



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE PHYSIQUE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: Physique Théorique

Par :

M^r BENSENANE Mohammed Nassim

Sur le thème

Utilisation des particules nanométriques dans le traitement du cancer par hyperthermie : Modélisation du champ de température

Soutenue publiquement le //2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

MERAD Abdelkrim Elhasnaïne	Professeur	Université de Tlemcen	Président
BENMOUNA Réda	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse
HOUARI Ahme	Professeur	C.U.Maghnia Tlemcen	Examineur
ZEKRI Nouredine	Professeur	USTO Oran	Examineur
AMEUR Djilali	MCA	Université de Tlemcen	Examineur

REMERCIEMENTS

*J'adresse ma gratitude et mes sincères remerciements à mon Directeur de thèse Monsieur **BENMOUNA Réda** Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaïd 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 **MERAD Abdelkrim Elhasnaïne** de l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury.*

*Je remercie Monsieur le Professeur **HOUARI Ahmed** du centre universitaire de Maghnia pour avoir examiné ce travail et accepté de faire partie du jury de soutenance.*

*Mes sincères remerciements vont à Monsieur le Professeur **ZEKRI Nouredine** 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.*

*A Monsieur **AMEUR Djilali** Maître de conférence à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen qui nous a fait 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 **OULD-KADDOUR Fouzia** qui par sa présence et son assistance.*

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

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

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

➤ *À la mémoire de mes grands-parents. J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde et surtout mon premier professeur Chikh El Kadj Mohammed Bensenane Djazaho allah zna kola kheir.*

➤ *À mes chers parents Fatima et Kaddour, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse ALLAH, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

➤ *À ma très chère épouse Sara Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.*

➤ À toi qui est mon oxygène, le sang qui fait battre mon cœur. Quand tu es venue au monde tu as donné à ma vie un goût de miel. Ma fille *selma*. Que Dieu te protège et te guide vers le droit chemin.

➤ mon cher frère *hamdan* et sa femme *sarah*. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

➤ À mes chères sœurs *Amel*, *Mériem* et leur maris. Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire. je ne trouverais les mots pour vous exprimer mon affection. Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

➤ À mes chers neveux *Yassine*, *Rayane*, *Hamida* et *Amine*. Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

➤ À ma belle-famille *Zakaria*, *Amel*, *Mohamed* et *Mouna* pour votre soutien et mon remerciement le plus profond pour votre confiance. Puisse Dieu vous garder, et éclairer votre route.

➤ À toute ma famille et mes amis

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Sommaire

1	<i>Introduction</i>	8
2	<i>Hyperthermie en médecine</i>	14
2.1	<i>Hyperthermie en cancérologie</i>	15
2.2	<i>Différentes techniques d'hyperthermie</i>	16
2.2.1	L'hyperthermie locale	16
2.2.2	Hyperthermie régionale	17
2.2.3	Hyperthermie générale	17
2.3	<i>Choix de la méthode et de la technique du traitement</i>	17
2.4	<i>Effets biologiques de l'hyperthermie</i>	18
2.4.1	Effet à l'échelle tissulaire	18
2.4.2	Effet à l'échelle cellulaire	20
2.5	<i>Les nouvelles techniques d'hyperthermie</i>	21
2.5.1	Hyperthermie laser utilisant les nanosphères d'or	22
2.5.2	Hyperthermie par un fluide magnétique	24
3	<i>Les nanoparticules magnétiques (MNPs)</i>	28
3.1	<i>L'échelle de taille</i>	28
3.2	<i>Les propriétés magnétiques des nanoparticules</i>	29
3.2.1	Le magnétisme dans la matière	30
3.2.2	Les nanoparticules ferromagnétiques.	31
3.2.3	Les nanoparticules monodomaines et le comportement superparamagnétique :	34
3.3	<i>Les mécanismes de dissipation de la chaleur des nanoparticules magnétiques :</i>	36
3.3.1	Puissance thermique dissipée par différents ferrofluides	39
3.4	<i>Conclusion</i>	43
4	<i>Formulation mathématique de modèles de transfert de biochaleur</i>	45
4.1	<i>Propriétés thermo-physique des tissus</i>	46
4.1.1	La masse volumique ρ	46
4.1.2	La perfusion sanguine ω_b	46
4.1.3	La chaleur métabolique Q_{met}	46
4.1.4	La chaleur spécifique C	46
4.1.5	La conductivité thermique λ	47
4.1.6	La diffusivité thermique D	47
4.2	<i>Modèles de biochaleurs</i>	47

4.2.1	Modèle de biochaleur de Pennes	47
4.2.2	Modèle de Chen et Holmes (CH)	48
4.2.3	Le Modèle de Weinbaum, Jiji et Lenions (WJL)	50
4.3	<i>Etat de l'art sur les méthodes de résolution de l'équation de biochaleur de Pennes</i>	51
5	<i>Analyse de transfert de chaleur dans l'hyperthermie magnétique</i>	55
5.1	<i>Model de tumeur et équations cinétiques de biochaleur</i>	55
5.2	<i>La résolution analytique</i>	56
5.3	<i>Résultats et discussion</i>	58
5.3.1	L'effet de la fraction volumique de la nanoparticule:	59
5.3.2	L'effet de la fréquence magnétique	61
5.3.3	L'effet de l'amplitude du champ magnétique	63
5.3.4	L'effet de la taille de la tumeur	64
5.3.5	L'effet des différents MNPs	65
5.4	<i>Conclusion</i>	66
6	<i>. Conclusion générale</i>	69
	<i>Annexe</i>	72
	<i>Références</i>	77

Introduction

1 Introduction

Le défi majeur pas seulement des médecins mais aussi des physiciens, chimistes et biologistes, est de trouver une thérapie efficace pour faire face à une maladie qui cause des millions de morts à travers le monde : le cancer. Selon l'OMS, le cancer tue près de 15 millions de personnes dans le monde chaque année, et si rien n'est fait, le cancer tuera 84 millions de personnes entre 2005 et 2015[1], [2].

Selon le registre du cancer, l'Algérie est passée de 80 cas pour 100 000 habitants en 1993 à 130 cas pour 100 000 habitants dans les années 2000. Actuellement, on compte 48000 nouveau cas chaque année [3].

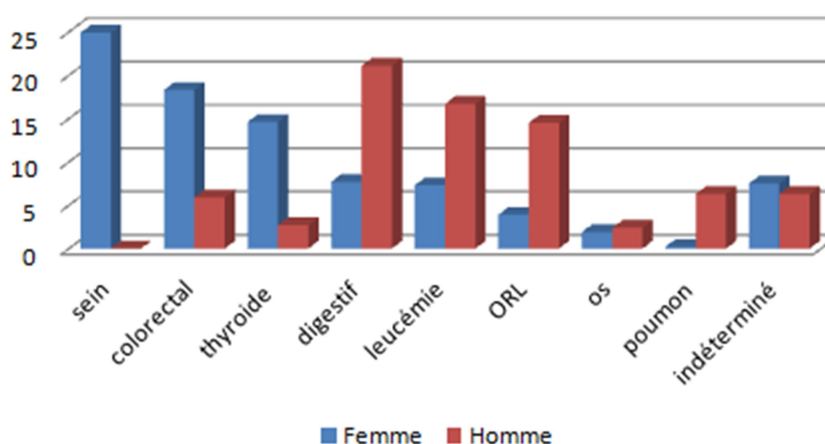


Figure 1.1. Répartition en pourcentage des cancers les plus répandus à Tlemcen [4].

Le cancer est une pathologie caractérisée par une croissance et une reproduction anormale des cellules dans une partie spécifique du corps. Les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus sains environnants, y compris les organes, ce qui va les empêcher de faire leurs fonctions normalement. De plus, la gravité du cancer réside dans sa capacité à détruire l'organe d'origine, ainsi que sa progression vers d'autres régions de l'organisme, on parle alors de métastase. Cela peut même affecter le pronostic vital du patient quand il atteint certains organes.

L'origine de ce tissu est une cellule initialement normale qui produit une cellule qui a subi des altérations de son matériel génétique dues à plusieurs facteurs (xénobiotique, virus,

rayonnement...), ce qui va la transformer en cellule précancéreuse qui va se développer en tumeur maligne comme nous le montre la figure (1.2) [5].

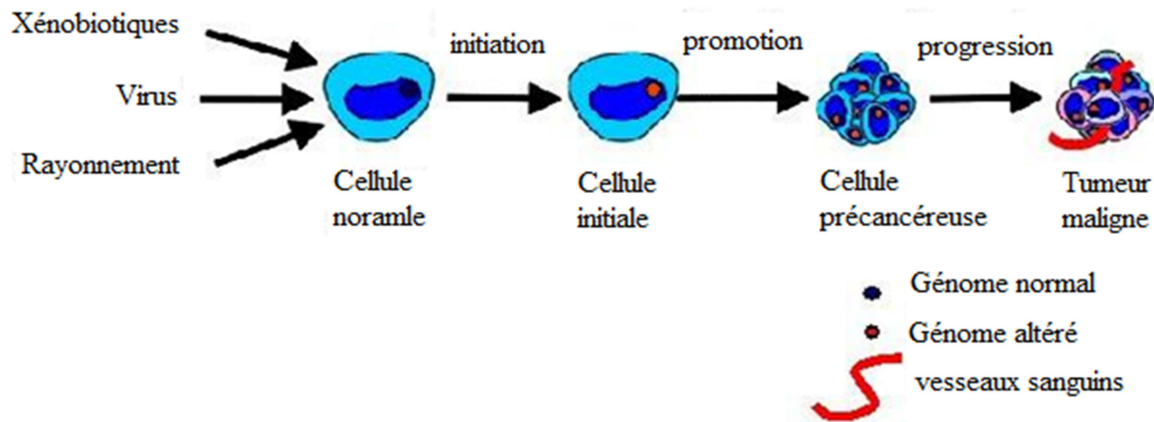


Figure 1.2. Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogénèse [5].

Les chiffres alarmants cités auparavant suscitent la mobilité d'un bon nombre de scientifiques afin de développer des moyens de diagnostic et des méthodes thérapeutiques qui peuvent être utilisés pour offrir une meilleure prise en charge des patients afin de faire reculer le nombre de cancéreux dans le monde. A nos jours on connaît plusieurs modalités de traitement ensemble ou en séquence avec l'objectif de ne laisser aucune trace de cette maladie et de prévenir une récurrence tel que la chirurgie, la chimiothérapie, le traitement hormonal, les traitements physiques (radiothérapie)....

La chirurgie est une opération utilisée pour diagnostiquer le cancer, déterminer son stade de développement et le traiter. Les premières expériences : la laryngectomie (ablation du larynx) et la gastrectomie (ablation de l'estomac) sont effectuées respectivement en 1873 et 1881 [6] (Dr. A.T Billroth). Un type courant de chirurgie est utilisé pour aider à diagnostiquer le cancer est appelé : biopsie. Une biopsie consiste à prélever un échantillon de tissu douteux pour examen. Une biopsie positive indique la présence d'un cancer, une biopsie négative indique au contraire qu'aucun cancer n'est présent dans l'échantillon.

Lorsque cette technique intervient, le tissu cancéreux et certains tissus adjacents sont généralement éliminés. Sinon elle se limite à fournir un traitement local car si la tumeur se situe

dans des organes sensibles et difficiles à y accéder ou si le cancer atteint un stade métastatique, il y a nécessité de faire appel à d'autres méthodes de traitement.

La chimiothérapie est considérée comme le traitement de référence depuis les années 1940 [7]. C'est un traitement impliquant l'utilisation des molécules porteuses d'agents chimiques pour tuer les cellules cancéreuses. La chimiothérapie anticancéreuse peut consister en des médicaments ou des combinaisons de médicaments simples, qui peuvent être administrés par voie intraveineuse, ou livrés par voie orale sous la forme d'une pilule. La chimiothérapie se différencie de la chirurgie ou de la radiothérapie par le fait que le médicament circule dans le sang et atteint des parties du corps où le cancer peut se propager et peut tuer ou éliminer les cellules cancéreuses à des sites éloignés du cancer primitif. En conséquence, la chimiothérapie est considérée comme un traitement systémique.

Plus de la moitié des personnes diagnostiquées sont traitées avec la chimiothérapie. Pour des millions de gens cette approche leur a permis de traiter leur cancer efficacement. En outre, de nombreux effets secondaires sont associés à la chimiothérapie qu'on ne peut ni éviter ni contrôler [8].

La radiothérapie, est un traitement local utilisé pour éliminer ou éradiquer les tumeurs visibles. Elle n'est généralement pas utile dans l'éradication de cellules cancéreuses qui se sont déjà propagées dans d'autres parties du corps. Ainsi elle peut être externe ou interne. Le rayonnement externe délivre des rayons de haute énergie directement sur le site de la tumeur à partir d'une machine à l'extérieur du corps. L'irradiation interne (curiethérapie) consiste en l'implantation d'une petite quantité de matière radioactive dans le tissu tumoral ou le tissu adjacent [9].

La radiothérapie peut être utilisée pour guérir et contrôler le cancer, ou pour soulager certains des symptômes causés par le cancer. Parfois, le rayonnement est utilisé avec d'autres types de traitement du cancer, comme la chimiothérapie et la chirurgie, et parfois il est utilisé seul. Cependant malgré les progrès enregistrés dans le traitement du cancer avec ces techniques, elles restent encore des thérapeutiques à résultats modestes pour les pathologies cancéreuses majeures (poumons, ORL, colon...) et à effets néfastes après traitement. Afin de palier à ces inconvénients les chercheurs se sont orientés vers de nouvelles méthodes de traitements parmi lesquelles l'hyperthermie.

L'hyperthermie thérapeutique est une nouvelle technique médicale utilisée dans le traitement des cancers. Connue depuis près de 5000 ans, ce n'est qu'au 19ème siècle que l'hyperthermie

s'illustre dans le traitement des cancers. En 1866 Bush [10] fut le premier à décrire le traitement d'un sarcome multifocal (lésions cutanées et faciales) par la pyrothérapie (provoquer la fièvre à des fins thérapeutiques).

Il s'agit d'une technique encore peu utilisée dans le traitement du cancer à l'heure actuelle, elle est le sujet de nombreux essais cliniques chez l'homme en tant que thérapie adjuvante à la chimiothérapie et radiothérapie [11–13]. Le principe consiste à augmenter de façon locale la température de la zone tumorale entre 42 °C et 45 °C puis la maintenir pendant quelques minutes. L'élévation de la température endommage les cellules cancéreuses avec des dégâts minimes pour les tissus sains environnants [10–13].

Cette élévation de température peut être induite par différentes sources de chaleurs : laser, ultrasons, chaleur produite par des résistances et champs magnétiques couplées à des nanoparticules...

L'intérêt de cette étude provient des difficultés rencontrées pour mesurer les températures à l'intérieur de la région ciblée lors du traitement par hyperthermie, ainsi que les problèmes liés à la surchauffe des tissus sains entourant les tumeurs, qui peuvent par conséquent être endommagés. Afin de déterminer la distribution de la température au cours du traitement, il est essentiel d'établir un modèle avec des conditions aux limites appropriées dans le but d'établir des conceptions expérimentales in vitro et in vivo pour un traitement optimal.

Cette thèse s'articule autour de quatre chapitres. Nous dressons dans un premier temps un état de l'art sur l'hyperthermie et ses applications médicales, plus particulièrement dans le traitement des tumeurs grâce à l'effet thermique généré par des sources externes.

Comme l'hyperthermie nécessite un contrôle précis du chauffage, les propriétés physiques et magnétiques des nanoparticules doivent être prises en compte. Le chapitre 2 fait l'état sur le comportement et les propriétés des nanoparticules magnétiques au cours du traitement. Nous calculerons la puissance magnétique en fonction aux diamètres de six types différents de ferrofluides, à savoir la magnétite, la maghémite, le fer-platinum, le fer-cobalt, la ferrite de baryum et la ferrite de cobalt, en fonction de différents paramètres.

Plusieurs modèles thermiques des milieux biologiques existants dans la littérature seront présentés au troisième chapitre. Nous évoquerons aussi les différentes méthodes de résolution et l'état de l'art du sujet à l'heure actuelle.

Dans le dernier chapitre nous effectuerons une étude analytique qui traite l'effet du chauffage des nanoparticules magnétiques (MNPs) associées à un champ magnétique alternatif afin d'obtenir l'augmentation souhaitée de la température d'une tumeur qui est située à l'intérieur d'un tissu biologique. A cette fin, nous utiliserons l'équation modifiée de bio-chaleur de Pennes en incluant le paramètre de la puissance magnétique afin de déterminer l'augmentation de la température en fonction des caractéristiques des MNPs, de l'intensité du champ magnétique appliqué et du tissu.

**Application biologique - Traitement du cancer par
hyperthermie**

2 Hyperthermie en médecine

La température est un facteur clé du développement immunitaire biologique normal des cellules souches [15]. Le corps humain a la capacité d'augmenter sa température de base pour lutter contre les maladies. Lorsque le corps est infecté par des virus et des bactéries, il se défend instinctivement en augmentant sa température pour ralentir ou stopper la croissance rapide des agents pathogènes. Il conduit à ce que nous appelons la fièvre, qui est une autre forme d'hyperthermie. Ainsi, la température corporelle s'élève pour des raisons thérapeutiques. Le corps normal maintient naturellement une température de 37 °C, et les cellules saines peuvent survivre jusqu'à 41°C [16].

Les virus, certaines bactéries et les cellules cancéreuses ont une sensibilité à la chaleur inférieure à celle des autres cellules du corps humain. Ainsi une élévation de température au-delà de 41 °C affecte plus les cellules tumorales que les cellules hôtes [17]. Toutes les cellules cancéreuses ou tous les virus peuvent être éliminés si on ne s'inquiète pas du sacrifice des cellules saines. Ce principe est démontré par la plupart des techniques utilisées pour lutter contre le cancer, lesquelles éliminent les cellules saines avant de celles cancéreuses.

Les différents niveaux de températures corporelles peuvent induire une réponse immunitaire contre les tumeurs, à savoir,

1. Température de la fièvre: les activités des cellules immunitaires.
2. Température de choc thermique: augmentation de l'immunogénicité des cellules tumorales.
3. Température cytotoxique: création d'une source d'antigène pour l'induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale.

L'élévation de la température corporelle améliore la défense du corps. Pour cette raison, l'hyperthermie est utile dans des applications cliniques, telles que le traitement du cancer. C'est une autre façon d'induire une thérapie en élevant la température à un niveau thérapeutique entre 42 °C et 45 °C pour une période contrôlée afin de tuer les cellules cancéreuses et préserver les cellules saines. L'hyperthermie s'avère comme étant un outil thérapeutique pour le traitement de plusieurs maladies virales, le cancer, les infections bactériennes et toutes les composantes

toxiques. En effet elle permet d'augmenter le métabolisme et de cette façon le taux de désintoxication [18].

2.1 Hyperthermie en cancérologie

L'hyperthermie a été depuis longtemps proposée comme un traitement anticancéreux, le papyrus médical égyptien Edwin Smith [19] qui remonte à 3000 ans avant Jésus-Christ, a rapporté une tentative de traitement d'un cancer du sein à l'aide d'une tige chauffée.

Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle que le développement de l'hyperthermie comme traitement se précisait. En 1893, le Dr. William B. Coley [20] a relevé un lien entre la diminution de la taille des tumeurs, les infections et la fièvre. Le Dr. Coley a constaté une régression des tumeurs de certains patients atteints du cancer lorsqu'ils avaient contracté une infection bactérienne aiguë.

C'est qui a poussé le Dr Coley à initier une audacieuse action, de provoquer des fièvres artificielles [21], principalement à l'aide de toxines ou de bactéries pour activer le système immunitaire. Le mécanisme du traitement par hyperthermie se situe au niveau des cellules saines qui peuvent supporter des températures supérieures à 42 °C car elles ont une irrigation sanguine régulière qui leurs fournit un refroidissement rapide. Alors qu'une tumeur est un groupe de cellules comprimées, serrées et de ce fait la circulation sanguine dans la tumeur est restreinte et lente ce qui entraîne son endommagement à cette température [22].

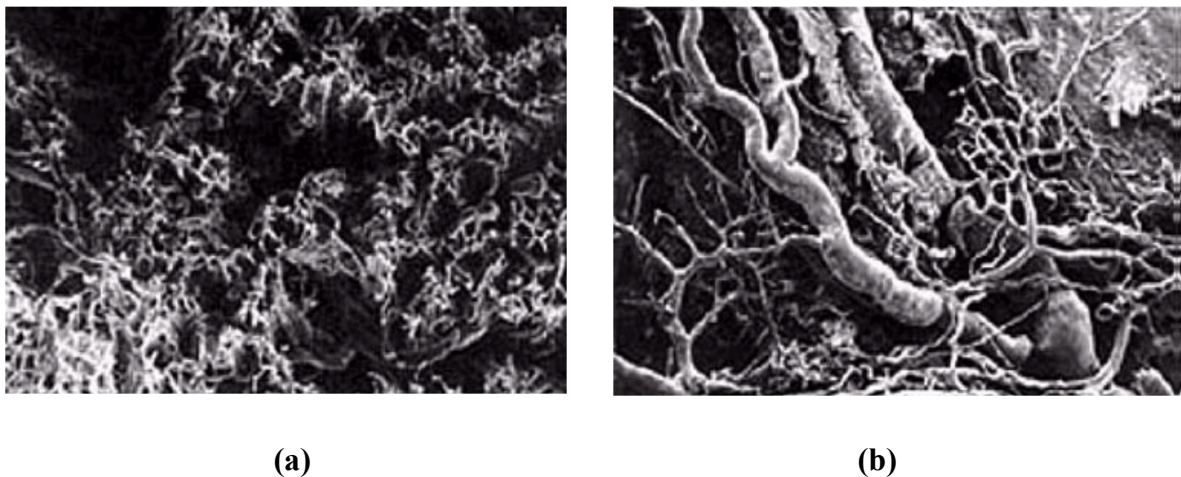


Figure 2.1. (a) Vaisseaux sanguins d'un tissu sain, (b) vaisseaux sanguins mutés d'un tissu cancéreux (Images BSD Medical).

L'efficacité de l'hyperthermie pour le traitement du cancer a été prouvée par différentes études cliniques contrôlées [23]. Elle peut même se montrer comme traitement adjuvant à la

radiothérapie ou à la chimiothérapie afin de réduire leurs effets secondaires. Par exemple, avec la chimiothérapie hyperthermique, l'augmentation thermique de la cytotoxicité du médicament s'accompagne d'une mort cellulaire et d'une nécrose sans augmentation de son potentiel oncogène [24, 25].

2.2 Différentes techniques d'hyperthermie

On compte plusieurs méthodes d'hyperthermie qui sont actuellement à l'étude, notamment l'hyperthermie locale qui cible directement la tumeur, l'hyperthermie régionale qui cible la zone de la tumeur et l'hyperthermie générale [26, 27].

2.2.1 L'hyperthermie locale

La chaleur est générée dans une petite zone, comme une tumeur, en utilisant diverses techniques qui fournissent de l'énergie pour chauffer la tumeur. De nos jours on compte plusieurs méthodes pour provoquer une élévation de température du corps humain afin de traiter la tumeur, les techniques les plus courantes comprennent le champ magnétique, les micro-ondes, les ultrasons, l'énergie infrarouge et le laser [28, 29].

Selon l'emplacement de la tumeur, il existe plusieurs approches pour l'hyperthermie:

-Les sources externes sont utilisées pour traiter les tumeurs qui se trouvent dans ou juste sous la peau. Les applicateurs externes sont positionnés autour ou près de la région appropriée, et l'énergie est concentrée sur la tumeur pour élever sa température.

-Les méthodes endocavitaires peuvent être utilisées pour traiter les tumeurs des cavités proches du corps, comme l'œsophage ou le rectum. Les sondes sont placées à l'intérieur de la cavité et insérées dans la tumeur pour fournir de l'énergie et chauffer la zone directement [30].

-Les techniques interstitielles sont utilisées pour traiter les tumeurs profondes du corps, telles que les tumeurs cérébrales. Cette technique permet à la tumeur d'être chauffée à des températures plus élevées que les techniques externes. Sous anesthésie, des sondes ou des aiguilles sont insérées dans la tumeur. Des techniques d'imagerie, telles que les ultrasons, peuvent être utilisées pour s'assurer que la sonde est correctement positionnée dans la tumeur. La source de chaleur est ensuite insérée dans la sonde. L'ablation par radiofréquence (RFA) est un type d'hyperthermie interstitielle qui utilise les ondes radio pour chauffer et tuer les cellules cancéreuses.

2.2.2 Hyperthermie régionale

Dans l'hyperthermie régionale, diverses approches peuvent être utilisées pour chauffer de grandes zones de tissu, telles qu'une cavité corporelle, un organe ou un membre à une température située entre 40 °C et 40.5 °C pendant deux à quatre heures [31]. Dans cette procédure, une partie du sang du patient est prélevée, chauffée, puis injectée (perfusée) dans le membre ou l'organe. Les médicaments anticancéreux sont couramment administrés pendant ce traitement.

Les approches de tissus profonds peuvent être utilisées pour traiter les cancers dans le corps, tels que le cancer du col de l'utérus ou de la vessie. Les applicateurs externes sont positionnés autour de la cavité corporelle ou de l'organe à traiter, et l'énergie par micro-ondes ou radiofréquence est concentrée sur la zone pour augmenter sa température [32].

2.2.3 Hyperthermie générale

L'hyperthermie généralisée, en anglais Whole-Body Hyperthermia (WBH), son principe est différent de l'hyperthermie régionale ou locale. L'intérêt n'est pas seulement de chauffer les tissus tumoraux mais l'ensemble du corps du patient [33]. Elle est recommandée pour traiter le cancer métastatique qui s'est propagé dans tout le corps. Cela peut être accompli par plusieurs techniques qui augmentent la température du corps à 42- 46 °C, y compris l'utilisation de chambres thermiques (similaires à de grands incubateurs) ou des bains d'eau chaude. La plupart du temps elle est utilisée comme traitement complémentaire à la chimiothérapie ou conjointement avec la radiothérapie.

2.3 Choix de la méthode et de la technique du traitement

Le choix du type et de la technique du traitement par hyperthermie, dépend de plusieurs facteurs qui sont l'emplacement, la nature, et la taille de la tumeur.

Tableau II.1 Techniques d'hyperthermie[34].

Type d'hyperthermie	Emplacement de la tumeur	Nature de la tumeur	Techniques
Hyperthermie locale	Tumeur profonde (5 cm) Tumeur superficielle (3 cm)	Localisée et petite	ondes radio Ablation au laser Micro-ondes Ondes ultrasonores Particules magnétiques
Hyperthermie régionale	Zone de 10 à 20 cm	Un membre entier ou un gros organe	Perfusion régionale Perfusion péritonéale
Hyperthermie générale	Le corps entier	Métastases	Bain d'eau chaude Bobines inductives Chambres thermiques Infrarouge

2.4 Effets biologiques de l'hyperthermie

2.4.1 Effet à l'échelle tissulaire

L'effet thermique sur un tissu biologique dépendant de plusieurs paramètres :

- Le flux sanguin, qui joue un rôle prépondérant de la convection thermique, il est capable de véhiculer, de capter et d'évacuer la chaleur induite par échanges thermiques hors la zone ciblée [35].

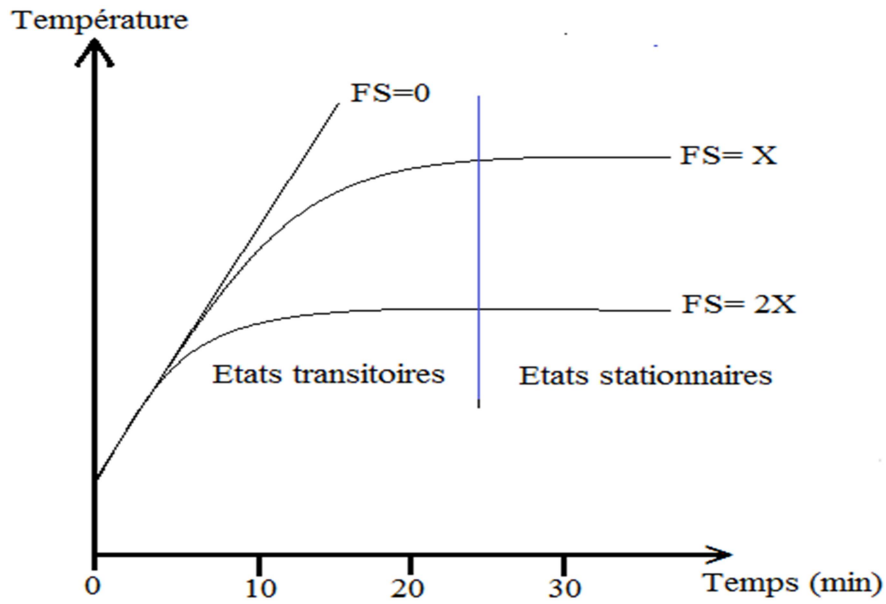


Figure 2.2. Représentation schématique des variations de la température en un point donné d'un volume cible, en fonction du temps t pour différents ordres de grandeur du flux sanguin (FS) supposé constant (reproduite de la référence[35]).

- La conduction thermique du tissu est caractérisée par la capacité du tissu à laisser écouler la chaleur des zones les plus chaudes vers les zones les plus froides du tissu. Cette conductivité est fonction de la teneur en eau des tissus, elle est importante dans les tissus riches en eau tel que les muscles par rapport aux tissus adipeux qui sont pauvre en eau.
- L'évolution temporelle de la température. Il est généralement admis qu'entre $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $46\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant une dizaine de minute, les tissus connaissent un collapsus vasculaire. Une stase vasculaire, une coagulation voire une carbonisation lorsque le tissu biologique atteint des niveaux de températures supérieurs [36, 37].

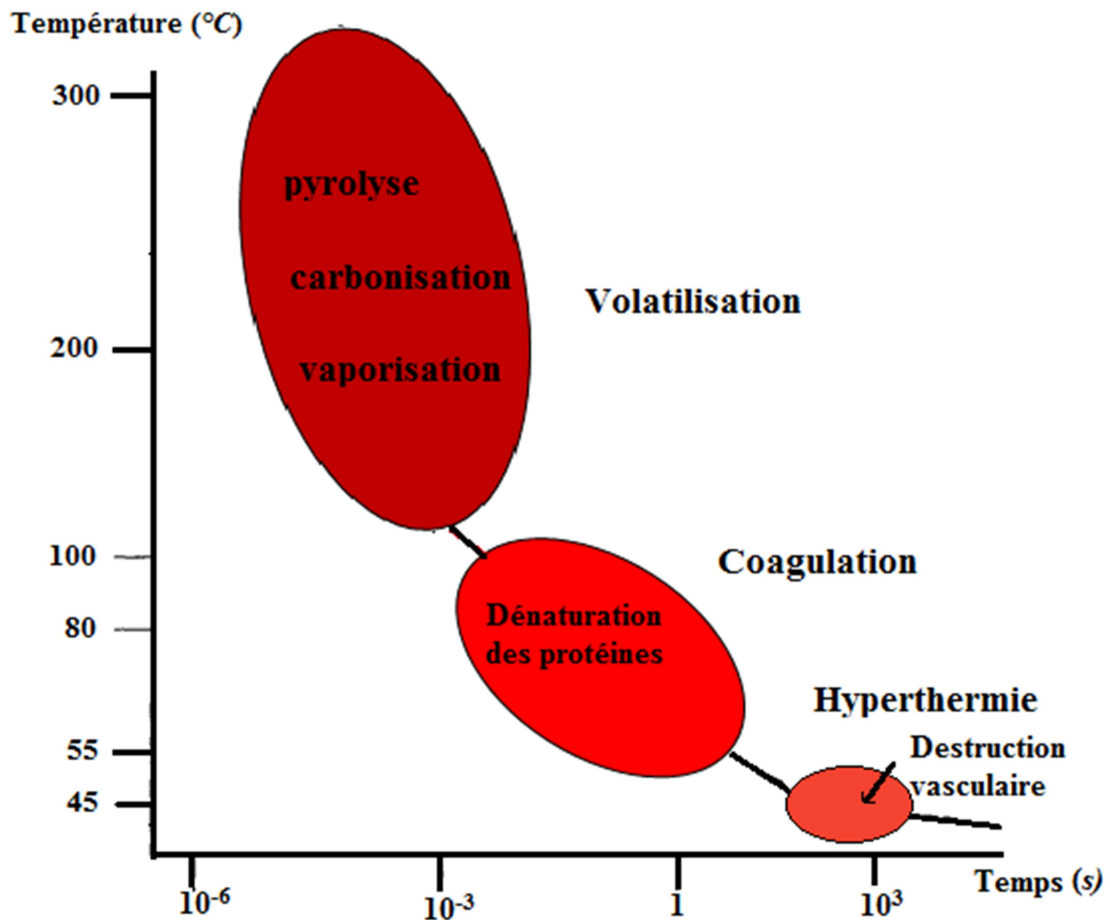


Figure 2.3. Effets de la température et du temps d'exposition sur les tissus (reproduite de la référence [34]).

2.4.2 Effet à l'échelle cellulaire

L'effet de l'hyperthermie dépend simultanément des paramètres tels que la température et la durée. Les résultats des études in vitro en thermo biologie [12] sur la survie cellulaire en fonction de ces deux paramètres sous l'action de l'hyperthermie, ont montré que la fraction des cellules survivantes diminue considérablement en augmentant la température et le temps d'exposition. Elles consistent en un graphique (Figure.2.4), commodément semi-logarithmique, du taux de survie d'une population cellulaire traitée par la chaleur, ayant fixé la température [18, 38].

$$S = S_0 \cdot e^{-k t} \quad , T = Cst \quad (1.1)$$

où S est la fraction du taux de survie cellulaire en fonction du temps t pour une température constante d'exposition; S_0 est le nombre de cellules dans la population en début d'expérience ($t = 0$), k est une constante représentant le taux d'inactivation quand la température expérimentale d'investigation T est appliquée.

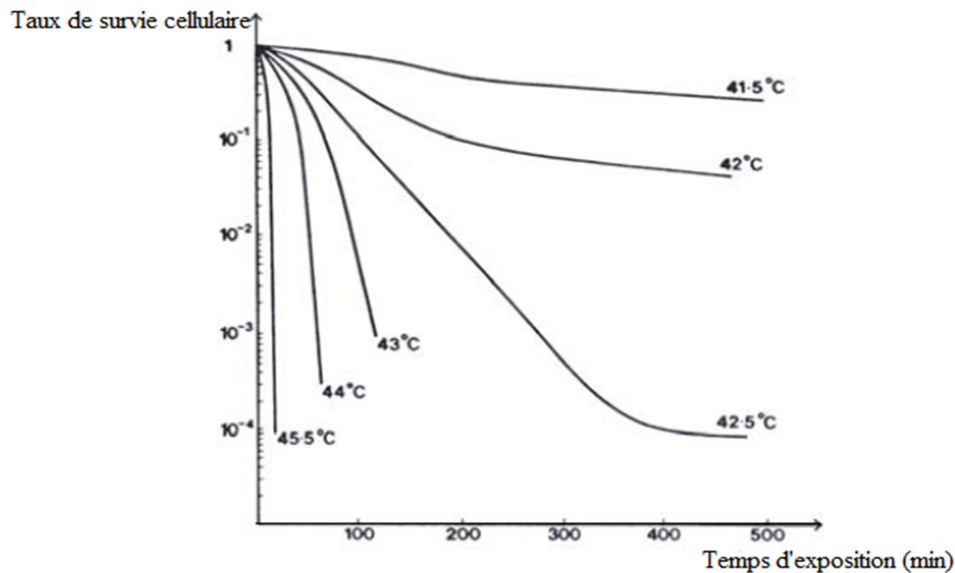


Figure 2.4. courbe de l'effet thermique sur la survie cellulaire en fonction du temps (reproduite de la référence [39]).

2.5 Les nouvelles techniques d'hyperthermie

L'hyperthermie continue à faire l'objet de recherches permanentes, essentiellement sur les dispositifs d'application[40]. L'utilisation des nanotechnologies en médecine offre des possibilités intéressantes. C'est ainsi à partir des années 1990, de nouveaux dispositifs ont été élaborés basés sur l'utilisation de nanoparticules en médecine. De nombreuses études ont souligné le potentiel de l'application de nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer dans le traitement du cancer et l'administration de médicaments. Certaines applications biomédicales des fluides magnétiques comprennent l'amélioration du contraste de l'imagerie par résonance magnétique, l'administration de médicaments et l'hyperthermie. En 1957, Gilchrist et al. [41] ont principalement étudié l'utilisation de matériaux nanométriques pour l'hyperthermie. Les microparticules magnétiques ont été injectées dans les canaux lymphatiques et chauffées par radio fréquences.

2.5.1 Hyperthermie laser utilisant les nanosphères d'or

L'hyperthermie laser est une technique qui consiste à faire élever la température des tissus biologiques par des nanoparticules d'or soumises à une source laser.

L'application des nanoparticules d'or en thérapie est plus récente 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 fine taille leur permet de s'infiltrer dans la cellule ainsi que leur non oxydation fait d'eux des matériaux non toxiques.

L'approche thérapeutique est fondée sur l'ablation thermique par le chauffage des nanosphères couplées à un faisceau laser. Le chauffage est dû au phénomène "de résonance de plasmon de surface" à la surface des nano-sphères d'or (figure 2.5). Ces particules absorbent le rayonnement dans l'infrarouge et le transforment en chaleur [42, 43]. Une telle résonance améliore la capture de photons de plusieurs ordres de grandeur en comparaison avec la photothermie par colorants [44, 45].

La fréquence de résonance de plasmon dépend de la densité volumique du métal, de la forme (figure 2.6) de la nanoparticule et de la dimension ainsi que des propriétés diélectriques du milieu environnant et des interactions inter-particules. La fréquence de la lumière de résonance doit être dans le proche infrarouge car dans le visible, les irradiations ne peuvent pénétrer dans les tissus profonds du milieu biologique.

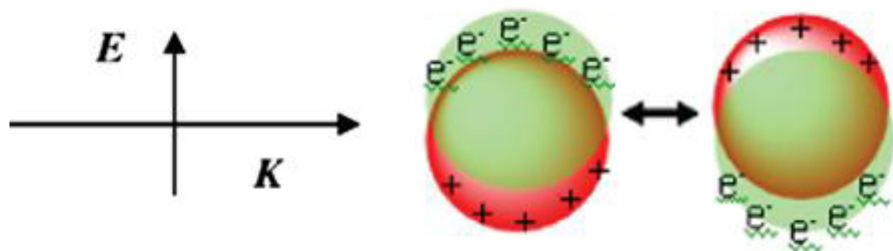


Figure 2.5. Configuration de la "Résonance de Plasmon de Surface" (Reproduite de la référence[46]).

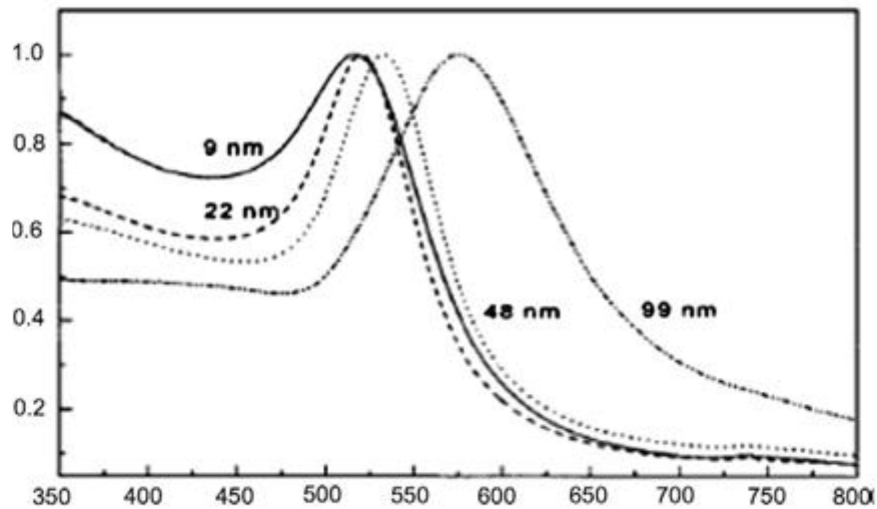


Figure 2.6. Spectres d'extinction des nanoparticules d'or à différentes dimensions (Reproduit de la référence [46]).

2.5.1.1 Effet de l'échauffement par rayonnement laser sur le tissu biologique

L'effet du laser sur les tissus biologiques dépend de l'énergie lumineuse absorbée dans un volume de tissu pendant une période de temps. L'échauffement du tissu biologique dépend de ses propriétés optiques (coefficient d'absorption et coefficient de diffusion qui dévie la lumière en dehors du trajet du rayon laser), et de ses paramètres thermiques (chaleurs spécifiques, conductivité thermiques, etc.).

Ces paramètres dépendent de la nature du tissu et de la longueur d'onde de la lumière.

L'interaction est basée sur une action thermique complexe du laser elle est composée de trois étapes (tableau.1.2). La répartition de ces processus en fonction de la durée d'impulsion et de la densité de puissance du faisceau lumineux est comme suit :

- conversion de la lumière en chaleur
- transfert de chaleur
- dénaturation thermochimique des constituants tissulaires

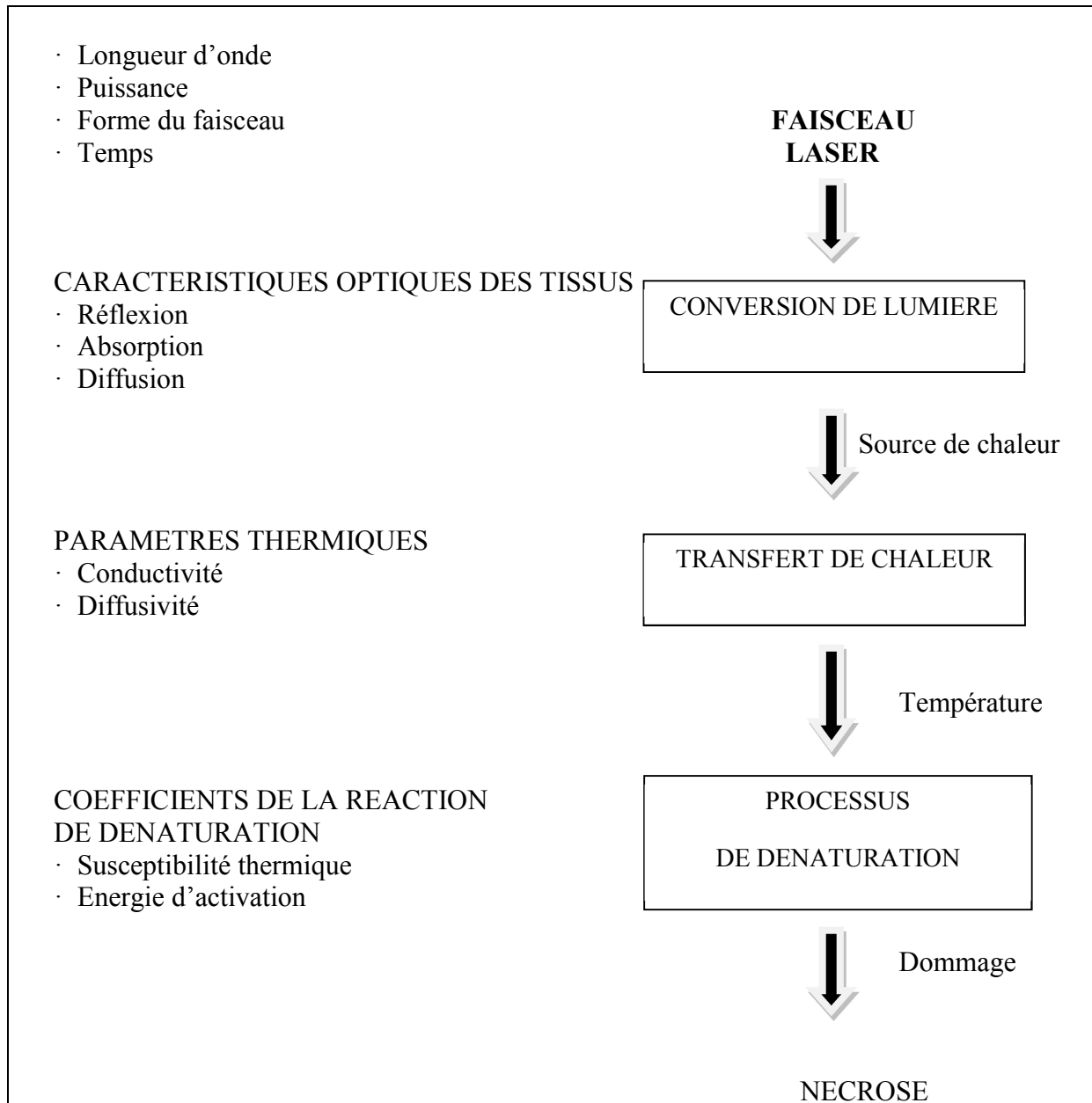


Figure 2.7. Principe de l'action thermique des lasers sur les tissus biologiques.

Malgré ces efforts certaines limitations à cette technique continueront d'exister, en particulier pour le traitement de tumeurs de profondes assises, comme un laser ne pénètre pas à plusieurs centimètres dans les tissus denses sans causer des effets sur les tissus sains [47, 48].

2.5.2 Hyperthermie par un fluide magnétique

L'hyperthermie par fluide magnétique, en anglais Magnetic fluid hyperthermia (MFH), est un traitement anticancéreux non invasif qui permet d'élever sélectivement la température de la tumeur sans endommager de façon importante le tissu sain environnant [49, 50]. Cette technique

est basée sur l'accumulation des nanoparticules magnétiques (MNPs) dans la zone tumorale par injection localisée ou par voie intraveineuse avec vectorisation d'un ferrofluide, qui est une suspension colloïdale de MNPs biocompatibles et biodégradables et les faire chauffées sélectivement en imposant un champ magnétique alternatif d'amplitude H_{max} et de fréquence f [51–54]. Cela provoque l'élévation la température de la tumeur tout en maintenant le tissu sain environnant à une température normale. Une chaleur suffisante doit être générée par les MNPs pour chauffer le tissu tumoral à une température entre $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $46\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur une période prolongée. Cela réduit la consommation d'oxygène et de nutriments vitaux dans les cellules cancéreuses, entraînant la mort des cellules et élimination de la tumeur par hyperthermie [55–57].

Il est recommandé à ce que la MFH soit appliquée pour les tissus dans lesquels des nanoparticules magnétiques MNPs peuvent facilement être injectées où le chauffage local de la tumeur ne nuit pas aux tissus environnants critiques. Une MFH réussie a été rapportée sur les tumeurs de la prostate [58], du foie [59] et du sein [60]. Elle a l'avantage de concentrer localement le chauffage en localisant les nanoparticules injectées.

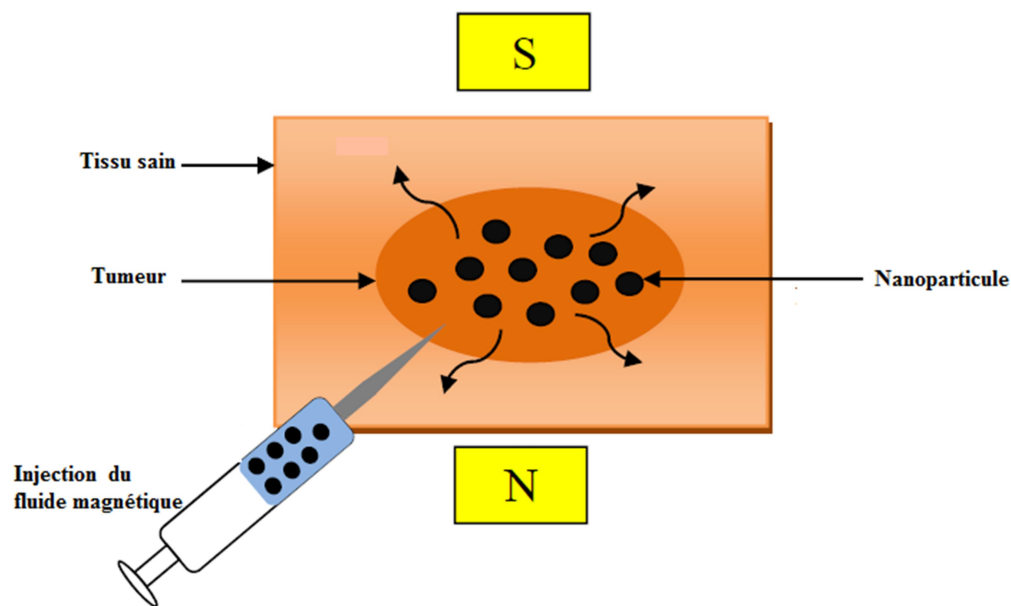


Figure 2.7. Schéma du processus d'hyperthermie par fluide magnétique.

Cette augmentation dépend fortement des propriétés magnétiques des matériaux utilisés, la fréquence et l'intensité du champ magnétique appliqué. De plus, d'autres facteurs sont importants dont la concentration des MNPs, la perfusion sanguine dans le tissu et la durée d'application. Par conséquent, ces paramètres doivent être choisis avec soin pour le contrôle de la température en temps réel [61].

Gilchrist et al. [41] ont d'abord introduit des particules magnétiques comme sources de chaleur localisées dans le corps humain et les ont exposées à un champ magnétique alternatif. Ce travail a été suivi de plusieurs autres enquêtes [49, 62, 63] qui utilisaient divers matériaux magnétiques, fréquences et autres attributs de terrain. Le défi pour MFH est d'être capable de délivrer des nanoparticules magnétiques cliniquement acceptables aux cellules cancéreuses et de les chauffer ensuite en accordant spatialement un champ magnétique. Malgré la promesse de la technique, sa mise en œuvre clinique repose de manière significative sur l'empirisme et les applications du traitement MFH pour les patients cancéreux ne sont donc toujours pas répandues. Faire progresser le domaine dépendra à la fois des études *in vitro* et du MFH. Le progrès dépendra à la fois des études *in vitro* et des modèles et simulations MFH qui guident et suggèrent des conditions de traitement optimales.

Nous allons effectuer des investigations paramétriques pour un système MFH idéal afin de suggérer des conditions de traitement optimales qui induisent des dommages minimales au tissu sain entourant une tumeur. L'analyse caractérise la réponse stable et transitoire de la tumeur idéalisée et des tissus sains à la MFH, ce qui pourrait être utile aux concepteurs d'expériences *in vitro* et *in vivo*.

Nous allons voir dans la deuxième partie, le principe de production de la chaleur par ces nanoparticules et leurs propriétés.

Les nanoparticules magnétiques

3 Les nanoparticules magnétiques (MNPs)

L'utilisation des nanotechnologies en médecine offre des possibilités intéressantes. Certaines techniques sont seulement imaginées, tandis que d'autres sont aux stades d'essais, ou utilisées aujourd'hui. Les nanotechnologies en médecine n'impliquent pas seulement l'application des nanoparticules, mais aussi il y'a des recherches plus larges qui impliquent l'utilisation de nano-robots fabriqués pour effectuer des réparations au niveau cellulaire.

3.1 L'échelle de taille

L'intérêt que porte la médecine pour les nanoparticules magnétiques (MNPs) ne commence à croître que depuis 50 ans en offrant des possibilités diverses. Ce sont des particules ultrafines d'assemblages d'atomes métalliques plus ou moins ordonnés dont on peut contrôler la taille. De l'ordre quelques nanomètres à plusieurs dizaines de nanomètres, soit de taille égale voir inférieure aux éléments biologiques comme une cellule (10-100 μm), un virus (20-450 nm), une protéine (5-50 nm) ou un gène (2 x 100 nm) [59, 60].

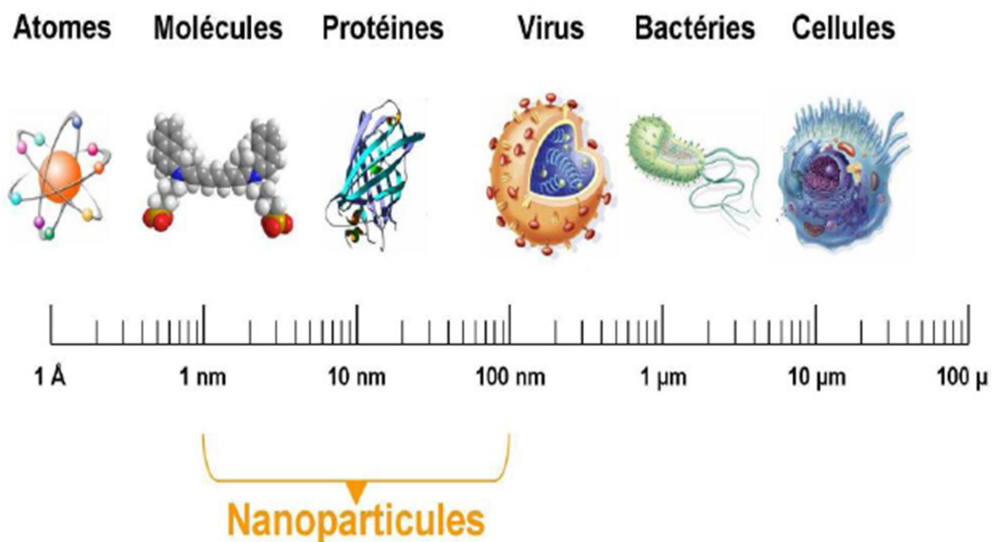


Figure 3.1. L'échelle de taille des nanoparticules et de certaines structures chimiques et biologiques (Reproduite de la référence[66]).

Les MNPs ont la capacité de cibler n'importe quelle région du corps humain vu leurs tailles. Compte tenu qu'elles ont des propriétés magnétiques, leurs champs d'utilité est très large dans le domaine biomédical, elles peuvent être utilisées comme agent de contraste en imagerie comme dans le cas de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [9, 65] ou comme

un agent de transport des médicaments [67] ce qui permettrait d'augmenter l'efficacité des traitements tout en minimisant les effets secondaires de la chimiothérapie. Ou comme agent thérapeutique, sous un champ magnétique alternatif, il est possible de leur faire dissiper de l'énergie sous forme de chaleur pour faire de l'hyperthermie anticancéreuse [50, 67].

Pour comprendre les paramètres clés à optimiser pour atteindre cet objectif, il est important de connaître les propriétés magnétiques et les mécanismes de dissipation de la chaleur observée dans les MNPs.

3.2 Les propriétés magnétiques des nanoparticules

Les propriétés magnétiques d'un matériau proviennent de sa structure cristallographique et de l'existence des spins non appariés sur les atomes qui le constituent. Le moment magnétique d'un atome a trois origines principales :

- le spin des électrons ($\vec{\mu}_s$)
- le moment cinétique orbital de l'électron par rapport au noyau ($\vec{\mu}_L$)
- la variation du moment orbital créée par l'application d'un champ magnétique.

$\vec{\mu}_s$ et $\vec{\mu}_L$ sont respectivement appelés : moment magnétique de spin et moment magnétique orbital. Ils représentent la contribution électronique ($\vec{\mu}_e$) au moment magnétique atomique.

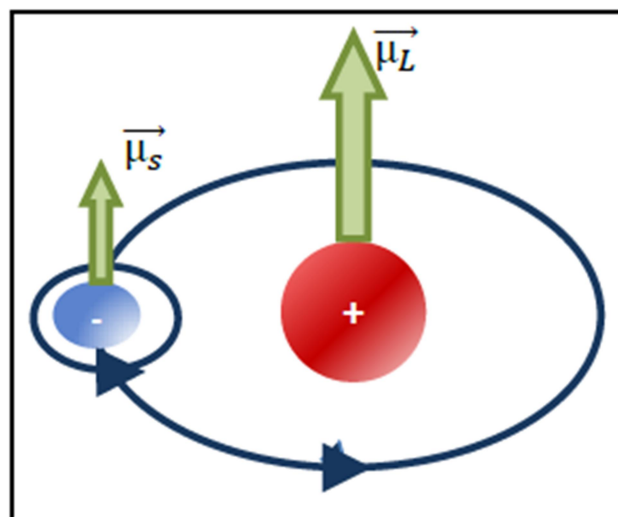


Figure 3.2. Illustration des moments magnétiques dipolaires d'un électron animé par son spin (moment magnétique de spin) et tournant autour de son noyau (moment magnétique orbital).

Les états d'énergie électronique d'un atome peuplé par un nombre pair d'électron ne contribuent pas au magnétisme car leurs spins s'annulent (principe d'exclusion de Pauli). Dans les métaux comme le cobalt, le nickel ou le fer, l'origine du magnétisme est due en premier lieu à l'existence des électrons célibataires sur la couche électronique externe.

3.2.1 Le magnétisme dans la matière

Du point de vue du magnétisme, les matériaux peuvent être classés selon 3 catégories :

- Les matériaux qui ont un moment magnétique atomique nul $\|\vec{\mu}_e\| = 0$. Ce qui signifie que l'interaction entre ces matériaux et un champ magnétique extérieur est très faible. Ces matériaux sont **diamagnétiques**.
- Les matériaux pour lesquels les moments magnétiques des atomes sont désordonnés et sans corrélation et dont les moments magnétiques atomiques n'interagissent pas entre eux en l'absence du champ magnétique. Ces matériaux sont **paramagnétiques**.

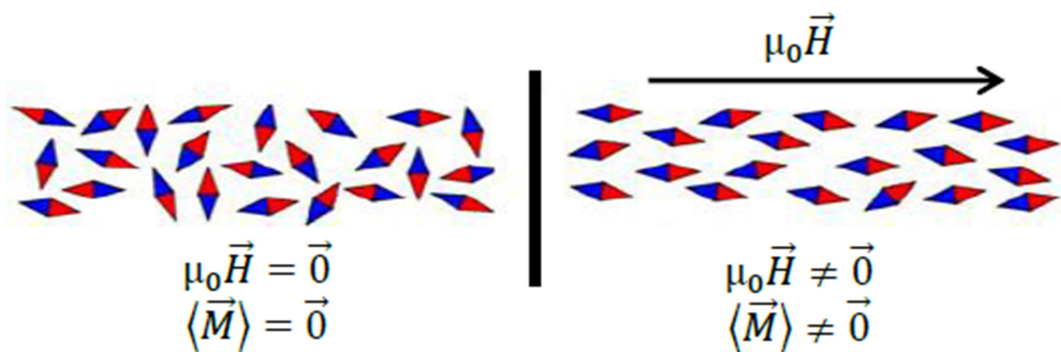


Figure 3.3. Représentation schématique des moments magnétiques d'un matériau paramagnétique (reproduite de la référence [68]).

- Les matériaux composées d'atomes pour lesquels ($\|\vec{\mu}_e\| \neq 0$) et dont les moments magnétiques atomiques interagissent entre eux, donnant lieu à un ordre magnétique. Selon le type d'ordre ces matériaux sont **ferromagnétiques**.

Dans le cas des MNPs qui sont des matériaux qui possèdent une aimantation spontanée, il y a ceux qui ont un comportement ferromagnétiques et d'autres qui ont un comportement

superparamagnétique, cela suivant l'échelle de leurs tailles. Pour cette raison, dans cette partie, nous détaillerons ces propriétés.

3.2.2 Les nanoparticules ferromagnétiques.

Dans les matériaux ferromagnétiques en dessous d'une température critique les moments magnétiques peuvent s'organiser spontanément, même sans application d'un champ magnétique extérieur. Ces états d'organisation dits stables sont pilotés par une compétition de trois différentes contributions énergétiques.

(i) L'énergie d'échange, qui concerne particulièrement les matériaux ferromagnétiques. Elle tend à aligner les moments magnétiques voisins. Ce phénomène n'est effectif qu'entre proches voisins et permet d'expliquer la présence d'une aimantation spontanée. Elle est définie par une constante d'échange A .

(ii) L'énergie d'anisotropie magnétocristalline qui, dans un matériau ferromagnétique cristallin, tend à faciliter l'alignement des moments magnétiques selon une direction cristallographique particulière appelée axe de facile aimantation. Elle est caractérisée par la constante d'anisotropie K .

(iii) L'énergie d'interaction dipolaire a pour effet de refermer les lignes de champ magnétique. C'est une contribution à longue distance et est dépendante du carré de l'aimantation spontanée du matériau considéré [69].

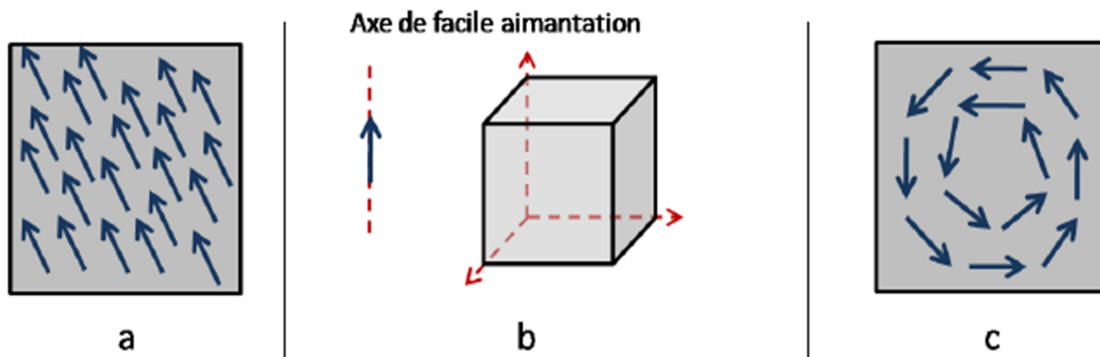


Figure 3.4. Représentation schématique des différentes contributions énergétiques mises en jeu. (a) échange, (b) magnétocristalline, (c) dipolaire (illustration inspirée de [70]).

Un corps ferromagnétique massif est sensé avoir un moment magnétique moyen non-nul, et une aimantation spontanée. Cependant, à l'échelle macroscopique, il est possible de trouver des matériaux ferromagnétiques non-aimantés. Ce constat a mené Pierre Weiss en 1906 à proposer le modèle des domaines magnétiques (ou domaines de Weiss). Selon ce modèle, des particules sont divisées en plusieurs sous-volumes, appelées domaines [69]. Chaque domaine est entouré par une paroi block très énergétique et il possède un grand nombre d'atomes magnétiques qui définissent une direction d'aimantation globale propre. Ces domaines sont spontanément aimantés, mais d'un domaine à l'autre, la direction de l'aimantation spontanée locale varie et l'aimantation résultante de tous les domaines est globalement nulle [70].

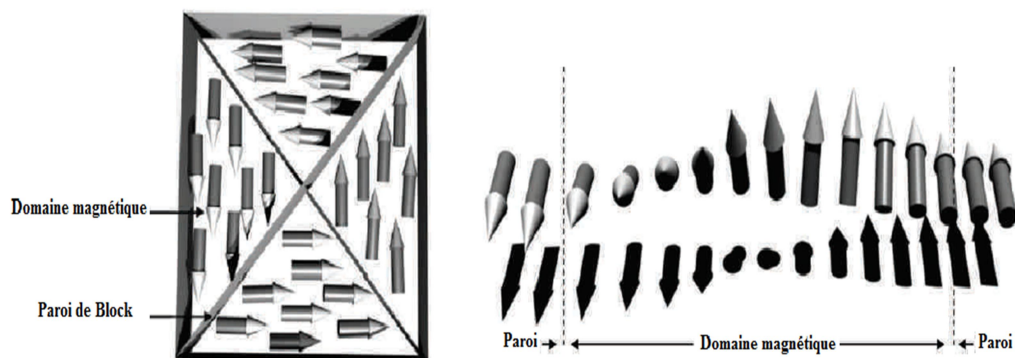


Figure 3.5. Configuration multidomaine magnétique d'une nanoparticule ferromagnétique (illustration inspirée de [71]).

Sous l'application d'un champ magnétique extérieur, tous les domaines magnétiques du matériau vont s'orienter suivant la direction du champ magnétique. La courbe représentant l'aimantation (M) du matériau ferromagnétique en fonction du champ magnétique (H) appliqué est illustrée dans la figure 2.6. Le cycle d'hystérésis décrit par cette courbe est typique à ce type de matériau.

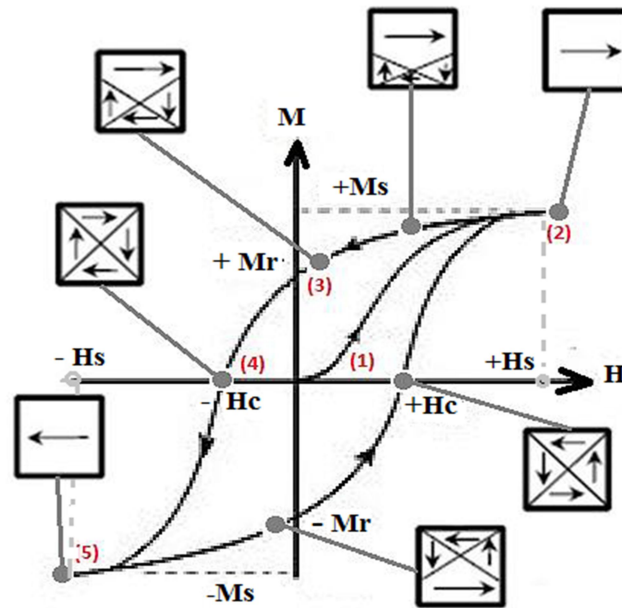


Figure 3.6. Représentation schématique d'un cycle d'hystérésis caractéristique d'un matériau ferromagnétique (illustration inspirée de [72]).

Dans cette illustration, initialement le matériau ferromagnétique ne présente pas d'aimantation apparente. Soumis à un champ magnétique extérieur, les moments magnétiques du matériau vont s'orienter progressivement suivant la direction du champ magnétique. C'est la courbe de première aimantation (1). On atteint une aimantation à saturation (M_s) lorsque tous les domaines magnétiques du matériau sont orientés dans la même direction du champ magnétique (2) et (5). La valeur du champ magnétique permettant d'obtenir cette aimantation est appelée champ magnétique de saturation (H_s). Lorsque $H < H_s$, l'énergie apportée au matériau n'est pas suffisante pour maintenir tous les moments magnétiques dans la même direction et l'interaction dipolaire force ces derniers à adopter une courbe différente du flux magnétique du matériau (3). Quand le champ magnétique devient nul et le matériau ferromagnétique maintient une aimantation non-nulle dans la direction du champ magnétique appliqué, cette aimantation est appelée aimantation rémanente (M_r). Elle justifie l'existence des aimants. Ainsi quand l'aimantation redevient nulle, même sous un champ magnétique d'amplitude (H_c), cette amplitude est appelée un champ coercitif (4).

La configuration multidomaine caractérise tout type de matériau massif. Pour les nanoparticules magnétiques dont les dimensions sont du même ordre que les longueurs d'échanges et largeurs de parois définis plus tôt, elles pourront selon leurs tailles présenter une autre configuration appelée monodomaine. Kittel [73] a montré que pour une sphère dont la

taille est en dessous d'un certain diamètre critique d_c , la configuration est qualifiée de monodomaine.

$$d_c = \frac{72\sqrt{AK}}{\mu_0 M_S^2} \quad (3.1)$$

3.2.3 Les nanoparticules monodomaines et le comportement superparamagnétique :

Néel (1949) [74] fut le premier qui a montré que des fines particules nanométriques monodomaines pouvaient présenter un état magnétique permanent dans lequel les moments magnétiques portés par chaque particule se comportent comme les moments magnétiques portés par les atomes d'un matériau paramagnétique. Cet état fut par la suite nommé superparamagnétisme. Le comportement des nanoparticules est alors assimilé à un seul spin "géant" [75].

Il s'agit d'un comportement caractéristique des nanoparticules, essentiellement des particules d'un domaine unique, soit des particules dont la taille est de 20 nm voire moins.

En l'absence de champ magnétique appliqué son moment s'aligne spontanément suivant un seul axe de facile aimantation qui indique la direction préférentielle de l'aimantation de la nanoparticule. Il peut ensuite avoir deux orientations possibles, énergétiquement identiques, que l'on nomme "up" et "down" (voir figure 2.7).

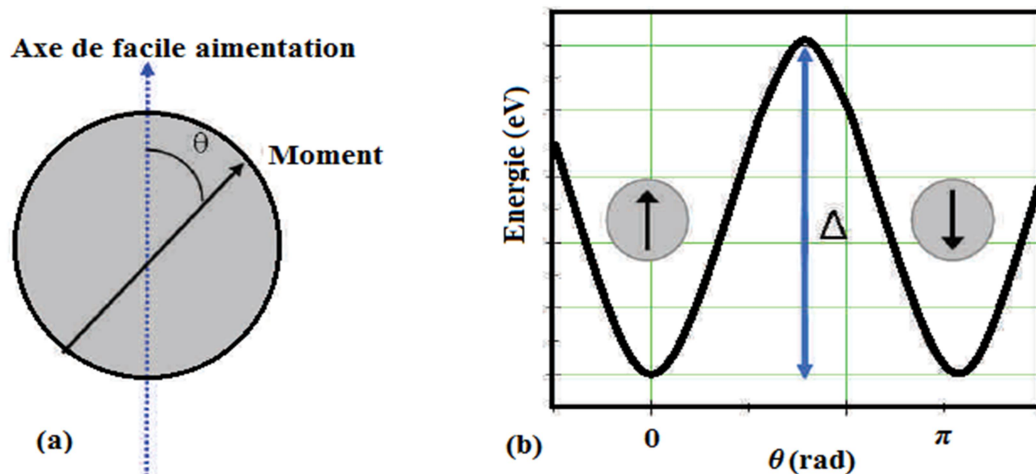


Figure 3.7. (a) Schéma d'une nanoparticule monodomaine uniaxiale avec θ l'angle entre le moment et l'axe de facile aimantation. (b) Diagramme énergétique de la nanoparticule en fonction de θ et représentation des orientations "up" et "down" (illustration inspirée de [76]).

La particule connaît deux états d'équilibre, le passage d'un état à un autre se fait par rotation du moment magnétique, le défaut d'alignement entre l'axe de facile aimantation et le moment est défini par l'angle θ . Ainsi, pour le passage de l'état *up* à l'état *down*, le moment magnétique doit franchir une barrière énergétique Δ (énergie d'anisotropie) qui dépend de la constante d'anisotropie K et l'angle θ selon la relation:

$$\Delta = KV \sin^2 \theta \quad (3.2)$$

Où K et V correspondent respectivement à la constante d'anisotropie magnétocristalline et au volume de la particule.

Sans l'application d'un champ magnétique, l'aimantation de la particule varie entre ces deux états stables sous l'effet de l'agitation thermique. Le temps moyen de rotation entre ces deux états stables fut estimé par Néel [76] par l'introduction de la constante de relaxation τ_N :

$$\tau_N = \tau_0 e^{\left(\frac{\Delta}{k_B T}\right)} \quad (3.3)$$

Avec τ_0 la constante de relaxation limite ($\sim 10^{-9}$ s), k_B la constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$) et Δ l'énergie de barrière.

L'évaluation de τ_N permet de déterminer le comportement ferromagnétique ou superparamagnétique des particules utilisées. Ainsi, si le temps moyen de rotation du moment τ_N d'une particule est supérieur au temps de mesure τ_m (le temps que prend la mesure d'une aimantation d'une nanoparticule), la particule est dite ferromagnétique (aimantation moyenne non nulle). Par conséquent, si τ_N est inférieur au temps de mesure τ_m , l'aimantation moyenne mesurée sera nulle et la particule sera dite superparamagnétique. Pour une température bien définie, appelée température de blocage, lors d'un temps de mesure donné, la nanoparticule connaîtra une transition de son comportement du ferromagnétique vers le superparamagnétique:

$$T_B = \frac{\Delta}{\ln\left(\frac{\tau_m}{\tau_0}\right) k_B} \quad (3.4)$$

Pour T inférieure T_B la particule est ferromagnétique. Et si elle est supérieure la particule est dans le régime superparamagnétique. La transition superparamagnétique-ferromagnétique dépend fortement à la fois du temps de mesure et de la température.

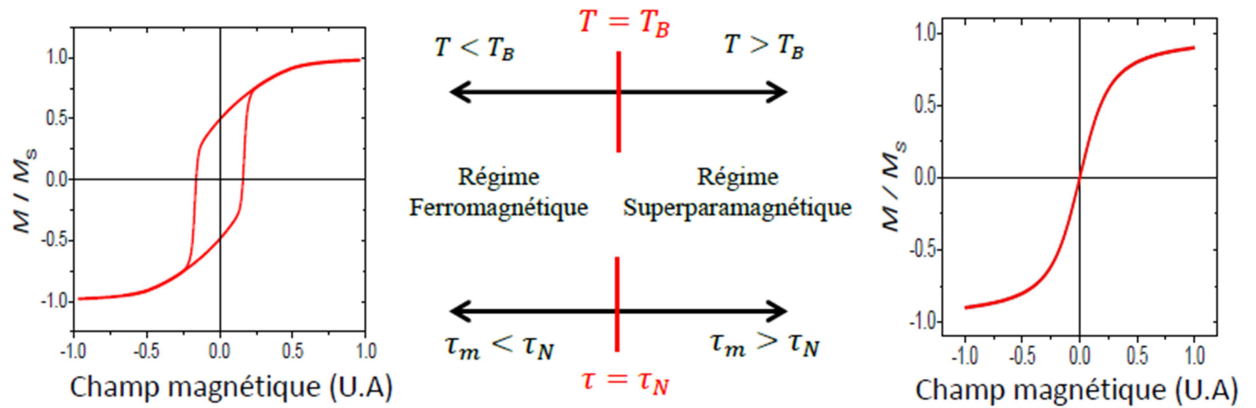


Figure 3.8. Schéma résumant les conditions de transition du régime ferromagnétique vers le régime superparamagnétique pour une MNP monodomaine immobile.

3.3 Les mécanismes de dissipation de la chaleur des nanoparticules magnétiques:

Pour mettre en chauffe les MNPs, elles sont soumises à un champ magnétique alternatif, où il existe plusieurs théories qui expliquent les raisons pour lesquelles des MNPs chauffent sous cet effet [77, 78].

➤ La production de courants de Foucault dans les particules magnétiques de taille grande ($10^{-6} m$), ces courants sont induits dans tous matériaux conducteurs électriques sous l'effet d'un champ magnétique alternatif. La puissance thermique dissipée (en W) s'écrit de la manière suivante [41, 79] :

$$P_F = \varepsilon \sigma H_{max}^2 f^2 \quad (3.5)$$

où H_{max} est l'amplitude du champ magnétique alternatif, σ est la conductivité électrique du matériau soumis au champ magnétique et ε une constante liée à la géométrie et au volume du matériau ce qui rend cette puissance négligeable pour les MNPs vu l'échelle de leurs taille, ainsi l'apparition des courants de Foucault reste peu probable.

➤ Les pertes d'hystérésis en particules magnétiques multidomaines ($10^{-7} m$), dont les nanoparticules ferromagnétiques qui présentent un cycle d'hystérésis complet et ouvert. La puissance thermique dissipée par unité de masse de matériau ferromagnétique (en W/g) s'exprime comme ceci:

$$P_H = A f \quad (3.6)$$

où A est l'aire du cycle d'hystérésis (en mJ/g) du matériau considéré.

➤ Pertes de relaxation pour les nanoparticules SPM qui sont monodomaines ($10^9 m$), Le principal mécanisme de perte d'énergie pour les nanoparticules SPM dans un fluide magnétique sous un champ magnétique variant dans le temps est la relaxation magnétique [53, 80]. Elle se répartit en deux modes: le mode de rotation brownien (rotation physique de la nanoparticule dans le fluide) et le mode de rotation de Néel (la rotation de son moment magnétique).

Le principe de génération de chaleur de chaque mode est :

Dans le mode Néel [74], le mécanisme est analogue à la perte par hystérésis pour MNPs multidomaines dans lequel il existe une "friction interne" en raison du mouvement du moment magnétique sous l'effet d'un champ externe qui donne lieu à un dégagement de chaleur. Alors que dans un fluide, les particules sont libres de se mouvoir sous l'effet de l'agitation thermique. Le mouvement brownien permet une rotation physique de la particule pour qu'elle s'aligne suivant le champ magnétique appliqué. Ce que décrit le mode brownien. Ce mécanisme est dû essentiellement au frottement mécanique de la composante dans un milieu de suspension donné.

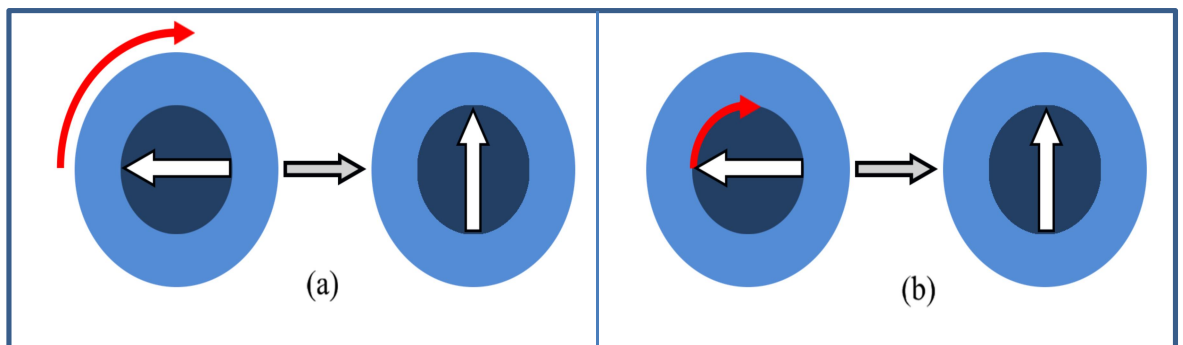


Figure 3.9. Mécanismes de relaxation : (a) relaxation brownienne, (b) relaxation Néel.

Grâce à l'utilisation de la première loi de la thermodynamique, le modèle de relaxation de Debye et l'équation de magnétisation du mouvement $\frac{\partial M}{\partial \tau} = (M_0 - M)/\tau_m$. Rosensweig et Nedelcu étaient en mesure de tirer une expression de la dissipation de puissance des MNPs sous un champ magnétique alternative qui est donnée par [53, 81] :

$$P = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2} \quad (3.7)$$

où μ_0 est la perméabilité du vide $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} (T.m / A)$, χ_0 est la susceptibilité, H_{am} est l'amplitude du champ magnétique, f est la fréquence du champ magnétique, et τ est le temps de relaxation efficace.

Détermination de certains paramètres clés :

-La susceptibilité :

La susceptibilité magnétique χ_0 est déterminée à partir du développement limité de la fonction de Langevin :

$$L(\xi) = \frac{M}{M_s} = \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (3.8)$$

Elle est exprimée avec :

$$\chi_0 = \frac{3\chi_i}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (3.9)$$

Avec χ_i la susceptibilité initiale $\chi_i = \phi\mu_0 M_s^2 V_m / 3k_B T$, $\xi = \frac{\mu_0 M_s H_0 V_m}{k_B T}$, ϕ est la fraction volumique de particules, M_s est l'aimantation à saturation de la nanoparticule, V_m est le volume de la nanoparticule.

-Le temps de relaxation efficace :

τ est le temps de relaxation efficace, qui présente deux contributions : le temps de relaxation Brownien (τ_B) et le temps de relaxation de Néel (τ_N) d'où :

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (3.10)$$

Avec :

$$\tau_B = 3\eta \frac{V_H}{k_B T} \quad (3.11)$$

η est la viscosité du solvant dans lequel elles sont placées, k_B est la constante de Boltzmann, T est la température et V_H est le volume hydrodynamique de la

nanoparticule qui comprend la nanoparticule conjointement avec la couche de revêtement de la molécule d'où : $V_H = \pi(D + 2\delta)^3/6$ où D et δ sont respectivement le diamètre de la nanoparticule et l'épaisseur de la couche de revêtement.

τ_N le temps de relaxation intrinsèque Néel, à la suite de la dérivation de l'équation Brown [17] a été donné précédemment.

Nous allons présenter une comparaison de la performance de six types différents de ferrofluides, à savoir ceux contenant de la magnétite ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), de la maghémite (Fe_2O_3), du fer-platinum (FePt), du fer-cobalt (FeCo), du baryum-ferrite (BaFe_2O_4) et du cobalt-ferrite (CoFe_2O_4). Nous examinerons leur performance pour différentes intensités de champs magnétiques, fréquences et rayons des nanoparticules.

3.3.1 Puissance thermique dissipée par différents ferrofluides

Des études antérieures ont examiné des ferrofluides spécifiques pour déterminer le type et la taille optimaux des particules [49, 53, 62] et la réponse thermique des tissus [82]. Cependant, la littérature ne fournit pas d'indications sur l'influence du type et de la taille des particules sur la MFH dans des conditions cliniques typiques. Par conséquent, nous nous concentrons sur l'utilisation appropriée des nanoparticules magnétiques (MNPs) qui sont supposées superparamagnétiques pour chauffer les tissus mous en utilisant un champ magnétique AC [62] dans ce contexte.

Basé sur la théorie citée dans la section précédente (3.3) relative aux nanoparticules qui ont une réponse superparamagnétique, nous examinerons les puissances thermiques dissipées en fonction de la taille de six types différents de ferrofluides, à savoir ceux contenant de la magnétite ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), de la maghémite (Fe_2O_3), du fer-platinum (FePt), du fer-cobalt (FeCo), du baryum-ferrite (BaFe_2O_4) et du cobalt-ferrite (CoFe_2O_4). Leurs propriétés physiques sont indiquées dans le Tableau III.1.

Tableau III.1. Propriétés magnétiques des différents MNPs [53, 62]

Matériaux	M_S (kA/m)	K (kJ/m ³)	C_p (J/kg.K)	ρ (kg/m)
fcc FePT	1140	206	327	15200
Magnétite	446	9	670	5180
Maghmite	414	4.7	746	4600
FeCo	1790	1.5	172	8140
CoFe ₂ O ₄	425	180	700	4907
BaFe ₂ O ₄	380	300	650	5280

Généralement, la gamme pratique de fréquence et d'amplitudes de champ magnétique pouvant être appliquée à l'homme est respectivement de 50 - 500kHz et 0 - 15kA /m et la magnétite typique de 10 mg de magnétite MNPs par gramme de tumeur correspondant à la fraction volumique de $\varphi = 2 \cdot 10^{-4}$ tel que rapporté dans les études cliniques [36, 50, 83]. Pour cette raison, les intensités de champ simulées sont spécifiées comme étant $H_0 = 5, 10, \text{ and } 15$ kA / m à $f = 300\text{kHz}$. Fréquences de $f = 100, 200 \text{ and } 300$ kHz fixation $H_0 = 10\text{kA} / m$, en supposant que $\varphi = 2 \times 10^{-4}$ les ferrofluides a une viscosité $\eta = 6.53 \cdot 10^{-4} \text{Pa}\cdot\text{s}$ à 37°C, l'épaisseur de la couche du ligand est supposée être $\delta = 10^{-9} \text{m}$.

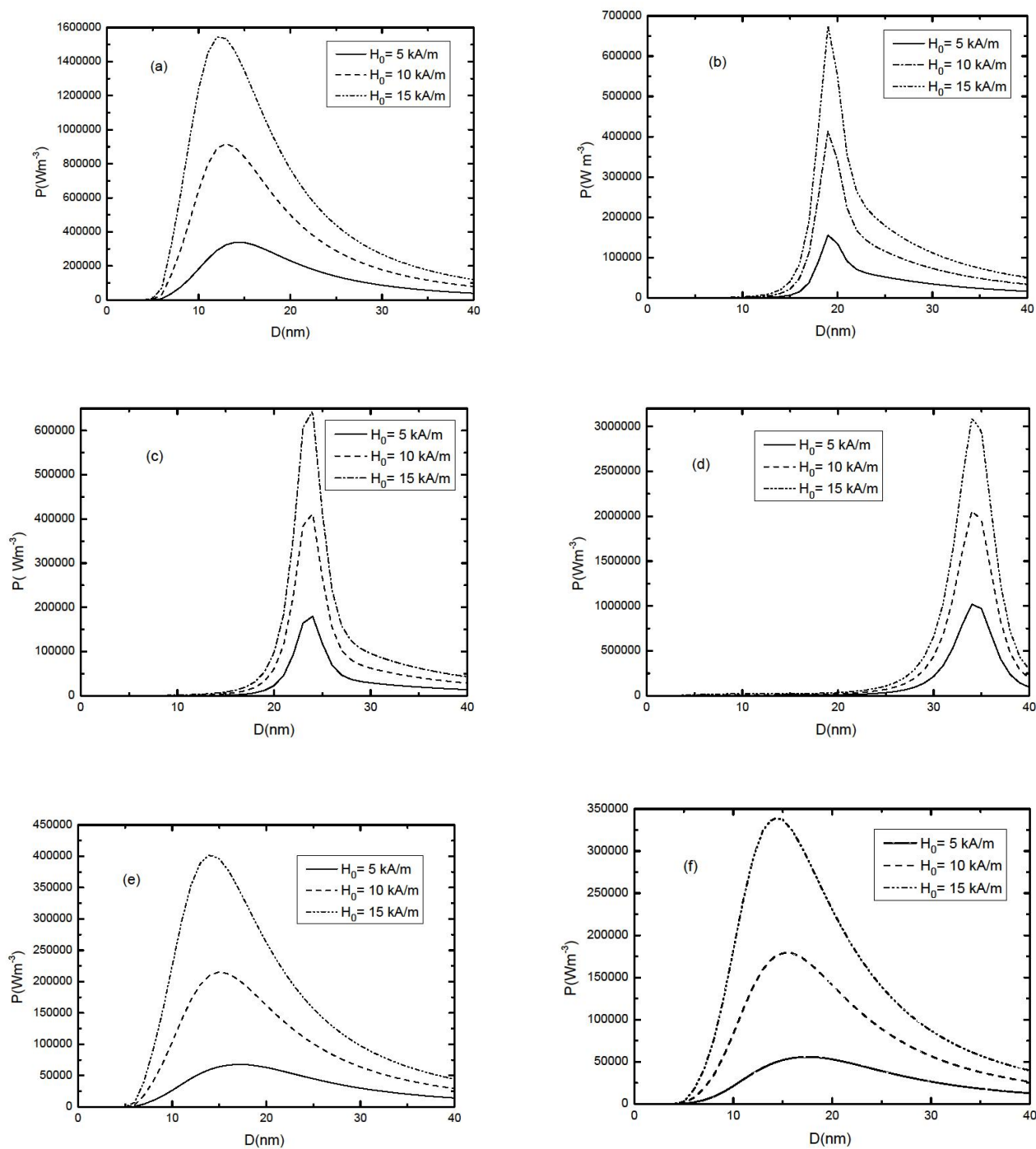


Figure 3.10. Les puissances dissipées par les MNPs en fonction de leurs diamètres pour différentes amplitude un champ magnétique et une fréquence constante $f = 300$ kHz: (a) *iron - platinum*, (b) *magnetite*, (c) *maghemite*, (d) *iron-cobalt*, (e) *cobalt - ferrite*, (f) *barium - ferrite*.

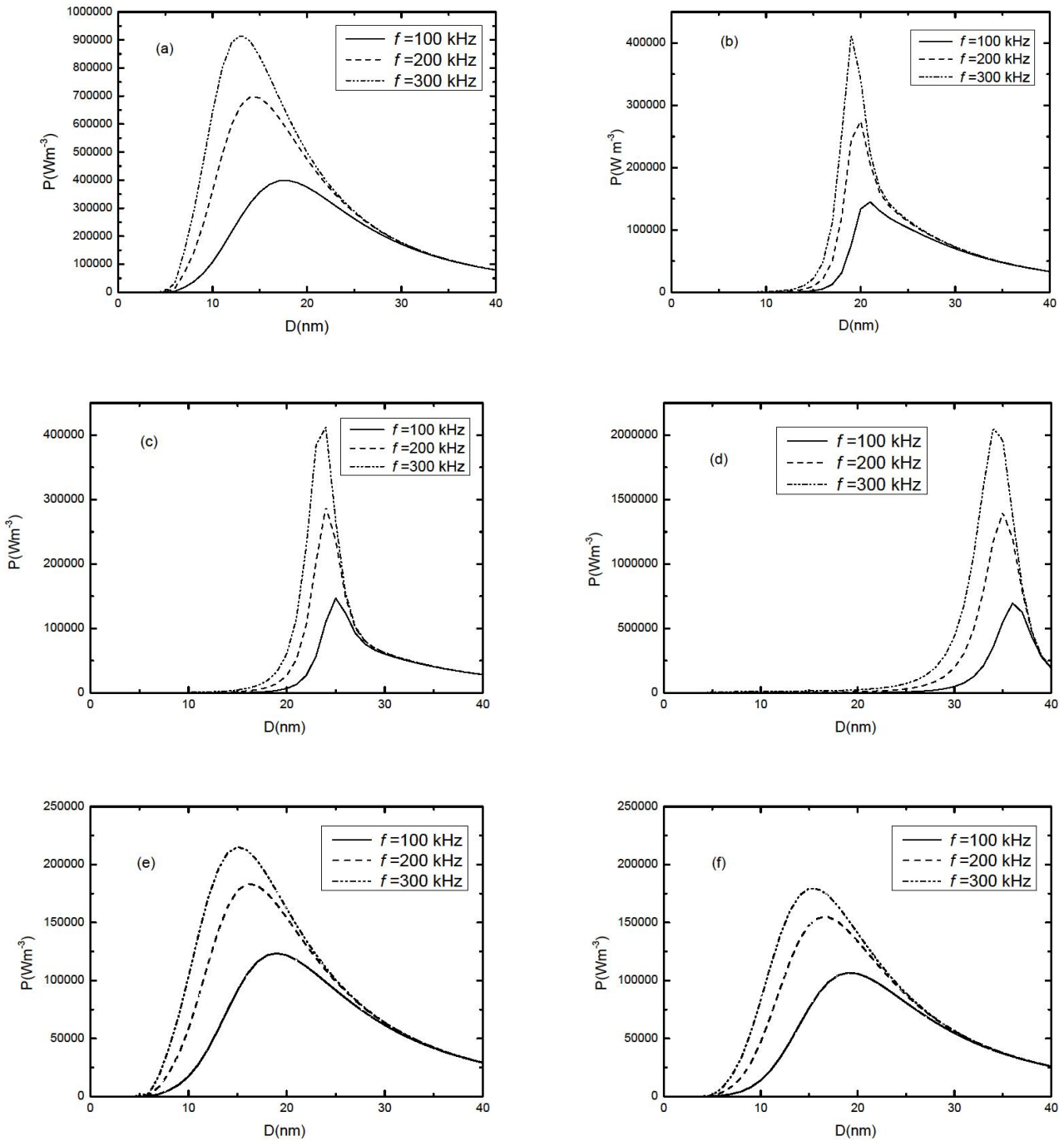


Figure 3.11. Les puissances dissipées par les MNPs en fonction de leurs diamètres pour différentes fréquences et un champ magnétique constant $H_0 = 10 \text{ kA} / \text{m}$: (a) iron - platinum, (b) magnetite, (c) maghemite, (d) iron-cobalt, (e) cobalt - ferrite, (f) barium - ferrite.

Les figures (3.10) et (3.11) montrent la puissance dissipée par différents MNPs listés dans le tableau III.1 dispersés dans une solution aqueuse. Les MNPs fccFePt et FeCo donnent la plus grande dissipation de puissance. Les tailles opératoires de chaque MNP (D_{max}), qui donnent

un taux de puissance maximale, sont $12,8 \text{ nm}$ et 34 nm pour fccFePt et FeCo, 19 nm pour la magnétite, 23 nm pour la maghémite, 15 nm pour CoFe_2O_4 et $15,2 \text{ nm}$ pour BaFe_2O_4 . Les maghémites ont également une grande dissipation de puissance ainsi que les magnétites. Les plages de taille typique des MNPs pour s'infiltrer dans les tissus biologiques sont entre $D = 8 \text{ nm}$ et 15 nm , ainsi la stabilité du colloïde magnétique devient altérée lorsque $D > 20 \text{ nm}$ en raison de l'aimantation spontanée.

3.4 Conclusion

Nous avons étudié la réponse de puissance de six matériaux ferrofluides, à savoir la magnétite, la maghémite, le fcc fer-platine, le fer-cobalt, le ferrite de baryum et le ferrite de cobalt, sous un champ magnétique alternatif. Les MNPs fer-cobalt induisent des variations de puissance trop importantes, alors que les MNPs à ferrite de baryum et ferrite de cobalt ne fournissent pas suffisamment de puissance pour traiter une tumeur. Nos simulations montrent que les MNPs de magnétite, de fer-platine et de maghémite conviennent bien aux MFH. Cependant les MNPs fcc fer-platine se montrent comme un agent le mieux biocompatibles pour cette technique de traitement [53, 62]. Aussi on constate que les paramètres du champ magnétique influent considérablement sur la puissance.

Modèles mathématiques thermiques des milieux biologiques

4 Formulation mathématique de modèles de transfert de biochaleur

Les modèles thermiques pour les tissus biologiques perfusés par le sang ont été utilisés dans un large éventail d'applications. Plusieurs modèles simplifiés quantifient les paramètres physiques du corps humain [84] tandis que d'autres combinent la modélisation thermique avec des formules empiriques pour les mécanismes thermorégulateurs physiologiques.

La modélisation thermique a été largement utilisée dans l'analyse des brûlures [85, 86], cryochirurgie [87], hypothermie [88], et dans la description des propriétés thermiques tissulaires [89]. De nombreux travaux ont été consacrés à la modélisation de la réponse thermique corporelle liée au traitement du cancer par hyperthermie [90]. En conséquence, plusieurs modes thermiques d'hyperthermie ont été développés (y compris sa combinaison avec d'autres techniques, telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie [91]) avec des dispositions pour minimiser les dommages thermiques aux tissus sains. La méthode d'application de la chaleur dépend du type de tumeur, de sa localisation et de sa taille [92].

Les chercheurs et les praticiens admettent généralement qu'une modélisation thermique adéquate est essentielle pour un traitement efficace par hyperthermie. En conséquence, des modèles ont été développés pour prédire et simuler les réponses thermiques à l'hyperthermie du corps entier [92–94] ou une région précise du corps humain [95, 96], et pour évaluer et concevoir différents protocoles pour les applicateurs d'hyperthermie [97, 98]. Cela nécessite une connaissance des modèles spatiaux et temporels des propriétés thermiques et de la perfusion sanguine dans les tissus tumoraux et les tissus sains environnants. À cette fin, les chercheurs ont développé des techniques pour quantifier la conductivité thermique [99, 100] et le flux sanguin [101–103] dans les tumeurs et pour la prédiction simultanée en ligne du champ de température et de la perfusion sanguine [104]. De nombreuses publications sur ces sujets sont apparues au cours des dernières années.

Actuellement, le succès relativement limité de l'hyperthermie dans le traitement des tumeurs est dû en partie aux difficultés techniques de surveillance et de contrôle de la température tissulaire pendant le traitement et à une connaissance insuffisante des processus de transfert de chaleur dans les tissus sanguins perfusés. La géométrie microvasculaire dans les tumeurs est très compliquée et les données quantitatives sur cette structure irrégulière sont rares. Ce qui nous a ramené à mieux

comprendre les mécanismes de transfert de chaleur dans les tumeurs sont principalement les informations obtenues sur la géométrie vasculaire dans les tissus sains.

Ce chapitre met le point sur plusieurs modèles qui prétendent fournir des descriptions plus précises du transfert de chaleur dans les tissus sains vivants. L'évaluation est basée sur la compréhension par les auteurs des hypothèses concernant les processus de transfert de chaleur dans les tissus vivants, ainsi que sur leur expérience avec le système vasculaire des tissus, mais avant, nous allons définir quelques paramètres thermiques du corps humain.

4.1 Propriétés thermo-physique des tissus

4.1.1 La masse volumique ρ

La variation de la masse volumique (exprimée en kg/m^3) varie en fonction de la température et de la pression. Quand le fluide chauffe, sa masse volumique diminue, les masses chaudes deviennent plus légères que les masses froides et elles vont avoir tendance à s'élever. C'est la variation de masse volumique qui entraîne le phénomène de la convection thermique.

4.1.2 Le taux de perfusion sanguine ω_b

Le taux de la perfusion sanguine (exprimée en s^{-1}) est l'apport sanguin dans un volume tissulaire par unité de temps. La perfusion est la quantité totale de sang coulant dans une structure anatomique ou dans une région.

4.1.3 La chaleur métabolique Q_{met}

La production d'énergie thermique par métabolisme (exprimée en W) 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.

4.1.4 La chaleur spécifique C

La chaleur spécifique (ou capacité calorifique) ($W.Kg^{-1}.K^{-1}$) 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 stocker de l'énergie et à reproduire la chaleur.

4.1.5 La conductivité thermique λ

La conductivité thermique ($W.m^{-1}.K^{-1}$) traduit la chaleur transférée par unité de surface soumise à une différence de température, c'est l'aptitude du milieu à transmettre la chaleur. Si $\vec{\phi}$ est la densité de flux thermique et T la température, la conductivité thermique est définie à partir de la loi de fourrier par: $\vec{\phi} = -\lambda \overrightarrow{grad}T$

4.1.6 La diffusivité thermique D

La diffusivité thermique (ms^{-1}) est une grandeur thermo-physique important caractérisant l'amplitude du milieu à transmettre de la chaleur. Ce paramètre rassemble la conductivité thermique et à la capacité calorifique volumique par la relation $D = \frac{\lambda}{\rho c}$.

Tableau IV.1. Valeurs typiques pour les paramètres thermo-physiques des principaux tissus biologiques [105].

<i>Tissu</i>	ρ ($g.cm^{-3}$)	λ ($W.m^{-1}.K^{-1}$)	C ($J.g^{-1}.K^{-1}$)	ω_b (s^{-1})
Sang	1.04	0.505	3.73	/
Muscle	1.03	0.520	3.83	0.84×10^{-3}
Graisse	1.48	0.310	2.35	0.68×10^{-3}
Rein	1.02	0.558	3.60	62.5×10^{-3}
Foie	1.04	0.575	3.56	15.7×10^{-3}
Os	1.48	0.625	1.55	1.25×10^{-3}

4.2 Modèles de biochaleurs

4.2.1 Modèle de biochaleur de Pennes

Pennes (1948) [106] fut le premier à établir un modèle pour décrire le transfert de chaleur dans un tissu biologique 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. Initialement conçu pour prédire les champs de température dans l'avant-bras humain, est maintenant bien connu sous le nom d'équation de «transfert de biochaleur» [107]:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \lambda . \nabla T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (4.1)$$

où, C la chaleur spécifique, ρ la densité volumique, ω le taux de perfusion sanguine, λ la conductivité thermique, Q_{met} la chaleur métabolique, T la température du tissu et T_b la température sanguine.

Le modèle de Pennes stipule que l'échange d'énergie entre les vaisseaux sanguins et le tissu environnant se produit principalement à travers la paroi des capillaires (vaisseaux sanguins avec 0,005-0,015 mm de diamètre), où la vitesse du sang est très faible. Il a supposé, par conséquent, que la contribution thermique du sang peut être modélisée comme si il entre dans un bassin imaginaire (le lit capillaire) à la température des principaux réservoirs d'alimentation, T_b , et s'équilibre thermiquement immédiatement avec le tissu environnant. Ainsi, il sort du bassin et pénètre dans la circulation veineuse à la température du tissu T .

Il a donc postulé que l'échange d'énergie total par le sang qui coule peut être modélisé comme une source de chaleur, dont la grandeur est proportionnelle au débit sanguin volumétrique et à la différence entre les tissus locaux et les principales températures artérielles.

Après Pennes, plusieurs modèles ont été développés pour le transfert de chaleur dans les tissus contenant des vaisseaux sanguins grands et intermédiaires.

4.2.2 Modèle de Chen et Holmes (CH)

Chen et Holmes [108] ont réalisé une étape cruciale vers la clarification des mécanismes de transfert de chaleur dans les tissus vivants. Ils ont évalué la longueur d'équilibre thermique (l_e) définie comme une longueur de vaisseau sanguin pour laquelle la différence de température entre le sang et les tissus adjacents est réduite à $1/e$ ($e = 2,7183$) de sa valeur initiale. En supposant que les variations de la température du sang en fonction du temps sont beaucoup plus faibles que les variations spatiales d'une longueur caractéristique du vaisseau, la température sanguine du vaisseau, T_b , est gérée par l'équation suivante:

$$A\rho_b c_b \bar{V} \frac{dT_b}{ds} = U \cdot \epsilon (T - T_b) \quad (4.2)$$

Où A est la section transversale du vaisseau sanguin, \bar{V} est la vitesse du sang local, U est le coefficient global de transfert de chaleur local, et ϵ est la circonférence du vaisseau sanguin. Ainsi ils ont évalué la longueur pour différents vaisseaux $l_e = A\rho_b c_b \bar{V} / U \cdot \epsilon$.

Le modèle CH, a regroupé les vaisseaux sanguins en deux catégories, les gros vaisseaux et les petits vaisseaux. Ensuite le transfert de chaleur entre les petits vaisseaux sanguins et le tissu a été étudié en détail car certains de ces petits vaisseaux sont thermiquement significatifs et leurs températures sont différentes de celles des tissus adjacents (fig 4.1).

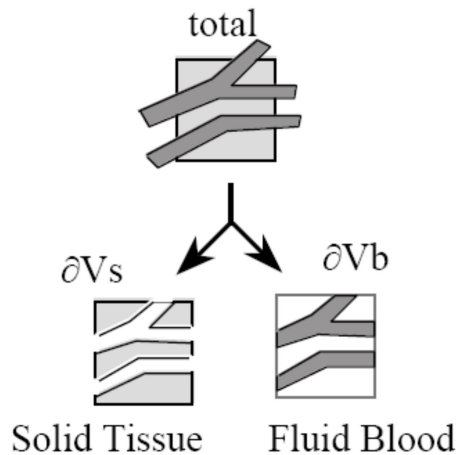


Figure 4.1. Illustration schématique du volume de contrôle de tissu composé du sous-volume solide V_S et du sous-volume de sang V_b (Reproduit de la référence [108]).

Cette étude est séparée en trois modes le premier mode décrit la contribution thermique due à la différence de température entre le sang entrant et le tissu qui est similaire au terme de perfusion dans le modèle Pennes et s'écrit comme $q_p = \rho_b c_b \omega^* (T_a^* + T)$. Le paramètre de perfusion ω^* se réfère uniquement au débit sanguin dans les vaisseaux du volume de contrôle. De même, T_a^* représente uniquement la température du sang dans les plus gros vaisseaux, qui se situe généralement entre les températures du vaisseau principal et du tissu. Le second mode de la contribution vasculaire au transfert de chaleur tissulaire concerne les vaisseaux en équilibre thermique. Cette contribution traite de la partie du transfert de chaleur qui se produit lorsque le sang en circulation impose une convection de chaleur contre un gradient de température des tissus. En raison de l'équilibre thermique, la température du sang est essentiellement égale à celle du tissu, et la contribution prend la forme suivante $q_c = \rho_b c_b u \cdot \nabla T$ 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.

Le troisième mode décrit la contribution thermique due aux faibles fluctuations de température du sang en équilibre le long du gradient de température dans le tissu. Ce mode de transfert de

chaleur est proportionnel au gradient de température du tissu et dépend de la structure micro-vasculaire locale. Cela donne lieu à la conductivité de perfusion. Ainsi la contribution de ce mode de transfert de chaleur peut être décrite $q_{pc} = -\nabla\lambda_p \cdot \nabla T$. Ainsi le modèle CH de transfert de biochaleur est obtenu en remplaçant le terme de perfusion unique dans le modèle de Pennes (Eq (4.1)) par les trois contributions vasculaires mentionnées ci-dessus, pour donner:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla\lambda \cdot \nabla T + \rho_b c_b \omega^* (T_a^* - T) - \rho_b c_b U \cdot \nabla T + \nabla\lambda_p \cdot \nabla T + Q_{met} \quad (4.2)$$

Par rapport à l'équation de Pennes, l'application de ce modèle est plus difficile car certaines connaissances sur la géométrie vasculaire locale sont nécessaires.

4.2.3 Le Modèle de Weinbaum, Jiji et Lenions (WJL)

L'approche mathématique de WJL [109] est basée sur un système de trois équations. Le modèle s'applique aux petits vaisseaux thermiquement significatifs et non aux vaisseaux sanguins principaux. En développant leur modèle, ils ont d'abord procédé à une évaluation approfondie de la longueur de vaisseau, pour diverses configurations géométriques du système vasculaire qui peuvent exister dans la couche de tissu périphérique (seulement les grosses veines estimées dans l'analyse de Chen et Holmes)[108].

Weinbaum et al. [110] ont conclu que la principale contribution de la perfusion sanguine locale au transfert de chaleur dans le tissu est associée à un mécanisme d'échange thermique entre artères et veines, et non à un échange thermique au niveau des capillaires. La conservation d'énergie pour une artère ou une veine s'écrit :

$$\pi(\rho c)_b \cdot \frac{d(nr^2VT_a)}{ds} = -nq_a - 2\pi(\rho c)_b nr g T_a \quad (4.3)$$

$$\pi(\rho c)_b \cdot \frac{d(nr^2VT_v)}{ds} = -nq_v - 2\pi(\rho c)_b nr g T_v \quad (4.4)$$

Où n la densité de vaisseaux, r leur rayon V la vitesse du sang g le débit massique q la chaleur volumétrique S les coordonnées le long du trajet du petit vaisseau sanguin et les indices a et v représente l'artère et les veines.

Les (Eq (4.3)) et (Eq(4.4)) peuvent être simplifiées par le recours à la loi de conservation de masse et donnent l'ensemble des trois équations couplées suivantes [110]:

$$\pi(\rho c)_b r^2 V \frac{dT_a}{ds} = -q_a \quad (4.5)$$

$$\pi(\rho c)_b r^2 V \frac{dT_v}{ds} = -q_v \quad (4.6)$$

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \lambda \cdot \nabla T + ng(\rho c)_b (T_a - T_v) - n\pi(\rho c)_b r^2 V \frac{d(T_a - T_v)}{ds} + Q_{met} \quad (4.7)$$

La partie gauche de l'équation (4.7) représente la chaleur accumulée dans le volume de contrôle tissulaire. A droite, les termes représentent respectivement la chaleur conduite en direction du trajet du vaisseau, l'énergie échangée via la purge capillaire et l'échange thermique net entre le tissu et la paire artère-veine. La complexité de l'architecture vasculaire rend la résolution analytique de l'équation (4.7) impossible.

4.3 Etat de l'art sur les méthodes de résolution de l'équation de biochaleur de Pennes

Le but du traitement par hyperthermie est d'augmenter la température dans les tissus pathologiques en préservant les tissus sains [21, 111]. Pour contrôler ce processus, il est important de maîtriser cette température dans la région traitée. Il n'est pas facile d'avoir la température exacte dans la région ciblée lors du traitement clinique à cause de la taille de certaines tumeurs et le nombre limité de sondes placées pour mesurer la température.

L'applicabilité de l'équation de Pennes [106] dans des régions présentant de petits vaisseaux sanguins font de l'équation de Pennes un bon candidat pour les études de transfert de biochaleur et l'estimation de la distribution de la température dans les tissus biologiques. C'est pour ça plusieurs études ont visé à obtenir des solutions à l'équation de Pennes pour une seule ou plusieurs régions. On en trouve plusieurs méthodes de résolution tel que les méthodes numériques [112] (la méthode des éléments finis (1D) et la méthode des différences finies (2D) [113, 114]) ou la méthode de Monte Carlo [115] sont aussi utilisées. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle donne des solutions approchées à l'expression dans l'espace (différence finie, éléments finis, courant partiel nodal, etc.) et dans le temps (différence finie, opérateur exponentiel, etc.). La méthode analytique a sa place dans le traitement. Ces méthodes sont précieuses car leurs solutions aux équations sont exactes. La solution analytique peut également servir de solution standard pour vérifier le calcul numérique et favoriser ainsi le développement de méthodes numériques de transfert de chaleur par calcul car les modèles numériques doivent être évalués, au moins dans les régimes de géométries plutôt simplistes et de coefficients physiologiques constants.

Il y a eu très peu de rapports sur des solutions analytiques exactes et explicites publiées dans la littérature. En outre, de nouvelles méthodes spéciales ont été proposées à l'origine et méritent une attention particulière

Durkee et al [116] et Bagaria et Johnson [117] ont apporté des solutions transitoires de l'équation de biochaleur classique dépendant linéairement du temps dans des géométries cartésienne et sphérique unidimensionnelles et dans des sites multiples, utilisant des paramètres physiologiques indépendants de la température. Ces solutions permettent l'étude des variations transitoires de la température dans un nombre arbitraire de sites distincts associés sur le plan physiologique.

Deng et al. [115] ont utilisé la méthode de la fonction 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 des variations de température ont été traités avec la fonction de Green en réponse à de faibles perturbations des paramètres telles que le taux de perfusion sanguine, la température artérielle et la chaleur métabolique. Deux équations différentielles couplées du second ordre ont été résolues, l'une pour la température moyenne et l'autre pour les fluctuations. André et al. [118] ont négligé les effets de la perfusion sanguine et du métabolisme. Gao et al [119] ont apporté une contribution dans ce domaine en utilisant la fonction verte. Reeta et al [120] ont traité le problème en coordonnées cylindriques avec un faisceau laser pulsé.

Ocheltree et Frizzell [121, 122] ont considéré une région finie de tissu tumoral adjacente à une région infinie de tissu sain. Ils ont développé une solution inverse pour atteindre une température thérapeutique constante dans la région tumorale.

Lin et Liu [123] ont développé un schéma analytique-numérique hybride pour résoudre l'équation transitoire de la biochaleur en coordonnées sphériques. Alors que Kappiyoor et al. [124] ont rapporté une résolution numérique de l'équation de Pennes par la méthode des différences finies impliquant différents MNPs axés sur l'effet de leur taille.

Malgré cette littérature, le rôle de plusieurs paramètres à prendre en compte lors de la conception d'une éventuelle thérapie n'est pas clair. La surchauffe des tissus sains entourant les tumeurs, qui peuvent être endommagés en conséquence, est une préoccupation majeure. Ces dommages involontaires restent un obstacle à la mise en œuvre de MFH [34]. Nous effectuons des investigations paramétriques pour un système MFH idéal afin de suggérer des conditions de

traitements optimaux qui induisent des dommages minimaux au tissu sain entourant une tumeur. L'analyse caractérise la réponse stable et transitoire de la tumeur idéalisée et des tissus sains à la MFH, ce qui pourrait être utile aux concepteurs d'expériences *in vitro* et *in vivo*.

Hyperthermie utilisant un fluide magnétique (MFH)

5 Analyse de transfert de chaleur dans l'hyperthermie magnétique

5.1 Modèle de tumeur et équations cinétiques de biochaleur

Après avoir identifié les facteurs qui influent sur le réchauffement de différentes MNPs et les différents modèles thermique biologique, nous examinons maintenant le chauffage des tissus lors d'une application MFH dans un modèle de géométrie sphérique avec des conditions aux limites idéales représentées sur la figure (5.1) La tumeur est sélectivement chargée de MNPs avec une dispersion homogène, tandis que le tissu sain qui l'entoure ne contient pas de nanoparticules. Le tissu chargé de MNPs subit un chauffage volumétrique sous un champ magnétique alternatif, tandis que le sang drainant ce tissu le fait refroidir tant que sa température est supérieure à un seuil (température corporelle basale). La température du sang est toujours de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, une hypothèse raisonnable, car il se déplace assez rapidement pour qu'il soit affecté par le chauffage. Afin de déterminer l'échauffement du tissu biologique, on utilise un modèle mathématique basé sur l'équation modifiée de transfert de biochaleur de Pennes.

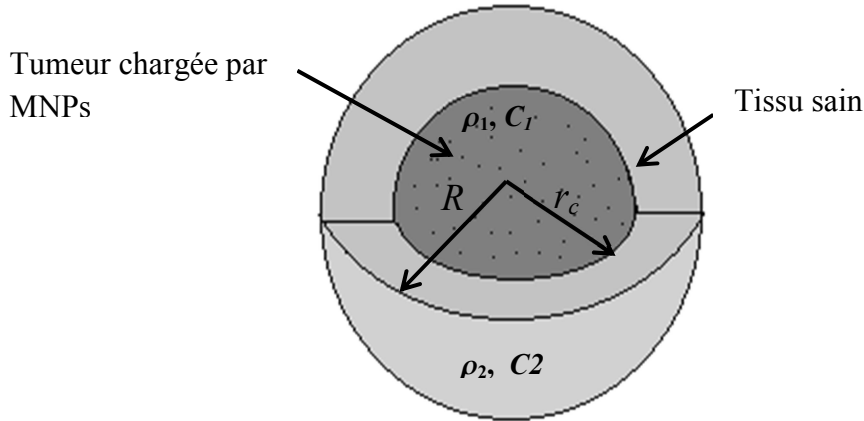


Figure 5.1. Illustration de la géométrie et des conditions aux limites du modèle mathématique.

$$\rho_1 c_1 \frac{\partial T_1}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_1}{r^2} \right) \partial / \partial r \left(r^2 \frac{\partial T_1}{\partial r} \right) + \rho_b c_b \omega_{b1} (T_b - T_1) + Q_{met} + P, \quad 0 \leq r \leq r_c, \quad (5.1)$$

$$\rho_2 c_2 \frac{\partial T_2}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_2}{r^2} \right) \partial / \partial r \left(r^2 \frac{\partial T_2}{\partial r} \right) + \rho_b c_b \omega_{b2} (T_b - T_2) + Q_{met}, \quad r_c \leq r \leq R. \quad (5.2)$$

où r est la distance radiale, C la chaleur spécifique, ρ la densité volumique, ω la perfusion sanguine, λ la conductivité thermique, Q_{met} la chaleur métabolique, P la puissance dissipée par les MNPs et les indices 1, 2 et b représentent le tissu tumoral chargé par les MNPs, le tissu sans MNPs et le sang respectivement.

Les équations de la densité et de la chaleur spécifique sont :

$$\rho_1 = (1 - \phi)\rho_t + \phi\rho_m, \quad C_1 = (1 - \phi)C_t + \phi C_m, \quad (5.3)$$

où ϕ est la fraction volumique des MNPs, ρ_m et C_m sont la densité volumique et la chaleur spécifique des MNPs et ρ_t et C_t sont la densité volumique et la chaleur spécifique du tissu. Comme l'illustre la figure 5.1, r_c désigne le rayon de la région du tissu tumoral chargé de MNPs et R jusqu'à l'interface du tissu sain.

5.2 La résolution analytique

Les équations de bio-chaleurs (Eq(5.1)) et (Eq(5.2)) à l'intérieur et à l'extérieur de la tumeur sont résolues analytiquement en prenant la transformation de Laplace de T par rapport au temps t . Ensuite, nous résolvons l'équation résultante complètement dans r par la méthode analytique en utilisant les conditions initiales et limites suivantes:

- **Conditions à l'intérieur de la tumeur (Eq(5.1))**

$$T_1(0,r) = T_o, \quad (5.4)$$

$$\frac{\partial T_1}{\partial r}(t,0) = 0, \quad (5.5)$$

$$T_1(t,r_c) = T_2(t,r_c) \text{ (condition de continuité)} \quad (5.6)$$

- **Conditions à l'extérieur de la tumeur (Eq(5.2))**

$$T_2(0,r) = T_o, \quad (5.7)$$

$$T_2(t,R) = T_o, \quad (5.8)$$

$$\frac{\partial T_2}{\partial r}(t,r_c) = \mu(t), \quad (5.9)$$

où μ est le gradient de température sur la surface de la tumeur. Nous notons que les conditions aux limites ne sont pas toutes les mêmes que celles de Lin et Liu [123]. Notre condition aux limites donnée par exemple (Eq. (5.9)) n'existe pas dans l'étude de Lin et Liu.

Nous avons pris la condition avec R grand qui peut être pris comme infini dans le calcul de sorte que les termes de l'ordre de (l / R^2) sont négligés. Cette condition qui se rapproche de la réalité simplifie drastiquement la solution analytique finale. De plus Lin et Liu n'ont pas de solution analytique dans la forme finale, mais procèdent par une analyse numérique à la fin de leur résolution, de sorte que, comme indiqué dans l'introduction, ils ont développé une solution hybride analytique-numérique.

On applique les transformées de Laplace sur (Eq(5.1)) et (Eq(5.2)) on obtient :

$$\mathcal{L}(E_1): \begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial r^2}(rU_1) - (c_1 + a_1s)(rU_1) = -\left(\frac{b_1}{s} + a_1T_0\right)r \\ U_1(s, r_c) = U_2(s, r_c), \quad \frac{\partial U_1}{\partial r}(s, 0) = 0, \end{cases} \quad (5.10)$$

$$\mathcal{L}(E_2): \begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial r^2}(rU_2) - (c_2 + a_2s)(rU_2) = -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right)r \\ U_2(s, R) = \frac{T_0}{s}, \quad \frac{\partial U_2}{\partial r}(s, r_c) = \frac{\mu}{s}. \end{cases} \quad (5.11)$$

Ici, nous avons utilisé les notations suivantes:

$$a_1 = \frac{\rho_1 c_1}{\lambda_1}, \quad b_1 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b1} T_b + Q_{met} + P)}{\lambda_1}, \quad c_1 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b1})}{\lambda_1}, \quad a_2 = \frac{\rho_2 c_2}{\lambda_2}; \quad b_2 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b2} T_b + Q_{met})}{\lambda_2},$$

$$c_2 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b2})}{\lambda_2}.$$

La solution analytique sous la forme de Laplace de (Eq. (5.1)) et (Eq. (5.2)) sont les suivantes:

$$U_1(s, r) = \frac{r_c \sinh(r\sqrt{c_1 + a_1s})}{r_s \sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1s})} \left[\frac{c_1 T_0 - b_1}{s(c_1 + a_1s)} - \frac{\mu r_c}{s(1 + r_c \sqrt{c_2 + a_2s})} \right] + \frac{b_1}{c_1 s} + \frac{T_0 - \frac{b_1}{c_1}}{s + \frac{c_1}{a_1}} \quad (5.12)$$

$$U_2(s, r) = \frac{T_0}{s} - \frac{\mu}{r s} \left(\frac{r_c^2}{1 + r_c \sqrt{c_2 + a_2s}} \right) e^{(r_c - r)\sqrt{c_2 + 2s}}, \quad (5.13)$$

$$\text{avec } T_0 = \frac{b_2}{c_2}.$$

Ainsi, en prenant les transformées inverses de Laplace (voir [125], page 1026, formule (29.3.81 et 29.3.83)).

On sait que

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{\sinh(r\sqrt{c_1 + a_1s})}{\sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1s})} \times \frac{1}{c_1 + a_1s} \right] = \frac{1}{a_1} e^{-c_1 \frac{t}{a_1}} \times \sum_{n \geq 0} \left[\operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{a_1}}{2\sqrt{t}} ((2n + 1)r_c - r) \right) - \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{a_1}}{2\sqrt{t}} ((2n + 1)r_c + r) \right) \right] \quad (5.14)$$

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{e^{-(r+r_c)\sqrt{c_2+a_2s}}}{\frac{1}{r_c} + \sqrt{c_2+a_2s}} \right] = \frac{1}{\sqrt{\pi a_2 t}} e^{-\frac{c_2 t - \frac{a_2}{4t}(r-r_c)^2}{a_2}} - \frac{1}{(a_2 r_c)} e^{-t \left(\frac{c_2}{a_2} - \frac{1}{a_2 r_c} \right)} e^{\left(\frac{r}{r_c} - 1 \right)} \operatorname{erfc} \left[\frac{\sqrt{t}}{r_c \sqrt{a_2}} + \frac{(r-r_c)\sqrt{a_2}}{2\sqrt{t}} \right] \quad (5.15)$$

où erfc représente la fonction erreur complémentaire $\operatorname{erfc} = \left(2/\sqrt{\pi} \right) \int_{\pi}^{\infty} e^{-t^2} dt$.

Ainsi les solutions finales s'écrivent comme suit:

- **Pour (Eq (5.1)):**

$$\begin{aligned} T_1(tr) = & \frac{b_1}{c_1} + \left(T_0 - \frac{b_1}{c_1} \right) e^{-\frac{c_1 t}{a_1}} + (c_1 T_0 - b_1) \frac{r_c}{a_1 r} \sum_{n \geq 0} \int_0^t \frac{e^{-\frac{c_1 \sigma}{a_1}}}{a_1} \left[\operatorname{erfc} \left(\frac{j\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) - \right. \\ & \left. \operatorname{erfc} \left(\frac{j'\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right] d\sigma - \\ & \mu \frac{r_c}{a_1 r} \sum_{n \geq 0} \int_0^t e^{-\frac{c_1 \sigma}{a_1}} \left[\frac{\sqrt{a_1}}{\sqrt{\pi \sigma}} \left(e^{-\frac{j^2 a_1}{4\sigma}} - e^{-\frac{j'^2 a_1}{4\sigma}} \right) - \frac{e^{-\frac{\sigma}{a_1 r_c^2}}}{r_c} \left(e^{\left((2n+1)\frac{r}{r_c} \right)} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_1}} + \frac{j'\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) - \right. \right. \\ & \left. \left. e^{\left((2n+1)\frac{-r}{r_c} \right)} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_1}} + \frac{j\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right) \right] d\sigma \end{aligned} \quad (5.16)$$

- **Pour (Eq (5.2)):**

$$\begin{aligned} T_2(tr) = & T_0 - \mu \frac{r_c}{r} \int_0^t e^{-\frac{c_2 \sigma}{a_2}} \left[\frac{1}{\sqrt{\pi a_2 \sigma}} e^{-\frac{a_2}{4\sigma}(r-r_c)^2} - \frac{1}{(a_2 r_c)} e^{-\left(\frac{\sigma}{a_2 r_c} \right)} e^{\left(\frac{r}{r_c} - 1 \right)} \operatorname{erfc} \left[\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_2}} + \right. \right. \\ & \left. \left. \frac{(r-r_c)\sqrt{a_2}}{2\sqrt{\sigma}} \right] \right] d\sigma, \end{aligned} \quad (5.17)$$

où $j = (2n + 1)r_c - r$ et $j' = (2n + 1)r_c + r$.

5.3 Résultats et discussion

Pour un traitement efficace, l'hyperthermie magnétique doit être localisée dans la tumeur afin de ne pas endommager les tissus sains environnants. De plus, la puissance du champ magnétique, la quantité de nanoparticules magnétiques utilisées et le temps requis doivent être minimisés pour une application efficace. Pour notre modèle géométrique donné dans la figure (5.1), nous avons pris un rayon de $r_c = 5 \text{ mm}$ pour la tumeur chargée par les MNPs et $R = 20 \text{ mm}$ jusqu'à l'interface du tissu sain au-delà de la tumeur et les valeurs de ses paramètres physiques sont données dans le tableau (V.1). La température initiale T_0 est la température du sang T_b , elle est toujours de $37 \text{ }^\circ\text{C}$, une hypothèse raisonnable car le sang se déplace assez rapidement pour qu'il soit affectée par le chauffage. La perfusion sanguine est considérée comme homogène

dans les tissus sains et affectés, car la distribution des vaisseaux sanguins est homogène dans le tissu. Les calculs effectués dans le chapitre 3, montrent que le fccFePt est la nanoparticule la plus adaptée pour ce type de traitement, car elle présente un chauffage de forte puissance pour une taille petite ($D = 12,8 \text{ nm}$); pour cette raison, nous avons effectué nos calculs avec cette nanoparticule. Ainsi la condition (Eq (5.14)) est imposée à chaque pas de temps pour calculer μ .

Tableau V.1. Propriétés physiques des tissus biologiques et du sang[62]

Tissu	$\rho(\text{kg/m}^3)$	$\lambda(\text{W/m/K})$	$C(\text{J/kg/K})$	$\omega(\text{s}^{-1})$
Tumeur/tissu	1060	0.502	3600	0.0064
sain	1000	/	4180	0.0064
sang				

5.3.1 L'effet de la fraction volumique de la nanoparticule:

Les résultats montrés dans les figures (5.2) et (5.3) présentent l'effet de la fraction volumique des MNPs sur la température en fonction à la fois du temps et de la position. La quantité de fraction de volume MNPs varie entre $\phi = 2 \times 10^{-4}$, $2,5 \times 10^{-4}$ et 3×10^{-4} . La valeur de l'amplitude du champ appliqué est $H_0 = 10 \text{ kA/m}$ à la fréquence $f = 100 \text{ kHz}$. L'évolution de la température au centre de la tumeur en fonction du temps présenté dans la figure (5.2) montre une augmentation rapide au début qui se stabilise rapidement à une valeur presque constante. Le maximum de température pour les différentes fractions volumiques varie entre $44 \text{ }^\circ\text{C}$ et $48 \text{ }^\circ\text{C}$ pour la plus grande fraction. La meilleure fraction volumique qui nous permet d'atteindre l'hyperthermie peut être vue entre $\phi = 2 \times 10^{-4}$ et $2,5 \times 10^{-4}$ où la température atteint $44 \text{ }^\circ\text{C}$ et $46 \text{ }^\circ\text{C}$. La figure (5.3) montre la variation de la température en fonction de la distance radiale du centre tumoral jusqu'à $r = 2 \text{ cm}$ pour $t = 600 \text{ s}$ et pour les différentes fractions volumiques. Nous observons cela pour $\phi = 2 \times 10^{-4}$ et $2,5 \times 10^{-4}$, la température à $r = 5 \text{ mm}$ (l'interface tumeur) atteint les valeurs de $44 \text{ }^\circ\text{C}$ et $46 \text{ }^\circ\text{C}$ respectivement. Cela implique que la quasi-totalité du tissu tumoral peut être soumis à une hyperthermie, après 3 mm de l'interface de la tumeur, la température connaît une baisse importante, où la température atteint $40 \text{ }^\circ\text{C}$ pour $\phi = 2 \times 10^{-4}$ dans lequel le tissu sain ne sera pas endommagé, puisque les températures sont inférieures à $41 \text{ }^\circ\text{C}$. Cette perte de chaleur est due à la perfusion sanguine par irrigation du tissu. La température à l'intérieur de la tumeur reste homogène. En figure (5.4), nous avons tracé l'évolution de la

température maximale au centre de la tumeur en fonction de la fraction volumique pour deux fréquences différentes; cela montre un comportement linéaire de la température.

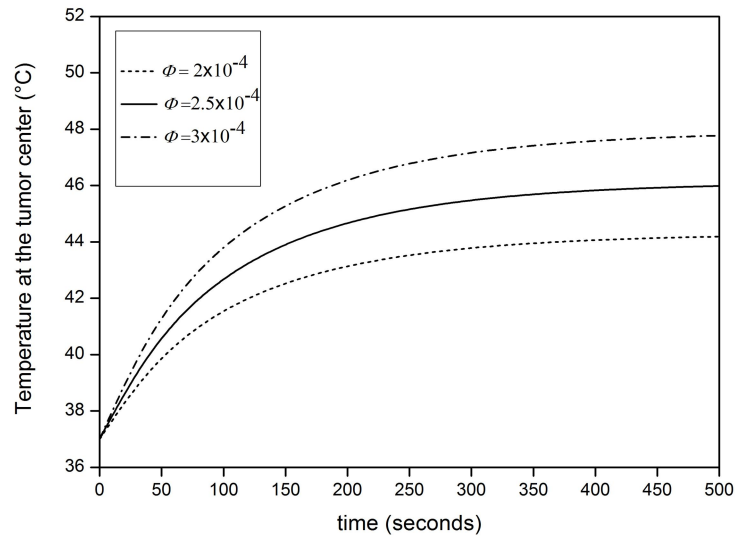


Figure 5.2. Evolution de la température au centre d'une tumeur d'un diamètre de 10 mm en fonction du temps pour différentes fractions volumiques avec $H_0 = 10 \text{ kA/m}$ et une fréquence $f = 100 \text{ kHz}$.

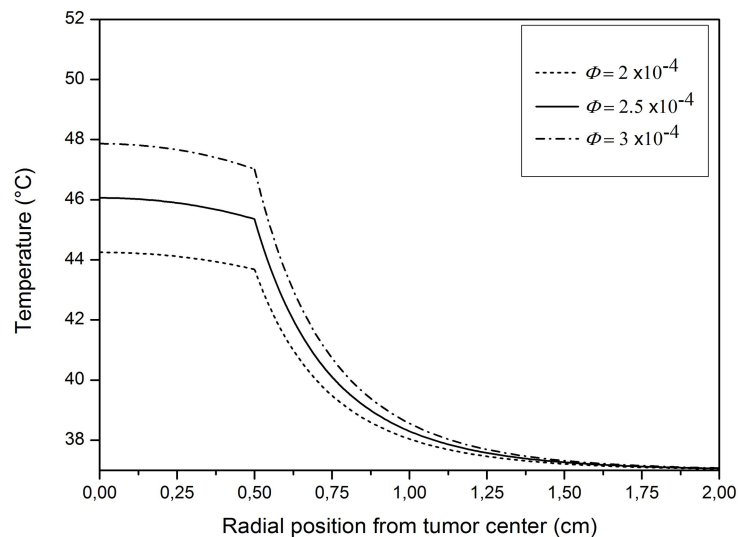


Figure 5.3. Distribution radiale de la température d'une tumeur et d'un tissu sain pour de 5 mm et 20 mm de rayon à $t = 600 \text{ s}$ pour différentes fractions volumique (les paramètres sont de même que la figure 5.2).

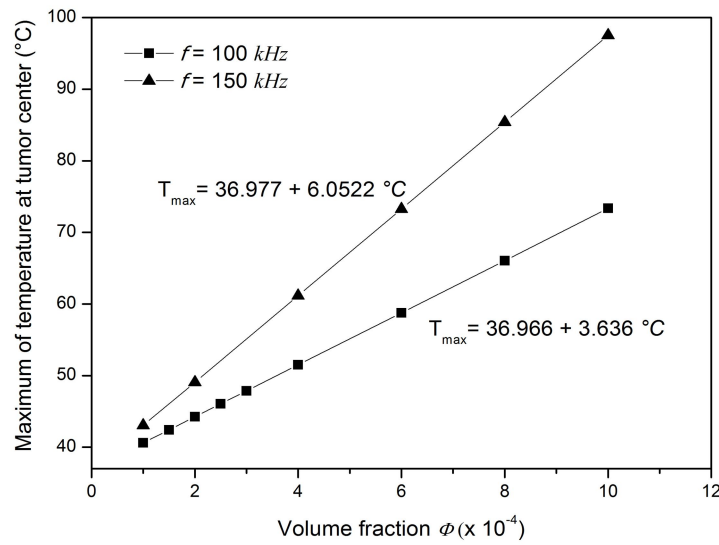


Figure 5.4. Évolution de la température au centre d'une tumeur d'un diamètre de 10 mm en fonction de la fraction volumique en utilisant $H_0 = 10\text{ kA/m}$ et une fréquence $f = 100$ et 150 kHz .

5.3.2 L'effet de la fréquence magnétique

D'après le résultat présenté dans la figure (5.4) où le champ magnétique a un effet important sur la température, l'effet de la fréquence du champ magnétique sur le champ de température a été sondé dans la figure (5.5) et (5.6). Pour $f = 50, 100$ et 150 kHz avec $H_0 = 10\text{ kA/m}$ et $\phi = 2 \times 10^{-4}$, la figure (5.5) montre une augmentation rapide de la température pour les différentes fréquences en fonction du temps au centre de la tumeur, qui se stabilisera à $t = 600\text{ s}$. La température maximale atteinte avec $f = 100\text{ kHz}$ est de 44 °C ce qui correspond bien à la température moyenne requise pour l'hyperthermie; pour une fréquence $f = 150\text{ kHz}$ la température atteint 50 °C ce qui n'est pas recommandé pour ce type de traitement. Cependant, il est impossible de réaliser une hyperthermie pour $f = 50\text{ kHz}$ où la température atteint seulement 39 °C . La figure (5.6) montre que la température tombe en dessous de 41 °C sur une courte distance de 2 mm de l'interface du tissu sain.

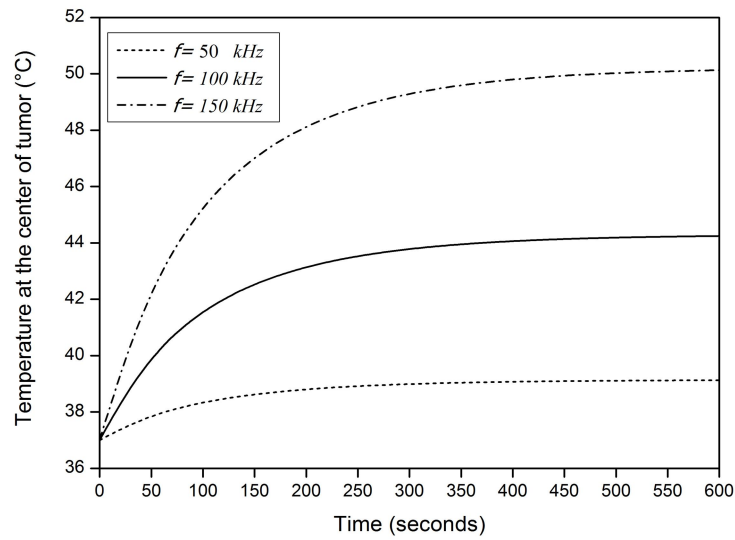


Figure 5.5. Evolution de la température au centre d'une tumeur d'un diamètre de 10 mm en fonction du temps pour différentes fréquences avec $\phi = 2 \times 10^{-4}$ et $H_0 = 10\text{ kA/m}$.

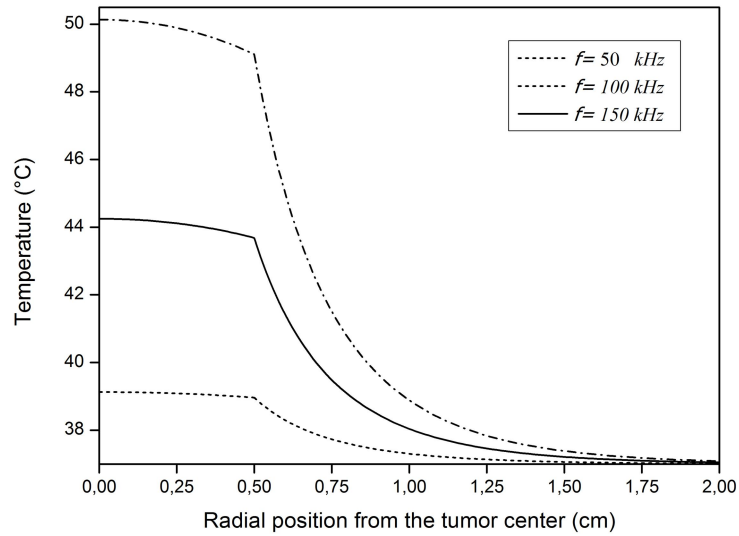


Figure 5.6. Distribution radiale de la température d'une tumeur d'un rayon de 5 mm et d'un tissu sain d'un rayon de 20 mm à $t = 600\text{ s}$ pour différentes fréquences (les paramètres sont les mêmes que la figure 5.5).

5.3.3 L'effet de l'amplitude du champ magnétique

Les figures (5.7) et (5.8) montrent l'effet de l'amplitude du champ magnétique appliqué sur le champ de température en fonction à la fois du temps et de la position. L'amplitude du champ magnétique appliqué varie comme $H_0 = 5, 10$ et 15 kA/m . Les courbes ont la même forme que celles de la fréquence. Au centre de la tumeur, la température s'élève jusqu'à des valeurs maximales supérieures à $39 \text{ }^\circ\text{C}$ et $49 \text{ }^\circ\text{C}$ correspondant à $H_0 = 5$ et 15 kA/m respectivement, dans ce cas, ces amplitudes magnétiques ne conviennent pas au traitement par hyperthermie.

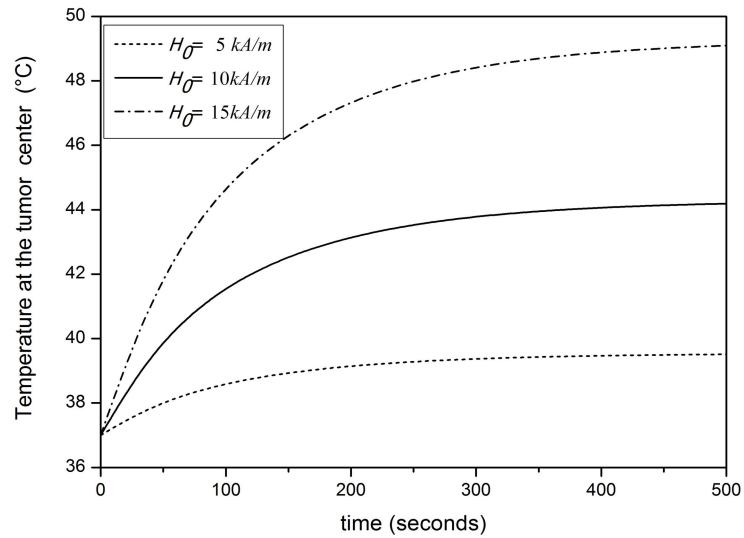


Figure 5.7. Evolution de la température au centre d'une tumeur d'un diamètre de 10 mm en fonction du temps pour différentes amplitudes avec $\phi = 2 \times 10^{-4}$ et $f = 100 \text{ kHz}$.

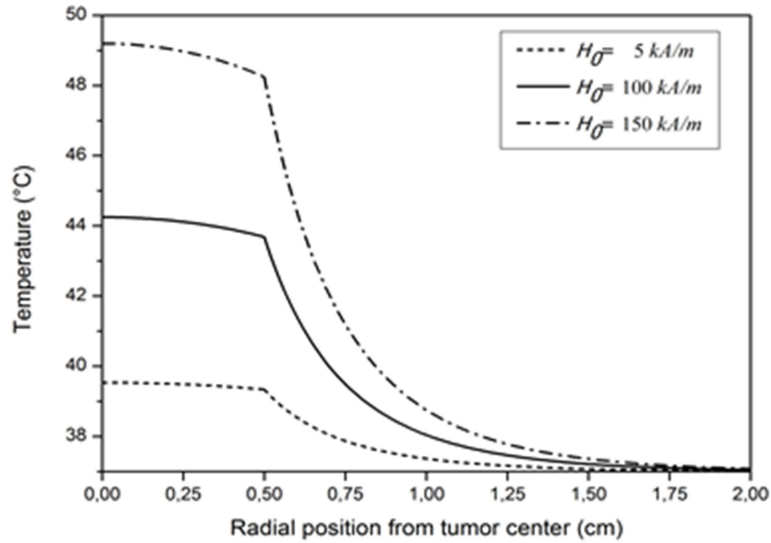


Figure 5.8. Distribution radiale de la température d'une tumeur d'un rayon de 5 mm et d'un tissu sain d'un rayon de 20 mm à $t = 600 \text{ s}$ pour différentes amplitudes (les paramètres sont de même que la figure 5.7).

5.3.4 L'effet de la taille de la tumeur

Dans la figure (5.9) nous observons une évolution de la température radiale où la tumeur prend différentes tailles $D = 0,5, 1, 1,5$ et 2 cm , les MNPs fccFePt sont utilisées pour le traitement thermique. Pour les tailles supérieures à 1 cm, les températures sont approchées à l'intérieur de la tumeur, mais lorsque le diamètre est inférieur à 0,5 cm, nous remarquons une augmentation significative de la température, ce qui implique une variation des paramètres pour adapter la température autour de 44 °C.

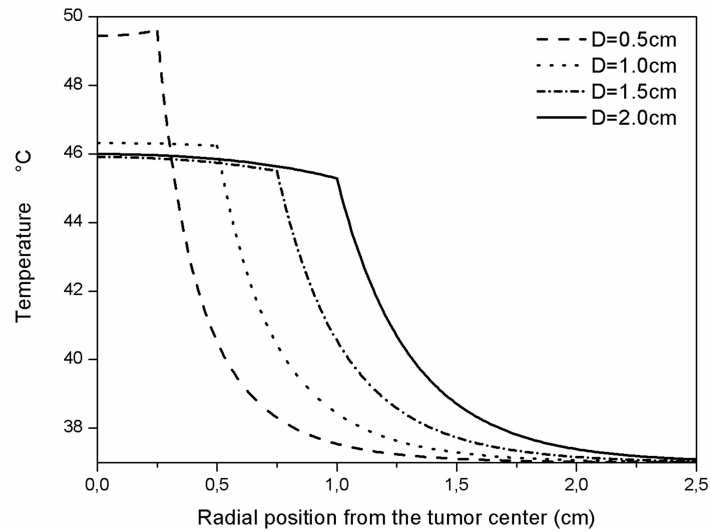


Figure 5.9. Effet de la taille de la tumeur sur le champ de température en fonction de la position radiale avec $\phi=2 \times 10^{-4}$, $f=100 \text{ kHz}$ et $H_0 = 10 \text{ kA/m}$.

5.3.5 L'effet des différents MNPs

La figure (5.10) montre l'effet des MNPs sur le champ de température. Les propriétés des matériaux pour les MNPs sont obtenues à partir de la littérature. La valeur de l'amplitude du champ appliqué est $H_0 = 10 \text{ kA/m}$ à la fréquence $f = 100 \text{ kHz}$ et $\phi = 2 \times 10^{-4}$. L'augmentation de température pour FeCo est la plus importante que celle des autres MNPs, elle dépasse même la température requise pour l'hyperthermie. La magnétite et la maghémite ont une température légèrement supérieure à $T = 39 \text{ }^\circ \text{C}$ avec ces paramètres, ce qui est encore insuffisant pour atteindre le seuil d'hyperthermie. Comme prouvé le fccFePt MNPS reste le matériau le plus efficace dans ce groupe puisqu'il atteint la température désirée.

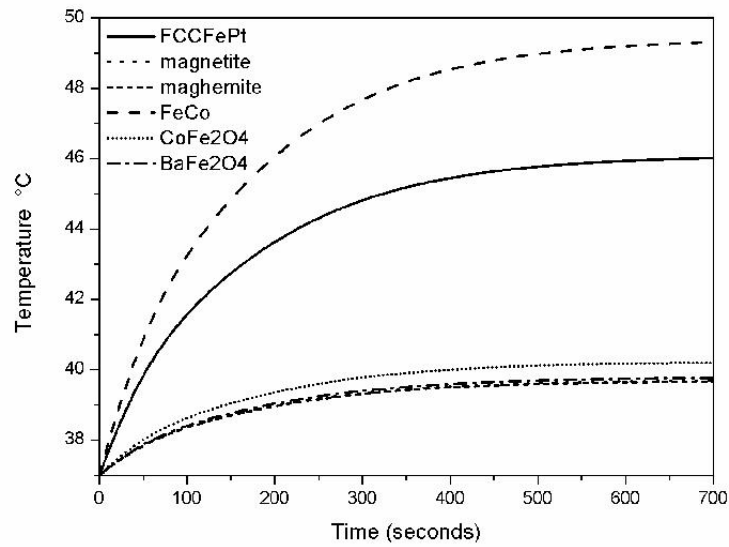


Figure 5.10. Evolution de la température au centre d'une tumeur d'un diamètre de 10 mm en fonction du temps pour différentes MNPs avec $\phi=2\times 10^{-4}$, $f=100\text{kHz}$ et $H_0 = 10\text{ kA/m}$.

5.4 Conclusion

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 produites par des MNPs couplées à un champ magnétique et ensuite on a vu le cas de distribution de la température dans le tissu ciblé et le tissu sain qui l'entoure.

Nous avons étudié la réponse thermique de six matériaux ferrofluides, la magnétite, la maghémite, le fcc iron-platine, le fer-cobalt, le baryum-ferrite et le cobalt-ferrite, sur un tissu subissant MFH. Les MNPs fer-cobalt induisent des changements de température trop importants, tandis que les MNPs de baryum-ferrite et de cobalt-ferrite ne fournissent pas suffisamment de chaleur pour traiter une tumeur. Le chauffage à partir des MNPs se dissipe à une distance relativement faible du centre d'une tumeur perfusée, cette technique peut être utilisée afin de préserver le tissu sain environnant. Nos simulations montrent que les MNPs magnétite, fcc fer-platine, maghémite et maghémite sont bien adaptés à la MFH, elles permettent de chauffer les tumeurs au-dessus de 41°C tout en maintenant les températures environnantes des tissus sains en dessous de cette valeur. La température de surface de la tumeur augmente pour les petites tumeurs, mais ce taux d'augmentation diminue à des rayons

plus grands en raison de la perte de chaleur plus prononcée par perfusion sanguine, qui nécessitent des fractions volumiques de MNPs plus importantes pour une MFH réussie pour ce type de tumeur.

Conclusion générale

6 . Conclusion générale

Un traitement hyperthermique efficace des tumeurs nécessite la compréhension des processus thermiques liés aux tissus malades et sains. Il est essentiel pour les développeurs et les utilisateurs d'équipements d'hyperthermie de prévoir, mesurer et interpréter correctement la réponse thermique et vasculaire des tissus au chauffage.

Cette thèse porte sur la modélisation du champ de température des tissus biologiques lors d'un traitement par hyperthermie et les effets des nanoparticules magnétiques couplées à un champ magnétique dans les applications médicales reliées à l'hyperthermie ainsi que les traitements des tumeurs cancéreuses par production de chaleur de ces dernières.

Le chapitre 1 commence par une brève introduction sur le cancer et les différentes techniques thérapeutiques. Le chapitre 2 donne un aperçu sur l'hyperthermie en médecine avec ses différentes techniques d'application.

Dans le chapitre 3, des investigations paramétriques des nanoparticules magnétiques ainsi que leurs propriétés physiques sont abordées. Nous avons examiné la puissance magnétique produite par différents types de nanoparticules magnétiques. En conséquence, la ferrite de barrium et la ferrite de cobalt sont incapables de produire une puissance suffisante pour générer une chaleur suffisante lors d'un traitement par hyperthermie, tandis que celui de fer-cobalt génère une vitesse de chauffage trop rapide pour être sûre. Parmi ceux-ci, le fer-platine, la magnétite et la maghémite sont des candidats MFH viables car elles peuvent générer un chauffage souhaitable au centre de la tumeur tout en maintenant le tissu sain environnant à une température relativement sûre.

Le chapitre 4 met en contraste plusieurs modèles de transfert de biochaleur, en soulignant la problématique de leur validation expérimentale, en l'absence de matériel de mesure capable d'évaluer de manière fiable les propriétés tissulaires et leurs variations à l'échelle spatiale des vaisseaux sanguins. Ainsi qu'un état de l'art sur les différentes études sur la résolution de l'équation de biochaleur

Dans le chapitre 5 nous examinons le chauffage produit par différents types de nanoparticules magnétiques utilisées pendant l'hyperthermie magnétique du fluide (MFH) sous la variation de plusieurs paramètres. L'étude est fondée sur un modèle mathématique basée sur l'équation de transfert de biochaleur de Pennes. Les solutions analytiques de cette équation ont été fournies avec des conditions aux limites appropriées. Cette étude est importante dans la planification du

traitement afin de maximiser la dose thermique dans la tumeur et de minimiser l'exposition à la température des tissus normaux.

Le chauffage des tumeurs chargées par des ferrofluides pour déterminer leurs effets sur le tissu tumoral. La simulation a montré que le fer-platine, la maghémite et la magnétite sont des candidats pour une MFH viables car elles peuvent générer un chauffage souhaitable au niveau du centre de la tumeur tout en maintenant le tissu sain environnant à une température relativement sûre. Les simulations ont montré que chaque paramètre a une grande influence sur le champ de température (champ magnétique, fraction volumique, ...).

MFH est un autre traitement contre le cancer qui peut élever sélectivement la température de la tumeur sans nuire de manière significative aux tissus sains environnants. Elle est particulièrement viable pour traiter les tumeurs, dont les localisations sont typiquement connues. Cependant, un défi majeur pour l'hyperthermie est de minimiser les dommages qui peuvent survenir aux tissus sains. Les tumeurs solides malignes sont susceptibles d'être plus sensibles à l'hyperthermie. Un autre défi de MFH est de pouvoir délivrer cliniquement des nanoparticules magnétiques aux cellules cancéreuses.

Par conséquent, des études *in vitro*, des modèles MFH et des simulations aident à guider et à suggérer des conditions de traitement optimales. Ainsi, la modélisation mathématique et la simulation menées dans le chapitre 5 devraient permettre d'améliorer la conception des traitements anticancéreux avant les essais de traitements cliniques.

La modélisation du transfert de chaleur dans les tissus vivants est un moyen utilisé à cette fin. En raison de la morphologie complexe des tissus vivants, une telle modélisation est une tâche difficile et certaines hypothèses simplificatrices sont nécessaires.

Plusieurs perspectives se présentent pour mieux comprendre la distribution du champ de température aux seins des tumeurs et étendre le champ d'application de cette technique thérapeutique afin de passer à l'étape expérimentale. Parmi ces perspectives la résolution de l'équation de la chaleur avec d'autres formes géométriques des tumeurs, ces dernières qui peuvent prendre une forme assez complexe.

Annexe

Annexe

La résolution analytique du modèle mathématique.

Pour calculer la solution analytique des équations, nous commençons par faire les changements des variables des équations (E_1) et (E_2):

$$\rho_1 c_1 \frac{\partial T_1}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_1}{r^2}\right) \partial / \partial r \left(\frac{r^2 \partial T_1}{\partial r}\right) + \rho_b c_b \omega_{b1} (T_b + T_1) + Q_{met} + P, \quad 0 \leq r \leq r_c, \quad (E_1)$$

$$\rho_2 c_2 \frac{\partial T_2}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_2}{r^2}\right) \partial / \partial r \left(\frac{r^2 \partial T_2}{\partial r}\right) + \rho_b c_b \omega_{b2} (T_b + T_2) + Q_{met}, \quad r_c \leq r \leq R. \quad (E_2)$$

$$a_1 \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + b_1 - c_1 T \quad (6.1)$$

$$a_2 \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + b_2 - c_2 T \quad (6.2)$$

Avec $a_1 = \frac{\rho_1 c_1}{\lambda_1}$; $b_1 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b1} T_b + Q_{met} + P)}{\lambda_1}$; $c_1 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b1})}{\lambda_1}$; $a_2 = \frac{\rho_2 c_2}{\lambda_2}$; $b_2 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b2} T_b + Q_{met})}{\lambda_2}$;
 $c_2 = \frac{(\rho_b c_b \omega_{b2})}{\lambda_2}$.

- Conditions à l'intérieur de la tumeur (E_1)

$$T_1(0, r) = T_0 \quad (6.3)$$

$$\frac{\partial T_1}{\partial r}(t, 0) = 0 \quad (6.4)$$

$$T_1(t, r_c) = T_2(t, r_c) \text{ (condition de continuité)} \quad (6.5)$$

- Conditions à l'extérieur de la tumeur (E_2)

$$T_2(0, r) = T_0 \quad (6.6)$$

$$T_2(t, R) = T_0 \quad (6.7)$$

$$\frac{\partial T_2}{\partial r}(t, r_c) = \mu(t) \quad (6.8)$$

On applique les transformées de Laplace sur t ($U(s, r) = L(T(t, r))(s)$) les équations (Eq(6.1)) et (Eq(6.2)) avec leurs conditions on obtient :

$$\mathcal{L}(E_1): \begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial r^2}(rU_1) - (c_1 + a_1s)(rU_1) = -\left(\frac{b_1}{s} + a_1T_0\right)r \\ U_1(s, r_c) = U_2(s, r_c), \\ \frac{\partial U_1}{\partial r}(s, 0) = 0, \end{cases} \quad (6.9)$$

$$\mathcal{L}(E_2): \begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial r^2}(rU_2) - (c_2 + a_2s)(rU_2) = -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right)r \\ U_2(s, R) = \frac{T_0}{s}, \quad \frac{\partial U_2}{\partial r}(s, r_c) = \frac{\mu}{s}. \end{cases} \quad (6.10)$$

- **La solution de générale de l'équation E_2 :**

On commence par la résolution de l'équation E_2 ou l'équation caractéristique est de type :

$$\alpha^2 - (c_2 + a_2s) = 0 \Rightarrow \alpha = \pm \sqrt{(c_2 + a_2s)}. \quad (6.11)$$

La solution générale de l'équation sans seconds membres de l'équation E_2 est de la forme :

$$rU_2(s, r) = A_2 e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} + B_2 e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} + \frac{1}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) r. \quad (6.12)$$

$$\text{Solution particulière : } \begin{cases} A'_2 e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} + B'_2 e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} = 0 \\ A'_2 e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} - B'_2 e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} = -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) \frac{r}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \end{cases} \quad (6.13)$$

$$A'_2 = \frac{\begin{vmatrix} 0 & e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \\ -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) \frac{r}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & -e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \\ e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & -e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \end{vmatrix}} = -\frac{1}{2} \left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) \frac{r}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \quad (6.14)$$

$$B'_2 = \frac{\begin{vmatrix} e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & 0 \\ e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) \frac{r}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \\ e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} & -e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \end{vmatrix}} = \frac{1}{2} \left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) \frac{r}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} e^{r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \quad (6.15)$$

Ainsi

$$A_2 = -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right) \frac{1}{2\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \left[\frac{1}{\sqrt{(c_2 + a_2s)}} + r \right] e^{-r\sqrt{(c_2 + a_2s)}} \quad (6.16)$$

et

$$B_2 = -\left(\frac{b_2}{s} + a_2 T_0\right) \frac{1}{2\sqrt{(c_2+a_2s)}} \left[\frac{1}{\sqrt{(c_2+a_2s)}} - r \right] e^{r\sqrt{(c_2+a_2s)}}. \quad (6.17)$$

Avec l'application des conditions initiales et aux limites imposées à l'équation E_2 :

➤ Avec la condition $T_2(t, R) = T_0$ avec R très large on aura $A_2 = 0$. Ainsi la solution générale de l'équation s'écrit :

$$U_2(s, r) = B_2(s) \frac{e^{-r\sqrt{(c_2+a_2s)}}}{r} + \frac{1}{\sqrt{(c_2+a_2s)}} \left(\frac{b_2}{s} + a_2 T_0\right). \quad (6.18)$$

Ceci nous ramène à prendre $T_0 = b_2/c_2$ car $\frac{Q_{met}}{(\rho_b c_b \omega b_2)} \approx 0$.

$$U_2(s, r) = B_2(s) \frac{e^{-r\sqrt{(c_2+a_2s)}}}{r} + \frac{T_0}{s} \quad (6.19)$$

➤ Avec la condition $\frac{\partial U_2}{\partial r}(s, r_c) = \frac{\mu}{s}$.

$$\frac{\partial U_2}{\partial r}(s, r_c) = B_2(s) \frac{-r_c \sqrt{(c_2+a_2s)} e^{-r_c \sqrt{(c_2+a_2s)}} - e^{-r_c \sqrt{(c_2+a_2s)}}}{r_c^2} = \frac{\mu}{s} \quad (6.20)$$

$$B_2(s) = -\frac{\mu}{s} \left(\frac{r_c^2}{1+r_c \sqrt{(c_2+a_2s)}} \right) e^{r_c \sqrt{(c_2+a_2s)}} \quad (6.21)$$

La solution finale de (E_2) après l'utilisation de toutes les conditions s'écrit :

$$U_2(s, r) = \frac{T_0}{s} - \frac{\mu}{r s} \left(\frac{r_c^2}{1+r_c \sqrt{(c_2+a_2s)}} \right) e^{(r_c-r)\sqrt{(c_2+a_2s)}} \quad (6.22)$$

- La solution de générale de l'équation E_1 :

La solution générale de l'équation sans seconds membres de l'équation E_1 est de la forme :

$$U_1(s, r) = A_1(s) \frac{\sinh(r\sqrt{(c_1+a_1s)})}{r} + \frac{b_1}{s} + \frac{T_0 - \frac{b_1}{c_1}}{s + \frac{c_1}{a_1}} \quad (6.23)$$

Avec l'application des conditions initiales et aux limites imposées à l'équation E_1 :

➤ Avec la condition de continuité $U_1(s, r_c) = U_2(s, r_c)$:

$$U_1(s, r_c) = A_1(s) \frac{\sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1 s})}{r_c} + \frac{b_1}{s} + \frac{c_1 T_0 - b_1}{a_1 s + c_1} \quad (6.24)$$

$$U_2(s, r) = \frac{T_0}{s} - \frac{\mu}{r_c s} \left(\frac{r_c^2}{1 + r_c \sqrt{c_1 + a_1 s}} \right) \quad (6.25)$$

Cette condition implique :

$$A_1(s) = \frac{r_c}{\sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1 s})} \left[\frac{c_1 T_0 - b_1}{s(c_1 + a_1 s)} - \frac{\mu r_c}{s(1 + r_c \sqrt{c_1 + a_1 s})} \right] \quad (6.26)$$

La solution finale de (E_2) après l'utilisation de toutes les conditions s'écrit :

$$U_1(s, r) = \frac{r_c \sinh(r \sqrt{c_1 + a_1 s})}{r \sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1 s})} \left[\frac{c_1 T_0 - b_1}{s(c_1 + a_1 s)} - \frac{\mu r_c}{s(1 + r_c \sqrt{c_2 + a_2 s})} \right] + \frac{b_1}{c_1 s} + \frac{c_1 T_0 - b_1}{c_1 + a_1 s} \quad (6.27)$$

Ainsi, en prenant les transformées inverses de Laplace (voir [125], page 1026, formule (29.3.81 et 29.3.83)).

$$\frac{r_c \sinh(r \sqrt{c_1 + a_1 s})}{r \sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1 s})} = \sum_{n \geq 0} e^{(r - (2n+1)r_c) \sqrt{c_1 + a_1 s}} - \sum_{n \geq 0} e^{-(r + (2n+1)r_c) \sqrt{c_1 + a_1 s}} \quad (6.28)$$

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{\sinh(r \sqrt{c_1 + a_1 s})}{\sinh(r_c \sqrt{c_1 + a_1 s})} \times \frac{1}{c_1 + a_1 s} \right] = \frac{1}{a_1} e^{-c_1 \frac{t}{a_1}} \times \sum_{n \geq 0} \left[\operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{a_1}}{2\sqrt{t}} ((2n+1)r_c - r) \right) - \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{a_1}}{2\sqrt{t}} ((2n+1)r_c + r) \right) \right] \quad (6.29)$$

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{e^{-(r+r_c) \sqrt{c_2 + a_2 s}}}{\frac{1}{r_c} + \sqrt{c_2 + a_2 s}} \right] = \frac{1}{\sqrt{\pi a_2 t}} e^{-\frac{c_2 t}{a_2} - \frac{a_2}{4t} (r-r_c)^2} - \frac{1}{(a_2 r_c)} e^{-t \left(\frac{c_2}{a_2} - \frac{1}{a_2 r_c} \right)} e^{\left(\frac{r}{r_c} - 1 \right)} \operatorname{erfc} \left[\frac{\sqrt{t}}{r_c \sqrt{a_2}} + \frac{(r-r_c) \sqrt{a_2}}{2\sqrt{t}} \right] \quad (6.30)$$

où erfc représente la fonction erreur complémentaire $\operatorname{erfc} = \left(2/\sqrt{\pi} \right) \int_{\pi}^{\infty} e^{-t^2} dt$.

Ainsi les solutions finales s'écrivent comme suit:

- **Pour (E_1)**

$$\begin{aligned}
 T_1(t, r) = & \frac{b_1}{c_1} + \left(T_0 - \frac{b_1}{c_1}\right) e^{-\frac{c_1 t}{a_1}} + (c_1 T_0 - b_1) \frac{r_c}{a_1 r} \sum_{n \geq 0} \int_0^t \frac{e^{-\frac{c_1}{a_1} \sigma}}{a_1} \left[\operatorname{erfc} \left(\frac{j \sqrt{a_1}}{2 \sqrt{\sigma}} \right) - \right. \\
 & \left. \operatorname{erfc} \left(\frac{j' \sqrt{a_1}}{2 \sqrt{\sigma}} \right) \right] d\sigma - \\
 & \mu \frac{r_c}{a_1 r} \sum_{n \geq 0} \int_0^t e^{-\frac{c_1}{a_1} \sigma} \left[\frac{\sqrt{a_1}}{\sqrt{\pi} \sigma} \left(e^{-\frac{j^2 a_1}{4 \sigma}} - e^{-\frac{j'^2 a_1}{4 \sigma}} \right) - \frac{e^{-\frac{\sigma}{a_1 r_c^2}}}{r_c} \left(e^{\left((2n+1) + \frac{r}{r_c} \right)} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_1}} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \frac{j' \sqrt{a_1}}{2 \sqrt{\sigma}} \right) - e^{\left((2n+1) - \frac{r}{r_c} \right)} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_1}} + \frac{j \sqrt{a_1}}{2 \sqrt{\sigma}} \right) \right) \right] d\sigma \quad (6.30)
 \end{aligned}$$

- **Pour (E_2):**

$$\begin{aligned}
 T_2(t, r) = & T_0 - \mu \frac{r_c}{r} \int_0^t e^{-\frac{c_2}{a_2} \sigma} \left[\frac{1}{\sqrt{\pi a_2 \sigma}} e^{-\frac{a_2}{4 \sigma} (r-r_c)^2} - \frac{1}{(a_2 r_c)} e^{-\left(\frac{\sigma}{a_2 r_c}\right)} e^{\left(\frac{r}{r_c}-1\right)} \operatorname{erfc} \left[\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_2}} + \right. \right. \\
 & \left. \left. \frac{(r-r_c) \sqrt{a_2}}{2 \sqrt{\sigma}} \right] \right] d\sigma, \quad (6.31)
 \end{aligned}$$

où $j = (2n + 1)r_c - r$ et $j' = (2n + 1)r_c + r$.

Références

- [1] Cancer. *World Health Organization*, <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed 13 August 2018).
- [2] Dernières statistiques mondiales sur le cancer. http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf. 2012; 3.
- [3] Bouzerar K, Namaoui M, Rezzik L, et al. LES CANCERS DANS LA WILAYA D'ALGER. http://insp.dz/images/PDF/Les%20registres/Tumeurs/registre_tumeurs_alger2007.pdf
- [4] Registre des cancers de Tlemcen. https://cancerlab.univ-tlemcen.dz/assets/uploads/EN_Rapport_2006_2010.pdf.
- [5] Hill AV, Whitehouse DB, Bowden DK, et al. Ahaptoglobinaemia in Melanesia: DNA and malarial antibody studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 573–577.
- [6] min L laryngectomie totale-C du larynx V 83 7 mai 2017 at 23 h 42. 1873: la 1ère laryngectomie totale chez l'homme par Theodor BILLROTH. *Cancer du larynx Var 83*, <http://www.vocal83.fr/1873-1ere-laryngectomie-totale-chez-lhomme-billroth/> (2017, accessed 25 August 2018).
- [7] Chabner BA, Roberts TG. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 65–72.
- [8] Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 1995; 60: 55–58.
- [9] Li L, Wartchow CA, Danthi SN, et al. A novel antiangiogenesis therapy using an integrin antagonist or anti-Flk-1 antibody coated 90Y-labeled nanoparticles. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 2004; 58: 1215–1227.
- [10] Elichabe B. Philosophie et cellules souches. 474.
- [11] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 487–497.
- [12] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. *The cellular and molecular basis of hyperthermia*. 2002. Epub ahead of print 1 August 2002. DOI: 10.1016/S1040-8428(01)00179-2.
- [13] van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13: 1173–1184.
- [14] Akimov MA, Gel'fond ML, Gershanovich ML, et al. [Chemotherapy in combination with laser coagulation or interstitial hyperthermia--effective combined therapy for disseminated skin melanoma]. *Vopr Onkol* 2003; 49: 312–315.
- [15] Coffey DS, Getzenberg RH, DeWeese TL. Hyperthermic Biology and Cancer Therapies: A Hypothesis for the "Lance Armstrong Effect". *JAMA* 2006; 296: 445–448.
- [16] Zhang H-G, Mehta K, Cohen P, et al. Hyperthermia on immune regulation: a temperature's story. *Cancer Lett* 2008; 271: 191–204.
- [17] Fisher JWH. *Effective Cancer Therapy Design Through the Integration of Nanotechnology*. Thesis, Virginia Tech, <https://vtechworks.lib.vt.edu/handle/10919/34386> (2008, accessed 13 August 2018).

- [18] Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol* 1984; 10: 787–800.
- [19] Hofer KG. HYPERTHERMIA AND CANCER. 3.
- [20] Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). *Proc R Soc Med* 1910; 3: 1–48.
- [21] Field SB, Bleehen NM. Hyperthermia in the treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 63–94.
- [22] Nielsen OS, Horsman M, Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment? *Eur J Cancer* 2001; 37: 1587–1589.
- [23] Habeck M. Cancer drug delivery is hot stuff. *Drug Discov Today* 2001; 6: 754–756.
- [24] Senior K. Hyperthermia and hypoxia for cancer-cell destruction. *Lancet Oncol* 2001; 2: 524.
- [25] Clegg ST, Roemer RB. Reconstruction of Experimental Hyperthermia Temperature Distributions: Application of State and Parameter Estimation. *J Biomech Eng* 1993; 115: 380–388.
- [26] Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 4560–4567.
- [27] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 2001; 17: 1–18.
- [28] Puccini S, Bär N-K, Bublat M, et al. Simulations of thermal tissue coagulation and their value for the planning and monitoring of laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *Magn Reson Med* 2003; 49: 351–362.
- [29] Magin RL, Peterson AF. Invited review: Noninvasive microwave phased arrays for local hyperthermia: A review. *Int J Hyperthermia* 1989; 5: 429–450.
- [30] Kaatee RSJP, Crezee H, Kanis BP, et al. Spatial temperature control with a 27 MHz current source interstitial hyperthermia system. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 1997; 37: 189–197.
- [31] Martin GT, Haddad MG, Cravalho EG, et al. Thermal model for the local microwave hyperthermia treatment of benign prostatic hyperplasia. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39: 836–844.
- [32] Issels RD. Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 438–443.
- [33] Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM, et al. Clinical effects of whole-body hyperthermia in advanced malignancy. *Br Med J* 1974; 4: 679–682.
- [34] Brunetaud JM, Mordon S, Desmettre T, Beacco C. In : Fabre C, Pocholle JP, eds. Les lasers et leurs applications scientifiques et médicales. Les Ulis : EDP Sciences, 1996–2002.
- [35] D. Haure. *L'hyperthermie locale modérée provoquée : bases biologiques, technologiques et procédurales pour une application pratique rationnelle en thérapeutique anticancéreuse. Th. D : Toulouse, TOU 3-4112, 461, (1998).*
- [36] Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, et al. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *J Magn Magn Mater* 2001; 225: 118–126.

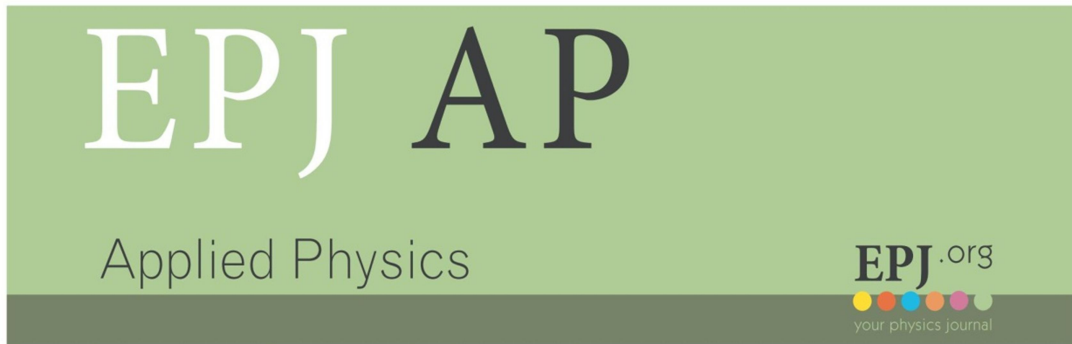
- [37] Hilger I, Andrä W, Bähring R, et al. Evaluation of temperature increase with different amounts of magnetite in liver tissue samples. *Invest Radiol* 1997; 32: 705–712.
- [38] Streffer C. Molecular and Cellular Mechanisms of Hyperthermia. 1995, pp. 47–74.
- [39] Akagi M, Tsuboyama T, Ikenaga M, et al. Anti-tumour effects of localized hyperthermia on an experimental bone tumour using an intramedullary nail. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 1997; 13: 387–400.
- [40] Hilger I, Kaiser WA. Parameters Influencing the Efficacy of Magnetic Heating of Small Breast Tumors. *Nanomedicine - Basic Clin Appl Diagn Ther* 2011; 2: 164–176.
- [41] Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, et al. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. *Ann Surg* 1957; 146: 596–606.
- [42] Pitsillides CM, Joe EK, Wei X, et al. Selective Cell Targeting with Light-Absorbing Microparticles and Nanoparticles. *Biophys J* 2003; 84: 4023–4032.
- [43] Koblinski P, Cahill DG, Bodapati A, et al. Limits of localized heating by electromagnetically excited nanoparticles. *J Appl Phys* 2006; 100: 054305.
- [44] Shenogin S, Xue L, Ozisik R, et al. Role of thermal boundary resistance on the heat flow in carbon-nanotube composites. *J Appl Phys* 2004; 95: 8136–8144.
- [45] Fasla B, Senoudi AR, Boussaid A, et al. Heating of Biological Tissues by Gold Nano Particles: Effects of Particle Size and Distribution. *J Biomater Nanobiotechnology* 2011; 02: 49.
- [46] Link S, El-Sayed MA. Size and Temperature Dependence of the Plasmon Absorption of Colloidal Gold Nanoparticles. *J Phys Chem B* 1999; 103: 4212–4217.
- [47] Cherukuri P, Curley SA. Use of nanoparticles for targeted, noninvasive thermal destruction of malignant cells. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2010; 624: 359–373.
- [48] Lal S, Clare SE, Halas NJ. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Acc Chem Res* 2008; 41: 1842–1851.
- [49] Habib AH, Ondeck CL, Chaudhary P, et al. Evaluation of iron-cobalt/ferrite core-shell nanoparticles for cancer thermotherapy. *J Appl Phys* 2008; 103: 07A307.
- [50] Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J Phys Appl Phys* 2003; 36: R167.
- [51] Rabin Y. Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense? *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 2002; 18: 194–202.
- [52] Kim KH, Kim M, Choa Y, et al. Synthesis and Magnetic Properties of Surface Coated Magnetite Superparamagnetic Nanoparticles. *IEEE Trans Magn* 2008; 44: 2940–2943.
- [53] Rosensweig RE. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *J Magn Magn Mater* 2002; 252: 370–374.
- [54] Moroz P, Jones SK, Gray BN. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 2002; 18: 267–284.

-
- [55] Hergt R, Hiergeist R, Zeisberger M, et al. Magnetic properties of bacterial magnetosomes as potential diagnostic and therapeutic tools. *J Magn Magn Mater* 2005; 293: 80–86.
- [56] Mahjoob S, Vafai K. Analytical characterization of heat transport through biological media incorporating hyperthermia treatment. *Int J Heat Mass Transf* 2009; 52: 1608–1618.
- [57] Müller R, Steinmetz H, Hiergeist R, et al. Magnetic particles for medical applications by glass crystallisation. *J Magn Magn Mater* 2004; 272–276: 1539–1541.
- [58] Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B, et al. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *Eur Urol* 2007; 52: 1653–1661.
- [59] Mitsumori M, Hiraoka M, Shibata T, et al. Targeted hyperthermia using dextran magnetite complex: a new treatment modality for liver tumors. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1431–1437.
- [60] Brade AM, Szmitko P, Ngo D, et al. Heat-directed suicide gene therapy for breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2003; 10: 294–301.
- [61] Bellizzi G, Bucci OM. On the optimal choice of the exposure conditions and the nanoparticle features in magnetic nanoparticle hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 389–403.
- [62] Maenosono S, Saita S. Theoretical Assessment of FePt Nanoparticles as Heating Elements for Magnetic Hyperthermia. *Magn IEEE Trans On* 2006; 42: 1638–1642.
- [63] Candeo A, Dughiero F. Numerical FEM Models for the Planning of Magnetic Induction Hyperthermia Treatments With Nanoparticles. *IEEE Trans Magn* 2009; 45: 1658–1661.
- [64] Wallwiener D., Kurek R., Pollmann D., Kaufmann M., Schmid H., Bastert G., Frank F., Palliarive therapy of gynecological malignancies by Laser Induced Interstitial Thermotherapy, *Laser Medizin*, 10, 44-51, 1994.
- [65] Dobson PJ. Nanomedicine: Design and Applications of Magnetic Nanomaterials, Nanosensors and Nanosystems, by Vijay K. Varadan, Linfeng Chen and Jining Xie. *Contemp Phys* 2012; 53: 378–379.
- [66] Kim DK, Zhang Y, Voit W, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for bio-medical applications. *Scr Mater - Scr MATER* 2001; 44: 1713–1717.
- [67] Lee H, Shao H, Huang Y, et al. Synthesis of MRI contrast agent by coating superparamagnetic iron oxide with chitosan. *IEEE Trans Magn* 2005; 41: 4102–4104.
- [68] La saturation magnétique : définition. *Astuces Pratiques*, <https://www.astuces-pratiques.fr/electronique/la-saturation-magnetique-definition> (2010, accessed 15 August 2018).
- [69] Introduction to Magnetic Materials, 2nd Edition. *Wiley.com*, <https://www.wiley.com/en-us/Introduction+to+Magnetic+Materials%2C+2nd+Edition-p-9780471477419> (accessed 15 August 2018).
- [70] Huber DL. Synthesis, Properties, and Applications of Iron Nanoparticles. *Small* 2005; 1: 482–501.
- [71] L.-M. Lacroix. *Nanoparticules de fer de taille contrôlée pour l'hyperthermie4: Synthèse par voie organométallique, caractérisations magnétiques et mesures de puissance dissipée*. INSA Toulouse, LPCNO, 2008.

- [72] Les particules ferromagnétiques :: Onconano, <https://onconano2.webnode.fr/traitement-du-cancer/therapie-par-hyperthermie/les-particules-ferromagnetiques/> (accessed 15 August 2018).
- [73] Kittel C. Physical Theory of Ferromagnetic Domains. *Rev Mod Phys* 1949; 21: 541–583.
- [74] Néel L. Propriétés Magnétiques Des Ferrites: Ferrimagnétisme et Antiferromagnétisme. *Anneles Phys* 1948; 3: 137.
- [75] Kodama RH. Magnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater* 1999; 200: 359–372.
- [76] Coey JMD. *Magnetism and Magnetic Materials*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
- [77] Brusentsova TN, Brusentsov NA, Kuznetsov VD, et al. Synthesis and investigation of magnetic properties of Gd-substituted Mn–Zn ferrite nanoparticles as a potential low-TC agent for magnetic fluid hyperthermia. *J Magn Magn Mater* 2005; 293: 298–302.
- [78] Józefczak A, Skumiel A. Study of heating effect and acoustic properties of dextran stabilized magnetic fluid. *J Magn Magn Mater* 2007; 311: 193–196.
- [79] Atkinson WJ, Brezovich IA, Chakraborty DP. Usable Frequencies in Hyperthermia with Thermal Seeds. *IEEE Trans Biomed Eng* 1984; BME-31: 70–75.
- [80] Lahonian M. Diffusion of Magnetic Nanoparticles Within a Biological Tissue During Magnetic Fluid Hyperthermia. In: Huilgol N (ed) *Hyperthermia*. InTech. Epub ahead of print 15 May 2013. DOI: 10.5772/52305.
- [81] Nedelcu G. Magnetic nanoparticles impact on tumoral cells in the treatment by magnetic fluid hyperthermia. *Dig J Nanomater Biostructures* 2008; 3: 103–107.
- [82] Hiergeist R, Andrä W, Buske N, et al. Application of magnetite ferrofluids for hyperthermia. *J Magn Magn Mater* 1999; 201: 420–422.
- [83] Lahonian M, Golneshan AA. Numerical study of temperature distribution in a spherical tissue in magnetic fluid hyperthermia using lattice Boltzmann method. *IEEE Trans Nanobioscience* 2011; 10: 262–268.
- [84] P. O. Fanger. *Thermal Comfort Analysis and Application in Environmental Engineering*. 1970.
- [85] Henriques FC, Moritz AR. Studies of Thermal Injury: I. The Conduction of Heat to and through Skin and the Temperatures Attained Therein. A Theoretical and an Experimental Investigation. *Am J Pathol* 1947; 23: 530–549.
- [86] Diller KR, Hayes LJ. A Finite Element Model of Burn Injury in Blood-Perfused Skin. *J Biomech Eng* 1983; 105: 300–307.
- [87] Budman H, Shitzer A, Del Giudice S. Investigation of Temperature Fields Around Embedded Cryoprobes. *J Biomech Eng* 1986; 108: 42–48.
- [88] Olsen RW, Hayes LJ, Wissler EH, et al. Influence of hypothermia and circulatory arrest on cerebral temperature distributions. *J Biomech Eng* 1985; 107: 354–360.
- [89] Eberhart RC, Shitzer A, Hernandez EJ. THERMAL DILUTION METHODS: ESTIMATION OF TISSUE BLOOD FLOW AND METABOLISM*. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 335: 107–132.
- [90] Thermal characteristics of tumors: applications in detection and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 335: 1–523.

- [91] Stehlin JS. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129: 305–308.
- [92] Hunt JW. Applications of microwave, ultrasound, and radiofrequency heating. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 447–456.
- [93] Jain RK. Temperature Distributions in Normal and Neoplastic Tissues During Normothermia and Hyperthermia*. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 335: 48–66.
- [94] Charny CK, Levin RL. Simulations of MAPA and APA heating using a whole body thermal model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988; 35: 362–371.
- [95] Chan AK, Sigelmann RA, Guy AW. Calculations of therapeutic heat generated by ultrasound in fat-muscle-bone layers. *IEEE Trans Biomed Eng* 1974; 21: 280–284.
- [96] Strohbein JW, Trembly BS, Douple EB. Blood Flow Effects on the Temperature Distributions from an Invasive Microwave Antenna Array Used in Cancer Therapy. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; BME-29: 649–661.
- [97] Yang W-J, Wang JH. Shortwave and microwave diathermy for deep-tissue heating. *Med Biol Eng Comput* 1979; 17: 518–524.
- [98] Kritikos HN, Schwan HP. Potential Temperature Rise Induced by Electromagnetic Field in Brain Tissues. *IEEE Trans Biomed Eng* 1979; BME-26: 29–34.
- [99] Holmes PKR. THERMAL CONDUCTIVITY DATA FOR SPECIFIC TISSUES AND ORGANS FOR HUMANS AND OTHER MAMMALIAN SPECIES. 14.
- [100] Jain RK. Transient Temperature Distributions in an Infinite, Perfused Medium due to a Time-Dependent, Spherical Heat Source. *J Biomech Eng* 1979; 101: 82–86.
- [101] Mäntylä MJ, Toivanen JT, Pitkänen MA, et al. Radiation-induced changes in regional blood flow in human tumors. *Int J Radiat Oncol* 1982; 8: 1711–1717.
- [102] Gullino PM, Jain RK, Grantham FH. Temperature gradients and local perfusion in a mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 519–533.
- [103] Gautherie M. Thermopathology of breast cancer: measurement and analysis of in vivo temperature and blood flow. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 335: 383–415.
- [104] Arkin H, Chen MM, Holmes KR. Adaptive Thermal Modeling: A Concept for Measurement of Local Blood Perfusion in Heated Tissues. *J Biomech Eng* 1986; 108: 306–311.
- [105] Fasla B, Benmouna R, Benmouna M. On the Hyper Thermal Therapy of Tumor Tissues by Direct Laser Heating and Gold Nano Particles. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2014, pp. 44–51.
- [106] Pennes HH. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. *J Appl Physiol* 1948; 1: 93–122.
- [107] Wissler EH. Pennes' 1948 paper revisited. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1998; 85: 35–41.
- [108] Chen MM, Holmes KR. Microvascular contributions in tissue heat transfer. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 335: 137–150.

- [109] Jiji LM. Heat Transfer in Living Tissue. In: *Heat Conduction*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 302–346.
- [110] Weinbaum S, Jiji LM, Lemons DE. Theory and Experiment for the Effect of Vascular Microstructure on Surface Tissue Heat Transfer—Part I: Anatomical Foundation and Model Conceptualization. *J Biomech Eng* 1984; 106: 321–330.
- [111] Oleson JR, Sim DA, Manning MR. Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment of 161 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 2231–2239.
- [112] Karaa S, Zhang J, Yang F. A numerical study of a 3D bioheat transfer problem with different spatial heating. *Math Comput Simul* 2005; 68: 375–388.
- [113] Ng EYK, Chua LT. Comparison of one- and two-dimensional programmes for predicting the state of skin burns. *Burns J Int Soc Burn Inj* 2002; 28: 27–34.
- [114] Liu EH, Saidel GM, Harasaki H. Model analysis of tissue responses to transient and chronic heating. *Ann Biomed Eng* 2003; 31: 1007–1014.
- [115] Deng Z-S, Liu J. Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics. *Comput Biol Med* 2004; 34: 495–521.
- [116] Jr JWD, Antich PP, Lee CE. Exact solutions to the multiregion time-dependent bioheat equation. I: Solution development. *Phys Med Biol* 1990; 35: 847.
- [117] Bagaria HG, Johnson DT. Transient solution to the bioheat equation and optimization for magnetic fluid hyperthermia treatment. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 57–75.
- [118] Andrä W, d'Ambly CG, Hergt R, et al. Temperature distribution as function of time around a small spherical heat source of local magnetic hyperthermia. *J Magn Magn Mater* 1999; 194: 197–203.
- [119] Gao B, Langer S, Corry PM. Application of the time-dependent Green's function and Fourier transforms to the solution of the bioheat equation. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 267–285.
- [120] Vyas R, Rustgi ML. Green's function solution to the tissue bioheat equation. *Med Phys* 1992; 19: 1319–1324.
- [121] Ocheltree KB, Frizzell LA. Determination of power deposition patterns for localized hyperthermia: a steady-state analysis. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 1987; 3: 269–279.
- [122] Ocheltree KB, Frizzell LA. Determination of power deposition patterns for localized hyperthermia: a transient analysis. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 1988; 4: 281–296.
- [123] Lin C-T, Liu K-C. Estimation for the heating effect of magnetic nanoparticles in perfused tissues. *Int Commun Heat Mass Transf* 2009; 36: 241–244.
- [124] Kappiyoor R, Liangruksa M, Ganguly R, et al. The effects of magnetic nanoparticle properties on magnetic fluid hyperthermia. *J Appl Phys* 2010; 108: 094702.
- [125] Abramowitz M, Stegun IA. *Handbook of mathematical functions with Formulas, Graphs, and mathematical Tables*. Dover Books on Mathematics. 1970.



Eur. Phys. J. Appl. Phys. **81**, 30901 (2018)

DOI: [10.1051/epjap/2018170423](https://doi.org/10.1051/epjap/2018170423)

Analytical modeling of hyperthermia using magnetic nanoparticles

Mohamed Nassim Bensenane, Assia Rachida Senoudi, Reda Benmouna, and Fouzia Ould-Kaddour



The title "The European Physical Journal" is a joint property of EDP Sciences, Società Italiana di Fisica (SIF) and Springer

Analytical modeling of hyperthermia using magnetic nanoparticles

Mohamed Nassim Bensenane*, Assia Rachida Senoudi, Reda Benmouna, and Fouzia Ould-Kaddour

Département de physique faculté de sciences université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, Algeria

Received: 19 December 2017 / Received in final form: 7 March 2018 / Accepted: 4 April 2018

Abstract. Hyperthermia using magnetic nanoparticles (MNPs) is one of many techniques to treat cancer causing minimal damage to healthy tissues. In the present work we give an analytical resolution of the bio-heat equation (based on Pennes model) providing the temperature rise as a function of the characteristics of the magnetic nanoparticles, the applied magnetic field and the biological properties of the tissue. The temperature inside the tumor was found to be very sensitive to the frequency f of alternating magnetic field, magnetic field amplitude H_0 and volume fraction ϕ . This study optimizes the intensity of magnetic field to reach ideal hyperthermia conditions. When f varies between 50 and 150 KHz, temperature increases from 39 °C until 53 °C; when H_0 is ranged from 5 – 15 kA/m, it increases from 39.5 °C until 49 °C, and when volume fraction ϕ of MNPs is ranged from 2×10^{-4} to 3×10^{-4} it increases from 44 °C until 48 °C.

1 Introduction

A major challenge facing at present, not only doctors but also physicists, chemists and biologists, is to find an effective therapy to deal with cancer disease that causes millions of death worldwide used. Hyperthermia is a relatively recent technique based on physical methods used to heat tumor tissues by supplying an appropriate temperature during period of time. The method consists of administrating a ferrofluid that contains magnetic nanoparticles (MNPs) by intravenous path. These MNPs particles are usually coated with a biocompatible polymer in order to target the tumor, prevent aggregation, and ensure biodegradation after treatment [1,2]. When exposed to a magnetic field, the MNPs dissipate heat with a presented thermal dose according to the recommendation from the medical team. There are requirements set for the temperature (typically 43 °C and 60 min ride time), but changes in amplitude and exposure time are common throughout the sessions treatment and should be monitored with a high precision. The interest of the present study comes from the difficulties of measuring the temperatures which should be between (42–46 °C) [3,4] inside the target area during processing. This temperature rise generated by the MNPs in the tumor strongly depends on the properties of the MNPs, the frequency and strength of the applied magnetic field, its duration of application and the blood perfusion in the tissue [5,6].

Sun et al. [7] show that the iron-platinum nanoparticles (FePt) MNPs exhibit high saturation magnetization and high chemical stability because they have a high Curie temperature which makes them a good agent for hyperthermia treatment. For this reason Maenosono and Saita [8] investigated the theoretical assessment of

chemically disordered fcc-phase (face-centered cubic) iron-platinum nanoparticle (fccFePt) MNPs as heating elements for magnetic hyperthermia. Hergt [9,10] studied the process of specific power loss (SLP) for various magnetic nanoparticles for application in tumor hyperthermia. Rosenzweig [11] developed analytical relationships and computations of power dissipation in magnetic fluid (ferrofluid) subjected to alternating magnetic field. Kim et al. [12] show the effect of nanoparticles in heat generation. They made theoretical calculations of heat generation as a function of manganese iron-oxide (MnFe_2O_4) nanoparticle diameter and compared the specific absorption rate (SAR) values with experimental data. Apostolov et al. [13] have shown that spherical (MO , Fe_2O_3) nanoparticles with a size of $D = 24$ nm are appropriate for magnetic hyperthermia treatment (MHT) applications. Salloum et al. [14,15] performed an experimental study in a tissue-equivalent agarose gel and evaluated magnetic nanofluid transport and heat distribution in the gel. The SAR distribution showed that the nanoparticles distribution in the gel is not uniform so that the concentration of the nanoparticles close to the injection site is higher than others.

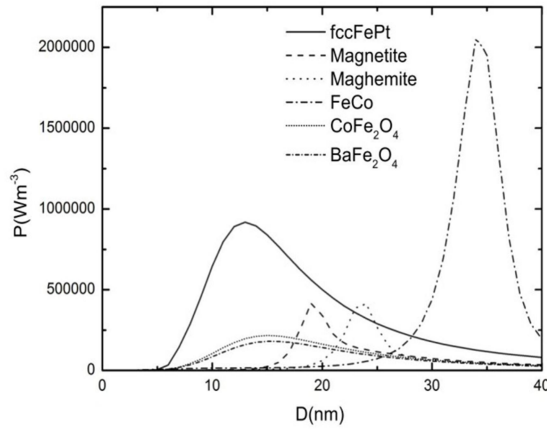
To find the temperature distribution during treatment, it is essential to develop a model with appropriate boundary conditions. Bagaria and Johnson [5] give a transient solution to the bio-heat equation considering a tissue model as two finite concentric spherical regions with the effect of blood perfusion. Lin and Liu [16] have developed an hybrid analytical-numerical scheme for solving the transient bio-heat equation in spherical coordinate. Whereas Kappiyoor et al. [17] reported a numerical simulation involving different MNPs focussing on the effect of their size.

In the present work we give a full analytical solution to the Pennes bio-heat equation [18] in a bi-layer spherical geometry considering the effects of several parameters such

* e-mail: nassim-83@hotmail.com

Table 1. Physical properties of various MNPs [8,11].

Magnetic solid	M_d (KA/m)	K (kJ/m ³)	C' (J/kg/K)	p' (kg/m ³)
fcc FePt	1140	206	327	15200
Magnetite	446	23	670	5180
Maghemite	414	4.7	746	4600
FeCo	1790	1.5	172	8140
CoFe ₂ O ₄	425	180	700	4907
BaFe ₂ O ₄	380	300	650	5280

**Fig. 2.** Power dissipations as a function of particle diameter for different MNPs.

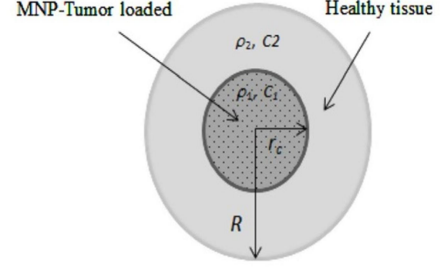
MNPs per gram of tumor as reported in clinical studies [1], [22–24]. For this reason, the simulated field strengths are specified to be $H_0 = 10$ kA/m, $f = 300$ kHz and assuming $\phi = 2 \times 10^{-4}$. The ferrofluid has a viscosity $\eta = 6.53 \times 10^{-4}$ Pa·s at 39°C and the surface ligand layer thickness is assumed to be $\delta = 10^{-9}$ m.

Figure 2 shows comparative power dissipation for aqueous mono-dispersions of the various MNPs listed in Table 1. fccFePt and FeCo MNPs yield the largest power dissipation. Most operative sizes of each MNPs, D_{max} , which give a maximum heating rate, are 12.8 nm and 34 nm for fccFePt and FeCo, 19 nm for magnetite, 23 nm for maghemite, 15 nm for CoFe₂O₄ and 15.2 nm for BaFe₂O₄. The maghemite MNPs also have large power dissipation as well as magnetite MNPs. The typical size ranges of standard magnetic nanofluid are $D = 8$ nm and 10 nm, and generally the stability of magnetic colloid becomes impaired when $D > 20$ nm due to the spontaneous magnetization. The iron-platinum MNPs are the most biocompatible agents for treatment [8,11].

3 Kinetic equations and their resolution

3.1 The bio-heat kinetic equations

We have studied the heating of a tumor within a healthy tissue in a model of spherical geometry with ideal boundary

**Fig. 3.** Geometric representation and boundary conditions of the mathematical model.

conditions shown in Figure 3. The tumor is selectively loaded with MNPs while the healthy tissue surrounding it contains no nanoparticles. In order to study the temperature distribution of the biological tissue during application, we use a mathematical model based on the Pennes equation of the bio-heat transfer [8]:

$$\rho_1 C_1 \frac{\partial T_1}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_1}{r^2} \right) \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial T_1}{\partial r} \right) + \rho_b C_b \omega_{b1} (T_b - T_1) + Q + P, \text{ for } 0 \leq r \leq r_c, \quad (9)$$

$$\rho_2 C_2 \frac{\partial T_2}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_2}{r^2} \right) \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial T_2}{\partial r} \right) + \rho_b C_b \omega_{b2} (T_b - T_2) + Q, \text{ for } r_c \leq r \leq R, \quad (10)$$

where C is the heat capacity, p the mass density, ω_b the blood perfusion, λ the thermal conductivity, Q the metabolic heat generation, r denotes the radial distance, T the temperature, P the energy dissipation by MNPs and the index 1,2 and b stand for tumor tissue loaded with MNPs, healthy tissue, and blood, respectively. The density and effective specific heat for the tumor are given by [25]:

$$\rho_1 = (1 - \phi) \rho_T + \phi \rho' \quad C_1 = (1 - \phi) C_T + \phi C', \quad (11)$$

where p' and C' are the density and heat capacity of the nanoparticles and p_T and C_T are the density and heat capacity of the tumor without MNPs respectively.

3.2 The analytical solution

The Pennes bio-heat transfer (Eq. (9)) and (Eq. (10)) inside and outside the tumor are solved analytically by taking the Laplace transformation of T with respect to time t . Then, we solve the resulting equation completely in r by the classical method using the following initial and boundary conditions:

-For the interior (Eq. (9)):

$$T_1(0, r) = T_0, \quad (12)$$

$$\frac{\partial T_1}{\partial r}(t, 0) = 0, \quad (13)$$

$$T_1(t, r_c) = T_2(t, r_c) \text{ (continuity condition),} \quad (14)$$

which gives the continuity of the temperature for $t > 0$

-For the exterior (Eq. (10)):

$$T_2(0, r) = T_0, \quad (15)$$

$$T_2(t, R = \infty) = T_0, \quad (16)$$

$$\frac{\partial T_2}{\partial r}(t, r_c) = \mu(t), \quad (17)$$

where μ is the gradient of temperature on the surface of the tumor. We note that the boundary conditions are not all the same as those of Lin and Liu [16]. Our boundary condition given by (Eq. (16)) does not exist in Lin and Liu's work. We have taken the condition with R large which can be taken as infinity in the calculation so that the neglected terms are of order of $1/R^2$. This condition which approaches the reality simplifies drastically the final analytical solution. Lin and Liu have no analytical solution in the final form, but proceed by a numerical analysis at the end of their resolution, so as pointed in the introduction they developed an hybrid analytical-numerical solution.

We do the Laplace transform of the (Eq. (9)) and (Eq. (10)), we obtain:

$$L(E_1) : \begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial r^2}(rU_1) - (c_1 + a_1s)(rU_1) = -\left(\frac{b_1}{s} + a_1T_0\right)r \\ U_1(s, r_c) = U_2(s, r_c), \frac{\partial U_1}{\partial r}(s, 0) = 0 \\ \text{for } 0 \leq r \leq r_c, \end{cases} \quad (18)$$

$$L(E_2) : \begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial r^2}(rU_2) - (c_2 + a_2s)(rU_2) = -\left(\frac{b_2}{s} + a_2T_0\right)r \\ U_2(s, R = \infty) = \frac{T_0}{s}, \frac{\partial U_2}{\partial r}(s, r_c) = \frac{\mu}{s} \\ \text{for } r_c \leq r \leq R. \end{cases} \quad (19)$$

Here, we have used the following notations:

$$a_1 = (\rho_1 C_1) / \lambda_1; \quad b_1 = (\rho_b C_b \omega_{b1} T_b + Q + P) / \lambda_1; \quad c_1 = (\rho_b C_b \omega_{b1}) / \lambda_1; \quad a_2 = (\rho_2 C_2) / \lambda_2; \quad b_2 = (\rho_b C_b \omega_{b2} T_b + Q) / \lambda_2; \quad c_2 = (\rho_b C_b \omega_{b2}) / \lambda_2.$$

We record that $T_1(0, r_c) = T_2(t, R = \infty) = T_0$ and it is worthwhile to note that we solve (Eq. (10)) before (Eq. (9)).

The analytical solution in the Laplace form of (Eq. (9)) and (Eq. (10)) are the following:

$$U_1(s, r) = \frac{r_c \sinh(r\sqrt{c_1 + a_1s})}{r \sinh(r_c\sqrt{c_1 + a_1s})} \left[\frac{c_1 T_0 - b_1}{s(c_1 + a_1s)} - \frac{\mu r_c}{s(1 + r_c\sqrt{c_1 + a_1s})} \right] + \frac{b_1}{s c_1} + \frac{T_1 - \frac{b_1}{c_1}}{s + \frac{c_1}{a_1}} \text{ for } 0 < r \leq r_c, \quad (20)$$

$$U_2(s, r) = \frac{T_0}{s} - \frac{\mu}{rs} \left(\frac{r_c^2}{1 + r_c\sqrt{c_2 + a_2s}} \right) e^{(r_c - r)\sqrt{c_2 + a_2s}} \text{ for } r_c \leq r \leq R. \quad (21)$$

then, by taking the analytical inverse Laplace transform (see [26], page 1026, formula (29.3.81 and 29.3.83)),

$$L^{-1} \left[\frac{r_c \sinh(r\sqrt{c_1 + a_1s})}{r \sinh(r_c\sqrt{c_1 + a_1s})} \right] = \sum_{n \geq 0} e^{(r - (2n+1)r_c)\sqrt{c_1 + a_1s}} - \sum_{n \geq 0} e^{-(r + (2n+1)r_c)\sqrt{c_1 + a_1s}} \quad (22)$$

and

$$L^{-1} \left[\frac{e^{-(r+r_c)\sqrt{c_2 + a_2s}}}{\frac{1}{r_c} + \sqrt{c_2 + a_2s}} \right] = \frac{1}{\sqrt{\pi a_2 t}} e^{-\frac{c_2 t - a_2(r-r_c)^2}{4t}} - \frac{1}{(a_2 r_c)} e^{-t \left[\frac{c_2}{a_2} + \frac{1}{a_2 r_c} \right]} e^{\left(\frac{r}{r_c} - 1 \right) \operatorname{erfc} \left[\frac{\sqrt{t}}{r_c \sqrt{a_2}} + \frac{(r-r_c)\sqrt{a_2}}{2\sqrt{t}} \right]}, \quad (23)$$

where $\operatorname{erfc}(x) = (2/\sqrt{\pi}) \int_x^\infty e^{-t^2} dt$.

We get the final solutions:

$$T_1(t, r) = \frac{b_1}{c_1} + \left(T_0 - \frac{b_1}{c_1} \right) e^{-\frac{c_1 t}{a_1}} + (c_1 T_0 - b_1) \frac{r_c}{a_1 r} \sum_{n \geq 0} \int_0^t e^{-\frac{c_1}{a_1} \sigma} \left[\operatorname{erfc} \left(\frac{p\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) - \operatorname{erfc} \left(\frac{p'\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right] d\sigma - \mu \frac{r_c}{a_1 r} \sum_{n \geq 0} \int_0^t e^{-\frac{c_1}{a_1} \sigma} \left\{ \frac{\sqrt{a_1}}{\sqrt{\pi \sigma}} \left[e^{-\frac{a_1 p^2}{4\sigma}} - e^{-\frac{a_1 p'^2}{4\sigma}} \right] + \frac{e^{a_1 r_c^2}}{r_c} \left[e^{p'/r_c} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_1}} + \frac{p'\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) - e^{p/r_c} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_1}} + \frac{p\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right] \right\} d\sigma \text{ for } 0 < r \leq r_c, \quad (24)$$

$$T_2(t, r) = T_0 - \mu \frac{r_c}{r} \int_0^t e^{-\frac{c_2 \sigma}{a_2}} \left[\frac{1}{\sqrt{\pi a_2 \sigma}} e^{-\frac{a_2(r-r_c)^2}{4\sigma}} - \frac{1}{a_2 r_c} e^{\left(\frac{r}{r_c} - 1 \right) \frac{\sigma}{a_2 r_c^2}} \operatorname{erfc} \left(\frac{\sqrt{\sigma}}{r_c \sqrt{a_2}} + \frac{(r-r_c)\sqrt{a_2}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right] d\sigma \text{ for } r_c \leq r \leq R, \quad (25)$$

where $p = (2n+1)r_c - r$ and $p' = (2n+1)r_c + r$. We note that our final solutions present no singularities at $r = 0$. These solutions are smooth functions because using the series expansions of both $\left(\operatorname{erfc} \left(\frac{p\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right)$ and $\left(\operatorname{erfc} \left(\frac{p'\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right)$, the difference $\left(\operatorname{erfc} \left(\frac{p\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) - \operatorname{erfc} \left(\frac{p'\sqrt{a_1}}{2\sqrt{\sigma}} \right) \right)$ leaves a factor r which cancels out with the factor r in the denominator. The same treatment can be made for all terms in p and p' .

Table 2. Physical properties of soft tissue [8].

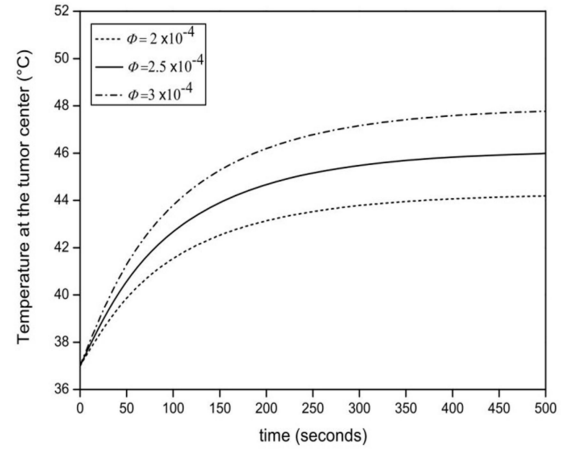
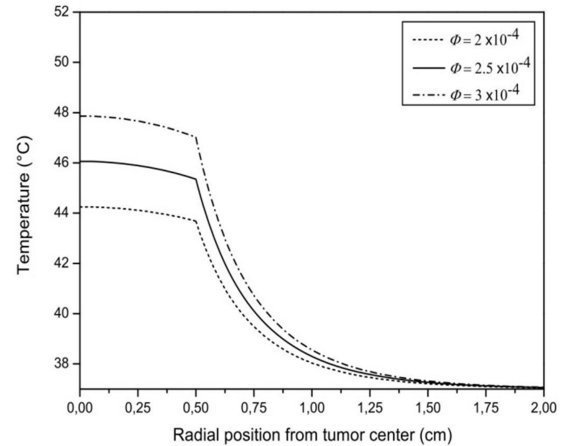
Tissue	ρ (kg/m ³)	λ (W/m/K)	C (J/kg/K)	ω (s ⁻¹)
Tumor/ healthy tissue	1060	0.502	3600	0.0064
Blood	1000	/	4180	0.0064

4 Results and discussion

For our geometrical model given in Figure 3, we have taken a radius of $r_c = 5$ mm for the tumor loaded by the MNPs and $R = 20$ mm for the healthy tissue beyond the tumor and their physical properties values are listed in Table 2. The initial temperature is the blood temperature, it is always 39°C, a reasonable assumption because it moves rapidly enough to be relatively unaffected by the heating [27]. The blood perfusion is considered homogeneous in healthy and affected tissue, because the distribution of blood vessels is homogeneous in the tissue [28]. The performed calculations in Section 2.2 show that the iron-platinum is the most interesting MNPs because it presents a high power heating for a small diameter size ($D = 12.8$ nm); for this reason we have based our calculation on this MNP. While computing (Eq. (24)) and (Eq. (25)) the condition (Eq. (14)) is imposed at every time step to compute μ .

4.1 Effect of the MNPs Volume fraction

The results shown in Figures 4 and 5 present the effect of the MNPs volume fraction on the temperature versus both time and position. The amount of MNPs volume fraction varies as $\phi = 2 \times 10^{-4}$, 2.5×10^{-4} and 3×10^{-4} . The value of amplitude of the applied field is $H_0 = 10$ kA/m at frequency $f = 100$ kHz. The evolution of the temperature at the center of the tumor versus time presented in Figure 4 shows a rapid initial increase which soon stabilizes to a nearly constant value. The maximum of the temperature for the various volume fractions varies between 44°C and 48°C for the largest fraction. The best volume fraction that allows us to reach the hyperthermia can be seen to be at $\phi = 2 \times 10^{-4}$ and 2.5×10^{-4} where the temperature achieved 44°C and 46°C. We report in Figure 5 the variation of the temperature upon the radial distance from the tumor center until $r = 2$ cm for $t = 600$ s and for different volume fractions. We observe that for $\phi = 2 \times 10^{-4}$ and 2.5×10^{-4} , the temperature at $r = 5$ mm (the tumor interface) reaches the values of 44°C and 46°C respectively. This implies that while almost all of the tumor tissue can be subjected to hyperthermia, after 3 mm of the interface of the tumor, the temperature knows a substantial drop, where the temperature achieved 40°C at $\phi = 2 \times 10^{-4}$ where the healthy tissue will be not damaged, since the temperatures lie below 41°C. The temperature inside the tumor stays homogeneous. In Figure 6 we plotted the evolution of maximum temperature at the tumor interface as function of volume fraction for two different frequencies; this shows a linear behaviour of temperature.

**Fig. 4.** Evolution of the temperature at the center of a 10 mm tumor diameter versus time for continuous hyperthermia for different volume fraction using $H_0 = 10$ kA/m and a frequency $f = 100$ kHz.**Fig. 5.** Radial distribution of the temperature for 5 mm radius tumor at $t = 600$ s with different volume fraction (the parameters are as in Fig. 4).

4.2 Effects of the frequency of applied magnetic field

According to the result presented in Figure 6 where the magnetic field has a significant effect on the temperature, the effect of the frequency of the magnetic field on the temperature field was probed in Figures 7 and 8. For $f = 50$, 100 and 150 KHz with $H_0 = 10$ kA/m and $\phi = 2 \times 10^{-4}$. Figure 7 shows a rapid increase in temperature for the different frequencies versus time at the tumor center, which will stabilize at $t = 600$ s. The maximum temperature reached with $f = 100$ and 150 KHz are $\approx 44^\circ\text{C}$ and 50°C respectively, this later is well the average temperature required for hyperthermia; however it is impossible to achieve hyperthermia for $f = 50$ kHz where the temperature

Table 2. Physical properties of soft tissue [8].

Tissue	ρ (kg/m ³)	λ (W/m/K)	C (J/kg/K)	ω (s ⁻¹)
Tumor/ healthy tissue	1060	0.502	3600	0.0064
Blood	1000	/	4180	0.0064

4 Results and discussion

For our geometrical model given in Figure 3, we have taken a radius of $r_c = 5$ mm for the tumor loaded by the MNPs and $R = 20$ mm for the healthy tissue beyond the tumor and their physical properties values are listed in Table 2. The initial temperature is the blood temperature, it is always 39°C, a reasonable assumption because it moves rapidly enough to be relatively unaffected by the heating [27]. The blood perfusion is considered homogeneous in healthy and affected tissue, because the distribution of blood vessels is homogeneous in the tissue [28]. The performed calculations in Section 2.2 show that the iron-platinum is the most interesting MNPs because it presents a high power heating for a small diameter size ($D = 12.8$ nm); for this reason we have based our calculation on this MNP. While computing (Eq. (24)) and (Eq. (25)) the condition (Eq. (14)) is imposed at every time step to compute μ .

4.1 Effect of the MNPs Volume fraction

The results shown in Figures 4 and 5 present the effect of the MNPs volume fraction on the temperature versus both time and position. The amount of MNPs volume fraction varies as $\phi = 2 \times 10^{-4}$, 2.5×10^{-4} and 3×10^{-4} . The value of amplitude of the applied field is $H_0 = 10$ kA/m at frequency $f = 100$ kHz. The evolution of the temperature at the center of the tumor versus time presented in Figure 4 shows a rapid initial increase which soon stabilizes to a nearly constant value. The maximum of the temperature for the various volume fractions varies between 44°C and 48°C for the largest fraction. The best volume fraction that allows us to reach the hyperthermia can be seen to be at $\phi = 2 \times 10^{-4}$ and 2.5×10^{-4} where the temperature achieved 44°C and 46°C. We report in Figure 5 the variation of the temperature upon the radial distance from the tumor center until $r = 2$ cm for $t = 600$ s and for different volume fractions. We observe that for $\phi = 2 \times 10^{-4}$ and 2.5×10^{-4} , the temperature at $r = 5$ mm (the tumor interface) reaches the values of 44°C and 46°C respectively. This implies that while almost all of the tumor tissue can be subjected to hyperthermia, after 3 mm of the interface of the tumor, the temperature knows a substantial drop, where the temperature achieved 40°C at $\phi = 2 \times 10^{-4}$ where the healthy tissue will be not damaged, since the temperatures lie below 41°C. The temperature inside the tumor stays homogeneous. In Figure 6 we plotted the evolution of maximum temperature at the tumor interface as function of volume fraction for two different frequencies; this shows a linear behaviour of temperature.

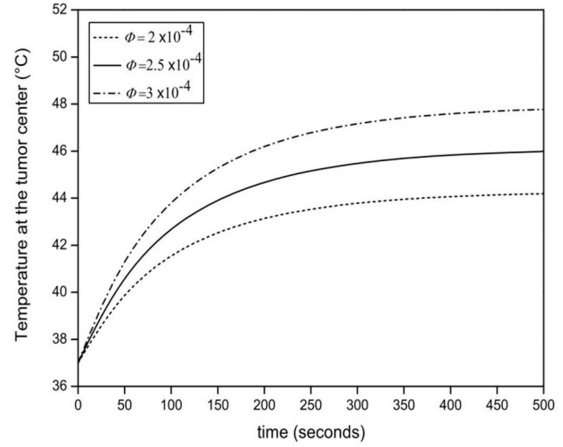


Fig. 4. Evolution of the temperature at the center of a 10 mm tumor diameter versus time for continuous hyperthermia for different volume fraction using $H_0 = 10$ kA/m and a frequency $f = 100$ kHz.

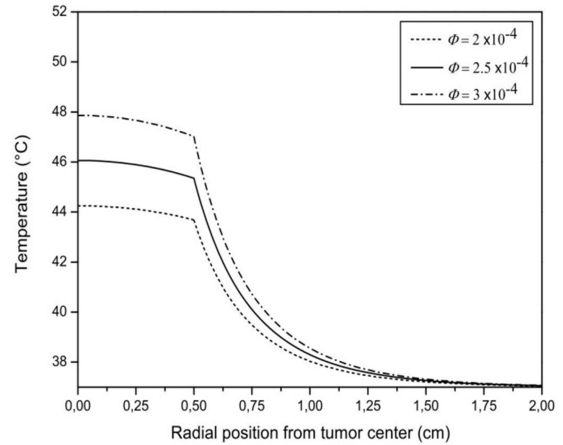


Fig. 5. Radial distribution of the temperature for 5 mm radius tumor at $t = 600$ s with different volume fraction (the parameters are as in (Fig. 4)).

4.2 Effects of the frequency of applied magnetic field

According to the result presented in Figure 6 where the magnetic field has a significant effect on the temperature, the effect of the frequency of the magnetic field on the temperature field was probed in Figures 7 and 8. For $f = 50$, 100 and 150 KHz with $H_0 = 10$ kA/m and $\phi = 2 \times 10^{-4}$. Figure 7 shows a rapid increase in temperature for the different frequencies versus time at the tumor center, which will stabilize at $t = 600$ s. The maximum temperature reached with $f = 100$ and 150 KHz are $\approx 44^\circ\text{C}$ and 50°C respectively, this later is well the average temperature required for hyperthermia; however it is impossible to achieve hyperthermia for $f = 50$ kHz where the temperature

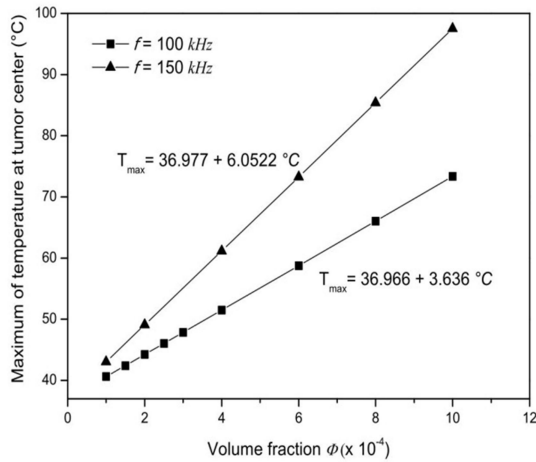


Fig. 6. Evolution of the temperature at the center of a 10 mm tumor diameter at the interface versus volume fraction using $H_0 = 10$ kA/m and a frequency $f = 100$ and 150 kHz.

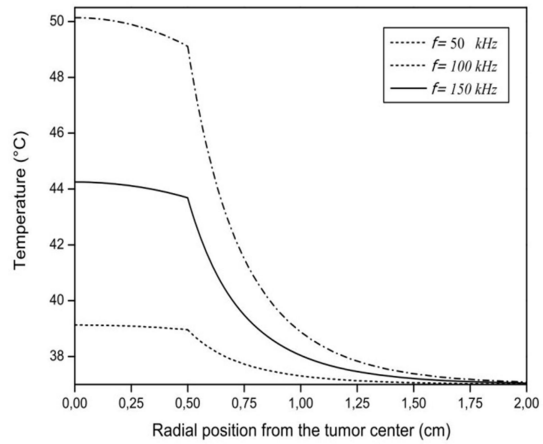


Fig. 8. Radial distribution of the temperature for 5 mm radius tumor at $t = 600$ s with different frequency (the parameters are as (Fig. 7)).

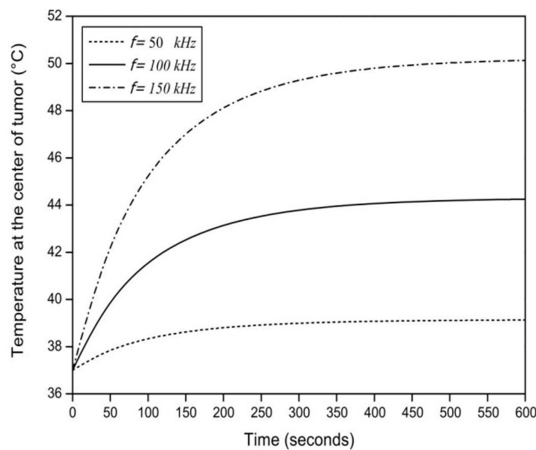


Fig. 7. Evolution of the temperature at the center of a 10 mm tumor diameter versus time for continuous hyperthermia for different frequencies using the amplitude $H_0 = 10$ kA/m and $\phi = 2 \times 10^{-4}$.

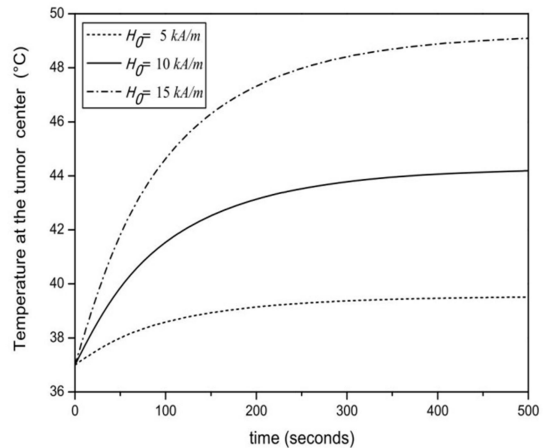


Fig. 9. Evolution of the temperature at the center of a 10 mm tumor diameter versus time for continuous hyperthermia for different amplitude of the applied magnetic field using $f = 100$ kHz and $\phi = 2 \times 10^{-4}$.

reaches only $\approx 39^\circ\text{C}$. Figure 8 shows that the temperature falls below 41°C a short distance of 2 mm removed from the interface into the healthy tissue.

4.3 Effect of the amplitude of the applied magnetic field

Figures 9 and 10 show the effect of the amplitude of applied magnetic field on the temperature field versus both position and time. The amplitude of applied magnetic field varies as $H_0 = 5, 10$ and 15 kA/m. The curves have a typical shape as frequency behaviour. At the tumor center, the temperature rises to maximum values above 39°C and 49°C corresponding to $H_0 = 5$ and 15 kA/m respectively; in this case these magnetic amplitude are not suitable for hyperthermia treatment.

4.4 Effect of the nature of a ferrofluid

Figure 11 shows the effect of the MNPs material type on the temperature field. The material properties for the MNPs are obtained from the literature. The value of amplitude of the applied field is $H_0 = 10$ kA/m at frequency $f = 100$ kHz and $\phi = 2 \times 10^{-4}$. The temperature increase for FeCo is more significant than with the others MNPs, it exceeds the temperature required for hyperthermia. Magnetite and maghemite have a temperature slightly over $T = 39^\circ\text{C}$ with these parameters, which is still insufficient to reach the threshold of hyperthermia. Cobalt-ferrite and Barium-ferrite generate a very low temperature rate that sees their use for such treatment not effective. As proved the fccFePt MNPs stays the most effective material in this group since it reaches the desired temperature. In Figure 12 we report

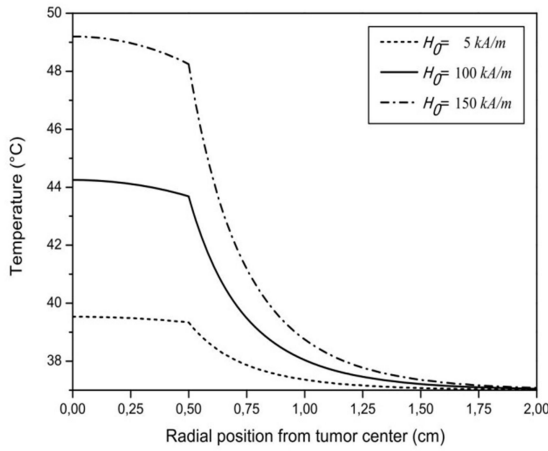


Fig. 10. Radial distribution of the temperature for 5 mm radius tumor at $t=600$ s with different amplitude of the applied magnetic field (the parameters are as Fig. 9).

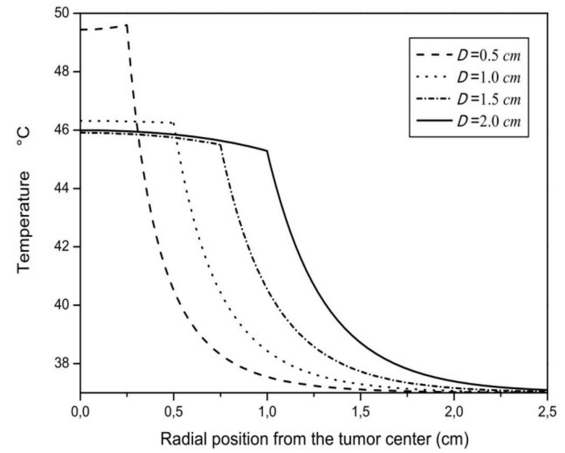


Fig. 12. Effect of the tumor size on the temperature field versus radial position. The frequency $f=100$ kHz, the amplitude $H_0=10$ kA/m and $\phi=2 \times 10^{-4}$.

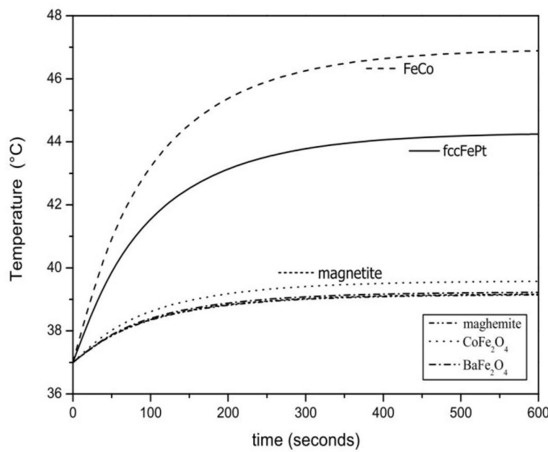


Fig. 11. Effect of the MNPs material type on the temperature field versus time. The frequency $f=100$ kHz, the amplitude $H_0=10$ kA/m and $\phi=2 \times 10^{-4}$.

the radial temperature evolution where the tumor takes different sizes $D=0.5, 1, 1.5$ and 2 cm when fccFePt MNPs are used for thermal treatment. For the sizes greater than 1 cm, the temperature is unchanged inside the tumor, but when the diameter is less than 0.5 cm we remark a significant increase in temperature, this implies a new values of the parameters.

5 Conclusion

An analytical solution is found for the bio-heat equation to understand the heating treatment by the magnetic nanoparticles injected inside spherical tumor located in the healthy tissue. We showed the power dissipation of six MNPs iron-platinum, magnetite, maghemite, iron-cobalt, cobalt-ferrite and barium-ferrite and found that the iron-platinum presents the adequate response. In order to reach

a suitable temperature of 44°C whereas healthy cells will be safe, we have varied the frequency of alternating magnetic field f , magnetic field amplitude H_0 and volume fraction ϕ . When f varies between 50 – 150 KHz, temperature increases from 39°C until 48°C ; when H_0 is ranged from 5 – 15 kA/m, it increases from 39°C until 49°C , and when volume fraction ϕ is ranged from 10^{-4} – 3×10^{-4} it increases from 40°C until 48°C . This study showed that we can optimize the intensity of the magnetic field to reach the desired temperature ($T=44^\circ\text{C}$) during hyperthermia treatment, just for a frequency $f=100$ kHz and an amplitude $H_0=10$ kA/m of magnetic field and a volume fraction $\phi=2 \times 10^{-4}$ of fccFePt (MNPs).

We are indebted to Professor Hassan Dib for assistance in some mathematical aspects.

References

- Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones, J. Dobson, *J. Phys. D. Appl. Phys.* **36**, R167 (2003)
- A.H. Habib, C.L. Ondeck, P. Chaudhary, M.R. Bockstaller, M.E. McHenry, *J. Appl. Phys.* **103**, 07 (2008)
- R. Cavaliere, E.C. Ciocatto, B.C. Gionanella, C. Heidelberger, R.O. Johnson, M. Margottini, B. Mondovi, G. Moricca, A. Rossi-Fanelli, *Cancer* **20**, 1351 (1967)
- W. Dewey, *J. Hyperthermia*, **10**, 457 (1994)
- H.G. Bagaria, D.T. Johnson, *Int. J. Hyperthermia*, **21**, 57 (2005)
- G. Bellizzi, O.M. Bucci, *Int. J. Hyperthermia*, **26**, 389 (2010)
- S. Sun, C.B. Murray, D. Weller, L. Folks, A. Moser, *Science* **287**, 1989 (2000)
- S. Maenosono, S. Saita, *IEEE Trans. Magn.* **42**, 1638 (2006)
- R. Hergt, R. Dutz, *J. Phys. Sci.* **18**, 2919 (2006)
- R. Hergt, R. Dutz, *J. Magn. Magn. Mater.* **311**, 187 (2007)
- R.E. Rosensweig, *J. Magn. Magn. Mater.* **252**, 370 (2002)
- D.H. Kim, Y.T. Thai, D.E. Nikles, C.S. Brazel, *IEEE Trans. Magn.* **45**, 64 (2009)

13. A.T. Apostolov, I.N. Apostolova, J.M. Wesselinowa, J. Appl. Phys. **109**, 083939 (2011)
14. M. Salloum, R.H. Ma, D. Weeks, L. Zhu, Int. J. Hyper. **24**, 337 (2008)
15. M. Salloum, R.H. Ma, D. Weeks, L. Zhu, Int. J. Hyper. **24**, 589 (2008)
16. C.T. Lin, K.C. Liu, Int. comm. Heat Mass Transfer. **36**, 241 (2009)
17. R. Kappiyoor, M. Liangruksa, R. Ganguly, I.K. Puri, J. Appl. Phys. **108**, 094702 (2010)
18. H.H. Pennes (reprint of 1948 article), J. Appl. Physiol. **85**, 5 (1998)
19. G. Nedelcu, J. Nanomat. Biost. **3**, 103 (2008)
20. R. Ganguly, I.K. Puri, Nanomed Nanobiotechnol. **2**, 382 (2010)
21. W. Atkinson, IEEE Trans. Biomed. Eng. BME. **31**, 70 (1984)
22. A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Schirra, T. Schiestel, H. Schmidt, R. Felix, J. Magn. Magn. Mater. **194**, 185 (1999)
23. A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J. Nadobny, H. Schirra, H. Schmidt, H. Deger, S. Loening, W. Lanksch, R. Felix, J. Magn. Magn. Mater. **225**, 118 (2001)
24. M. Lahonian, A.A. Golneshan, IEEE Trans. Nanobio. **10**, 262 (2011)
25. A. Narasimhan, K.K. Jha, L. Gopal, Int. J. Heat Mass Transfer. **53**, 482 (2010)
26. M. Abramowitz, I.A. Stegun, Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables. 1027 (Dover Books on Mathematics, 1970)
27. P. Yuan, Int. J. Heat Mass Transfer. **52**, 7 (2009)
28. F. Kreith, CRC Handbook of Thermal Engineering (CRC, Boca Raton, FL, 2000)

Cite this article as: Mohamed Nassim Bensenane, Assia Rachida Senoudi, Reda Benmouna, Fouzia Ould-Kaddour, Analytical modeling of hyperthermia using magnetic nanoparticles, Eur. Phys. J. Appl. Phys. **81**, 30901 (2018)

RESUME

L'hyperthermie par rayonnement associée à des nanoparticules magnétiques (MNPs) est une nouvelle méthode de traitement des tumeurs par élévation de température qui provoque la nécrose cellulaire. Dans le but de réaliser un traitement optimal, une étude analytique traite l'effet du chauffage des MNPs et ces dernières sont associées à un champ magnétique alternatif afin d'obtenir l'augmentation souhaitée de la température d'une tumeur située à l'intérieur d'un tissu biologique. A cette fin, nous présentons une solution analytique de l'équation de biochaleur (connue sous le modèle de Pennes) en tenant compte des conditions aux limites et initiales réelles pour respecter les conditions d'application concrètes, cela dans le but de déterminer l'augmentation de la température induite dans un tissu biologique en fonction des caractéristiques des nanoparticules magnétiques, de l'intensité du champ magnétique appliquée. Les résultats obtenus montrent que la puissance du champ magnétique alternatif et la fraction volumique ont un effet majeur.

Mots-clés. Equation de Pennes; Hyperthermie; Nanoparticules magnétiques; Tumeur; Résolution analytique; Transformée de Laplace.

ABSTRACT

Hyperthermia with radiation is a new method to treat cancer using magnetic nanoparticles (MNPs) by raising the temperature which causes necrosis of cell. In order to achieve optimal treatment, an analytical study treat the effect of heating up MNPs, these latter being exposed to an alternating magnetic field. The aim is to obtain a desired increase of temperature and preserve health tissues. For this, we present an analytical solution of the biochaleur equation (known as the Pennes model) taking into account the actual boundary and initial conditions to respect the concrete conditions of application, in order to determine the increase of the temperature induced in a biological tissue according to the characteristics of the magnetic nanoparticles, the intensity of the applied magnetic field. The results obtained show that the power of the alternating magnetic field and the volume fraction have a major effect.

Keywords. Equation of Pennes; Hyperthermia; Magnetic nanoparticles; Tumor; Analytical resolution; Laplace transform.

ملخص

ارتفاع الحرارة بواسطة الإشعاعات مع النانوجزيئات هي طريقة جديدة لعلاج الأورام عن طريق رفع درجة الحرارة التي تسبب موت الخلايا السرطانية. من أجل تحقيق العلاج الأمثل ، نتناول دراسة تحليلية تأثير تسخين النانوجزيئات تحت تأثير حقل مغناطيسي للحصول على زيادة مرغوبة في درجة حرارة الورم الموجود داخل النسيج البيولوجي. تحقيقاً لهذه الغاية، فإننا نقدم حل تحليلي لمعادلة الحرارة الحيوية المعروفة باسم (نموذج Pennes) مع الأخذ بعين الاعتبار الشروط الفعلية الأولية والحدودية الملائمة لاحتزام الشروط التطبيقية الملموسة والواقعية. هذا من أجل تحديد الزيادة في درجة الحرارة الناجمة في النسيج البيولوجي وفقاً لخصائص النانوجزيئات المغناطيسية ، وشدة المجال المغناطيسي التطبيقية. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن قوة المجال المغناطيسي المتناوب وكتلة الحجم لها تأثير كبير.

الكلمات المفتاحية. معادلة Pennes; الارتفاع الحراري; النانوجزيئات المغناطيسية; الورم; الحل التحليلي; تحويل لابلاس.