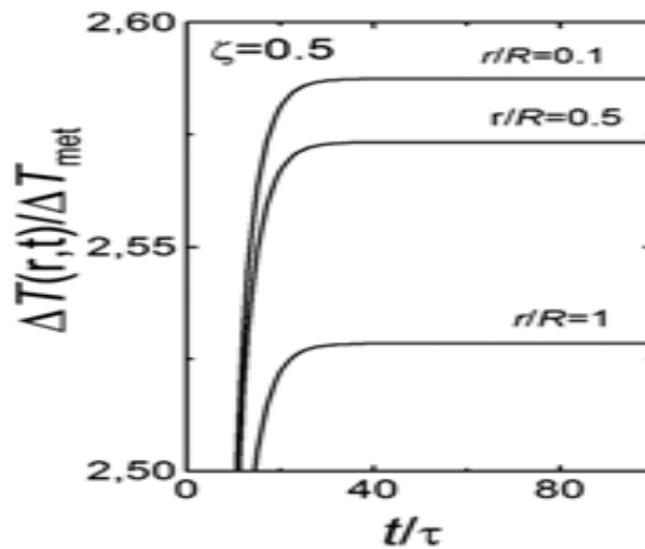
**Figure 3.9a** : Les effets de la perfusion et du métabolisme sur les profils de température.  
 Variation de la température  $\Delta T(r,t)$  normalisée à  $\Delta T_{met}(r,t)$  fonction de  $r/R$  pour différents instants et perfusion de sang.



**Figure 3.9b** : Les effets de la perfusion et du métabolisme sur les profils de température avec une normalisation différente de la figure 3.9a



**Figure 3.9c** : Les effets de la perfusion et du métabolisme sur les profils de température  
 Variation de la température  $\Delta T(r,t)$  normalisée à  $\Delta T_{met}(r,t)$  fonction de  $t/\tau$  pour  
 trois valeurs du paramètre de la perfusion du sang  $\xi$ .



**Figure 3.9d** : Les effets de la perfusion et du métabolisme sur les profils de température  
 Amplification de la courbe(c) correspondant à  $\xi = 0.5$  pour illustrer la faible sensibilité de  
 $r$ .

### 3.5. CONCLUSION

Pour que l'on puisse concevoir des stratégies efficaces dans un traitement par hyperthermie, il est très important de surveiller les variations de température dans le tissu infecté. Le procédé de chauffage peut être mis en oeuvre par un faisceau laser placé directement sur la cible ou indirectement en chauffant des nanosphères. Un exemple de nanosphères d'or chauffées par des lasers à Infra Rouge où il y a le phénomène de résonance de Plasmon de surface est une voie possible à cette thérapie.

Nous avons examiné dans ce chapitre théoriquement la distribution de la température dans l'espace et dans le temps en supposant une géométrie sphérique de la région tumorale et en considérant que les sources de chaleur sont une ou plusieurs nanosphères et ensuite on a vu le cas de distribution de particules ponctuelles dans le tissu cible.

Dans un premier temps, il a été constaté que la température dans la nanosphère s'élève avec un temps caractéristique qui est proportionnel à sa surface et inversement proportionnel à la diffusivité thermique du milieu biologique environnant. Un exemple numérique simple a montré que la chaleur générée par une seule particule est trop faible pour produire un effet notable sur le tissu en l'occurrence le domaine chauffé ne dépasse pas un rayon de 20 fois le rayon de la nanosphère ce qui est très faible par rapport à la dimension de la tumeur. C'est ainsi qu'on a été amené à voir les effets combinés d'un grand nombre de particules, l'élévation de la température trouvée est suffisante pour une ablation thermique.

Un modèle dans le cas d'une distribution uniforme est proposé, des sphères nanométriques sont dispersées suivant une distribution de la fonction de Dirac. La contribution de nanosphères se réduit à la contribution d'une seule particule avec un facteur constant défini par la fraction volumique des sphères multipliée par la fraction entre les surfaces de la tumeur et de la nanosphère.

Quand la densité des sphères est modulable dans l'espace, le profil de température dans le tissu est donné par un produit de convolution de la probabilité de densité de distribution des nanosphères et du profil de température d'une particule chauffée. La densité des nanosphères diminue à mesure qu'on s'éloigne du centre de la cible en raisons de certaines interactions entre les particules et la probabilité diminue considérablement. Deux cas de distribution ont

été considérés Gaussienne et Lorentzienne, la variation de température a été trouvée dans ces cas proportionnelle à la variation de température pour une seule particule modulée par un facteur dépendant de l'espace. La distribution de Lorentz prédit une baisse modérée de l'élévation de température par rapport à celle de Gauss.

Dans un deuxième temps, la résolution de l'équation de Pennes pour une seule nanosphère et pour un grand nombre de sphères nous a permis de trouver la distribution de température à l'intérieur de la sphère.

La description de particules ponctuelles introduit des simplifications dans les calculs mathématiques. Une forme plus appropriée de l'équation de transfert thermique a été possible, la source de chaleur est prise dans l'équation elle même pas seulement dans la condition aux limites comme dans le cas de nanosphères. L'hypothèse du produit de convolution invoquée précédemment n'est plus nécessaire.

La deuxième nouveauté a été la possibilité de prendre en compte la production de chaleur métabolique et des effets de perfusion sanguine, cette dernière a donné des productions de front de chaleur plus importants et il a été remarqué qu'une augmentation de la perfusion du sang donnait un amortissement sensible de l'élévation de température due aux sources de chaleur.

## **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Cette thèse porte sur les effets de la température dans les applications médicales reliées à l'hyperthermie et les traitements des tumeurs cancéreuses par les lasers.

Elle comporte 2 aspects : l'un médical en relation avec les réponses des tissus biologiques à l'augmentation de la température. L'autre plus technique, plus fondamental en impliquant la résolution d'équations différentielles et aux dérivées partielles dans différentes conditions.

Par la nature du sujet, nous avons été amené à considérer ces deux aspects en parallèle pour valoriser les efforts théoriques par la résolution d'équations de la chaleur assez compliquées et nécessitant des méthodes mathématiques assez élaborées.

Il est indéniable que la méthode d'hyperthermie laser a un grand avenir pour le traitement de tumeurs bénignes ou malignes surtout lorsque la méthode est combinée avec l'utilisation de nanoparticules adaptées. Nous avons souligné à plusieurs reprises que la connaissance du champ de température dans la zone malade et de son évolution dans le temps permettraient la mise au point d'une stratégie efficace de traitement de la tumeur.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons voulu montrer les domaines d'application de la température et des lasers en médecine. Nous avons en particulier abordé le problème dans ses 3 aspects : optique puisqu'il s'agit de l'interaction d'un rayonnement électromagnétique en l'occurrence le laser avec un milieu biologique. Il faudra donc connaître la partie transmise dans le milieu et la partie absorbée et transformée en chaleur. C'est un effet optique lié à la propagation d'une radiation électromagnétique dans un milieu diélectrique. Ensuite nous avons abordé brièvement la question de la réponse du milieu biologique à une élévation de température pendant un certain temps. Il y a là un problème de nature biologique combiné avec la diffusion de la chaleur dans un gradient de température.

Dans la 2<sup>ème</sup> partie de la thèse, nous avons étudié en détail la distribution de la température dans un milieu biologique et l'évolution de son front en fonction du temps. Nous avons considéré le cas d'un échauffement par exposition directe à un rayonnement laser ainsi que celui de l'échauffement par l'intermédiaire de nanoparticules d'or.

Nous avons étudié de près les effets de la distribution des nanoparticules en considérant trois cas différents : distribution uniforme, distribution Gaussienne et distribution Lorentzienne.

Nous avons montré que la distribution de la température à travers la tumeur était pratiquement constante ou très peu sensible à la variable d'espace. Par contre, le front de température évoluait assez vite dans le temps pendant la période d'exposition au rayonnement laser.

Nous avons fait une étude détaillée dans différents cas et montré l'utilité des résultats pour rendre plus efficace un traitement par hyperthermie laser.

Plusieurs perspectives se présentent pour généraliser les résultats obtenus et étendre le champ d'application des méthodes proposées dans ce travail. Nous allons citer 2 exemples :

- L'utilisation des nanoparticules ouvre de grandes perspectives dans les applications médicales. Dans le cas de la thérapie tumorale par hyperthermie laser, elle permet de cibler directement les cellules malades en préservant celles qui sont saines contrairement aux techniques classiques de traitement notamment par chimiothérapie. Nous avons cité le cas de nanosphères d'or ou couvertes d'une fine couche d'or qui sont chauffées par rayonnement laser par le phénomène dit de " Plasmon Résonance ". Il y a une autre possibilité très prometteuse qui consiste à l'utilisation de nanoparticules ferromagnétiques susceptibles d'être excitées par un champ magnétique extérieur. En fixant la fréquence, l'intensité et le mode d'application du champ ( pulsé, périodique, continu ), on peut mettre au point une méthode efficace de thérapie tumorale très ciblée. Cette option fait actuellement l'objet d'études approfondies dans de nombreux laboratoires et instituts hospitaliers.

- La détermination du champ de température dans l'espace et dans le temps nécessite la résolution de l'équation de la chaleur qui peut prendre une forme assez compliquée. C'est souvent une équation aux dérivées partielles possédant des paramètres dont la valeur change d'un endroit à l'autre et d'un organe à l'autre. Une connaissance précise de ces paramètres est requise pour obtenir une solution acceptable à la distribution de la température. Des processus biologiques doivent être maîtrisés pour cela. La chaleur produite par le processus métabolique du corps humain varie d'un organe à un autre et dépend de plusieurs facteurs qui doivent être pris en compte mais qui ne peuvent être maîtrisés qu'avec la contribution

d'experts du domaine. D'un autre côté, la perfusion sanguine joue un rôle important dans la détermination du champ de température. Cet aspect aussi nécessite des connaissances développées dans le fonctionnement biologique et physiologique du corps humain et donc la participation de biologistes et de médecins spécialisés. Il est clair que ce domaine doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire regroupant des physiciens, chimistes, biologistes en plus de mathématiciens et d'informaticiens. Cette étude s'inscrit bien dans les tendances actuelles de développement des nanotechnologies par des équipes pluridisciplinaires.

## Nomenclature

$\rho$  masse volumique du tissu

$c$  chaleur spécifique du tissu

$\kappa$  conductivité thermique du tissu

$\lambda$  diffusivité du tissu

$\rho_b$  masse volumique du sang

$c_b$  chaleur spécifique du sang

$\omega_b$  taux de perfusion du sang

$a$  rayon de la nanosphère

$R$  rayon de la tumeur

$Q_{met}$  quantité de chaleur du métabolisme

$T_a$  température artérielle

$\tau_a = \frac{a^2}{\lambda}$  temps caractéristique de chauffage de la nanoparticule dans le cas  $r \geq a$

$\tau'_a = \frac{a^2}{\lambda_a}$  temps caractéristique de chauffage de la nanoparticule dans le cas  $0 < r < a$

$\tau = \frac{R^2}{\lambda}$  temps caractéristique de chauffage de la tumeur

$\xi = \frac{R}{L}$  grandeur sans dimension

$L = \sqrt{\frac{\kappa}{\rho_b \omega_b c_b}}$  longueur caractéristique

$\Delta T_1(r, t)$  Distribution de la température dans le cas d'une nanoparticule

$\Delta T_{1max} = \frac{P_{abs}}{4\pi a \kappa}$  Augmentation de la température dans le cas d'une nanoparticule

$\Delta T_{max} = N \frac{a}{R} \Delta T_{1max}$  Augmentation de la température dans le cas de N nanoparticules

$$\Delta T_{a0} = \frac{P_0}{4\pi a \kappa} \quad \text{Augmentation de la température dans le cas d'une nanoparticule pour } r \geq a$$

$$\Delta T'_{a0} = \frac{P_0}{4\pi a \kappa_a} \quad \text{Augmentation de la température dans le cas d'une nanoparticule pour}$$

$0 < r < a$

$$\Delta T_0 = \frac{P_0}{4\pi R \kappa} \quad \text{Augmentation de la température dans le cas d'une distribution de particules}$$

ponctuelles

$$\Delta T_{met} = \frac{P_0 + Q_{met}}{4\pi R \kappa} \quad \text{Terme de variation de température tenant compte de la perfusion du sang}$$

et du métabolisme

## REFERENCES

- [1] Breasted J.H. Le papyrus chirurgical d'Edwin Smith, Vol.1, Chicago, Université de Chicago, 1930.
- [2] Haure D., L'Hyperthermie locale modérée provoquée: bases biologiques, rechneriques et procedurals par une application pratique rationnelle en thérapeutique anticancéreuse, Thèse Toulouse, 1998.
- [3] Coley Williams B., preliminary note of treatment of inoperable sarcom by the toxic product of erysipelas, post graduate, 278-286.
- [4] D'Arsonval A., "Sur les effets physiologiques de l'état variable et des courants alternatifs", conférence faite à la société de physique, Bull. Soc. Int. Electrol 20, april 1892.
- [5] Müller C., "therapeutic Erfahrungen an 100 kombinationen von Röntgenstrahlen und Hoch-frequenz, rep. diathermie behandelten bösartigen Neubildungen", Münch Med Wochenschr 28, pp.1546-1549, 1912.
- [6] Langevin P., "British patent specifications", NS, 457, n°145, 691, 1920.
- [7] Hawarth J., "Über die Wirkung Ultraschall Wellen auf das Menschliche Karzinom", klinik praxis, 1, pp.10-12, 1946.
- [8] Goldman L., and R.J. Rockwell Jr., Lasers systems and their application in medicine and biology. adv biomed Eng Med Phys., 1968, 1 : pp.317-82.
- [9] Van der Zee J., Heating the patient: A promising approach? Annals of oncology 2002, 13, 1173-1184
- [10] Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2002, 43, 33-56
- [11] Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G. et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. The Lancet Oncology 2002, 3, 487-497
- [12] Alexander HR., Hyperthermia and its modern use in cancer treatment, cancer, 2003, 98(2), 219-221

- [13] Falk MH, Issels RD.,Hyperthermia in Oncology.International Journal of Hyperthermia,2001,17(1),1-18
- [14] Akinov MA.,Gelfond ML.,Gershanovich,Barchuck A.S.,Chemotherapy in combination with laser coagulation or interstitial hyperthermia-effective combined therapy for disseminated skin melanoma,Vopr Onkol,2003,49(3),312-5
- [15] Anderson R.R.and J.A.Panish,the optics of human skin,J.Invest Dermatol.,1981.77(1).pp.13-9.
- [16] Hruza,g.j.,and al.,Lasers in dermatology,1993,Arch.Dermatol.,1993,129(8),p.1026-35.
- [17] Stratigos,A.,and J.S.,Dover,Overview of lasers and their properties,dermatologic therapy,2000,13(1) :p.2.
- [18] Li,L.Y.,et al.,A novel antian giogenesis therapy using an integrin antagonist or anti-FLK-1,antibody coated Y-90-labeled nanoparticles.International Journal of Radiation Oncology,Biology physics,2004,58(4) :1215-1227.
- [19] Ito,A.,and al.,Medical Application of functionalized magnetic nanoparticles,journal of Bioscience and Bioengineering,2005,100(1) :p.1-11.
- [20] Wrust P.and al.,Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy feasibility,tolerance and achieved temperatures,International Journal of Hyperthermia, 22(8),pp.673-685,2006
- [21] M.Habeck''Cancer Drog Delivery in Hot Stuff''DDT,Vol.6,n°15,pp.754,2001.
- [22] K.Senir''Hyperthermia and Hypoxia for Cance-cell Destruction''The Lancet Oncology,Vol.2,2001.
- [23] Pennes H.H.,Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm,J.Appl.Physiol.,vol.1,pp.93-102,1948
- [24] Boulnois J.,Photophysical processin recent medical laser developments :a review laser in Med Sci,1986,1 :p.47-66.
- [25] Markolf H.Niemz, Biomedical and medical physics, Biomedical Engineering, Laser-Tissu Interactions Fundamentals and Applications

- [26] J.M.Brunetaud,S.Mordon,T.Desmettre et C.Beacco,Les applications thérapeutiques des lasers,Unité INSERM 279,Laboratoire des Lasers,Hopital C.Huriez,59037 Lille,juin 2002
- [27] Geneviève Bourg-Heckly,Université Pierre-et-Marie Curie,Photoniques n°35,mai-juin 2008
- [28] R.R.Anderson and J.A.Parrish.the optics of human skin.J.Invest.Dermatol.,77,pp.13-19,1981
- [29] Henriques ;Archives of pathology,1947,43,489-502.
- [30] Sapareto S.A. and Dewey W.C.,”thermal dose determination in cancer therapy” ,Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,10,pp.787-800,1984.
- [31] Smith’s general urology,13rd international edition,1998
- [32] Lanzafan R.J.,Comparaison of continous wave, chop wave and super pulse laser wounds, Lasers Surg.Med.,8:119,1984
- [33] Smith J.A.Jr,Lasers in urology surgery, Year book Medical 25 Publishers, Chicago,1985
- [34] Carew J.F.,Ward R.F.,LaBruna A.,Torzilli P.A.,Schley W.S.,effects of scalpel electrocautery and CO<sub>2</sub> and KTP lasers on wound healing in rat tongues,laryngoscope,108 :373,1998.
- [35] Larann J.,Matsune S.,Shima T.,Okuyama M.,histological changes inelastic components of soft palate scars after CO<sub>2</sub> and contact Nd :YAG laser incisions in the dog as an experimental model,Eur.Arch.Otorhinolaryngol.,253 :454,1996.
- [36] Mordon S.,interaction laser-tissu,annals d’urologie,31,11,1997
- (37) Halldossene T.H.,theoretical and experimental investigations prove Nd :YAG laser treatment to be safe ,Lasers Surg. Med.,1 :251,1981
- [38] Hofstetter A.,lasers in urology,Lasers Surg.Med.,6 :412,1986
- [39] Malloy,T.R.,Wein A.J.,Carpiniello V.L.,carcinoma of the penis treated with Nd :YAG Imaser Urol.,31 :26,1988

- [40] Marchesini R., temperature rise in biological tissue during Nd:YAG laser irradiation, *Lasers Surg. Med.*, 5 :75, 1985
- [41] Smith J.A.Jr, treatment of invasive bladder cancer with a Nd:YAG laser, *J. Urol.*, 135:55, 1986
- [42] Svaasand L.O., Gomer C.J., Profio A.E., Laser Induced Hyperthermia of Ocular Tumors, *Appl. Opt.*, 28.2280-2287, 1989.
- [43] Ascher P.W., Justich E., Schröttner O., A new Surgical but less invasive treatment of central brain tumors. Preliminary report. *Acta Neurochirurg. Suppl.*, 52, 78-80, 1991
- [44] Muchter R., Hofstetter A., Hessel S., Keidisch E., Rothenberg K.-H., Scheede P., Frank F., Hi.tech of the prostate: interstitial laser coagulation of benign prostatic hypertrophy. *Proc. SPIE*, 1643, 25-34, 1992
- [45] Roggan A., Handke A., Miller K., Müller G., Laser Induced Interstitial Thermotherapy of benign prostatic hyperplasia, *Min. Invas. Med.*, 5, 55-63, 1994
- [46] Roggan A., Müller G., Computer simultaneous for the irradiation planning of LITT, *Med. Tech.*, 4.18-24, 1993
- [47] Wallwiener D., Kurek R., Pollmann D., Kaufmann M., Schmid H., Bastert G., Frank F., Palliative therapy of gynecological malignancies by Laser Induced Interstitial Thermotherapy, *Laser Medizin*, 10, 44-51, 1994
- [48] Berry C., Curtis ASG., Functionalisation of magnetic nanoparticles for application in biomedicine, Topical review. *J. Phys. D : Appl. Phys.* 2003, 36 :198-206
- [49] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., nanoparticles in cancer therapy and diagnosis review, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2002, sep 13, 54(5) :631-651
- [50] Hergt R., Andrä W., d'Ambly CG., Hilger I. et al, physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles, *IEEE Transactions on magnetics* 1998, 34, 5 :3745-3754
- [51] Kim DK., Zhang Y., Voit W., Rao KV., Kehr J., Bjelke B. and Muhammed M., Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Scripta mater*, 44, 2001, 1713-1717

- [52] Joubert J.C.,Magnetic microcomposites as vectors for bioactive agents :the state of art.*Annales de chimie,Int.Ed.*1997,570-576
- [53] AkermanM.,Chan WCW,Laakkonen P.,Bhatia SN.,Ruoslahti E.,Nanocrystal targeting in vivo.*PNAS* October 1,2002,99(20),12617-12621
- [54] Brightman MW.,1965,the distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartment.II Parenchymal distribution,*Am.J.Anat.*117,193-220
- [55] Pankhurst QA,Conolly J.,Jones SK.and Dobson J.,Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine,Topical Review,*J.Phys.D :Appl.Phys.*,2003,36 :167-181
- [56] Babincova M.,Leszczynska D.,Sourivong P.,Babinec P.,Selective treatment of neoplastic cells using ferritin mediated electromagnetic hyperthermia,*Med Hypoth* 2000,54(2) :177-179
- [57] Brusentsov NA,Kuznetsov VD,Brusentsova TN,Gendler TS,Novakova AA,Volter ER,Haliulina EA,Danilkin MI,Magnetisation of ferrofluids and effects of intracellular deposition of ferrite nanoparticles.*J.Magn Magn mater* ,2004,272-276 :2350-2351
- [58] Hilger I,Frühauf K.,Andrä W.,Hiergeist R.,Hergt R.,and Kaiser WA,Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology,*Acad.Radiol.* ,2002,9 :198-202
- [69] Chan DCF,Kirpotin D.,Bunn PA.,Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron-oxides for the site-specific radio frequency-induced hyperthermia of cancer,*J.Magn Magn Mater* 1993,122 :374-378
- [60] Wilhen C., Billotey C.,Roger J.,Pons JN.,Bacri J.C.,Gazeau I.,Intracellular uptake of superparamagnetic nanoparticles as a function of their surface coating,*Biomaterials* 24,2003 :1001-1011
- [61] Zhang Y.,Kohler N.,Zhang M. ?Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake *biomaterials* 23,2002 :1553-1561
- [62] Kodama RH.,Magnetic nanoparticles,*J.Magn Magn Mater* 1999 ;200 :359-372
- [63] Jordan A.,Wust P.,Fohling W.,Hinz A.,Felix r.,inductive heating of ferromagnetic particles and magnetic fluids,Physical evaluation of their potential for hyperthermia,*Int.J.Hyperthermia* 1993,9 :51-60

- [64] Moroz P., Jones SK, Metcalf C., Cray BN, Hepatic clearance of arterially ferromagnetic particles, *Int.J.Hyperthermia*, 2003, 19(1)23-34
- [65] Links S., El Sayed M.A., Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles, *J.Phys.Chem.*, 1999. 103(21), 4212-7
- [66] Mitchell J.W., Myers G.E., An analytical model of the countercurrent heat exchange phenomena, *Biophys.J.*, 8, 897-911, 1968
- [67] Keller K.H. and Seiler L., An analysis of peripheral heat transfer in man, *J.Appl.Physiol.*, 30, 179, 1971
- [68] Wissler E.H. Finite difference Techniques
- [69] Wulf W., the energy conservation equation for living tissue, *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, BME-21 :494-495, 1974
- [70] Holmes K.R., Chen M.M., 1980 "In vivo tissue thermal conductivity and local blood perfusion measured with heat pulse-decay method", *Advances in bioeng.*, pp.113-115
- [71] S.Weinbaum, L.Jiji and D.E. Lemons "Theory and experiment for the effect of vascular temperature on surface tissue heat transfer-part 1 :anatomical foundation and model conceptualization" *ASME J.Biomech.Eng.* , 106/246-251 , 1984
- [72] S.Weinbaum, L.Jiji and D.E.Lemons "Theory and experiment for the effect of vascular temperature on surface tissue heat transfer-part 2 :Model formulation and solution" *ASME J.Biomech.eng.*, 106, 331-341, 1984
- [73] Chato J.C., 1985 "measurement of thermal properties of biological materials", in *heat transfer in medicine and biology*, Plenum pub Shitzer and Eberhart(ed), pp.167-192
- [74] Jonathan W. Valvano, Bioheat transfer, Biomedical Engineering program.
- [75] Oleson JR., Sim DA. and Manning MR., Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment of 161 patients. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 10, pp:2231-2239, 1984.
- [76] Overgaard J. and al., Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic melanoma: a multicenter randomized trial by the European society for hyperthermic oncology. *Int.J.Hyperthermia*, 12, pp.3-20, 1996.

- [77] Field MW. And Dewhirst TV., Hyperthermia in the treatment for cancer, Upjohn, Kalamazoo, MI, 1988.
- [78] Field SB. And Hand JW., An introduction to the practical aspects of hyperthermia, Taylor and Francis, New York, 1990.
- [79] Samir Karaa, Jun Zhang and Fuqian Yang, A Numerical Study of a 3D Bioheat Transfer Problem with different Spatial Heating, Mathematics and Computers in Simulation, 68, 375-388, 2005.
- [80] Ng EYK, Chua L.T., Comparison of one and two Dimensional programs for predicting the state of skin burns injuries, Burns , 28, 713-717, 2002.
- [81] Liu E.H., Saidel G.M., Harasaki H., Model Analysis of Tissue Responses to Transient and Chronic Heating, Ann. Biomed. Eng., 31, 1007-48, 2003.
- [82] Deng Z.S. and Liu J., Mathematical Modeling of Temperature mapping over Skin Surface and its Implementation in Thermal disease Diagnostics, Comput. Biol. Med., 34, 495-521, 2004.
- [83] Jing Liu and Lisa X. Xu, Estimation of Blood Perfusion Using Shift in Temperature Response to Sinusoidal Heating at their Skin Surface, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 46, 9, 1037-1043, 1999.
- [84] Jing Liu, Member IEEE, Yi-Xin Zhou and Zhong-Shan Deng, Sinusoidal Heating Method to Noninvasively Measure Tissue Perfusion, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol., 49, 8, 867-876, 2002.
- [85] Jing Liu, Uncertainty Analysis for Temperature Prediction of Biological Bodies subject to Randomly Spatial Heating, Journal of Biomechanics, 34, 1617-1642, 2001.
- [86] Tzu-Ching Shih, Ping Yuan, Win-Li Lin and Hong-Sen Kou, Analytical Analysis of the Pennes Transfer Equation with Sinusoidal Heat Flux Condition on Skin Surface, Medical Engineering Physics, 29, 946-953, 2007.
- [87] Zhong-Shan Deng and Jing Liu, Analytical Study on Bioheat Transfer Problems with Spatial or Transient Heating on Skin Surface or Inside Biological Bodies, Transactions of the ASME, 124, 638-649, 2002.

- [88] B.Gao, S.Langer and P.M.Corry, Application of the time-dependent Greens function and Fourier transforms to the solution of the bioheat equation, *Int. Journal Hyperthermia*, 11,2,267-285,1995.
- [89] Reeta Vyas and M.L.Rustgi, Green's Function Solution to the Tissue Bioheat Equation, *Medical Physics*, 19,5,1319-1324,1992.
- [90] Shigenao Maruyama, Junnosuke Okajima, Atsuki Komiya and Hiroki Takeda, Estimation of Temperature Distribution in Biological Tissue by using Solutions of Bioheat Transfer Equation, *Heat Transfer-asian Research*,3.7,6,374-386,2008.
- [91] H.Goldenberg, H.Tranter and M.A. ,Heat Flow in an Infinite Medium Heated by a Sphere, *J.App.Phys.* 23,296-298,1952.
- [92] C.M.Pitsillides, E.K.Joe, X.B. Wei, R.R. Anderson and C.P.Liu, Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticle ,*Biophys. J.*84, pp.4023-4032,2003
- [93] Bagaria HG. And Johnson DT., Transient Solution to the Bioheat Equation and Optimization for Magnetic Fluid Hyperthermia Treatment, *Int.J.Hyperthermia*, 21;1,pp.57-77,2005.
- [94] G. Gutierrez, Study of the Bioheat Equation with a Spherical Heat Source FOR Local Magnetic Hypêrthermia, *Mecanica Computational* ,XXVI, pp. 3562-3572, 2007.
- [95] Keblinski P., Cahill D.G., Bodapati A., Sullivan C.R., Taton T.A., Limits of Localized Heating by Electromagnetically Excited Nanoparticles, *J.App.Phys.*, 100,054305-1-054305-5,2006.
- [96] S.Maenosomo et S.Saita, Theoretical Assessment of FePt nanoparticles as heating elements for magnetic Hyperthermia, *IEEE Trans. Magn.*, 42,6,2006.
- [97] A.O. Govorov, H.H. Richardson, *Nano today*, 2, 1, 30,2007.
- [98] R.R.Letfullin, C.Joenatnan, T.F.George, V.P.Zharov, *Nanomedicine* 1,4,473,2006.
- [99] M.Ferrari, *Nat. Rev. Cancer*, 5,161,2005.

- [100) I.R.Hirsh, R.J. Statford, J.A. Bankson, S.R.Sershen, B.Rivera, R.E. Price, J.D. Hazle, N.J. Halas and J.L. West, Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance, *Medical Sciences*,100, 23,pp.13549-13554, 2003.
- [101] A.G. Cuenca *Am. Cancer Soc.*,107,459, 2006
- [102] O.V.Salata, *Applications of Nanoparticles in Biology and Medicine*, *Journal of Nanobiotechnology*, 2,3,pp.1-6,2004.
- [103] A.Hadj Sahraoui, *J.Appl.Phys.*,82,pp12,1997.
- [104] A.Boudene, S.Khalidi, *J.Appl.Polym.Sci.*,89, pp.481,2003.
- [105] X.Coqueret , *Macromol. Theory Simul.*, 9,pp.725,2000.
- [106] L.E. Vlerken, M.M.Amiji, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 3,pp.205, 2006
- [107] X. HUANG , *J. Appl. Phys.*, 1,pp.13; 2010.
- [108] D.Lapotko, *Nanomed.*, 4,pp.253, 2009.
- [109] S.Shenogin ,*J. Appl.Phys.*, 95,pp.8136,2004.
- [110] B.Fasla et al.,*Heating of Biological Tissues by Gold Nano Particles:Effects of Particle Size and Distribution*,*Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*,2,2011
- [111] G.Mie, *Ann.Phys.*,25, pp.377, 1908.
- [112] M.Kerker, *The Scattering of Light and Other Electromagnetic Radiations*, Academic Press, New York, 1969.
- [113 ] B.T.Draine et al. , *Astrophysics J.*,405,pp.685,1993
- [114] B.T. Draine, *Light Scattering by Non-Spherical Particles: Theory, Measurements and Applications*, Academic Press, San Diego, 2000.
- [115] U. Kreibig, M.Vollmer, *Optical Properties of Metal Clusters*, Springer Verlag, Berlin, 1995
- [116] C.F. Bohren, D.R. Huffman, *Absorption and Scattering of Light by small particles*, Willey, Nex York, 1983.

- [117] I.S. Gradshteyn and I.W. Ryghik, Tables of Integrals, Series and Products, Academic Press, New York, 1965.
- [118] G.Yin et al ,J. Kor, Phys. Soc. ,49,pp.2108, 2006.
- [119] G.Brix et al ,Magn. Res. Imag. ,20, pp.65, 2002.
- [120] F.Hakem et al. ,Ber., Bunsenges. Phys. Chem., 100, pp.815, 1996.
- [121] M.Benmouna et al. ,Phys. Chem. Liq. ,16, pp.235, 1987.
- [122] B.Fasla et al.,Modeling of Tumor's Tissue Heating by Nanoparticles, Journal of Applied Physics, 108,124703-1-7,2010

## RESUME

Le cancer est l'une des maladies qui causent le plus de mortalité dans le monde. Selon l'état d'avancement de la tumeur, une thérapie peut être préférée à une autre. La chimiothérapie est pratiquée lors d'un stade avancé de la maladie. L'ablation chirurgicale n'est efficace que si la tumeur est localisée. Il en est de même pour la radiothérapie mais aucune des techniques n'est efficace à 100%. Un espoir réel est né avec le développement de la technologie des nanoparticules combinée avec celle des lasers. Cette approche permet de cibler avec une grande précision les cellules tumorales et préserver ainsi les cellules saines. L'hyperthermie laser utilisant les nanoparticules d'or est une technique qui est de plus en plus utilisée dans les services de traitement du cancer dans certains prestigieux hôpitaux dans le monde. Pour aider à améliorer l'efficacité de cette technique, une bonne connaissance du champ de température dans la zone cible est nécessaire. Le but de ce travail est de faire une étude détaillée de ce champ de température induit dans un tissu biologique soit par une exposition directe au rayonnement laser, soit à travers une dispersion de nanoparticules dans la zone à traiter. Pour cela, une analyse détaillée de l'équation de la chaleur de type Pennes Bio Heat Equation (PBHE) est réalisée en tenant compte de la perfusion sanguine et du métabolisme. Les conditions aux limites et initiales sont également sélectionnées pour respecter les conditions d'application concrètes.

**Mots clés : Thérapie hyperthermique, nanosphères, laser, transfert thermique, modélisation, résolution analytique, transformée de Laplace.**

## ABSTRACT

Cancer is one of the most deadly diseases in the world nowadays. According to the degree of gravity of the disease, one or the other therapy is preferred. Chemotherapy is used when the disease is at its latest stages. Surgical ablation is efficient only if the tumor is well located. This applies also to radiotherapy but none of these techniques is 100% efficient. There is a new hope with the development of nanotechnologies combined with those of lasers. This approach permits to treat with a great precision tumoral cell preserving healthy ones. Laser hyper thermal therapy using gold nanoparticles is more and more used in prestigious hospitals in the world specialized with cancer treatment. To enhance the efficiency of this treatment, a precise knowledge of the temperature distribution in the tumoral region is required. The aim of this thesis is to perform a detailed study of the temperature distribution in a biological tissue either under a direct exposition to a laser beam or via a dispersion of nanoparticles within the target region. For this reason a detailed analysis of Pennes heat equation (named Bio Heat Pennes Equation is short BHPE) is implemented taking into account the blood perfusion effect and the metabolism. Boundary and initial conditions are chosen to comply with the conditions of real applications.

**Keywords : Hyperthermal therapy, nanospheres, Laser, heat transfer, modelisation, analytical resolution, Laplace transform.**

## ملخص

السرطان هو اكثر الامراض المسببة للموت في العالم. حسب الحالة و تقدم المرض تفضل العلاج عن الاخرى. العلاج الكيميائي يطبق في حالة متقدمة من المرض. الجراحة تكون فعالة في الحالة التي يكون فيها الورم موضعي اي في مكان محدد. نفس الشيء بالنسبة للعلاج الاشعاعي. لكن اي من هذه الطرق يكون فعال 100% . امل حقيقي ولد مع التقدم التكنولوجي لنا نوجزيئات بلارتباط مع تقنية الليزر. هذه المقاربة تسمح بتعيين باكثر دقة الخلايا الورمية و احتفاظ بالتالي على الخلايا الصحيحة. ارتفاع الحرارة بالليزر باستخدام نانوجزيئات من ذهب تقنية الاكثر تطبيق في مصالحي علاج السرطان في عدد من المستشفيات الراقية في العالم. للمساعدة على تحسين فعالية هذه التقنية معرفة جيدة لحقل درجة الحرارة في منطقة الهدف شيء لا بد منه. الهدف من هذا العمل هو القيام بدراسة مفصلة لحقل لدرجة الحرارة المدخل في الانسجة البيولوجية سواء عن طريق التعريض المباشر لاشعة الليزر او عن طريق انتشار النانوجزيئات في المنطقة المعالجة . لهذا السبب قمنا بتحليل مفصل لمعادمة الحرارة (PBHE) Pennes Bio Heat Equation بعين للاعتبار نضخ الدم والابض . الشروط في الحدود و عند الابتداء هم ايضا اختيروا لاحترام الشروط التطبيقية الملموسة.

**الكلمات المفتاح : العلاج بالحرارة , النانوجزيئات من ذهب, ليزر, نقل الحرارة , النمذجة , الحل التحليلي , تحويل Laplace**