

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I

**CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GEOSCIENCES**

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
PHYSIQUE ET APPLICATIONS

B.P.BOX 812 YAOUNDE
Email :crfd stg @uy1.uninet.cm



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

**POSTGRADUATED SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGIES AND
GEOSCIENCES**

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING UNIT FOR PHYSICS AND
APPLICATIONS

P O BOX 812 YAOUNDE
Email :crfd stg @uy1.uninet.cm

LABORATOIRE DE MECANIQUE, MATERIAUX, ET STRUCTURES

Laboratory of Mechanics, Materials and Structures

ETUDE DU PROCESSUS DE TRAITEMENT DE CERTAINES MALADIES PAR IMPULSIONS LASER

Thèse présentée en vue de l'obtention du Doctorat/PhD en Physique

Option : sciences des matériaux

Par

ZAMBE José Ivan Charles

Master en physique

Matricule : 12W1443

Dirigée par :

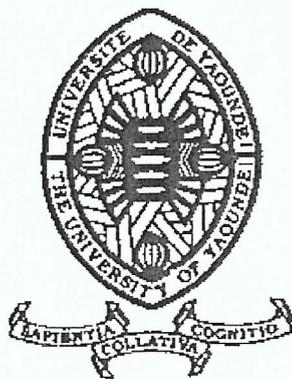
Pr SIMO Elie

Maître de Conférences, Université de Yaoundé I

Habilité à Diriger les Recherches de l'Université de Rouen-France



Année 2023



DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE
DEPARTMENT OF PHYSICS

ATTESTATION DE CORRECTION DE LA THÈSE DE
DOCTORAT/Ph.D

Nous, Professeur NJANDJOCK NOUCK Philippe et Professeur NDJAKA Jean-Marie Bienvenu, respectivement Examineurs et Président du jury de la Thèse de Doctorat/Ph.D de Monsieur ZAMBE José Ivan Charles, Matricule 12W1443, préparée sous la direction du Professeur SIMO Elie, intitulée : « Étude du processus de traitement de certaines maladies par impulsions laser », soutenue le Vendredi, 05 Janvier 2024, en vue de l'obtention du grade de Docteur/Ph.D en Physique, Spécialité Mécanique, Matériaux et Structures, Option Sciences des Matériaux, attestons que toutes les corrections demandées par le jury de soutenance ont été effectuées.

En foi de quoi, la présente attestation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Yaoundé le... 29 JAN 2024

Examineur

Pr NJANDJOCK NOUCK Philippe

Président du Jury

Pr NDJAKA Jean-Marie

Bienvenu

Le Chef de Département de Physique

Pr NDJAKA Jean-Marie

Bienvenu



Dédicace

Je dédie cette thèse de Doctorat/PhD à :

Mon Papa EFA ZAMBE Jean

&

Ma très chère Maman NDO'O Henriette

Remerciements

Avant tout je tiens à remercier le Dieu Tout Puissant de m'avoir donné la santé, la foi, la force et le courage grâce, auxquels j'ai pu mener à bien ce travail.

Je remercie le Ministre d'Etat, Ministre de l'enseignement supérieur, Jacques FAME NDONGO Chancelier des ordres académiques.

Je tiens à remercier le Recteur de l'université de Yaoundé I, le Professeur SOSSO Maurice Aurélien, pour avoir marqué son accord et autorisation pour la tenue de cette soutenance.

Mes remerciements les plus vifs s'adressent aussi aux messieurs le président et les honorables membres de jury d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à mon Directeur de thèse le Pr. Elie SIMO pour la confiance qu'il m'a toujours accordée en acceptant de diriger ces travaux de recherche. Je le remercie de m'avoir pris sous son aile depuis ma phase d'initiation à la recherche en Master jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. Je lui dis merci pour m'avoir fourni tous les outils nécessaires à l'accomplissement de ce travail, pour la disponibilité dont il a toujours fait montre chaque fois que j'ai sollicité son aide et de l'importance qu'il a accordée à ce travail.

Je tiens à remercier le Pr. NDJAKA Jean-Marie Bienvenu, Chef de Département de Physique et Responsable de la formation aux niveaux Master et Doctorat en Sciences des Matériaux.

J'exprime ma profonde gratitude à tous les enseignants du département de physique et particulièrement à ceux du Laboratoire de Science des Matériaux pour la formation que j'ai reçue : Pr ZEKENG Serges, Pr WAKATA Annie Sylvie, et Pr NDOP Joseph

Mes remerciements vont aussi à l'endroit des Professeurs DJUIDJE KENMOE Germaine, NJANDJOCK NOUCK Philippe, TIAM KAPEN Pascaline et NGOHE-EKAM Paul Salomon honorables Membres de jury.

Mes remerciements vont également à tous les Docteurs et Doctorants du Laboratoire de Sciences des Matériaux de l'Université de Yaoundé I pour leur soutien et encouragement.

Et vous Magloire NTOUGA ABENA, François ABOMO ABEGA et Christophe SONGONG, je vous remercie pour votre soutien sans faille et vos encouragements, tout au long de ce cycle.

J'exprime ma profonde reconnaissance à mon papa Jean EFA ZAMBE et à ma maman Henriette Chantal NDO'O. Rien au monde ne vaut les efforts fournis nuits et jours pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tous les sacrifices tant consentis pour mon éducation et ma formation.

Remerciements

Un merci particulier à la famille ZAMBO NKOU Salomon, notamment à Feu Martine ZAMBO, Feu ZAMBO NKOU Salomon et à Théo ZAMBO pour leur soutien.

Je remercie ma tata Marie Claire NTIMBAN pour son soutien et ses encouragements permanents.

Un merci spécial à mon homonyme Jean-Joseph NGBWA ELLA pour ses précieux conseils et ses enseignements.

Une attention particulière à l'endroit de mes sœurs Willie, Laura, Gladys, Jocelyne, Hilary et Kelly pour leur soutien indéfectible.

Mes pensées vont tout particulièrement à ma bien-aimée Vanessa MINDJA pour son soutien indéfectible. Tu as toujours été présente à mes côtés pendant tous ces longs mois pour m'accompagner, me soutenir et m'encourager. Merci pour tout.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué d'une manière ou d'une autre à la réalisation de ce travail et dont les noms n'ont pas été cités ; qu'ils retrouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Table des matières

<i>Dédicace</i>	i
<i>Remerciements</i>	ii
<i>Table des matières</i>	iv
<i>Liste des figures</i>	x
<i>Liste des tableaux</i>	xii
<i>Résumé</i>	xiii
<i>Abstract</i>	xv
<i>Introduction générale</i>	1
CHAPITRE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE	3
<i>Introduction</i>	3
1.1. Modalités générales de la thermothérapie	3
1.1.1. Hyperthermie thérapeutique	4
1.1.2. L’ablation hyperthermique	4
1.1.3. La cryothérapie	5
1.2. Techniques de thermothérapie ablative	5
1.2.1 Ablation par radiofréquence (RFA)	6
1.2.2 Ablation par ultrasons (USA)	9
1.2.3 Ablation par micro-ondes	10
1.2.4 L’ablation par nanoparticules ou hyperthermie magnétique	11
1.2.5 Ablation par Laser (LA)	12
1.2.6 Propriétés et avantages de la thermothérapie ablative	19
1.3 Effets de l’échauffement laser sur le tissu biologique	20
1.3.1 Effet photochimique (la lumière induit des réactions chimiques)	21
1.3.2 Effet Electromécanique (la lumière crée une onde de choc)	21
1.3.3 Effet photoablatif (la lumière provoque une ablation pure)	21
1.3.4 Effet thermique (l’énergie lumineuse est transformée en chaleur)	22
1.4 Production des lasers par la technique de génération d’harmoniques d’ordre élevé du second degré (SD-HHG)	22
1.4.1 Fondements de la génération d’harmoniques d’ordres élevés	22
1.4.2 Description de la méthode de génération d’harmoniques d’ordres élevés du second degré	23

1.5	Modes de transfert de chaleur dans la matière	24
1.5.1	La Convection	24
1.5.2	Les transferts radiatifs	25
1.5.3	La Conduction	25
	<i>Conclusion</i>	26
	CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE	27
	<i>Introduction</i>	27
2.1.	Mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques en vue du traitement de certaines maladies	27
2.1.1.	Historicité sur les transferts thermiques	27
2.1.2.	Présentation et description des angiomes, des condylomes et la tumeur de la trachée 28	
2.1.2.1.	Les Angiomes	28
2.1.2.2.	Les condylomes	34
2.1.2.3.	La tumeur de la trachée.....	38
2.1.3.	Mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques	40
2.1.3.1.	Les différentes formes d'interaction du laser avec le tissu biologique.....	40
2.1.3.2.	Les équations de transfert de la chaleur par diffusion dans les tissus biologiques 43	
2.2.	Processus de dénaturation du tissu biologique par rayon laser	50
2.2.1.	Procédés thérapeutiques d'éradication des tumeurs par des rayons lasers suivant l'approche des excitations vibrationnelles des Groupes Peptidiques	50
2.2.1.1.	Technique de Radiothérapie.....	51
2.2.1.2.	Notion de Peptides	51
2.2.1.3.	Fonctionnement d'un tissu biologique en mode normal sans irradiation	52
2.2.1.4.	Tissu biologique soumis à l'irradiation laser	54
2.3.	Méthodologie de résolution analytique et numérique des équations	57
2.3.1.	Résolution analytique de l'équation de diffusion de la chaleur dans l'hypothèse d'une conductivité thermique constante.	57
2.3.1.1.	Détermination de la solution.....	57
2.3.1.2.	Discussion mathématique	57
2.3.2.	Technique de la résolution numérique dans le cas d'une conductivité thermique variable. 58	
2.3.2.1.	Méthode de Runge Kutta d'ordre 4.....	59
2.3.2.2.	Discrétisation	63
	<i>Conclusion</i>	65

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS	66
<i>Introduction</i>	66
3.1. Résultats et Discussions relatifs au mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques en vue du traitement de certaines maladies	66
3.1.1. Traitement de l'angiome par coagulation à l'aide du laser Nd-YAG	67
3.1.2. Traitement de la tumeur de la trachée par le laser Nd :YAG	72
3.1.3. Traitement des condylomes par le laser CO₂	75
3.2. Résultats et discussions relatifs au processus de dénaturation et de destruction du tissu biologique par rayon laser	78
<i>Conclusion</i>	85
<i>Conclusion Générale Et Perspectives</i>	86
<i>Références Bibliographiques</i>	89
<i>Références webographiques</i>	97
<i>Liste des publications</i>	98
<i>Annexes</i>	99

Listes des notations et glossaire des acronymes

ATP : Adénosine TriPhosphate

CO₂ : Dioxyde de carbone

DAS : Débit d'absorption spécifique (*W/kg*)

EM : Electromagnétisme

EUV ou XUV : Extrem Ultra-Violet

FORTTRAN: Formula Translator

GPs: Groupes Peptidiques

HHG: High Harmonic Generation

HF: Hyper Fréquence

HIFU: High Intensity Focused Ultrasound

HPV : Human Papilloma Virus

IRM: Image à Resonance Magnétique

JC: Jesus Christ

MCA : Médecines Complémentaires Alternatives

MW: Micro Wave

MWA: Micro Wave Ablation

NaCl: Chlorure de Sodium

Nd-YAG: Neodymium-Dopped Yttrium Aluminium Garnet

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

USA : UltraSound Ablation

US : Ultrasonore

RF : Radio Fréquence

RFA : Radio-Frequency Ablation

SI: Système Internationale

SIDA: Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

VIH : Virus d'Immuno Déficience Humaine

a : Pas du réseau

n : Rang

N : amplitude de la solution d'impulsion

m_s : milliseconde (s)

n_s : Nanoseconde (s)

p_s : Picoseconde (s)

μ_s : microseconde (s)

nm : nanomètre (m)

H : Hamiltonien

R : Réflectance de Fresnel

H_{Ph} : Hamiltonien des Phonons (J)

H_{ex} : Hamiltonien des excitons (J)

H_{lex} : Hamiltonien des excitations vibrationnelles (J)

K_B : Constante de Boltzmann : $1.380649 \times 10^{-23} \text{ J/K}$

K_0 : Facteur de fréquence ou facteur pré-exponentielle ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ou s^{-1})

M_0 : Energie d'interaction (J)

ω_0 : Fréquence caractéristique (H_z)

J_0 : Energie d'excitation (J)

E_a : Energie d'activation exprimée en $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$

ρ : masse volumique exprimée en $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

C_p : capacité calorifique exprimée en $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$

K : Conductivité thermique exprimée en $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$

T : Température exprimée en K ou en $^\circ\text{C}$

φ : Densité de flux exprimée en $\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$

$q_{\text{gén}}$: Source de chaleur générée en $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$

α : Diffusivité thermique exprimée en $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

Listes des notations et glossaire des acronymes

μ_a : Coefficient d'absorption exprimé en m^{-1}

E_V : Flux énergétique exprimé en $W.m^{-2}$

τ : Temps de relaxation exprimé en s

I : Irradiance ou Intensité exprimée en $W.m^{-2}$

F : Fluence exprimée en $J.cm^{-2}$

h : Constante de Planck ($6,627.10^{-34} J.s$)

λ : Longueur d'onde exprimée en nm ou μm

Ω : Dommage (sans dimension)

μ : Constante dépendante de la forme de la cible (sans unité)

Liste des figures

Figure 1.1: Applications thermo-thérapeutiques tout au long du spectre EM (<i>Habash et al., 2006</i>).....	6
Figure 1.2: Rapport entre la fréquence du courant alternatif et la simulation neuromusculaire.....	7
Figure 1.3: Applicateur RF déployé en forme de parapluie	8
Figure 1.4: Mode d'action de la technique monopolaire	9
Figure 1.5: Transducteur ultrasonique avec imagerie intégrée (<i>Kennedy et al., 2003</i>).....	10
Figure 1.6: Antenne micro-onde avec et sans système d'arrêt d'onde	11
Figure 1.7: Structure schématique d'un laser.....	13
Figure 1.8: Emission Spontanée	14
Figure 1.9: Absorption	14
Figure 1. 10: Transmission ou Emission stimulée.....	14
Figure 1.11: Pompage à trois niveaux	15
Figure 1.12: Modes d'émission laser (<i>Rocca, 2010</i>).....	17
Figure 2.1: Evolution de l'hémangiome infantile (<i>Lorette, 2007</i>)	30
Figure 2.2: Hémangiome tubéreux chez une petite fille âgée de 1 an (<i>Gros, 1997</i>)	31
Figure 2.3: Hémangiome sous-cutané (<i>Bourillon, 2004</i>)	31
Figure 2.4: Hémangiome mixte (<i>Bourillon, 2004</i>).....	31
Figure 2.5: Angiome plan (<i>Hoyoux, 2008</i>).....	32
Figure 2.6: Condylome acuminé, atteinte anale et buccale (<i>Skowron et al., 2010</i>).....	35
Figure 2.7: Condylomes papuleux péri anaux (<i>Skowron et al., 2010</i>)	36
Figure 2.8: Condylomes Plan chez la Femme sur la région génitale (<i>Kone, 2008</i>)	36
Figure 2.9: Image de tumeur de la trachée (<i>Hitier et al., 2013</i>)	38
Figure 2.10: Spectre d'absorption de l'eau (<i>Arnaud, 2007</i>)	41
Figure 2.11: Spectre d'absorption des trois principaux absorbant des tissus biologiques (<i>Welch et al., 1989</i>).....	42
Figure 2.12: Phénomènes d'interaction lumière-tissu (<i>Clément et al., 2016</i>).....	43
Figure 2.13: Transfert thermique entre deux surfaces T1 et T2 (T2>T1)	46
Figure 2.14: Images peptides (<i>Naeimi et al., 2022</i>)	52
Figure 2.15: Méthode Runge-Kutta d'ordre 4 (<i>Mohamed, 2016</i>).....	60
Figure 2.16: Erreur d'approximation lors de l'exécution d'un schéma d'Euler explicite.....	61
Figure 2.17: Erreur d'approximation lors de l'exécution d'un schéma d'Euler implicite.....	62
Figure 2.18: Discrétisation en volumes finis dans le cas monodimensionnel	64
Figure 3.1: Chauffage par laser du tissu biologique pour le traitement des angiomes cutanés à l'aide du grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme (Nd : YAG) à une longueur d'onde de 1060 nm et une période de temps $t_0=5,0 \cdot 10^{-12}s$	67
Figure 3.2: Identique à la figure 3.1 sauf que la période de temps est fixé à la valeur $t_0=1,667 \cdot 10^{-11}s$	68
Figure 3.3: Profil spatial de la distribution de la température dans le tissu biologique en tenant compte des mêmes considérations de la figure 3.1	69
Figure 3.4: Nous prenons en compte les mêmes considérations de la figure 3.1, sauf que l'intensité du rayon laser sur une petite surface est fixée à $6,2 \cdot 10^{11}W/cm^2$	70
Figure 3.5: Profil spatial de la distribution de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles ; en tenant compte des mêmes considérations de la figure 3.1. Ici nous avons l'intensité à $6,2 \cdot 10^{11}W/Cm^2$	71

Figure 3.6: Chauffage par laser du tissu biologique pour le traitement des tumeurs de la trachée à l'aide du grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme (Nd :YAG) à une longueur d'onde de 1060 nm.....	72
Figure 3.7: La température en fonction de la pénétration du laser à différentes périodes de temps, avec les mêmes considérations que la figure 3.6. L'Intensité du laser étant de $6,2.10^{12}W/Cm^2$	73
Figure 3.8: Profil spatial de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles. Les considérations sont les mêmes que dans la figure 3.6.....	74
Figure 3.9: Chauffage du tissu biologique pour le traitement des condylomes, effectué par volatilisation à l'aide du laser à dioxyde de carbone CO ₂ à une longueur d'onde de 9450 nm	75
Figure 3.10: Profil spatial de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles. Les considérations sont les mêmes que dans la figure 3.9, sauf que les températures sont très élevées dans ce contexte.	77
Figure 3.11: Distribution spatiale de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles	78
Figure 3.12: Epaisseur du tissu impacté par la chaleur pour trois valeurs différentes de l'intensité du laser incident : $I1 = 1,5W/cm2$ (courbe en bleu) ; $I2 = 1,75W/cm2$ (courbe en vert) et $I3 = 2,0W/cm2$ (courbe en rouge).	80
Figure 3.13: Variation de l'amplitude des excitations vibrationnelles forcées en fonction du temps après le début de l'irradiation par le faisceau laser. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5.10^{12}$ tandis que l'amplitude des vibrations est multipliée par $1,25.10^7m$	81
Figure 3.14: Le taux de variation de la longueur de la chaîne pour une intensité laser $I1 = 1,5W/cm2$. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5.10^{12}s$ tandis que la position du GP est multipliée par $1,25.10^7$	82
Figure 3.15: Le taux de variation de la longueur de la chaîne pour une intensité laser $I2 = 1,75W/cm2$. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5.10^{12}s$ tandis que la position du GP est multipliée par $1,25.10^7$	83
Figure 3.16: Le taux de variation de la longueur de la chaîne pour une intensité laser $I3 = 2,0W/cm2$. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5.10^{12}s$ tandis que la position du GP est multipliée par $1,25.10^7$	83

Liste des tableaux

Tableau 2.1: tableau de classification des angiomes selon Muliken	29
Tableau 2.2: Grandeurs principales régissant un transfert thermique	44

Résumé

L'Objectif principal de cette thèse est de développer un protocole de traitement des tumeurs cancéreuses ou bénignes à l'aide des rayons laser. Le second objectif recherché est de s'assurer que le processus de dénaturation reste confiné exclusivement dans l'organe défectueux. Ce travail est mené dans l'optique de pouvoir soigner certaines anomalies pouvant survenir dans les tissus du corps humain telles que : les angiomes, les condylomes et la tumeur de la trachée.

Dans un premier temps, notre étude s'est appesantie sur le mécanisme de transfert de chaleur, résultant des impulsions laser dans le tissu biologique. A ce titre, nous avons déterminé les équations gouvernantes du système. Un accent particulier a été mis sur l'équation non linéaire de diffusion, décrivant le transport de l'énergie laser à travers le tissu biologique. Nous avons décrit une solution analytique au problème dans une configuration simplifiée. Dans le cas fortement non linéaire, nous avons adopté l'approche numérique. L'équation a été résolue en utilisant une technique numérique basée sur la méthode de Runge-Kutta de quatrième et cinquième ordres avec comme intégrateur le DOPRI5. Ceci, afin d'élucider le transfert d'énergie thermique du rayonnement laser incident dans le tissu biologique. Les solutions ainsi obtenues sont utilisées pour préconiser des thérapies de traitement laser permettant de venir à bout de certaines formes de cancers. Pour cela, nous avons proposé une technique reposant sur deux types de lasers : le Grenat d'Yttrium Aluminium dopé au Néodyme (Nd : YAG) et le laser à Dioxyde de carbone (CO₂). Ainsi, on irradie le tissu infecté par un laser émettant un rayonnement qui est convertie en chaleur pour brûler le tissu biologique atteint.

Dans un second temps, notre analyse s'est évertuée davantage à expliciter le processus qui a cours lors de la dénaturation de la cellule conduisant à sa destruction ou son élimination totale. Ceci étant le fait d'un couplage entre le processus naturel permanent et l'apport additionnel d'énergie par irradiation laser. Les effets thermiques des lasers sur les tissus biologiques ont été élucidés en utilisant l'approche des excitations vibrationnelles des groupes peptidiques (GPs). Nous avons décrit exactement ce qui se passe dans la chaîne polypeptidique une fois que l'organe indésirable est irradié par le laser Nd:YAG. L'irradiation laser contribue à un renforcement soudain et exagéré des fréquences et amplitudes des excitations vibrationnelles des GPs. Après avoir décrit ce modèle, qui résulte du couplage de l'énergie induite par les irradiations des tissus biologiques avec l'énergie naturelle générée par l'hydrolyse de la molécule d'ATP, nous avons déterminé les équations gouvernantes liées à ce mécanisme. Nous avons montré que le système est régi par une équation hautement non linéaire. Dans ce cas, nous avons opté aussi pour la même approche numérique. Nous avons évalué l'épaisseur du tissu impacté par la chaleur pour trois valeurs distinctes de l'intensité du laser incident $I_1 = 1,5 W/cm^2$; $I_2 = 1,75 W/cm^2$ et $I_3 = 2,0 W/cm^2$, et avons constaté que la largeur du tissu impactée par la chaleur augmente avec l'intensité du laser incident. Nous avons obtenu pour la valeur d'intensité I_1 un taux de variation de la longueur de la chaîne polypeptidique d'environ 1,2, pour I_2 il est de 2,5 et pour une valeur un peu plus élevée I_3 ce taux passe à 3,5. Nous constatons que le taux de

variation de la longueur de la chaîne croît avec l'intensité du laser. Nous avons démontré que le processus de chauffage conduit à une déformation longitudinale et transversale de la chaîne polypeptidique. Un choix approprié du laser peut permettre de circonscire la destruction uniquement dans la zone défectueuse et de protéger les cellules saines. Les différentes courbes tracées permettent d'estimer la distribution et l'expansion spatiale de la dénaturation des protéines, afin de contrôler efficacement la propagation de la chaleur. Elles illustrent également la répartition de la température dans le tissu considéré, et aussi, l'évolution de la variation de la température du tissu biologique irradié en fonction de la distance de pénétration du laser dans le tissu.

Mots clés : Cancer, traitement laser, transfert de chaleur, tissus biologiques, dénaturation des protéines, groupes peptidiques.

Abstract

The main objective of this thesis is to develop a protocol for the treatment of cancerous or benign tumours using laser beams. The second objective is to ensure that the denaturation process remains confined exclusively to the defective organ. This work is carried out with a view to treating certain anomalies that can occur in human body tissues such as angiomas, condylomas and tracheal tumours.

In a first step, our study focused on the heat transfer mechanism resulting from laser pulses in biological tissue. For this purpose, we determined the governing equations of the system. Particular emphasis was placed on the non-linear diffusion equation, describing the transport of laser energy through the biological tissue. We have described an analytical solution to the problem in a simplified configuration. In the highly non-linear case, we adopted the numerical approach. The equation was solved using a numerical technique based on the Runge-Kutta variable step integrator of fourth and fifth order DOPRI5. This was done in order to elucidate the thermal energy transfer of incident laser radiation in biological tissue. The resulting solutions are used to recommend laser treatment therapies for certain forms of cancer. For this purpose, we have proposed a technique based on two types of lasers: Neodymium-doped Aluminium Yttrium Garnet (Nd: YAG) and Carbon Dioxide (CO₂) lasers. Thus, the infected tissue is irradiated with a laser emitting radiation that is converted into heat to burn the affected biological tissue.

In a second step, our analysis has endeavoured to further explain the process that takes place during the denaturation of the cell leading to its destruction or its total elimination. This is the result of a coupling between the permanent natural process and the additional energy input by laser irradiation. The thermal effects of lasers on biological tissues have been elucidated using the approach of vibrational excitations of peptide groups (GPs). We have described exactly what happens in the polypeptide chain once the unwanted organ is irradiated by the Nd:YAG laser. The laser irradiation contributes to a sudden and exaggerated enhancement of the frequencies and amplitudes of the vibrational excitations of the GPs. After describing this model, which results from the coupling of the energy induced by the irradiation of biological tissues with the natural energy generated by the hydrolysis of the ATP molecule, we determined the governing equations related to this mechanism. We have shown that the system is governed by a highly non-linear equation. In this case, we also opted for the same numerical approach. We evaluated the thickness of the heat-impacted tissue for three different values of incident laser intensity $I_1 = 1,5 W/cm^2$; $I_2 = 1,75 W/cm^2$ and $I_3 = 2,0 W/cm^2$ and found that the width of the heat-impacted tissue increases with the incident laser intensity. For the intensity value I_1 we obtained a rate of change of the polypeptide chain length of about 1,2, for I_2 it is 2,5 and for a slightly higher value I_3 this rate increases to 3,5. We can see that the rate of change of the chain length increases with the laser intensity. We have shown that the heating process leads to longitudinal and transverse deformation of the polypeptide chain. An appropriate choice of laser can allow to circumscribe the destruction only in the defective area and to protect the healthy cells. The different curves plotted make it possible to estimate the distribution and spatial expansion of protein denaturation, in order to effectively control heat propagation. They also illustrate the

Abstract

temperature distribution in the tissue under consideration, and also the evolution of the temperature variation of the irradiated biological tissue as a function of the laser penetration distance in the tissue.

Key words: Cancer, laser treatment, heat transfer, biological tissues, protein denaturation, peptide groups.

Introduction générale

De nos jours, la problématique du transfert d'énergie dans les tissus humains est au centre de plusieurs réflexions scientifiques. Les progrès technologiques de notre époque vont dans le sens de la miniaturisation et la conception des appareils innovants. Nous pouvons souligner ceux utilisés en médecine pour le traitement de certaines maladies qui nécessitent une précision extrême pour détruire des anomalies qui portent atteintes au bon fonctionnement de notre organisme. Ainsi, dans le cadre du traitement de certaines maladies, les médecins utilisent certains types de lasers sophistiqués et appropriés comme le laser au gaz carbonique (laser CO₂), le laser au Néodyme-YAG (grenat d'yttrium-Aluminium) et les lasers à colorants pour détruire les tumeurs de nature cancéreuses ou bénignes. Il s'agit notamment des maladies touchant les voies respiratoires (tumeurs de la trachée), la peau (angiome cutané) et les zones génitales et anales (condylomes cutanés), etc.

La médecine énergétique fait partie des médecines complémentaires et alternatives (MCA), et comporte des thérapies axées sur les champs d'énergie mesurable et non mesurable. La thermothérapie est une partie de cette médecine qui utilise de l'énergie thermique mesurable pour soit détruire directement les pathologies tumorales, soit stimuler le corps de manière indirecte dans l'objectif de guérir la maladie. Jusqu'à présent, l'expérience a démontré qu'une thermothérapie est plus efficace lorsque les cellules pathologiques sont rapidement détruites par un traitement local. Ceci fait appel à la thermothérapie ablatif qui est une technique médicale souvent utilisée dans le traitement focalisé des pathologies tumorales. Elle consiste à augmenter considérablement la température au-delà d'une valeur létale pour déclencher une intense nécrose et coagulation tissulaire. A côté, on trouve également la radiothérapie qui est considérée comme le troisième pilier de l'oncologie après la chirurgie traditionnelle et la chimiothérapie. La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Son but ultime étant de dénaturer les tissus infectés tout en préservant les cellules environnantes. La radiothérapie est un exercice très délicat et risqué. Des précautions doivent être prises pour éviter ou limiter les effets indésirables. C'est dans ce sens qu'une enquête a été menée par un groupe de médecins médicaux coréens (*Ahn et al., 2018*) en vue d'améliorer le système de gestion des risques des départements de radiothérapie en République de Corée. Notons au passage que les dommages collatéraux qui peuvent survenir lors d'une radiothérapie sont de deux types : ils sont inhérents au patient, comme nous venons de le souligner, mais ils peuvent également concerner le médecin. En effet, le médecin court de grands risques en manipulant les faisceaux laser. Cet aspect du problème a été très bien développé par Fadi et ses collègues (*Asma et al., 2021*) dans une contribution très intéressante.

Les interactions laser (énergie thermique) – matière vivante (tissus biologiques) peuvent être représentées par deux phénomènes : le transfert thermique et la dénaturation biologique. Chaque phénomène correspond à un processus qui peut être décrit par une ou plusieurs lois physiques. Le transfert thermique en ce qui le concerne, est le domaine de l'ingénierie qui traite des échanges de l'énergie thermique au sein d'un seul système ou entre systèmes différents. Outre les propriétés thermophysiques de la matière qui jouent un rôle

important dans le transfert thermique, l'étude de ce dernier dans la matière vivante prend en compte plusieurs paramètres physiologiques. Un traitement thermoablatif n'est sans risque que si les moyens techniques de contrôle permettent une bonne connaissance des températures tissulaires et de l'état de dénaturation.

Dans le cadre de cette thèse, l'objectif principal est de développer un protocole de traitement des tumeurs cancéreuses ou bénignes à l'aide de rayons laser. L'autre objectif recherché est que le processus de destruction reste confiné exclusivement dans l'organe défectueux. Notre contribution est consacrée à l'élimination d'anomalies indésirables dans le corps humain à partir des faisceaux lasers appropriés en utilisant l'approche des excitations de groupes peptidiques. L'importance de cette recherche réside donc sur le fait de proposer les thérapies utilisant le laser pour venir à bout de certaines formes de cancers.

Outre l'introduction générale, cette thèse est subdivisée en trois chapitres, et une conclusion générale, comme suit :

Le Chapitre 1, intitulé, **Revue de littérature** est une sorte de généralités sur certaines notions intimement liées à notre thème central. Il donne un aperçu des recherches déjà effectuées dans ce domaine. Ce chapitre est subdivisé en deux grands volets, le premier volet porte sur les fondements de la thérapie thermique par irradiation laser. Dans cette partie une attention particulière sera portée entre autres, sur les modalités de la thermothérapie, les techniques de thermothérapie ablative, et enfin, l'effet de l'échauffement laser sur le tissu biologique. Le second volet de ce chapitre sera consacré à la présentation de la méthode de production des lasers utilisant la technique de génération d'harmoniques d'ordres élevés du second degré et des modes de transfert de la chaleur dans la matière .

Le Chapitre 2, intitulé **Méthodologie** renseigne sur les différentes méthodes empruntées et utilisées. Il sera divisé en trois grandes parties. La première partie traitera du mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques en vue du traitement des angiomes, des condylomes et la tumeur de la trachée. Nous décrirons d'entrée les mécanismes de diffusion de la chaleur dans les tissus et les équations régissant ce mode de transfert de chaleur seront développées. La seconde partie de ce travail traitera du processus de dénaturation et de destruction des tissus biologiques par rayon laser. Notre analyse s'appesantira sur les procédés thérapeutiques d'éradication des tumeurs cancéreuses ou bénignes par des impulsions lasers utilisant l'approche des excitations vibrationnelles des groupes peptidiques. Cette partie de notre travail, s'évertuera davantage à expliciter le processus qui a cours lors de la dénaturation de la cellule conduisant à son élimination. La dernière partie de ce chapitre traitera de la méthodologie de résolution numérique des équations.

Le Chapitre 3, intitulé **Résultats et Discussions**, rapportera des calculs que nous avons effectués et interprétés. Il sera consacré à la présentation des résultats obtenus. Ces résultats seront utilisés pour le traitement des tumeurs telles que des angiomes, les condylomes et la tumeur de la trachée.

Notre travail s'achèvera enfin sur une conclusion générale débouchant sur des perspectives

CHAPITRE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE

Introduction

Depuis l'avènement des lasers, la médecine classique a connu une très grande mutation. Ainsi, de nos jours on note une avancée croissante de l'utilisation des appareils technologiques innovants sur le plan médical pour le traitement de certaines maladies. En effet les progrès de la médecine moderne ont non seulement améliorés la qualité de vie des patients mais ils ont aussi contribué à améliorer les chances de guérison et de survie. On a cependant toujours autant besoin de la recherche et de nouvelles connaissances afin de continuer à progresser et de trouver des solutions efficaces pour mieux combattre les maladies qui nous affectent quotidiennement. À ce titre, pour certaines d'entre-elles, l'utilisation des lasers est indispensable et est d'une importance capitale. Dans le domaine biomédical, le traitement des cellules cancéreuses par thérapie thermique prend de plus en plus d'importance. La détermination de la dose thermique nécessaire et sa durée sont cruciales et nécessitent le développement des modèles mathématiques pour la prédiction de la diffusion et la distribution thermique dans les tissus biologiques. L'idée de la modélisation de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques vient ainsi répondre au besoin médical de savoir quelle est la quantité de chaleur maximale qu'un tissu humain peut supporter lors d'une séance de traitement afin de minimiser les effets secondaires. Dans ce premier chapitre, il sera question de présenter les généralités sur le fondement de la thérapie thermique par irradiation laser, la méthode de production des lasers par la technique de génération d'harmoniques d'ordre élevé du second degré et les modes de transfert de la chaleur dans la matière .

1.1. Modalités générales de la thermothérapie

La thérapie thermique ou thermothérapie comprend tout traitement clinique basé sur le transfert d'énergie thermique dans le corps humain, intérieurement ou extérieurement. Historiquement, plusieurs médecins grecs et romains pensaient qu'en contrôlant tous simplement la température du corps humain, ils pouvaient ainsi guérir toutes les maladies.

La thermothérapie en tant que méthode de traitement des tumeurs remonte à 4000 ans av. J.C, lorsque des bouts de braise étaient insérés dans les tumeurs afin de les détruire. Hippocrate (460 –377 av. J.C.) fait état de cette technique dans ses aphorismes et, à sa suite, plusieurs médecins proposent de cautériser certaines tumeurs superficielles dans le but de les traiter ou de prévenir l'infection des tissus (*Habash et al., 2006*).

D'autre part, l'utilisation de la glace et de la neige comme moyen thérapeutique pour apaiser les inflammations était déjà signalée par Hippocrate. Depuis, la cryothérapie qui présente le traitement des maladies par le froid (du grec kryos) est largement utilisé pour ses

bienfaits. Même si l'utilisation d'une thérapie thermique est connue depuis longtemps, il faut attendre le 19^{ème} siècle pour que cette technique commence à intéresser les scientifiques.

Le concept de thermothérapie se distingue du terme cryothérapie chez beaucoup de gens travaillant dans les centres de thérapies et pour ceux qui fabriquent les produits pharmaceutiques. Tout en admettant cette différence simple entre chaleur et froid, du point de vue scientifique la cryothérapie fait partie de la thérapie thermique au sens large (Bansal *et al.*, 2007). Cette dernière couvre les températures positives et négatives (en degré Celsius). C'est pourquoi, une thermothérapie consiste à traiter les maladies par augmentation ou diminution de la température du corps humain en entier ou en partie.

Selon la dose thermique (en termes de température et de durée de traitement), la thérapie thermique se décline sous divers modes opératoires. Citons les modes les plus utilisés :

1.1.1. Hyperthermie thérapeutique

Le terme « thérapeutique » est ajouté pour faire de l'hyperthermie un outil de santé et faire la différence avec l'hyperthermie pathologique qui est une augmentation indésirable de la température du corps suite à des facteurs extérieurs.

L'hyperthermie thérapeutique est une augmentation locale, régionale ou générale de la température du corps humain au-dessus de la normale. Les techniques d'hyperthermie sont nombreuses selon la source utilisée, la température employée et les durées de traitement. Elles peuvent être par contact direct (externe ou interne) avec la source de chaleur, par irradiation et même par perfusion d'un sang légèrement chauffé lors d'une hyperthermie régionale. L'hyperthermie thérapeutique est de deux types :

- Hyperthermie à long terme aux faibles températures (40-41°C en 6-72 h) pour des applications physio-thérapeutiques.
- Hyperthermie à température modérée (42-45°C pour 15-60 min), généralement associée en oncologie (cancérologie) aux traitements conventionnels comme la chimiothérapie ou la radiothérapie afin de potentialiser leurs actions.

Actuellement, l'hyperthermie en tant que forme adjuvante ou alternative de la chirurgie traditionnelle est considérée comme le quatrième pilier de l'oncologie.

1.1.2. L'ablation hyperthermique

C'est une hyperthermie à hautes températures (> 50°C pour quelques minutes) destinée à détruire les cellules au sein d'une section localisée du tissu pathologique. Cette technique est utilisée dans plusieurs domaines y compris l'oncologie.

Les tissus exposés à des températures situées entre 50°C et 100°C sont dits coagulés, tandis qu'une exposition à des températures supérieures à cet intervalle pendant un temps relativement bref permet de volatiliser les tissus (partent en fumée). Cette technique est d'un intérêt majeur dans la chirurgie, du fait qu'elle permet la découpe des tissus sans saignement.

1.1.3. La cryothérapie

Ce mode consiste à établir un contact local, régional ou général du corps humain avec une source froide (au-dessous du zéro Celsius) pendant une durée allant jusqu'à une heure pour obtenir des effets analgésiques et anti inflammatoires par diminution du métabolisme¹. Des études ont démontré qu'une légère hypothermie induite du corps (32 °C -34°C) pourrait améliorer la survie et l'évolution neurologique chez les patients après un arrêt cardiaque. C'est la raison pour laquelle cette méthode figure parmi les directives internationales pour la réanimation médicale (*Habash et al., 2006*).

1.2. Techniques de thermothérapie ablative

Une thérapie ablatrice est une opération consistant à enlever un organe, un ensemble de tissus ou un corps étranger par voie chirurgicale dans les cas extrêmes. En plus d'une excision chirurgicale classique par bistouri (lame chirurgicale), cette technique désigne aussi toute application directe d'un traitement chimique ou thermique sur un tissu ou organe spécifique pour parvenir à une éradication complète ou à une destruction considérable des tissus indésirables.

Cette technique est généralement utilisée pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate, les angiomes, l'arythmie cardiaque, les condylomes cutanés et les tumeurs inopérables du foie. Que ce soit par processus d'échauffement (ablation hyperthermique) ou de refroidissement, la thermothérapie ablatrice est locale. Elle focalise l'énergie ablatrice dans la zone tumorale sans endommager les tissus normaux avoisinants

Les sources d'énergie en thermothérapie sont soit de nature électromagnétique (lasers, ondes radiofréquences, micro-ondes), soit de nature mécanique (ultrasons). L'absorption de ces radiations non-ionisantes (Figure1.1) produit un transfert thermique à la base de l'hyperthermie et de la thermo-ablation.

Les techniques d'ablation avec des sources électromagnétiques (radiofréquences, micro-ondes, lasers), mécaniques (ultrasons) ou cryogéniques suscitent un intérêt croissant comme alternatives aux thérapies chirurgicales standards. En effet, en plus de leur simplicité, elles offrent des avantages supplémentaires en termes d'effets aseptiques, cautérisant, hémostatiques et cosmétiques.

Stauffer et Goldberg (*Stauffer et al., 2004*) ont introduit la thérapie thermo-ablatrice, en expérimentant les différentes techniques ablatrices à plusieurs températures allant de la cryoablation aux techniques électromagnétiques et ultrasoniques focalisées de haute intensité.

Bien que les dispositifs d'ablation soient souvent des « aiguilles », il est préférable de les désigner avec le mot « applicateur » pour garder une certaine généralité

¹ *Le métabolisme est l'ensemble des processus complexes y compris les réactions biochimiques qui se déroulent au sein d'un organisme vivant pour lui permettre de se maintenir en vie.*

² *Chirurgie mini-invasive permet au chirurgien d'atteindre sa cible par des incisions de l'ordre du Centimètre grâce à l'utilisation d'instruments longs et fins, couplés à un système d'imagerie*

Un dispositif d'ablation thermique consiste généralement en un applicateur (une sonde pour ce qui est de la source d'énergie Laser) placé sur la tumeur, dans le cas d'une ablation superficielle de la peau ou d'une intervention chirurgicale ouverte. On l'introduit dans la zone tumorale située à l'intérieur du corps par le biais d'un cathéter (par voie endoscopique).

Dans ce dernier cas, le guidage se fait par imagerie à ultrasons, par tomographie (scanographie) ou par imagerie à résonance magnétique (IRM).

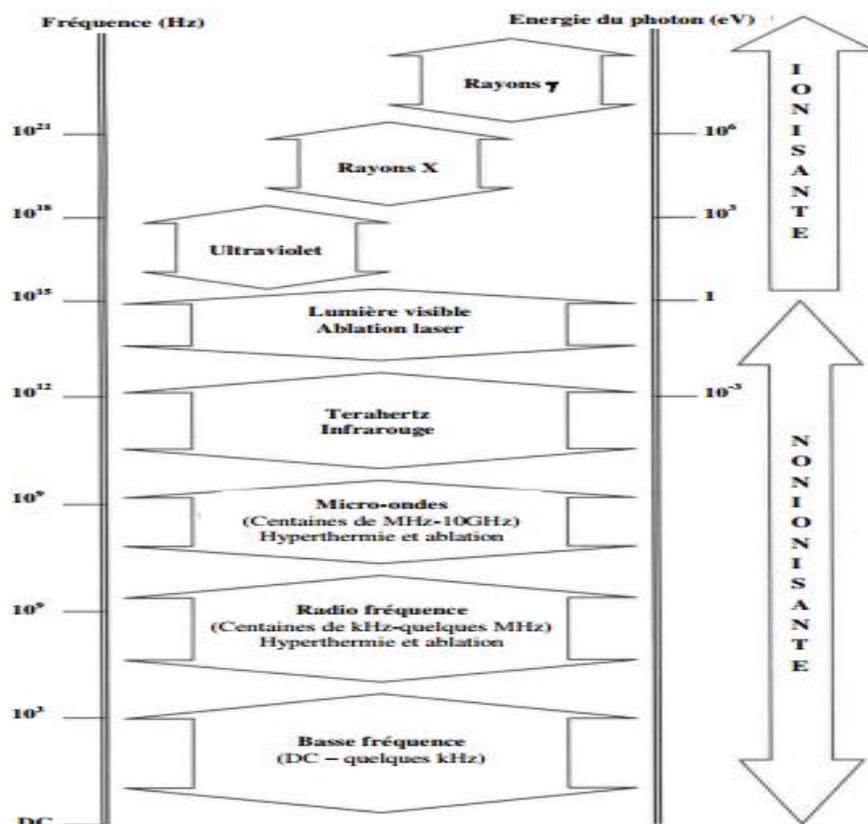


Figure 1.1: Applications thermo-thérapeutiques tout au long du spectre EM (Habash et al., 2006)

Contrairement à plusieurs thérapies d'hyperthermie, le débit d'absorption spécifique (DAS) lors d'une thérapie ablative n'est significatif qu'à l'intérieur de quelques millimètres autour de l'applicateur. Ce qui signifie que le transfert thermique se passe par conduction entre les tissus cibles et la zone chauffée (ou refroidie) située juste autour de l'applicateur (Haemmerich et Laeseke, 2005). Il existe différentes techniques de thérapie parmi lesquelles :

1.2.1 Ablation par radiofréquence (RFA)

Cette technique consiste à détruire le tissu pathologique en le soumettant à une très forte température grâce à des ondes électromagnétiques. Les radiofréquences constituent le domaine de longueurs d'onde le plus vaste du spectre électromagnétique, il s'étend des longueurs d'onde de quelques mm à plusieurs km. Cette gamme correspond aux ondes ayant une fréquence entre 3 Hz et 300 GHz.

Les applications médicales de la radiofréquence connue sous le nom de « électrochirurgie » utilisent un courant alternatif à hautes fréquences mais qui ne dépassent pas 30 MHz, bien que la plupart des dispositifs actuels fonctionnent dans la gamme 375 KHz-500KHz (Goldberg *et al.*, 2005).

On sait que le réseau électrique standard (50-60 Hz) peut provoquer une stimulation neuromusculaire (Fig.2) qui peut produire une électrocution. Cette stimulation cesse au-delà de 100 KHz. Ainsi, l'électrochirurgie peut être utilisée en toute sécurité au-delà de cette valeur. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle sur la figure 1.1 le début des radiofréquences thérapeutiques est autour de quelques centaines de KHz.

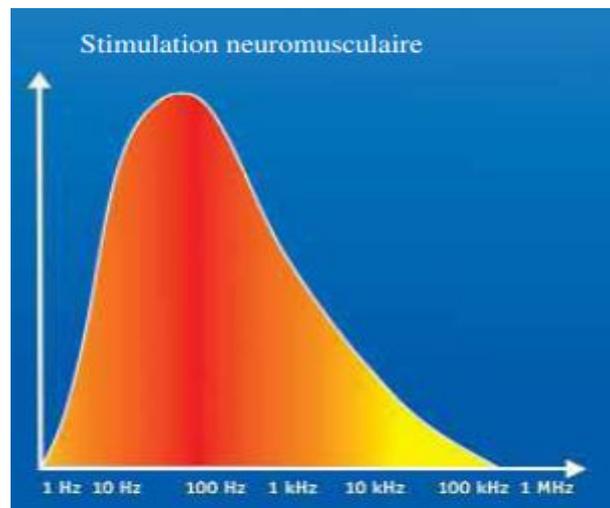


Figure 1.2: Rapport entre la fréquence du courant alternatif et la stimulation neuromusculaire

De ce fait, le réseau électrique n'est utilisé en électrochirurgie que pour son effet thermique en minimisant ses effets neuromusculaires par un respect strict des procédures sécuritaires.

L'effet thermique est dû à l'effet Joule résultant de la résistivité du milieu (conductivité électrique). Il peut engendrer deux types d'actions sur les tissus biologiques : la coagulation et le sectionnement (coupe). Notons que ces deux termes désignent généralement une ablation : que ce soit par destruction des tissus en les déshydratants ou par leur explosion et vaporisation (ce qui est une forme de sectionnement).

Actuellement, les générateurs RF approuvés pour l'ablation clinique sont munis de systèmes informatisés pour adapter et gérer automatiquement la puissance de sortie selon l'impédance et la surface des tissus cibles. Ils comportent aussi des systèmes d'alarmes visuelles et sonores pour un contrôle sécurisé du courant électrique.

Une méthode efficace pour augmenter l'effet de l'ablation RF est de moduler l'environnement biologique des tissus pathologiques en modifiant leur conduction thermique et/ou électrique par l'injection d'une solution NaCl (Goldberg *et al.*, 2000). Cette méthode

couramment utilisée permet de refroidir l'électrode et d'augmenter la conductivité électrique des tissus coagulés.

L'ablation des tumeurs par RF interstitielle est une nouvelle méthode qui utilise une petite aiguille muni à son extrémité de plusieurs électrodes en crochets qui se déploient une fois l'aiguille est insérée dans le tissu, Figure 1.3. Cet applicateur RF dit « en parapluie » assure une bonne répartition spatiale du courant RF.

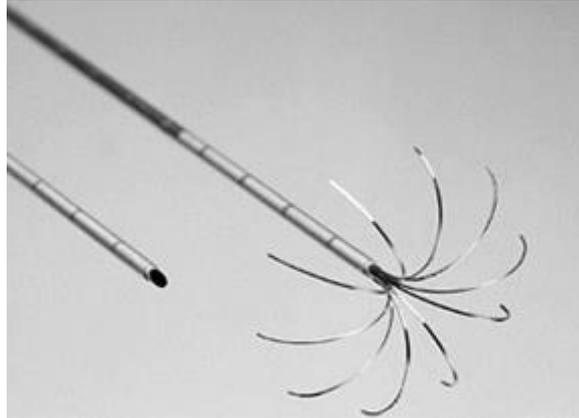


Figure 1.3: Applicateur RF déployé en forme de parapluie

Selon la voie empruntée par le courant électrique, l'électrochirurgie applique deux méthodes ou circuits (Heresbach *et al.*, 2009) :

- **Circuit monopolaire** dans lequel le courant est amené par une fine électrode active (bistouri électrique) puis traverse le patient pour être récupérée par une large électrode neutre collée à un autre endroit sur le patient (hanche, cuisse, etc.), Figure 1.4. Le mode de traitement (coupe ou coagulation) est réalisé dans les tissus avoisinants la pointe de l'électrode où il se produit une augmentation de la densité de courant. Si l'opérateur maintient l'électrode légèrement éloignée du tissu, il obtient un arc électrique contrôlé (tension appliquée entre 1300 V et 2300 V et durée \approx 50ms) pour produire une coupe ou une coagulation forcée avec carbonisation des tissus. L'ablation est moins pénétrante. Une coagulation en l'absence d'arc électrique (l'électrode est en contact avec le tissu avec une tension faible $<$ 190 V) peut être douce et blanche si elle est lente (750 ms) et de faible puissance (10-60 W). Elle est par conséquent pénétrante.

De toute façon, il n'existe pas de réglages standards pour la manipulation de l'énergie fournie par les unités électrochirurgicales. Elle peut varier d'un dispositif à un autre selon le geste thérapeutique réalisé.

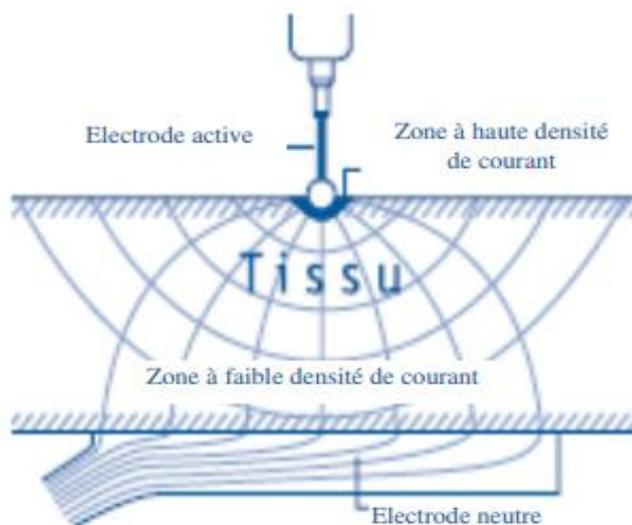


Figure 1.4: Mode d'action de la technique monopolaire

Circuit bipolaire: L'ablation en mode bipolaire est disponible sur quelques dispositifs électro-chirurgicaux mais il est conseillé d'utiliser ce mode exclusivement pour la coagulation douce avec une puissance de 12 à 16 W. En revanche, le mode bipolaire est obligatoire pour les patients porteurs de prothèse métallique ou de stimulateur cardiaque.

1.2.2 Ablation par ultrasons (USA)

Le son est une vibration d'ondes mécaniques. Les ondes ultrasonores (non audibles par l'homme) peuvent être créées par un transducteur piézoélectrique (tel que le quartz) qui vibre lors du passage d'un courant électrique alternatif et peut générer des fréquences supérieures à 20KHz.

Les ultrasons se sont avérés être un outil médical important pour le traitement et/ou le diagnostic par imagerie médicale, Figure 1.5. Cette dernière nécessite une énergie insignifiante pour garantir l'innocuité du diagnostic. L'augmentation de l'intensité des ondes (0,8 à 3,5MHz) avec une puissance supérieure à 720mW/cm^2 et leur focalisation rapide (0.5s-1s) en un seul point (à l'aide de lentilles) est à la base de la technique ablatrice HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound). Elle permet de déposer une dose d'énergie acoustique très importante avec une profondeur de pénétration remarquable conduisant à la destruction cellulaire par effet thermique et mécanique.

Ce dernier est obtenu par la génération de microbulles d'air (cavitations acoustiques) à cause des impulsions ultrasonores qui passent à travers les tissus menant à des expansions et compressions alternatives jusqu'à la rupture cellulaire. Les vibrations entraînent des déplacements tissulaires de quelques dizaines de nanomètres. L'effet mécanique des HIFU est utilisé pour détruire (fragmenter) les calculs rénaux ou vésiculaires en urologie (lithotripsie) et même pour perforer les tissus en cardiologie. L'effet thermique qui classe l'ablation par HIFU dans les méthodes thermo-ablatives est obtenu suite à l'effet mécanique par friction des molécules et atomes lors du passage des vibrations acoustiques (Kennedy et al., 2003).

En conditions réelles, la (température à l'intérieur des tissus visés augmentent jusqu'à induire des dommages irréversibles ($>60^{\circ}\text{C}$) avec une carbonisation minimale et un faible échauffement des tissus adjacents. Cette technique non invasive peut s'appliquer par deux méthodes : extracorporelle et directe (percutanée) en utilisant un applicateur en forme d'aiguille.

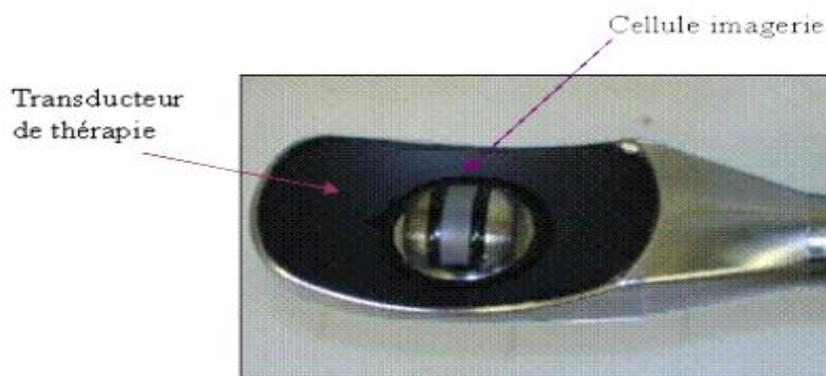


Figure 1.5: Transducteur ultrasonique avec imagerie intégrée (Kennedy et al., 2003)

1.2.3 Ablation par micro-ondes

La partie du spectre des fréquences comprise entre 300 MHz et 300 GHz est appelée hyperfréquences HF ou micro-ondes (1mm-1m). Le terme HF est surtout utilisé par les électroniciens et électromagnéticiens, alors que le terme micro-onde vient plutôt de l'optique où l'on parle surtout de longueur d'onde. La MWA (Micro Wave Ablation) est une technique qui complète la RFA (Radio-Frequency Ablation) de manière intéressante. Elle utilise une énergie EM de hautes fréquences (915MHz-2.45GHz) sous forme de micro-ondes émises par une antenne (Brace, 2010).

Contrairement au principe de la RFA, l'échauffement par micro-ondes se base sur les propriétés diélectriques des tissus. Le champ électromagnétique alternatif induit stimule le mouvement des molécules tissulaires polarisées. Leurs oscillations forcées de part et d'autre de l'antenne des micro-ondes sont à l'origine d'une augmentation locale de l'énergie cinétique des molécules d'où une augmentation de la chaleur par friction. La plupart des antennes d'ablation sont alimentées par des lignes coaxiales. Elles sont constituées d'une tige rigide avec une section émissive à son extrémité. Elles sont munies d'un système intégré de contrôle pour refroidir le corps des antennes.

Au début, les systèmes d'ablation par MW (Micro-Wave) avaient le problème du déséquilibre des antennes qui fait que l'énergie non absorbée par les tissus remonte le long de l'applicateur entraînant un chauffage des zones indésirables, en particulier lors des procédures percutanées. Dans les technologies récentes, l'addition de bobines d'arrêt d'ondes, permet de résoudre le problème(Fig1.6).

Le diagramme de rayonnement d'une antenne varie selon l'application clinique. La plupart des antennes utilisées émettent en mode normal à rayonnement latéral pour s'adapter à

la forme sphérique des tumeurs tandis que le mode axial (end fire) est développé dans les applications cardiaques pour produire un échauffement localisé (Brunetaud et al., 1980).

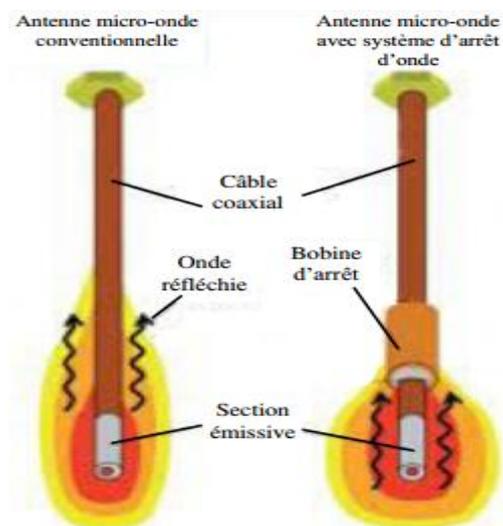


Figure 1.6: Antenne micro-onde avec et sans système d'arrêt d'onde

Pour parvenir à une émission à énergie concentrée plusieurs dispositifs ont été proposés tels ceux à élément linéaire, coaxial ou hélicoïdal. Les dispositifs MW à élément linéaire peuvent comprendre des antennes monopolaires, dipolaires et triaxiales.

Les micro-ondes pénètrent facilement à travers les matériaux biologiques de faible conductivité électrique tels que les poumons, les os et les tissus déshydratés et carbonisés. Ce qui n'est pas le cas pour les RF.

1.2.4 L'ablation par nanoparticules ou hyperthermie magnétique

Une nanoparticule (ou particule ultrafine) est un assemblage de quelques centaines à quelques milliers d'atomes, formant un objet dont les dimensions sont comprises entre 1 et 100 nm. L'avènement des nanotechnologies et le recours aux nanoparticules en médecine (nanomédecine) prend actuellement un grand intérêt, bien que peu de nanoparticules sont parvenues à une utilisation clinique.

Cette technique se base sur la conception de nano-objets (organiques et inorganiques) qui permettent une fois injectés dans le sang d'immigrer vers les cellules pathologiques suivant un certain agent de ciblage greffé sur les nanocapsules (ou nanovecteurs) pour :

- Le diagnostic en visualisant la zone concernée sous imagerie
- Le traitement en libérant le principe actif sur les cellules tumorales.

C'est une méthode sélective qui réduit les effets secondaires des traitements en évitant les cellules saines. Outre la délivrance des principes actifs chimiques ou biologiques au sein des tissus ciblés cette technologie peut également être utilisée pour d'autres types de thérapies, telles que la thérapie, la radiothérapie et la thérapie photodynamique. Pour les deux

derniers types, les nanoparticules véhiculent l'agent thérapeutique (source radioactive ou photo-sensibilisateur) dans la zone d'intérêt pour qu'elle soit la seule zone ciblée par les rayons X (en radiothérapie) ou par un rayonnement lumineux (Laser) pour un effet photochimique.

En ce qui concerne la thérapie, des nanoparticules ferromagnétiques, généralement à base d'oxyde de fer super paramagnétique (aimantation nulle), sont constituées de petites particules de maghémite (Fe_2O_3) ou de magnétite (Fe_3O_4). Elles peuvent être encapsulées dans une matrice de silice ou de polymère pour être biocompatibles avec le milieu concerné (Garcia-Gimeno et al., 2012). Une fois les nanoparticules dans les cellules tumorales, le patient est soumis à un champ magnétique alternatif de fréquence typiquement égale à 100kHz. Les nanoparticules magnétiques oscillent avec le champ appliqué et entrent en cycle d'hystérésis tout en libérant de l'énergie qui fait augmenter la température du milieu jusqu'à 42°C/44°C de quoi détruire les cellules cancéreuses (en les coagulant).

1.2.5 Ablation par Laser (LA)

Le principe de l'émission stimulée (ou émission induite) est décrit dès 1917 par Albert Einstein. Mais ce n'est qu'en 1954 que le premier maser (maser au gaz ammoniac) est conçu par J.P. Gordon, H.J. Zeiger et Ch.H. Townes. Au cours des six années suivantes, de nombreux scientifiques tels N.G. Bassov, A.M. Prokhorov, A.L. Schawlow et Ch.H. Townes ont contribué à adapter ces théories aux longueurs d'ondes du visible.

En 1960, le physicien américain Théodore Maiman obtint pour la première fois une émission laser au moyen d'un cristal de rubis comme milieu actif ou amplificateur. Un an plus tard Ali Javan mit au point un laser au gaz (hélium et néon) puis en 1966, Peter Sorokin construisit le premier laser à colorant. Ironie de l'histoire, Townes, Bassov, Schawlow et Prokhorov reçurent un prix Nobel en 1964 pour leurs travaux en commun alors que Maiman, le véritable inventeur du laser, ne reçut aucun prix, car il ne travaillait pas dans un milieu académique.

a. Définition et fonctionnement général du Laser

Les lettres L.A.S.E.R constituent l'acronyme en anglais de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, qui a pour signification : Amplification de la Lumière par Emission Stimulée de Rayonnement (Kasparian, 2008).

Les lasers sont des sources de lumière très particulières car ils émettent une seule longueur d'onde (monochrome) dans une seule direction permettant d'obtenir une tache lumineuse très petite et par conséquent très intense. Il décrit donc une source d'émission stimulée de rayonnement électromagnétique qui se différencie des sources usuelles de lumière spontanée telle que la lampe à incandescence ou le soleil. Son intérêt tient à la grande cohérence et à la forte intensité de son rayonnement. L'amplification se fait grâce au processus d'émission stimulée.

Les lasers doivent comporter au minimum trois éléments fondamentaux :

- **Un milieu actif amplificateur** : dont la nature détermine la fréquence ϑ et dont la longueur d'onde λ du rayonnement laser, ces deux paramètres sont associés à l'énergie E des photons par la constante de Planck h :

$$E = h\vartheta = hc/\lambda \quad (1)$$

Où c est la vitesse de la lumière.

Le milieu actif peut être solide (dits à isolants dopés), gaz, liquide (dits à colorants), semi-conducteur, électrons libres,...etc. Il est placé au centre d'une cavité optique résonnante. Un miroir semi-réfléchissant placé sur l'une des extrémités de la cavité permet de faire sortir le faisceau.

- **Un dispositif d'excitation (pompage)** des atomes ou molécules du milieu actif. L'excitation est effectuée par une lampe flash, une réaction chimique, une décharge électrique ou par un rayonnement d'autres lasers. La nature du milieu actif détermine la couleur du faisceau laser ainsi que sa dénomination.
- **Une cavité résonnante (résonateur)** dont le but est d'augmenter la densité de lumière grâce au principe d'émission stimulée (généralement constituée de miroirs).

L'amplification est réalisée après qu'un nombre d'atomes du milieu actif ait absorbé suffisamment d'énergie pour passer à un état d'excitation supérieur à partir duquel une émission spontanée de photons commence à mesure que les atomes retournent à l'état fondamental. L'émission stimulée se produit lorsqu'un photon émis entre en collision avec un atome excité, celui-ci absorbe une quantité d'énergie égale à celle du photon incident et libère à son tour un photon.

Nous présentons sur le schéma ci-après la structure schématique d'un laser

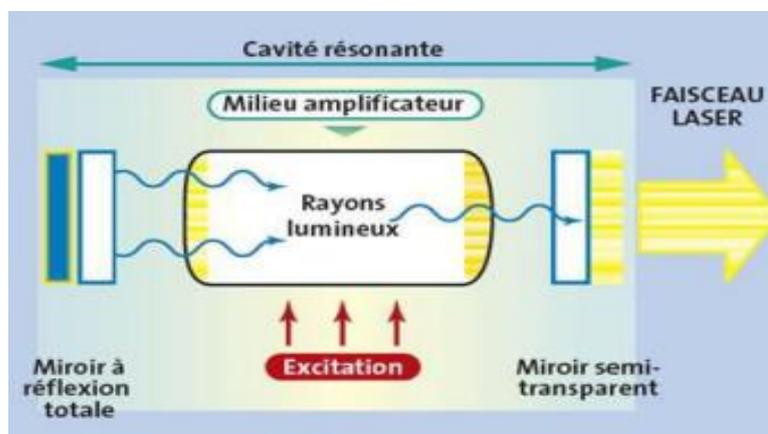


Figure 1.7: Structure schématique d'un laser

Le fonctionnement du laser se rapproche de celui d'un oscillateur. En effet, il présente de grandes similitudes avec les oscillateurs mécaniques et électriques. Schématiquement le fonctionnement d'un laser peut s'expliquer comme suit. Considérons un système à deux niveaux d'énergie : E_1 et E_2 , E_2 étant le niveau supérieur. Un atome excité au niveau E_2 a une durée de vie limitée et passe spontanément au niveau inférieur, c'est-à-dire E_1 en émettant un photon de fréquence (ν) :

$$\nu = (E_1 - E_2)/h \quad (2)$$

Où $h = 6,627.10^{-34} J.s$ est la constante de Planck. Ce phénomène est appelé l'émission spontanée (Fig1.8), elle se fait sans direction privilégiée. Le processus inverse est l'absorption (Fig1.9).

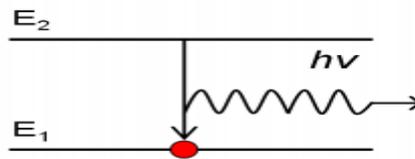


Figure 1.8: Emission Spontanée

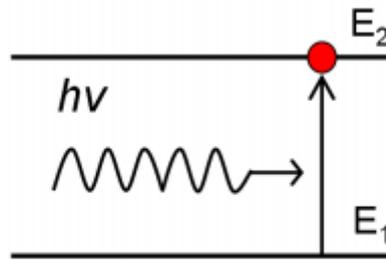


Figure 1.9: Absorption

A la base des milieux amplificateurs, il existe un troisième phénomène : la transition du niveau E_2 vers le niveau E_1 , stimulée ou induite par un photon de fréquence ν . Le photon produit est indiscernable du photon incident (Fig1.10). Ce processus a été introduit par Einstein en 1977 pour interpréter les mécanismes d'interaction photon matière. Ce phénomène se reproduit un nombre n de fois ; c'est le milieu amplificateur.

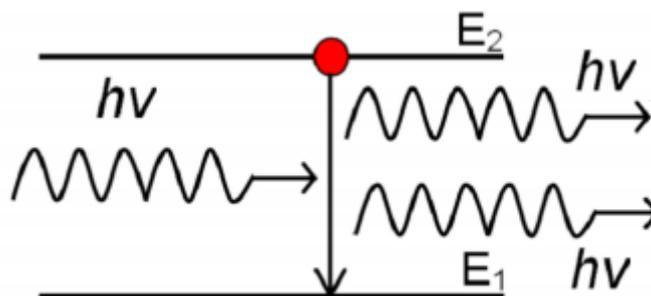


Figure 1. 10: Transmission ou Emission stimulée

Pour qu'il y ait amplification du rayonnement par traversée du milieu atomique, il faut que le nombre d'émissions stimulées soit supérieur à celui des absorptions. Il doit donc y avoir davantage d'atomes dans le niveau E_2 que dans le niveau E_1 . Or, cette observation est contraire aux lois de l'équilibre thermodynamique décrite par la loi de Boltzmann en 1872 :

$$\frac{N_2}{N_1} = \exp - \left[\frac{(E_2 - E_1)}{kT} \right] < 1 \quad (3)$$

Avec k la constante de Boltzmann, N_1 la population du milieu E_1 et N_2 la population du milieu E_2 .

Cette condition : $N_2 > N_1$ est réalisée par un processus de pompage dit d'inversion de population (Fig. 1.11). Le système est alors hors équilibre thermodynamique.

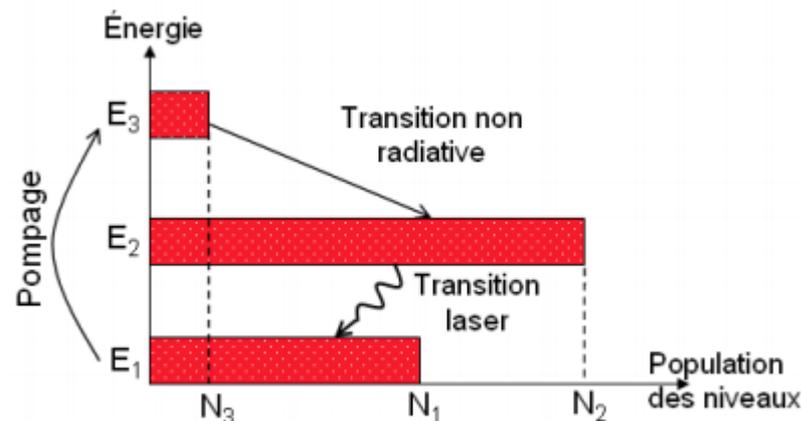


Figure 1.11: Pompage à trois niveaux

Comment fonctionne une réaction de pompage ?

Une excitation du milieu, par une lampe flash, une réaction chimique, une décharge électrique, un rayonnement d'un autre laser..., fait passer les atomes du niveau E_1 au niveau E_3 . Les atomes de ce dernier niveau ont une durée de vie très courte et se désexcitent vers le niveau E_2 , le surpeuplant par rapport au premier niveau qui a été vidé (Farcy, 1993), (Pérez, 2004) et (Welch et al., 1989).

Le résonateur est constitué de deux miroirs à ses extrémités qui permettent à l'onde de se propager en faisant des allers retours afin d'augmenter son amplitude. L'un des miroirs, étant semi-transparent, permet la sortie du faisceau laser.

Selon le matériau actif et le mode de fonctionnement, il existe différents types de lasers avec des rayonnements dont l'intensité et la longueur d'onde (qui s'étend de 1nm jusqu'au 1mm) conditionnent l'effet tissulaire obtenu et donc les indications médicales (en diagnostic ou en thérapeutique). On peut séparer les différents types de lasers par rapport à leur mode de fonctionnement : continus ou impulsions. Selon la nature du milieu amplificateur, nous pouvons citer :

- Les lasers à solide (laser à rubis, le Nd-YAG)
- Les lasers à gaz
- Les lasers à colorant
- Les lasers chimiques
- Les lasers à excimères
- Les lasers à semi- conducteurs

Parmi ces lasers, une classe bien particulière produit des impulsions extrêmement courtes appelées les Laser ultra-courts. Les impulsions ultra-courtes sont issues de la modification des propriétés et des constituants des systèmes lasers ordinaires (*Di Maio et Yoan, 2013*).

Le terme ultra-court ou ultra-bref ou encore ultra-rapide indique généralement l'intervalle de durée de l'impulsion lorsqu'il s'étend de la picoseconde à quelques centaines de femtosecondes. Par ailleurs, la mise en œuvre d'impulsions attosecondes a déjà été démontrée en laboratoire.

Depuis le premier laser à rubis en 1960, de très nombreux lasers ont été conçus en laboratoire. Seuls quelques-uns font l'objet d'un développement médical. Les critères de coût, d'efficacité et de fiabilité étant primordiaux dans le secteur médical. Cependant, par sa nature d'émission de lumière, la thérapie par laser est parfaitement compatible avec l'IRM ce qui lui confère un avantage majeur.

Si les lasers sont souvent rangés selon leur technologie et/ou caractéristiques, ils peuvent être classés en biomédecine suivant quatre disciplines majeurs : l'analyse médicale, la cytologie, l'imagerie (notamment l'imagerie 3D) et la thérapeutique (*Brunetaud et al., 1980*). Cette dernière discipline se diversifie dans plusieurs secteurs tels que l'ophtalmologie, la dermatologie, la cancérologie, la cardiologie,...etc.

b. Explication simplifiée de l'effet Laser

La lumière peut être décrite comme une onde électromagnétique ou bien comme un flux de particules élémentaires appelées photons. La capacité d'un photon à interagir avec la matière dépend de son énergie. Cette dernière définit également la longueur d'onde du photon. Lorsqu'un photon incident a une énergie équivalente à la différence d'énergie potentielle entre un niveau énergétique stable et un niveau énergétique excité, il y a une forte probabilité que ce photon soit absorbé et provoque le passage d'un électron du niveau stable vers le niveau excité. Ce phénomène s'appelle **l'absorption**.

À l'inverse, un électron dans un état excité a une forte probabilité de relaxer et de redescendre dans un état énergétique plus faible. Ce phénomène de relaxation radiative s'appelle **l'émission spontanée**. L'énergie du photon émis correspond à la différence d'énergie potentielle entre l'état initial et l'état final. Lorsqu'un photon incident, ayant pour énergie une énergie équivalente à la différence entre un niveau stable et un niveau excité, passe au voisinage d'un électron préalablement excité, il a une forte probabilité de provoquer la relaxation radiative de cet électron qui émet un deuxième photon de même énergie et de

même direction que le premier photon incident. Ce phénomène d'émission dite stimulée est à la base du fonctionnement du laser (*Einstein, 1917*).

Pour augmenter la probabilité d'émission stimulée, il faut que la population d'électrons excités soit plus élevée que la population d'électrons dans un état stable ; on parle d'inversion de population. Pour l'obtenir, il faut qu'une source d'énergie excite les électrons du milieu actif initialement dans un état stable vers un état excité ; c'est le pompage. Pour faire fonctionner un laser, il faut donc pomper le milieu actif. Des photons vont alors être émis par émission spontanée et vont entraîner avec eux d'autres photons par émission stimulée.

c. Modes d'émission lasers

Le mécanisme de pompage qui apporte au système la quantité d'énergie suffisante pour une excitation des particules définit le mode d'émission laser qui peut être soit :

- **Continu (dans une durée de l'ordre de la seconde avec une puissance de 1-10 W menant à une action thermique)** : dans ce mode, la puissance délivrée est constante dans le temps grâce à une source de pompage régulière sur le milieu actif. On parle de puissance moyenne. L'opérateur contrôle le temps d'application qu'il souhaite délivrer sur le tissu cible. Ce mode produit un effet thermique sur le tissu (chirurgie des tissus mous).
- **Impulsionnel ou pulsé (ms- μ s-ns, 100W-1kW)** : le système de pompage fonctionne par des impulsions brèves sur le milieu actif. Cela permet la libération de la lumière laser par paquets avec de très courtes impulsions entrecoupées de périodes de repos qui offrent un temps de relaxation thermique au tissu irradié. On travaille alors en puissance crête.

Les temps entre chaque impulsion sont réglés par l'opérateur. Tous ces paramètres permettent le calcul de la puissance moyenne. Ce mode pulsé est très utilisé en odontologie et produit plutôt des effets mécaniques et thermiques sur le tissu.

- **Déclenché (ns, 1-10MW, action disruptive)**

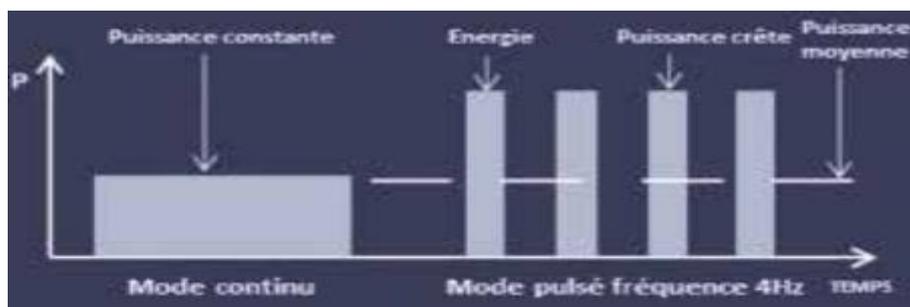


Figure 1.12: Modes d'émission laser (*Rocca, 2010*)

d. Les principales caractéristiques du laser

Depuis leur découverte en 1960, les lasers se présentent comme une source ponctuelle de lumière à usage médicale. Ils ont des caractéristiques fondamentales qui les distinguent des sources lumineuses conventionnelles ou classiques à savoir :

- **La directivité**

La direction, c'est-à-dire l'émission dans un faisceau parallèle étroit, permet la transmission de la lumière (visible, presque infrarouge ou proche de l'ultraviolet) à l'aide d'une fibre optique de petit diamètre (50 à 600 μm). Des temps d'émission extrêmement courts (pulsed mode) allant des millisecondes aux femtosecondes (10^{-3}s à 10^{-15}s) génèrent des puissances instantanées extrêmement élevées de l'ordre des gigawatts (10^9W), avec différents effets tissulaires que l'on obtient avec des expositions continues.

- **La monochromaticité**

L'émission d'une seule couleur, une propriété connue sous le nom de monochromaticité, permet l'utilisation d'un faisceau laser pour produire des effets sélectifs en longueur d'onde. Ceci est une alternative à l'utilisation d'une source lumineuse à large bande filtrée, une technique qui s'est avérée inefficace au fil des ans. Il faut se rappeler que les molécules biologiques ont un spectre d'absorption plus large que la bande étroite émise par un laser. Cette importante caractéristique n'est, malheureusement pas pleinement utilisée par les médecins.

- **La longueur d'onde**

Chaque onde électromagnétique est définie par sa longueur d'onde (λ) qui représente la période spatiale des oscillations. Elle est inversement proportionnelle à la fréquence et s'exprime en mètre. Plus la longueur d'onde est courte, plus le photon est énergétique. La longueur d'onde est la couleur du rayonnement laser. Un laser peut émettre dans un spectre allant des rayons X ($\lambda < 1\text{ nm}$) aux infrarouges lointains ($\lambda = 1\text{ mm}$) en passant par le visible (λ comprise entre 400 et 800 nm).

La pénétration du faisceau laser dans un tissu biologique dépend de l'absorption des différents chromophores (pigments) contenus dans ce tissu et donc de la longueur d'onde du rayonnement.

En effet, les molécules chromophores absorbent de manière sélective le faisceau laser, et constituent une zone cible préférentielle. Les tissus biologiques environnants sans chromophores subissent peu de changements du fait d'une plus faible absorption (*Rey et al., 2010*). Le choix de la longueur d'onde la plus adaptée pour une application clinique donnée dépend alors de son interaction avec la nature et la composition du tissu cible. L'objectif est d'atteindre le tissu de façon très localisée, d'obtenir une bonne pénétration avec la plus faible diffusion thermique sur le trajet du faisceau.

- **La Puissance**

La puissance est calculée à partir de la formule reliant l'énergie délivrée par le laser au temps d'impulsion pour un laser pulsé ou au temps d'émission du faisceau pour un laser continu elle est donnée par la relation :

$$P = dE/dt \quad (4)$$

Où, P désigne la puissance instantanée délivrée à un instant « t » en watts, dE est l'énergie délivrée entre les instants $t + dt$, exprimée en joules et dt intervalle de temps en secondes.

Cette formule est essentielle pour comprendre l'importance du temps d'émission de l'onde laser sur l'effet qu'il produit dans les tissus biologiques. Pour une énergie constante, si le temps d'impulsion est plus court, la puissance délivrée sera plus importante.

- **Fluence et l'Irradiance**

Elles correspondent à la quantité d'énergie (fluence) ou de puissance (irradiance) délivrée par unité de surface. C'est un paramètre important à considérer lorsque l'on travaille en mode impulsif. Cette donnée permet de comprendre pourquoi le laser est plus efficace à l'endroit où il est focalisé.

Elles sont données par les relations :

$$F = E/S \quad (5)$$

Où F s'exprime en J/cm^2 avec $S = \pi r^2$

$$I = P/S \quad (6)$$

Où I s'exprime en W/cm^2

e. Sécurité et laser

Les lasers médicaux ont pour vocation d'interagir avec les tissus biologiques. Leur utilisation est donc potentiellement risquée pour la peau, les muqueuses et les yeux. Elle nécessite de se conformer aux bonnes pratiques et aux obligations légales. Ainsi, le chirurgien lasériste a une responsabilité vis-à-vis des patients qu'il doit protéger des risques avérés ou potentiels. Le principal risque lié à l'utilisation d'un laser est d'entraîner une lésion oculaire parfois irréversible ou une brûlure corporelle. Pour éliminer le risque d'exposition, il faut couper systématiquement l'émission du faisceau laser entre chaque utilisation, et privilégier les protections intégrées (capot machine, local fermé) ou à défaut les protections collectives (rideau, panneau amovible).

En l'absence de protection intégrée ou collective, le port de lunettes de protection individuelles anti-laser homologuées est obligatoire pour tous des personnes exposées. Ces lunettes de protection laser doivent être adaptées aux caractéristiques du laser utilisé et au niveau d'exposition.

1.2.6 Propriétés et avantages de la thermothérapie ablative

La thermothérapie ablatrice continue de se sophistiquer avec des applications cliniques de grande complexité technique. Elle permet de traiter une tumeur en volume dans des endroits où la chirurgie classique est difficile (exemple : le foie) avec une diminution du taux de morbidité et une meilleure adaptation aux patients externes (non hospitalisés).

En choisissant la voie percutanée (ou endoscopique) autant que possible, la thermothérapie ablatrice est considérée comme une thérapie mini-invasive² qui réduit les risques de complications comme les infections et qui augmente le confort postopératoire du patient. Notons aussi qu'il y a des patients qui présentent des contre-indications à la chirurgie classique et d'autres qui ne la favorisent pas.

La thermothérapie ablatrice se divise selon l'endroit de la tumeur en:

- ✓ **Ablation superficielle** (avec ou sans contact) qui traite une petite zone de la peau (jusqu'à 5 cm²) ou juste en dessous de la peau en se limitant à une profondeur de 4mm.
- ✓ **Ablation transcutanée** qui permet de traiter les tumeurs profondes du corps à l'aide de sondes ou petites aiguilles insérées dans le corps. L'énergie ablatrice sous forme de chaleur ou froid se libère à l'extrémité de la sonde.

Une ablation régionale se distingue de la locale par le besoin d'applicateurs chirurgicaux multi sondes pour le traitement des tumeurs larges (3-5 cm) ou profondes et enracinées telles que celles qui se trouvent dans la cavité pelvienne. Cependant, la thermothérapie ablatrice est peu utilisée dans le traitement des tumeurs volumineuses ou lorsque le patient présente un cas tumoral multiple (>5 tumeurs répandues surtout le corps). Dans ce cas, on a recours à une hyperthermie générale adjuvante ou à d'autres thérapies (McGahan et Dodd, 2001).

1.3 Effets de l'échauffement laser sur le tissu biologique

Le pouvoir d'un rayon laser est influencé par sa puissance qui décrit sa capacité à délivrer une quantité d'énergie par unité de temps et ainsi accroître la vibration des molécules cibles. La densité de puissance est la puissance émise par unité de surface et elle est inversement proportionnelle au carré du rayon de la cible. Par conséquent, le taux d'ablation est proportionnel à la densité de puissance. Si la densité de puissance est faible, le tissu est chauffé lentement et la chaleur diffuse dans les couches avoisinantes. Une densité de puissance élevée chauffe rapidement à la température d'ébullition de l'eau intracellulaire carbonisant ainsi les cellules (Smith, 1998).

En mode impulsif, l'énergie est délivrée sous forme de flashes intenses de courte durée (typiquement 100 µs) et l'énergie délivrée durant une impulsion est beaucoup plus grande que dans le cas d'un laser en mode continu. L'avantage est qu'un large flux d'énergie peut être dirigé sur un tissu cible et le détruire de façon contrôlée. Les performances sont liées à la

² **Chirurgie mini-invasive** permet au chirurgien d'atteindre sa cible par des incisions de l'ordre du Centimètre grâce à l'utilisation d'instruments longs et fins, couplés à un système d'imagerie (utilisation d'endoscope)

longueur d'onde du faisceau, à la transparence du tissu et à la puissance du faisceau (Lanzafan, 1984).

L'irradiation d'un tissu biologique par un laser génère une grande variété de mécanismes d'interaction. Si les paramètres optiques du tissu (réflexion, absorption, diffusion) conditionnent la pénétration de la lumière dans la peau (ou tissu), ce sont les paramètres liés à la source laser (longueur d'onde, durée d'émission, mode d'émission, énergie appliquée, taille du spot, fluence ou irradiance) qui vont déterminer les mécanismes d'action du laser.

Les interactions lasers-tissus sont donc susceptibles d'entraîner quatre effets : l'effet photochimique, l'effet électromécanique et l'effet photoablatif, l'effet thermique (voir annexe).

1.3.1 Effet photochimique (la lumière induit des réactions chimiques)

Dans le cas de l'effet photochimique, le rayonnement est absorbé de manière sélective à une longueur d'onde précise par un des constituants de la cellule. Ce dernier est soit détruit soit transformé par une réaction physico-chimique. Le reste de la cellule n'en est pas directement affecté. Cet effet est utilisé dans le milieu médical dans le principe de la PDT³ (la Photo Thérapie Dynamique). Elle consiste à marquer un tissu biologique par un photosensibilisant puis à irradier la zone à traiter avec un laser dont la longueur d'onde correspond à un pic d'absorption du photosensibilisant. Des réactions dites phototoxiques se produisent alors et leurs résultats entraînent la génération d'agents cytotoxiques qui vont engendrer l'oxydation irréversible des structures cellulaires. L'application de ce processus en médecine vise à la production de substances ayant une action létale sur les constituants tumoraux (Mordon, 2006).

1.3.2 Effet Electromécanique (la lumière crée une onde de choc)

L'effet mécanique est caractérisé par une onde de choc provoquée par la création d'un plasma à travers un phénomène de cavitation. Lorsqu'une impulsion laser très courte (μs ou ns) est focalisée sur un tissu avec une forte irradiation (10^{10} à 10^{12} W/cm²), un champ électrique local très fort (106 à 107V/m²) comparable aux champs atomiques ou intramoléculaires peut se produire provoquant l'ionisation des atomes du tissu et formation d'un plasma ou gaz ionisé. Un gradient de température apparaît à l'interface plasma-milieu externe provoquant l'onde de choc dont l'expansion produit l'effet destructif à travers une rupture mécanique de la structure tissulaire. Cet effet est obtenu avec des lasers de type Nd : YAG à impulsions ns ou ps (Marchesini, 1985).

1.3.3 Effet photoablatif (la lumière provoque une ablation pure)

L'effet photoablatif est une ablation pure comme en chirurgie mais sans lésion thermique sur les berges. Il représente donc un processus athermique. Une énergie photonique supérieure à l'énergie de liaison des molécules biologiques doit être utilisée. Si la longueur

³ La Photo Thérapie Dynamique (PTD) est une réaction photochimique utilisée pour la destruction sélective de cellules cibles.

d'onde est petite (190 à 300 nm), le champ électrique produit une énergie supérieure à celle de la liaison intermoléculaire et les composantes du tissu sont pulvérisées. Pour cela, des lasers ayant une longueur d'onde très énergétique émettant dans l'ultraviolet sont appliqués (exemple : laser excimer émettant à 0,193 μm (ArF), 0,248 μm (KrF) ou 0,308 μm (XeCl)). L'action est superficielle (quelques μm) car la lumière est fortement absorbée par les tissus. Ces effets sont surtout recherchés en ophtalmologie (Larann *et al.*, 1996).

L'effet photoablatif peut être obtenu aussi avec des lasers émettant dans l'IR comme le laser Erbium-YAG (2940 nm). Dans ce cas, le principe n'est pas basé sur la rupture de liaisons moléculaires mais sur la conversion de la lumière en chaleur. L'absorption par l'eau tissulaire est si grande que la vaporisation est instantanée mais superficielle. La durée de l'impulsion est rapide (ms) et la diffusion thermique est évitée. Ce mécanisme est utilisé dans le traitement de la peau.

1.3.4 Effet thermique (l'énergie lumineuse est transformée en chaleur)

L'effet thermique est un processus complexe résultant d'une succession de phénomènes distincts. La détermination d'un modèle mathématique est indispensable pour mieux comprendre le comportement du système. La conversion de la lumière absorbée en chaleur est un phénomène optique. Le transfert de cette chaleur par absorption et diffusion dans le tissu entraîne une élévation de température à travers un phénomène thermique. Ceci provoque la dénaturation des tissus et leur destruction à travers un phénomène biologique. Il est obtenu pour des temps d'exposition longs. On observe plusieurs manifestations de l'effet thermique. Elles sont directement liées à la température. Pour une température de 40 à 45°C on observera une hyperthermie tissulaire. Pour une température de 50 à 55°C on observera une dénaturation protéique. Dans le cadre de ce travail, seul cet effet est impliqué dans le processus de traitement des tissus humains dont repose cette étude.

1.4 Production des lasers par la technique de génération d'harmoniques d'ordre élevé du second degré (SD-HHG)

1.4.1 Fondements de la génération d'harmoniques d'ordres élevés

Les applications du laser dans les sociétés technologiques, industries, médecines, communications et dans la vie quotidienne sont de plus en plus nombreuses. L'utilité des sources laser tient évidemment à leurs propriétés spécifiques. Ainsi, la puissance du rayonnement, notamment en régime impulsif et sa cohérence ont permis des développements technologiques spectaculaires.

Cependant, ces développements sont le plus souvent restreints aux domaines visible et infrarouge (IR), qui sont accessibles grâce à des technologies relativement bien établies. Aujourd'hui, l'intérêt se tourne vers le développement de nouvelles sources dans l'ultraviolet (UV) et l'extrême - ultraviolet (EUV).

La première mise en évidence de la génération d'harmoniques a été réalisée par Franken et ses collègues (*Franken et al., 1961*). Peu après, New et Ward (*New et Ward, 1967*) ont observé la troisième harmonique d'un laser à Rubis, générée dans un milieu gazeux.

Dans les années 1970, les ordres les plus élevés obtenus étaient encore inférieurs à l'harmonique neuf (*Reintjes, 1977*). L'avènement de nouvelles formes de lasers, plus élaborés, dans les années 1980 donne lieu à des harmoniques élevés. Cet exploit se réalise de façon simultanée aux Etats - Unis en 1987 à Chicago (*McPherson et al., 1987*) et en Europe à Saclay 1988 (*Ferray et al., 1988*). Depuis, les travaux théoriques et expérimentaux dans ce domaine ont fait des progrès considérables.

L'essor des lasers intenses durant ces vingt dernières années a permis l'observation de nouveaux phénomènes non linéaires lors de l'interaction des atomes avec des champs extrêmement forts, tels que l'ionisation multiphotonique (*Aleksakhin et al., 1977*), l'ionisation au-dessus du seuil (*Agostini et al., 1979*), ou encore la génération d'harmoniques d'ordres élevés, qui est l'un des processus les plus remarquables. Plus généralement, la génération d'harmoniques d'ordre élevé a lieu lors de l'interaction non linéaire d'un système atomique avec une impulsion laser courte et intense (10^{13} - 10^{15} W/cm²).

1.4.2 Description de la méthode de génération d'harmoniques d'ordres élevés du second degré

La génération d'harmoniques d'ordre élevé (HHG) est un phénomène bien connu permettant l'émission d'un rayonnement XUV cohérent ultra-court. Historiquement, les lasers utilisés pour générer des harmoniques délivraient des impulsions de l'ordre des picosecondes (*Ferray et al., 1988*). Le faisceau fondamental devait donc être fortement focalisé dans le milieu gazeux afin d'atteindre les éclaircissements nécessaires à la génération d'harmoniques ($>10^{13}$ W/cm²).

La tendance actuelle est d'utiliser des systèmes laser de haute cadence et de forte puissance moyenne (*Heyl et al., 2011*). La faible énergie associée à ces systèmes nécessite néanmoins de revenir à la géométrie initiale de forte focalisation, limitant ainsi le rendement du processus. À ce jour, différents groupes ont généré des harmoniques à très haute cadence. Boulet et ses collègues ont utilisé un laser à fibre CPA (Chirped Pulse Amplification) à une cadence pouvant aller de 100 kHz à 1 MHz. En considérant une efficacité de conversion de 10^{-6} , un nombre de photons XUV de 3.10^{11} photons/s a été estimé (*Boulet et al., 2009*). En utilisant comme lasers incidents Nd :YAG et Ti :Sapph, Simo et Caputo ont obtenus des harmoniques jusqu'à l'ordre de 427e et 479e respectivement pour ces deux types de laser. Ils montrent que la nature du laser incident introduit des changements significatifs dans le taux d'émission HHG (*Simo et Caputo, 2011*). Dans la même lancée, Simo a brillamment abordé cette thématique de HHG dans son livre intitulée les manifestations sociétales des concepts de la physique (*Simo, 2018*).

Nous appellerons génération d'harmoniques d'ordres élevés, le phénomène consistant en la génération d'harmoniques d'ordres élevés de la fréquence de l'impulsion fondamentale par

interaction non linéaire entre un milieu et cette impulsion laser ultra-intense. À ce jour, essentiellement deux méthodes distinctes existent :

La première méthode implique la réflexion de l'onde initiale sur un miroir oscillant. Cela est réalisé expérimentalement par focalisation d'une impulsion laser sur une cible solide (McPherson *et al.*, 1987). Les ondes plasmoniques à la surface du plasma permettent la conversion de la fréquence initiale du laser en harmoniques élevées d'ordres paires et impaires lors de la réflexion sur la surface oscillante.

La deuxième méthode consiste à focaliser une impulsion laser (habituellement dans le domaine infrarouge) dans un milieu non linéaire. Les milieux les plus couramment utilisés sont les gaz nobles. Au cours de la propagation dans ce milieu, l'interaction entre l'onde fondamentale et les atomes du gaz vont induire la génération d'harmoniques d'ordres élevés impaires de la fréquence d'origine du laser (Hädrich *et al.*, 2009).

La génération d'harmoniques d'ordre élevé a donc largement profité de l'évolution des lasers de puissance à courte durée d'impulsion, que l'on focalise afin d'atteindre dans le système atomique l'éclairement nécessaire. Les harmoniques d'ordre élevé peuvent être générées en focalisant un laser soit dans un jet de gaz pulsé ou une cellule, soit en couplant le laser générateur dans une fibre creuse remplie de gaz rare.

Ce processus non linéaire est en effet « piloté » par le champ d'excitation, c'est-à-dire que ses principales propriétés sont transposées aux champs harmoniques émis. De plus, afin d'obtenir les éclaircissements nécessaires à la génération d'harmoniques d'ordre élevé, il faut produire des impulsions courtes et énergétiques. La longueur d'onde du laser joue, aussi un rôle important ; elle détermine notamment l'extension des spectres d'émission harmonique.

1.5 Modes de transfert de chaleur dans la matière

Les transferts de chaleur peuvent se réaliser de trois manières différentes:

1.5.1 La Convection

Elle est caractérisée par les échanges de chaleur au sein des fluides. Ces phénomènes sont induits par un mouvement interne au fluide, mécanisme créé par une hétérogénéité de la densité du fluide.

La convection qui a lieu essentiellement dans les fluides (liquides ou gazeux), se manifeste par un déplacement de matière ou de masse sous l'action d'une force (gravité ou différence de pression), ce qui se traduit respectivement par une convection naturelle ou forcée. Bien au contraire de l'état solide où les particules sont liées les unes aux autres par des liaisons chimiques qui fixent leurs positions relatives, les molécules d'un fluide qui sont agitées par un excès d'énergie cinétique peuvent se déplacer aisément dans le volume total ce qui entraîne, soit une propulsion facile et « n'importe où » des molécules agitées selon la convection forcée, soit une augmentation du volume agité donc une diminution de sa densité. Cette fluctuation de densité mène les masses chaudes plus légères à s'élever au-dessus des masses froides, ce qui est connu sous le nom de convection gravitationnelle (ou naturelle).

Pour les deux cas, le mode de conduction ne peut pas être omis suite au contact inévitable des molécules agitées avec leurs « nouvelles » voisines.

Dans les organismes vivants, la contribution du débit sanguin dans l'équilibre énergétique global est réalisée par la perfusion sanguine qui n'est autre qu'un processus de convection thermique forcée.

1.5.2 Les transferts radiatifs

Dans ce deuxième mode, les échanges d'énergie se font sous forme de rayonnement électromagnétique. A la différence de la conduction et de la convection, les transferts radiatifs ne nécessitent pas de supports matériels et s'effectuent dans le vide. Néanmoins, la création d'un transfert radiatif nécessite des ondes électromagnétiques émises par les matériaux. Classiquement, les échanges radiatifs entre corps obéissent aux lois de l'optique géométrique : le rayonnement thermique se déplace à indice constant et ne présente pas de phénomènes d'interférences si aucun corps n'est présent. D'autre part, à l'équilibre thermique, ce type de transfert de chaleur suit des lois bien connues telle que celle de Planck.

1.5.3 La Conduction

Elle correspond aux échanges de chaleur au sein de la matière. D'un point de vue classique, il s'agit d'un processus de diffusion de porteurs de chaleur dans un milieu.

Dans les solides, ce processus de diffusion dépend de la structure du matériau. Par conséquent, les propriétés thermiques d'un solide sont régies par sa composition.

C'est le mode approprié pour décrire un transfert de chaleur sans transfert de matière. L'énergie thermique se transmet entre les molécules de proche en proche sans que les molécules se déplacent au-delà de leurs zones de vibration. La conduction a lieu principalement dans les solides où elle est largement dominante mais existe aussi dans les fluides à une moindre échelle. Elle se manifeste dans les solides compacts et à structures cristallines par des vibrations élastiques du réseau (phonons). En parallèle avec ceux-ci, la conduction thermique dans les solides conducteurs électriques se fait par les électrons mobiles. La matière biologique ayant une structure amorphe ou molle suite à la présence intensive de l'eau dans sa structure, subit une déformation élastique lors de l'application d'une contrainte mécanique.

Malgré cela, les tissus biologiques mous sont considérées comme étant des milieux solides de forme et limites propres ce qui n'est pas le cas pour les autres structures de la matière (liquide, gaz).

De part ces trois propriétés, la chaleur peut ainsi se propager dans les solides, les fluides et également dans le vide. L'omniprésence et la diversité des transferts de chaleur dans notre entourage suscitent un intérêt particulier. Leurs caractéristiques sont telles que les comprendre permettraient un meilleur contrôle de l'énergie. Dans ce travail, notre étude se reposera sur le mode de transfert de chaleur par conduction.

Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons présenté d'entrée de jeu, les généralités sur les fondements de la thérapie thermique par irradiation laser. A ce niveau, nous avons tour à tour présenté les modalités générales de la thermothérapie, les techniques de thermothérapie ablative, les différents effets de l'échauffement laser sur le tissu biologique, la production des lasers par la technique de génération d'harmoniques d'ordres élevés du second degré et enfin, les différents modes de transfert de la chaleur dans la matière. Les maladies touchant les tissus humains dégradent la santé des patients et par conséquent compliquent leur quotidien. La recherche des méthodes efficaces afin d'éliminer ces substances indésirables et excédentaires est donc cruciale. Cela passe alors par une étude judicieuse du mécanisme de transfert ou de diffusion de la chaleur dans les tissus biologiques et au développement d'un protocole de traitement adéquat pour venir à bout de ces dysfonctionnements.

CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE

Introduction

L'étude du transfert de la chaleur dans les processus biologiques nécessite des modèles mathématiques précis. Au cours des 50 dernières années, le développement de la modélisation thermique a permis d'établir des processus de transfert de la chaleur qui incluent l'impact de l'écoulement des fluides dans les systèmes humains en raison de la circulation sanguine. L'utilisation des hautes températures dans les processus irréversibles de traitement du tissu pathologique demande une certaine prudence pour éviter l'endommagement irréversible du tissu sain entourant la cible. Cette prudence exige une connaissance exacte du mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus humains. L'analyse de ce type de transfert thermique est compliquée par le fait que les propriétés thermiques de la plupart des tissus vivants dépendent généralement de la température et de l'état physiologique local et général du tissu. Il sera question dans ce chapitre de faire une description succincte des trois maladies à traiter notamment les angiomes, les condylomes et la tumeur trachéale, de présenter d'une part, le mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques, la mathématique régissant ce transfert et d'autre part, présenter le processus de dénaturation du tissu biologique lorsqu'il est irradié par rayon laser, et ceci en nous basant sur le formalisme des excitations vibratoires des groupes peptidiques. Et enfin cette partie s'achèvera par la présentation de la technique de résolution numérique.

2.1. Mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques en vue du traitement de certaines maladies.

2.1.1. Historicité sur les transferts thermiques

La bonne maîtrise des processus de transfert thermique dans divers matériaux préoccupe l'Homme depuis la nuit des temps. Dans l'Antiquité, les Grecs tentaient d'expliquer le monde en se servant des quatre éléments fondamentaux que sont l'eau, la terre, le feu et l'air. Le feu était l'élément responsable de la chaleur. Plus tard dans l'Histoire, la théorie du phlogistique fut la théorie standard pour expliquer la combustion jusqu'au XVIIIème siècle. Dans ce modèle, la matière contenait un fluide appelé phlogiston, vecteur de la chaleur, qui se libère lors de la combustion entraînant une perte de masse du matériau. Lavoisier remit en cause cette théorie dans la seconde moitié du XVIIIème siècle avec la découverte de l'oxygène qui joue un rôle prépondérant dans les phénomènes de combustion. Cette période a vu la naissance de la thermodynamique formalisée en premier lieu en 1824 par Sadi Carnot. Ce dernier établit un lien entre le travail fourni par une machine thermique et un transport de chaleur.

De célèbres scientifiques ajouteront leur pierre à l'édifice de la thermodynamique tels que Lord Kelvin, Clausius ou encore Joule. Joseph Fourier introduisit la loi empirique qui porte aujourd'hui son nom reliant la densité de courant thermique avec la différence de température

imposée au système. Boltzmann formalisa la théorie cinétique des gaz décrivant les propriétés macroscopiques d'un gaz de molécules avec l'équation qui porte son nom. C'est également à la fin du XIX^{ème} siècle que le rayonnement thermique commença à être compris. Stephan découvrit que la puissance rayonnée par un corps est proportionnelle à sa température à la puissance 4. Wien et Rayleigh déterminèrent la distribution spectrale de l'énergie rayonnée en fonction de la température du matériau. Planck fit au début du XX^{ème} siècle l'hypothèse que les niveaux d'énergie du corps noir sont discrets afin d'expliquer pourquoi son énergie ne diverge pas dans le domaine des petites longueurs.

Ce résumé historique donne une vue globale du développement des lois de transferts thermiques et de l'évolution de la pensée scientifique au cours des siècles passés. Nous allons maintenant présenter les principaux mécanismes de transfert de chaleur dans les tissus biologiques afin de définir les lois classiques qui les régissent.

2.1.2. Présentation et description des angiomes, des condylomes et la tumeur de la trachée

2.1.2.1. Les Angiomes

a. Définition

L'angiome est une tumeur bénigne qui résulte principalement de la formation de conglomerats de vaisseaux sanguins, appelés hémangiomes, ou de vaisseaux lymphatiques, appelés lymphangiomes. Parfois aussi nommés « anomalies vasculaires superficielles » les angiomes se définissent par des malformations situées au niveau des vaisseaux sanguins, veines, artères ou capillaires. Bien que considéré comme bénin, sa présence à certains endroits du corps peut être très gênante pour le patient. . En clair, C'est donc toute malformation résultant de vaisseaux sanguins anormalement dilatés (www.santemagazine.fr).

Cette affection vasculaire cutanée peut disparaître spontanément ou perdurer toute une vie. La plupart des angiomes apparaissent dès la naissance, mais d'autres s'acquièrent plus tard. Il en existe plusieurs formes qui se manifestent par des taches sur la peau, de couleur, taille et formes différentes, sur le visage, le tronc, les bras, les jambes. Ils finissent en général par s'atténuer ou disparaître spontanément, mais certaines taches peuvent aussi se développer à l'âge adulte. Même si la majorité est bénigne et se développe sur la peau, certains angiomes peuvent aussi siéger à l'intérieur des organes, pouvant entraîner des complications.

b. Classification des angiomes

Le terme « angiome » est utilisé depuis très longtemps dans le monde scientifique, chaque spécialité médicale ou chirurgicale cherchant à définir sa propre classification. Les très nombreuses formes cliniques posent des problèmes de terminologie, des difficultés de diagnostics ou de stratégies thérapeutiques. Toutes ces anomalies vasculaires, les plus souvent visibles, mais parfois viscérales ont en commun l'atteinte de vaisseaux. C'est pourquoi peu à peu le terme « angiome » a cédé la place à notion d'anomalies vasculaires superficielles (*Enjolras, 2010*).

La classification a beaucoup évolué depuis 1976, date de création à Boston du groupe de travail international et multidisciplinaire. Deux chirurgiens, John Mulliken et Anthony Young, créent des réunions de travail qui deviennent l'International Workshop for the study of Vascular Anomaly (WS). Ces réunions ont lieu depuis cette date tous les deux ans et sont intercontinentales.

En 1982, Mulliken propose une classification (*Mulliken et al., 1982*) basée sur les données évolutives histologiques et hémodynamiques. Celle-ci différencie deux groupes : les tumeurs vasculaires (hémangiomes immatures) et les malformations vasculaires matures. Cette classification pratique correspond également à certaines caractéristiques biologiques. Le tableau ci-dessous illustre quelques formes cliniques d'angiomes, en fonction de cette classification.

Tableau 2.1: tableau de classification des angiomes selon Mulliken

Classes d'angiomes	Exemples
Hémangiome du nouveau-né	<ul style="list-style-type: none">• Hémangiome tubéreux• Hémangiome sous-cutané• Forme mixte
Malformations vasculaires hémodynamiquement inactives	<ul style="list-style-type: none">• Malformation capillaire (angiome plan)• Malformation veineuse• Malformation lymphatique
Malformations vasculaires hémodynamiquement actives	<ul style="list-style-type: none">• Fistule artérioveineuse• Malformation artérioveineuse
Malformations vasculaires complexes régionales	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Sturge-Weber• Syndrome de Cobb• Syndrome de Klippel-Trenaunay• Syndrome de Parkes-Weber
Malformations vasculaires complexes disséminées	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Mafucci• Syndrome de Protée• Syndrome de Rendu-Osler

○ Les tumeurs vasculaires

Parmi les tumeurs vasculaires, les hémangiomes infantiles sont les plus fréquents (*Camman, 1999*). Ce sont de véritables tumeurs avec prolifération cellulaire. Autrefois, ils étaient appelés angiomes immatures, hémangiomes immatures ou angiomes cellulaires.

Ces tumeurs bénignes sont caractérisées par une prolifération de cellules endothéliales qui apparaît peu après la naissance. Leur évolution clinique est bien connue, en trois phases, et conduit le plus souvent à la régression de la lésion. Malgré leur grande fréquence, l'origine physiopathologique reste floue.

Dans ce groupe on y retrouve : les hémangiomes infantiles, en majorité, autrefois appelés angiomes immatures ; les hémangiomes congénitaux ; l'angiome en touffes ou angioblastome.

- **Cas des hémangiomes infantiles** (*Lorette, 2007*)

Les hémangiomes du nourrisson sont aussi appelé angiomes immatures, ce sont les tumeurs les plus fréquentes de l'enfant, ils touchent 7 à 10% des nouveau-nés, avec une prédominance féminine et chez les prématurés. Ce taux peut atteindre 20% chez les petites filles de moins de 1500 grammes.

Il existe une variabilité inter-ethnique : les hémangiomes sont rares chez les enfants à peau noire et très fréquent à ceux à peau blanche. Les formes graves et compliquées sont observées plutôt chez les enfants américains d'origine hispanique.

Généralement peu visible à la naissance, l'hémangiome touche davantage les filles que les garçons dans un rapport 3/1, prolifère sur six à huit mois (doublant ou triplant de taille) avec 80% de sa taille définitive à l'âge de cinq mois, puis se stabilise jusqu'à l'âge d'un à deux ans avant d'évoluer spontanément, lentement, en cinq à six ans.

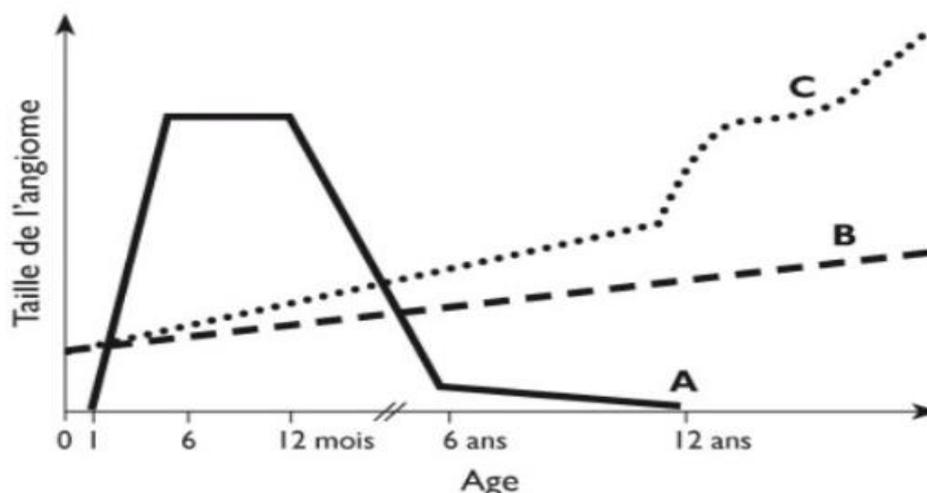


Figure 2.1: Evolution de l'hémangiome infantile (Lorette, 2007)

Le plus souvent, l'involution est complète ou quasi complète et des corrections d'ordre esthétique ne sont envisagées qu'à l'adolescence. Les hémangiomes immatures sont souvent de petite taille (inférieurs à 3cm dans 75 % des cas) et peuvent se présenter sous trois aspects différents :

- ✓ **L'hémangiome superficiel ou tubéreux encore appelé « l'angiome fraise »**
(Gros, 1997)

Il est saillant, de couleur rouge vif, bien délimité, de taille variable (d'une tête d'épingle à un segment de membre). Sa surface d'abord lisse puis mamelonnée et irrégulière, ainsi que sa couleur fait penser à une fraise. A la pression il est non douloureux.



Figure 2.2: Hémangiome tubéreux chez une petite fille âgée de 1 an (Gros, 1997)

✓ **L'hémangiome sous-cutané (Bourillon, 2004)**

Plus rare, il forme une masse homogène en relief, sous la peau normale ou légèrement bleutée. Il est de consistance ferme et élastique, chaud mais non pulsatile à la palpation et indolore. Il atteint le derme profond, l'hypoderme et parfois plus, il est plus infiltrant encore.



Figure 2.3: Hémangiome sous-cutané (Bourillon, 2004)

✓ **L'hémangiome mixte**

C'est la forme la plus fréquente. Il associe les deux formes précédentes tubéreuse et sous-cutanée. La composante tubéreuse se développe en premier puis l'hémangiome s'étend en profondeur en quelques mois.



Figure 2.4: Hémangiome mixte (Bourillon, 2004)

○ Les malformations vasculaires

Les malformations vasculaires correspondent aux angiomes matures dans l'ancienne technologie. Ces malformations sont formées de vaisseaux anormaux ou dysplasiques et peuvent concerner tous les secteurs vasculaires, aussi bien sanguins (capillaires, veineux, artérioveineux) que lymphatiques. Elles sont présentes dès la naissance et n'ont pas tendance à disparaître.

Les malformations capillaires (angiomes plans) sont les plus fréquentes. Elles restent visibles et évoluent peu. Les autres malformations peuvent passer inaperçues au début, puis se révéler progressivement ou brutalement à l'occasion d'une poussée évolutive. Parmi ces affections vasculaires on y retrouve: les malformations capillaires (l'angiome plan), les malformations veineuses sporadiques ou familiales (la glomangiomatose), les malformations lymphatiques macrokystiques (lymphangiome) et microkystiques tissulaires.

✓ Cas de l'angiome plan

L'angiome plan appelé aussi «taches de vin ou tache de naissance » est une malformation capillaire qui peut siéger partout, souvent le long d'un dermatome⁴, en particulier pour la forme fréquente siégeant sur une ou plusieurs branches du nerf trijumeau. Allant du rose pâle au violet foncé, sa couleur n'évolue guère au cours de la vie. Dans la règle bénigne, l'angiome plan peut toutefois être associé à des syndromes complexes comme le Sturge-Weber, le Klippel-Trenaunay ou le Parkes-Weber.

En général l'angiome plan ne pose qu'un problème esthétique et c'est actuellement le traitement au laser, long et coûteux, qui constitue la thérapeutique de choix.



Figure 2.5: Angiome plan (Hoyoux, 2008)

c. Les causes

Elles restent inconnues dans la plupart des cas :

⁴ Un **Dermatome** est une zone de la peau dont les nerfs sensitifs proviennent tous d'une racine nerveuse rachidienne (les nerfs sensitifs transmettent les informations sensorielles, relatives au toucher, à la douleur, à la température, aux vibrations et à la position d'une partie du corps vers la moelle épinière)

- Certains angiomes peuvent être d'origine congénitale ;
- D'autres apparaissent spontanément et forment par exemple des taches de couleur de taille et d'aspect différent ;
- D'autres encore (parmi les angiomes tubéreux cutanés des enfants qui sont une des malformations congénitales associées à 10 à 30% des cas de syndrome d'alcoolisme fœtal) seraient induites par l'alcool (*Ferraro et al., 2016*).

d. Manifestations et Prévention

Dans la majorité des cas les angiomes apparaissant à la naissance sont bénins. Toutefois, il est indispensable de les faire surveiller par un dermatologue. Les angiomes peuvent s'ulcérer et devenir douloureux. Il est également possible que des hémorragies apparaissent spontanément (par nécrose) ou après un traumatisme local. Devant tout angiome, quel qu'il soit, il est impératif de consulter un spécialiste pour bénéficier d'un avis et d'un suivi médical et particulièrement dans les cas suivants :

- Apparition brutale d'un angiome chez l'enfant ou l'adulte ;
- Angiome localisé sur la paupière, le front, le nez, les lèvres, le périnée (entre l'anus et les parties génitales), la gorge ou la colonne vertébrale ;
- Infection ou saignement, changement de l'aspect de la tache ;
- Angiome étendu sur une grande surface ou s'il y a plusieurs angiomes.

Il n'existe pas de moyen de prévention de l'angiome de quelque forme qu'il soit. Les angiomes sont dus à une anomalie vasculaire non prévisible. A la découverte d'un angiome, il est néanmoins conseillé d'effectuer un suivi médical, afin de prévenir complications.

e. Méthode classique d'éradication de l'angiome pour des formes moins sévères

Il est aujourd'hui possible de traiter les angiomes. Le traitement de l'angiome dépend de son type, de ses caractéristiques et de sa localisation pouvant entraîner dans certains cas de graves complications. Selon la localisation de ce dernier, le handicap fonctionnel ou esthétique qu'il provoque, une prise en charge spécifique peut être proposée. Le médecin est le seul à pouvoir décider du choix du traitement. Il peut proposer : la coagulation au bistouri électrique, l'exérèse (retrait) chirurgicale, la radiothérapie, la cryothérapie, l'embolisation (le vaisseau en cause est bouché artificiellement). Le traitement peut permettre une disparition complète de l'angiome, mais pas systématiquement (*Boixeda et al., 2008*).

La majorité des hémangiomes infantiles (70 à 80%) régressent totalement, sans séquelles, et ne nécessitent parfois aucun traitement. Mais une minorité (10%) met en jeu les pronostics esthétique, fonctionnel et même vital de l'enfant par leur localisation et/ou leurs complications (*Denguezli, 2000*).

Lors d'un hémangiome, avec une évolution rapide ou perturbant des fonctions vitales, une consultation multidisciplinaire (réunissant des dermatologues, des médecins laseristes, des pédiatres, des radiologues et des chirurgiens) est nécessaire pour une prise en charge optimale.

La décision thérapeutique prend en compte trois critères principaux : le type de lésion, sa taille et l'âge du patient (*Stier et al., 2008*).

Pour des formes simples ou moins sévères les antalgiques (*Leaute et al., 2010*) sont utilisés pour soulager les douleurs du patient dues aux hémangiomes, en particulier lorsque ceux-ci sont ulcérés. Les antiseptiques peuvent être aussi utilisés pour prévenir le risque de surinfection. Pour les hémangiomes ulcérés, des pansements occlusifs vaselinés, hydrocellulaires sont appliqués pour permettre une cicatrisation optimale et rapide. Lorsque les soins locaux ne suffisent pas, on peut utiliser localement des crèmes antibiotiques (Fucidine) pour combattre l'infection. Un traitement oral peut être mis en place pour renforcer l'antibiothérapie topique (*Grimali et al., 2000*).

Par contre pour les formes graves, en fonction du risque encouru le recours à l'utilisation des lasers est indispensable.

2.1.2.2. Les condylomes

a. Définition

Un **condylome** encore **verru** **génitale** ou « crêtes de coq » est une infection sexuellement transmissible due à certaines variantes du papillomavirus humain (HPV) et peut se développer chez l'homme et la femme. Les condylomes cutanés sont des sortes de petites excroissances charnues douloureuses qui siègent dans les régions anales et génitales. Ils sont de même couleur que la peau, et ressemblent à des verrues qui peuvent confluer et présenter l'aspect d'un chou-fleur de forme et de taille variables. Ils peuvent être externes (vulve, pénis, scrotum, périnée, anus) et/ou internes (vagin, col de l'utérus, urètre, cavité buccale chez les patients infectés par le VIH).

La manifestation du condylome chez l'homme se caractérise par la présence de bosses génitales de couleur sombre. Elles sont visibles à proximité de l'urètre, du scrotum, du rectum et du pénis. Chez les femmes, en revanche, l'avènement du Condylome est dicté par l'apparition de verrues dans la zone entourant l'ouverture vaginale. Les condylomes ano-génitaux sont des tumeurs virales et constituent la première maladie sexuellement transmissible au monde. En effet le risque de contamination après un seul contact sexuel est de l'ordre de 60 à 70%. Le nombre de personnes contaminées ne cesse de progresser.

b. Les causes

Les condylomes sont dus à l'infection de la peau par une famille de virus, les papillomavirus humain (HPV, pour Human Papilloma Virus). La contamination se fait par contact des lésions contenant le virus, lors d'un rapport sexuel, où les parties génitales et anales se retrouvent en contact. De simples caresses sont également contaminatrices.

Des microlésions cutanées favorisent probablement la contamination. Le laps de temps entre la contamination par contact avec une personne présentant des lésions et l'apparition des condylomes chez le partenaire est de deux à six mois voire plusieurs années, sans que l'on sache exactement pourquoi. Le virus peut également rester latent longtemps dans l'organisme

suite à une contamination passée, et se réactiver soudainement, à l'occasion de la survenue d'un exéma, d'une baisse des défenses immunitaires de l'hôte (SIDA, traitement médical).

Le tabagisme est un facteur de risque de récurrence. Toute personne en période d'activité sexuelle peut être infectée par le papillomavirus humain. Néanmoins, des populations particulièrement à risque ont été identifiées comme celle infectées par le VIH, celles qui multiplient les partenaires, a fortiori si elles sont adeptes aux rapports anaux. Les condylomes sont plus fréquents chez les personnes ayant le SIDA car leurs capacités de défense immunitaire sont amoindries.

c. Classification morphologique des condylomes

Les verrues génitales peuvent être de tailles, de couleurs et de formes différentes. Il en existe 3 types de condylomes ayant une classification précise (Barasso, 1992):

✓ Les condylomes acuminés

Egalement appelés crêtes de coq, ils sont de la même couleur que la peau et souvent poussent en grappes formant une lésion en forme de chou-fleur. On les rencontre exclusivement sur les parties génitales et le pourtour de l'anus et même à l'intérieur du canal anal (sur 1cm au maximum), voire dans la bouche. Ils ne sont pas les plus fréquents.

Ce sont les classiques crêtes de coq qui sont des formations charnues, charnues, pédiculées, rose ou rouge vif, hérissées de petites verrucosités de 0,2 à 1cm. Leur nombre varie de quelques-unes à plusieurs dizaines. Les condylomes acuminés sont le plus souvent liés aux HPV 6 et 11 à faible risque oncogène. Leur fréquence est très élevée chez l'adulte, de l'ordre de 1% dans la tranche d'âge 18-28 ans, mais rare chez l'enfant (Boralevi, 2004).



Figure 2.6: Condylome acuminé, atteinte anale et buccale (Skowron et al., 2010)

✓ Les condylomes papuleux

Qui se présentent comme des petites bosses souvent multiples et peuvent être rosées ou couleur de la peau. Ils sont très souvent associés aux condylomes acuminés, ce sont des papules multiples isolées ou groupés en nappe de couleur rose blanchissant.



Figure 2.7: Condylomes papuleux péri anaux (Skowron et al., 2010)

✓ **Les condylomes plans**

Ce sont des lésions infra cliniques isolées ou associées aux condylomes acuminés et papuleux et qui se manifestent par des macules rosées ou rouges, parfois invisibles à l'œil nu car se présentent sous forme de taches sur la muqueuse anale. Leur mise en évidence nécessite parfois l'application d'une solution à 5% d'acide acétique qui blanchit leur surface en quelques minutes. Chez l'homme, les condylomes génitaux siègent sur le prépuce, l'anus, le scrotum, et le méat urétral. Tandis que chez la femme ils siègent par ordre de fréquence sur : les petites lèvres, le périnée, la fourchette vulvaire, la face muqueuse des grandes lèvres, vagin, l'anus, et au niveau du col utérin.

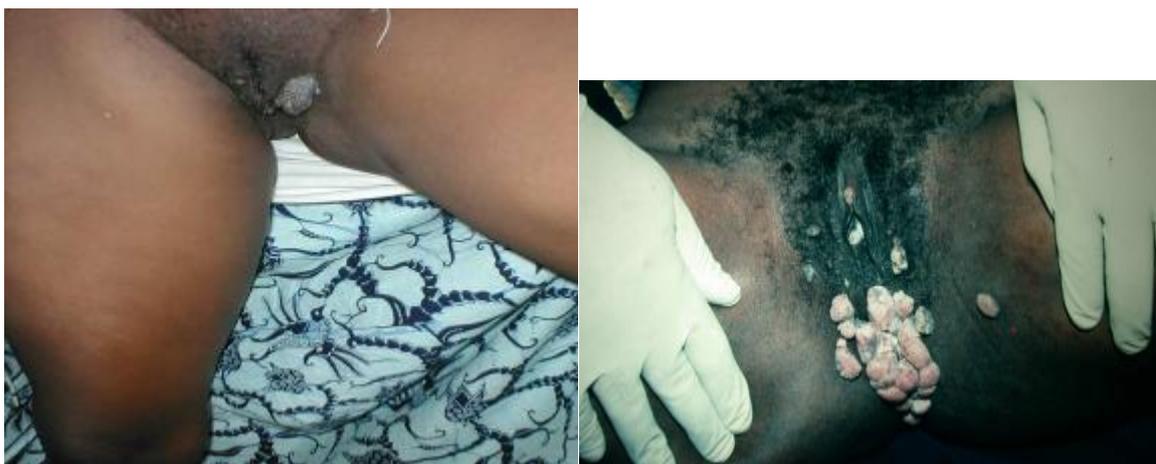


Figure 2.8: Condylomes Plan chez la Femme sur la région génitale (Kone, 2008)

d. Prévention et moyen d'éviter

La prévention est l'une des méthodes appliquée pour réduire ces affections. Ainsi, la vaccination prophylactique anti-HPV a d'abord été proposée aux jeunes filles (avant le premier rapport sexuel). On la propose désormais également aux hommes. Les condylomes chez les jeunes filles vaccinées ont quasiment disparu. De plus, une couverture vaccinale de 100 % permettrait d'espérer une prévention d'environ 85 % des infections ano-génitales à HPV.

Quant à l'intérêt préventif de la circoncision, il fait toujours l'objet des débats. Elle serait protectrice chez l'homme vis-à-vis des infections ano-génitales à HPV mais pas de la contamination ou de la présence de condylomes.

L'un des moyens recommandé pour éviter ces affections est d'avoir des rapports sexuels protégés ou l'abstention au cours du traitement, afin de faciliter la guérison et éviter la contamination du partenaire. Toutefois le port d'un préservatif ne garantit pas la protection à 100 %.

e. Technique de traitement

Le traitement dépend de la taille, du type et de l'emplacement (localisation) de la verrue génitale. Le but du traitement est la disparition des lésions visibles. Ainsi, la grande majorité des traitements sont donc « destructeurs ». Ces traitements reposent sur des méthodes qui aboutissent à la nécrose, puis à l'élimination du site infecté et donc à l'éradication potentielle de l'infection. Parmi les méthodes de traitements (*Molinari, 2014*) physiques et chirurgicaux nous pouvons citer :

- **L'électrocoagulation**

Il s'agit d'une technique classique et ancienne, elle est indiquée en cas des lésions exubérantes ou multiples. Elle consiste en l'application de la pointe ou de la « boule » du bistouri électrique sur chaque condylome. Elle peut aussi consister en l'exérèse du condylome permettant de couper, de coaguler dans le même temps et d'effectuer une histologie. Elle nécessite habituellement une anesthésie locale (*Maher, 1987*).

Comme toutes les méthodes destructives entre 4 à 11 Cures sont habituellement nécessaires. On peut aussi utiliser le laser à colorant pulsé, avec émission d'une lumière de 585 nm, il provoque une coagulation des vaisseaux sanguins dermiques et ainsi une ischémie au niveau des verrues. Parmi les effets indésirables figurent des douleurs au niveau de la zone traitée et des saignements. Toutefois, le traitement est très bien toléré dans l'ensemble.

- **La Vaporisation au Laser CO₂**

Les meilleurs résultats pour le traitement des verrues ont été obtenus par une application continue dépassant les bords de verrues de 5mm ; un taux de guérison de 100% a été obtenu à 6 mois après 2 à 3 séances de traitement. L'inconvénient de cette méthode pour le traitement des verrues cutanées est le temps de guérison : la cicatrisation prend 2 à 6 semaines (*Bourgault et Aractingi, 2001*). D'autres lasers ont été récemment proposés, il s'agit du laser CO₂ Swift, laser utile pour les lésions superficielles et du laser Neodymium (Nd-YAG) dont

la particularité réside dans le fait qu'il n'induit pas de saignement d'où son intérêt pour le traitement des condylomes chez les malades infectés par le VIH.

2.1.2.3. La tumeur de la trachée

a. Définition

La Tumeur de la trachée est une tumeur touchant l'appareil respiratoire. Ces tumeurs sont rares et peuvent être bénignes ou malignes c'est-à-dire cancéreuses. Elles touchent la trachée, organe permettant le passage de l'air entre les poumons et le larynx.

Les tumeurs de la trachée sont donc des tuméfactions se positionnant au niveau de la trachée, elles peuvent donc, si elles sont trop volumineuses obstruer partiellement ce passage et créer des problèmes respiratoires. Ces tumeurs sont souvent liées à la consommation du tabac et sont extrêmement rares, 2 à 6 nouveaux cas pour 100000 personnes chaque années en France (Macchiarini, 2006).

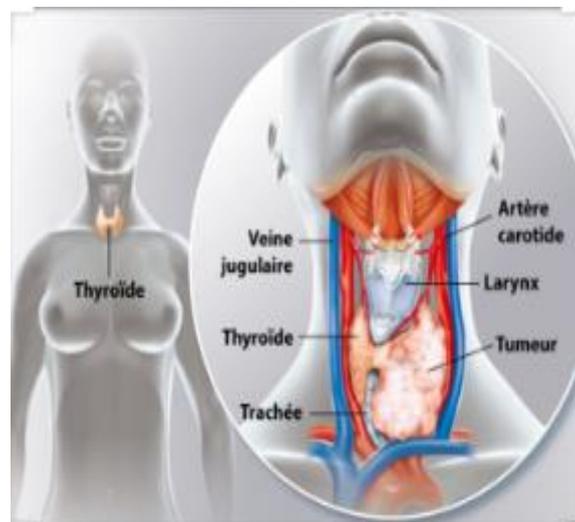


Figure 2.9: Image de tumeur de la trachée (Hitier et al., 2013)

b. Manifestations de la tumeur de la trachée

Les symptômes des tumeurs de la trachée n'étant pas spécifiques, ils sont souvent confondus avec d'autres symptômes respiratoires de pathologies comme l'asthme, la bronchite. Parmi les principaux symptômes, on trouve :

- Une toux pouvant être accompagnée de sang (hémoptysie) ;
- Une respiration sifflante
- Des difficultés respiratoires (dyspnées) ;
- Des râles.

c. Causes de la tumeur de la trachée

Les tumeurs de la trachée sont extrêmement rares. On distingue les tumeurs bénignes des tumeurs malignes.

➤ **Les Tumeurs bénignes de la trachée**

Les tumeurs bénignes de la trachée sont observées pour la plupart chez les enfants. Ce sont généralement des tumeurs du tissu nerveux appelées schwannomes qui se développent surtout sur l'appareil respiratoire et l'appareil digestif supérieurs.

➤ **Les Tumeurs de la trachée malignes**

Il en existe deux principaux types de tumeur maligne de la trachée :

• **Carcinome épidermoïde**

C'est le premier type de tumeur le plus répandu. Il s'agit de la tumeur trachéale la plus fréquente chez l'adulte. Le pic d'incidence se situe entre 60 et 80 ans. Le sex-ratio est de 2 hommes pour 1 femme allant jusqu'à 4/1 selon les séries. Le tabac est l'un des facteurs de risque majeur et constitue la cause la plus probable de développement pour ce type de cancer.

La plupart de ces carcinomes sont des lésions uniques mais des tumeurs synchrones⁵ ou métachrones ont été décrites. Au moment du diagnostic, un envahissement ganglionnaire et une extension aux structures médiastinales sont retrouvés dans 33 % des cas (*Gaissert et al., 2004*).

• **Carcinome adénoïde kystique**

C'est le second type de cancer de la trachée. Ce type de cancer n'est pas directement en relation avec le tabagisme et peut toucher des personnes plus jeunes. Il est beaucoup plus rare et son évolution est lente. Elle représente 0,1 % des cancers des voies respiratoires. Elle survient entre 15 et 80 ans avec un pic d'incidence vers 49 ans (*Maziak et al., 1996*).

Classiquement, les carcinomes adénoïdes kystiques de la trachée infiltrant la sous-muqueuse et ont une extension plus importante que ne le laisse penser l'examen macroscopique. Cette invasion microscopique explique la positivité fréquente des recoupes extemporanées lors d'une chirurgie de résection trachéale. L'extension ganglionnaire est possible, de même que la survenue de métastases à distance.

Dans une revue de 38 patients ayant un carcinome adénoïde kystique, des métastases par voie hématogènes étaient notées chez 44 % des patients et des métastases pulmonaires chez 34 % (*Grillo, 1992*). Les trois quarts des tumeurs trachéales sont représentées par le carcinome adénoïde kystique et le carcinome épidermoïde. Le quart restant correspond à un groupe hétérogène de tumeurs dont le degré de malignité varie.

Dans une revue sur 40 ans, Gaissert a montré que, parmi 360 tumeurs trachéales, 90 patients avaient une tumeur parmi les types histologiques décrits ci-dessous et 44 de ces lésions s'avéraient bénignes.

⁵ On parle de **Tumeurs synchrones** quand des cancers surviennent simultanément ou dans un intervalle de temps inférieur à six mois.

Tumeurs métasynchrones ou métachrones lorsqu'un deuxième cancer se développe plus de six mois après un premier

d. Technique de traitement d'une tumeur trachéale

Le traitement de référence est l'exérèse (l'ablation) chirurgicale. L'ablation de la trachée n'est jamais totale. Elle peut se pratiquer par endoscopie ou par Laser. Ainsi, on peut utiliser un laser Nd : YAG pour éradiquer cette tumeur. Les tumeurs de la trachée peuvent restreindre les voies aériennes d'un patient et conduire à la nécessité d'un traitement d'urgence. Quelle soit donc bénigne ou maligne, l'obstruction de la trachée doit être levée pour permettre une meilleure circulation du flux d'air passant par ce conduit respiratoire. Dans le cas de ce travail nous préconiser la technique de traitement utilisant le laser grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme pour détruire cette affection.

2.1.3. Mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques

Comme nous l'avons mentionné plus haut, les transferts de chaleur peuvent se réaliser soit par conduction, convection ou transferts radiatifs. Vouloir traiter les limites aux courtes échelles de l'ensemble des types de transfert de chaleur est un objectif ambitieux. Aussi, dans le cadre de ce travail nous allons restreindre notre étude aux phénomènes de transfert de chaleur par conduction.

2.1.3.1. Les différentes formes d'interaction du laser avec le tissu biologique

L'interaction des champs électromagnétiques ou des énergies qu'ils transportent avec les systèmes vivants peut être étudiée au niveau de l'organe ou de l'organisme complet, mais aussi au niveau cellulaire, intracellulaire et moléculaire. Le terme « interaction » est important ici puisqu'il indique que les résultats finaux dépendent aussi bien de la réaction du système vivant qu'à l'action de l'énergie appliquée. Les effets biologiques résultant de l'exposition à une énergie électromagnétique ou ultrasonore (EM ou US) sont de deux natures:

Les effets thermiques et les effets athermiques ou sans élévation significative de la température (effets sur la circulation sanguine, réponses métaboliques, stimulation nerveuse ou musculaire). L'échauffement est la forme essentielle de l'interaction entre matière biologique et la lumière (laser).

D'une manière générale, quatre principes caractérisent l'interaction du laser avec le tissu : la réflexion, l'absorption, la transmission et la diffusion. On rappelle brièvement ces quatre principes.

Lorsqu'un faisceau de lumière passe d'un milieu à un autre, une partie de ce faisceau est réfléchi au niveau de la frontière entre les deux milieux, alors que la seconde partie traverse cette frontière. Si la lumière n'est pas transmise à travers le deuxième milieu (tissu), elle sera réfractée suivant deux phénomènes : la diffusion et l'absorption. Ces principes d'interaction lumière-tissu sont anisotropes (relatif au corps et aux milieux dont les propriétés diffèrent selon la direction considérée). Pour plus de détails, décrivons ces quatre principes:

a. La Réflexion

Elle est régie par les lois de Fresnel. Lorsqu'un faisceau de lumière passe d'un milieu à un autre d'indice optique différent, une partie de ce faisceau est réfléchi à la frontière des deux milieux. La réflexion est négligeable lors des traitements thermo ablatifs par laser interstitiels (Jacques, 2013). Au cas contraire, elle peut atteindre des valeurs élevées (30%) selon la nature du tissu et la longueur d'onde du rayonnement (Brunetaud et al., 1980).

b. L'absorption

Dans un tissu, l'absorption est due à la présence de chromophores. Ils atténuent l'onde électromagnétique qui se propage dans le milieu en absorbant une partie de son énergie et la transforment sous forme de chaleur. Ce phénomène est utilisé en médecine par l'utilisation thérapeutique des lasers. C'est l'absorption qui est à l'origine de la conversion de la lumière dans le tissu en transformant l'énergie des photons en chaleur. La capacité d'un milieu à absorber un rayonnement dépend d'un certain nombre de facteurs notamment la constitution électronique des atomes, la longueur d'onde du rayonnement et l'épaisseur de la couche absorbante.

L'absorption du rayonnement laser se produit à l'échelle moléculaire lorsque l'énergie du photon incident correspond à une énergie de transition électronique, vibrationnelle ou rotationnelle d'une molécule. Autrement dit, le nuage électronique spécifique à chaque molécule entre en résonance avec le rayon incident approprié et ainsi l'absorbe, ce qui augmente l'énergie cinétique des molécules absorbantes.

L'absorption des rayons étant essentiellement due aux chromophores, ceux-ci interviennent dans le spectre d'absorption de chaque matière (Young, 1997). Dans le tissu, il existe trois types de cellules capables d'absorber préférentiellement le faisceau lumineux : l'eau, l'hémoglobine, la mélanine. Cette absorption varie en fonction de la longueur d'onde.

- **L'eau** qui est le principal composant des tissus biologiques, absorbe dans l'ultraviolet et surtout dans l'infrarouge. L'absorption de l'eau est extrêmement importante et elle devient le facteur prédominant. Au-dessus de 1,8 μm , l'absorption de l'eau est grandement élevée. Le pic d'absorption de l'eau se situe autour de 3 μm (figure 2.11) ; à cette longueur d'onde, la pénétration du faisceau dans le tissu est donc la plus faible : 1 μm (Welch et al., 1989).

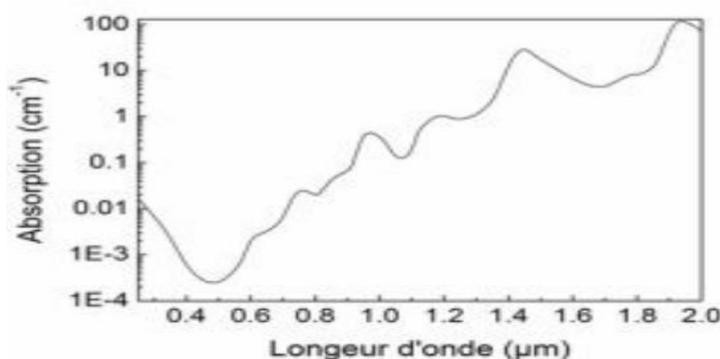


Figure 2.10: Spectre d'absorption de l'eau (Arnaud, 2007)

- **L'hémoglobine** absorbe pour les deux états oxygénée et désoxygénée dans les faibles longueurs d'onde du visible. Au-delà de 600 nm, l'absorption diffère fortement selon chaque état (*Smith et al., 2018*).
- Les protéines comme la mélanine absorbent préférentiellement dans l'ultraviolet et le visible (*Garcia et al., 2015*)

C'est dans la région rouge et infrarouge (typiquement entre 700 nm à 1000 nm) que l'absorption globale des tissus biologiques est minimale. Cette zone appelée fenêtre thérapeutique est utilisée en diagnostic médical (*Anderson et al., 1981*)

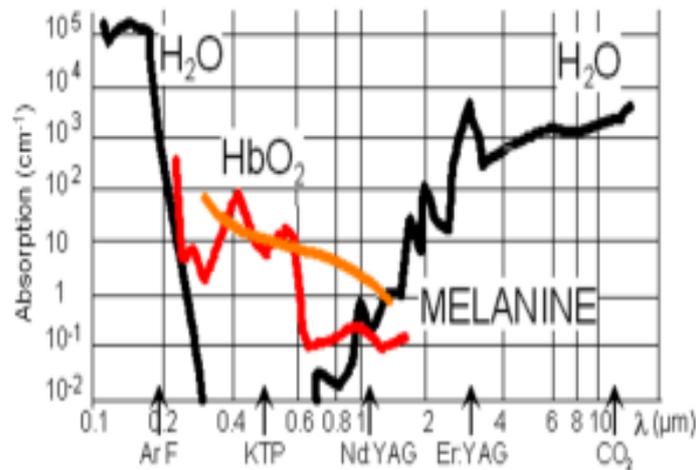


Figure 2.11: Spectre d'absorption des trois principaux absorbants des tissus biologiques (*Welch et al., 1989*)

A l'échelle macroscopique, le phénomène d'absorption dégrade l'intensité (I_0) d'une onde incidente de longueur λ sur une épaisseur ou chemin optique (L). De ce fait, l'intensité transmise (I) décroît exponentiellement selon la loi de Beer-Lambert-Bouguer (*Johnson et al., 2019*).

$$I(\lambda, L) = I_0 \cdot e^{-L\mu_a} \quad (7)$$

Où μ_a est le coefficient d'absorption du milieu qui s'exprime en m^{-1} dans le SI, il varie selon la longueur d'onde incidente et la nature du milieu. I_0 et I s'expriment en W/m^2

Le phénomène d'absorption comme la diffusion s'oppose à la transmission directe du faisceau laser et contribue à son extinction (atténuation).

c. La transmission

La transmission c'est la lumière résiduelle, c'est-à-dire tout ce qui est ni réfléchi, ni absorbé, ni diffusé.

d. La diffusion

La diffusion contribue à la répartition spatiale du faisceau lumineux. Elle induit de multiples modifications de trajectoire du faisceau liées aux réflexions, réfractions et

diffractions (traversée de la lumière dans une petite ouverture) présentes dans tous milieux hétérogènes et complexes comme les tissus biologiques. Elle est provoquée dans les tissus vivants par des variations aléatoires de la densité tissulaire et qui sont causées par la présence de nombreuses hétérogénéités de tailles et d'indices de réfraction variés (à échelle macroscopique, l'indice de réfraction d'un tissu biologique varie selon la teneur en eau et est de l'ordre de 1.40) (*Taroni et al., 2010 ; Choi et al., 2007*).

Les tissus biologiques sont formés de cellules, d'organites subcellulaires tels que les noyaux, de fibrilles de collagène, de granules de mélanine, de vaisseaux sanguins, etc. Quand l'onde incidente rencontre l'un de ces constituants, elle se transforme en dipôles oscillants qui diffusent des ondes secondaires à la même fréquence que l'onde incidente mais de directions différentes. Le milieu traversé par le rayon laser est caractérisé par un coefficient de diffusion moyen μ_d (exprimé le plus souvent en cm^{-1}) et qui dépend de la longueur d'onde incidente et de la nature du milieu. L'inverse du coefficient de diffusion représente le libre parcours moyen ; distance moyenne parcourue par un photon entre deux événements de diffusion successifs. Dans les tissus biologiques mous, le libre parcours moyen est de l'ordre de 20-100 μm (*Geneviève, 2008*).

Dans le cadre de ce travail notre étude s'est restreinte essentiellement sur le principe d'interaction par diffusion de la chaleur.

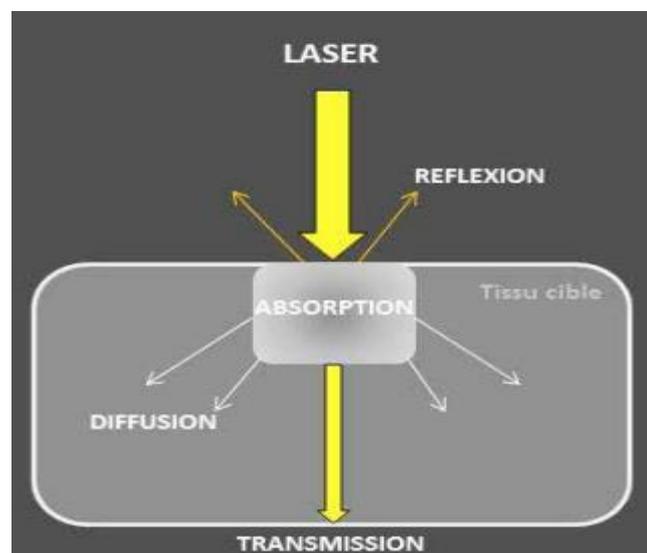


Figure 2.12: Phénomènes d'interaction lumière-tissu (*Clément et al., 2016*)

2.1.3.2. Les équations de transfert de la chaleur par diffusion dans les tissus biologiques

a. Propriétés des paramètres thermo physiques des tissus biologiques

La thermique est un domaine de la physique qui permet de décrire quantitativement l'évolution de la température dans l'espace et dans le temps. Les grandeurs physiques considérées dans un transfert thermique sont exprimées dans le tableau 1. Chaque milieu se

distingue par des paramètres thermo physiques qui caractérisent son comportement lors d'une variation de température. Elles sont dépendantes de la nature du milieu et de sa température. En plus de la densité ρ d'un milieu qui définit sa masse volumique en (Kg.m^{-3}), on donne les principales propriétés thermo physiques.

Tableau 2.2: Grandeurs principales régissant un transfert thermique

Grandeur physique	Dimension et/ou Formule	Symbole
Quantité de chaleur (Q)	Energie	Joule (J)
Flux de chaleur (Φ)	Puissance $\Phi = dQ/dt$	Watt (W)
Densité de flux de chaleur (φ)	$\varphi = d\Phi/dS$	W/m^2
Température	T	$^{\circ}C$

Chaque milieu est caractérisé par des paramètres thermo-physiques caractérisant son comportement lors d'une variation de température. Ainsi nous avons :

- **La conductivité thermique (k)**

La conductivité thermique est le flux de chaleur créé par un gradient de température de un Kelvin à travers un milieu d'épaisseur de un mètre. Elle représente la chaleur transférée par unité de surface durant l'unité de temps, c'est l'aptitude du milieu à transmettre la chaleur. Elle s'exprime en ($W.m^{-1}.K^{-1}$). Sa valeur permet de quantifier le pouvoir du milieu à conduire la chaleur. La conductivité thermique varie d'un matériau à un autre selon la nature chimique. Pour un même matériau, elle varie avec la nature de la phase considérée (solide, liquide, gazeuse). Elle varie aussi avec la température et l'orientation des cristaux ou des fibres dans les corps anisotropes. Elle peut varier avec la pression (dans les gaz), l'humidité (dans le bois par exemple) et la densité (*Stankus et al., 1996*).

- **La Capacité thermique (C_p)**

Elle est connue aussi sous le nom de chaleur spécifique (ou capacité calorifique) d'un matériau et s'exprime en (J/K). C'est la quantité de chaleur qu'il faut fournir à un milieu pour augmenter sa température d'un kelvin. Elle constitue l'aptitude de la matière ou du milieu à emmagasiner la chaleur.

Ceci est plus clair à l'échelle microscopique du fait que l'énergie absorbée par une molécule n'est pas conférée totalement au mode translationnel voir augmentation de température. Une partie de cette énergie sera stockée par le mouvement intramoléculaire suite aux modes vibrationnel et rotationnel. Plus le nombre des degrés de liberté de ce mouvement est important, plus la capacité thermique est grande. Il est évident que ce paramètre augmente avec la quantité de matière, ce qui permet d'utiliser la capacité

thermique massique qui est rapportée à un kilogramme de la matière considérée, elle s'exprime en $(J.kg^{-1}.K^{-1})$.

- **La masse volumique (ρ)**

La masse volumique (ρ) ($kg.m^{-3}$) d'un fluide qui chauffe diminue, les parties chaudes sont plus légères et ont tendance à s'élever. C'est la variation de masse volumique qui provoque le phénomène de convection naturelle.

- **La diffusivité thermique ($\alpha = \frac{k}{\rho c_p}$)**

La diffusivité thermique est un paramètre thermo-physique important caractérisant la capacité du milieu à diffuser la chaleur. C'est la vitesse avec laquelle la chaleur pénètre dans le milieu. Une diffusivité élevée représente un transfert de chaleur rapide. Elle s'exprime en (m^2/s) .

Les propriétés thermo physiques d'un tissu biologique suivent l'ordre de variation de sa teneur en eau. La conductivité et la capacité thermique varient aussi avec la température. Pour de nombreux solides (métalliques ou non), il sera souvent acceptable de supposer, soit une conductivité constante avec la température (surtout si la fourchette de température envisagée n'est pas très grande), soit une conductivité qui varie autour d'une température de référence (*Kresin et al., 2009*).

b. Conduction thermique via le modèle de diffusion

Les lois classiques impliquées dans ce type de transfert de chaleur ont deux limites d'utilisation. Afin de définir ces limites, rappelons les caractéristiques de la loi classique de conduction thermique, celle de la loi de Fourier.

- **Loi de Fourier**

En 1807, Joseph Fourier (1768-1830, mathématicien et physicien français) a établie mathématiquement la loi fondamentale du transfert thermique par conduction. Ce dernier propose une loi valable en tous points d'un volume reliant la densité du flux $\varphi(W.m^{-2})$ à la conductivité thermique $k(W.m^{-1}.K^{-1})$ et au gradient local du champ de température $T(x, y, z, t)$ (*Fourier, 1988*).

$$\varphi = -k\nabla T \quad (8)$$

La présence du signe (-) dans la formulation signifie que le flux de chaleur conductif s'oppose au gradient de température et qu'il n'existe qu'en présence de ce gradient.

Cette équation traduit le fait que le flux de chaleur transféré à travers une surface S est proportionnel à chaque instant (t) au gradient (∇) de température sur une épaisseur considérée (e), Fig.2.13. En d'autres termes, la conduction thermique se produit dans un milieu hors équilibre ($T_2 > T_1$). Pour un rétablissement de l'équilibre thermique, un flux de chaleur est émis des régions chaudes vers les régions froides.

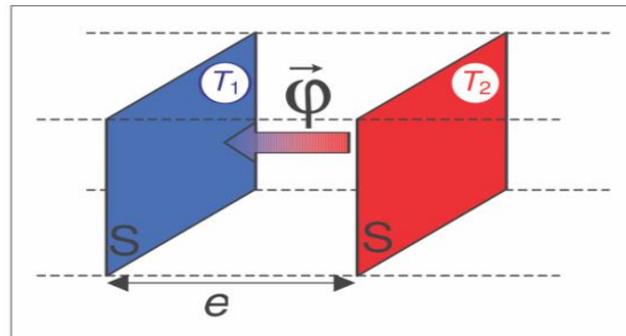


Figure 2.13: Transfert thermique entre deux surfaces T_1 et T_2 ($T_2 > T_1$)

Il est fort utile de préciser que ce modèle de Fourier, connu sous le nom du modèle de la diffusion thermique, ne tient pas compte de la structure moléculaire ou atomique du matériau, qu'il assimile à priori à un milieu continu. Il suppose que le gradient de température s'établit instantanément entre deux points du milieu, ce qui implique une vitesse de diffusion infinie. Pendant près de deux siècles la loi de Fourier a été appliquée, avec succès, pour décrire la conduction de la chaleur dans les objets macroscopiques.

Cette loi suppose l'instantanéité entre l'excitation (la différence de température) et la réponse du système (le flux thermique). Ceci est valable lorsque le temps caractéristique d'observation est très grand devant le temps caractéristique de réponse du système.

Pour décrire de manière analytique les échanges thermiques par conduction, cette dernière loi est combinée à l'équation de conservation de l'énergie en tout point, ce qui conduit à l'équation de diffusion thermique sous sa forme générale :

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) \quad (9)$$

Où : $\frac{\partial T}{\partial t}$ est la variation de la température par unité de temps (t) k et C_p sont les propriétés thermiques du tissu.

Pour une conductivité thermique constante cette équation (9) se simplifie en :

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T \quad (10)$$

Cependant, nous montrerons que ces équations peuvent se révéler insuffisantes pour prédire la conduction aux échelles ultracourtes de temps et d'espace. En effet, la loi de Fourier ne prévoit pas des phénomènes de transferts thermiques sur les échelles de temps extrêmement courtes. Elle devient inopérante lorsqu'on se rapproche du nanomètre, ce qui est le cas des tissus biologiques qui sont des nanostructures (Peyrard et al., 2002).

- **Loi de Fourier modifiée**

Afin d'expliquer la dépendance en temps du transfert thermique, Cattaneo et Vernotte (Cattaneo, 1958 ; Vernotte, 1958) ont indépendamment modifié la loi de Fourier pour inclure la période de relaxation du système (τ).

Dans les nanomatériaux et sous certaines conditions, le gradient de température ne s'établit pas instantanément mais prend un certain temps. C'est le temps caractéristique nécessaire pour atteindre l'équilibre énergétique entre les molécules ayant des énergies cinétiques différentes. Ce temps caractéristique est connu sous le nom de temps de relaxation thermique. Nous entendons par là le temps de réponse du flux thermique.

Ce temps est une propriété thermique qui définit d'une certaine façon l'inertie du système. Dans le traitement des matériaux par laser, le concept du temps de relaxation thermique est devenu un terme populaire dans le choix de la durée de l'impulsion laser.

L'étendue de la zone à traiter détermine la durée de l'impulsion laser par rapport au temps de relaxation thermique. Il dépend des dimensions de la cible et de ces propriétés thermiques et optiques, le temps de relation thermique est donnée par la formulation (Choi, 2001) :

$$\tau = \frac{\delta^2}{\mu\alpha} \quad (11)$$

Où :

α est la diffusivité thermique du tissu ($m^2.s^{-1}$), δ une longueur caractéristique de la pénétration du faisceau laser s'exprime en m et μ (sans unité) une constante qui dépend de la forme de la cible.

La conversion de la lumière produit une source de chaleur dont les dimensions sont déterminées par la cible. Cette source est fonction du temps d'impulsion et du temps de relaxation thermique. Si le temps d'impulsion est plus court que le temps de relaxation thermique, l'énergie créée n'a pas le temps de diffuser et il se produit une accumulation rapide de chaleur dans la cible.

La température produit une surpression élevée pouvant aboutir à une explosion de la cible. Si le temps d'impulsion du laser est équivalent au temps de relaxation thermique de la cible, la chaleur peut diffuser en dehors de la cible et l'effet thermique devra être modulé par l'intensité du laser. On obtient alors soit une coagulation ou une vaporisation des composés tissulaires. Les sténoses urétrales, les tumeurs de la vessie et les hypertrophies de la prostate sont traitées par ce moyen.

Si la durée de l'impulsion laser dépasse le temps de relaxation thermique de la cible, un important transfert de chaleur prend place à distance et de grandes masses tissulaires peuvent être atteintes. C'est le cas du traitement de l'hyperthrophie bénigne de la prostate.

Le contrôle de l'effet thermique est délicat et les risques de sur/ou sous-dosage sont importants. Le transfert d'énergie se fait par interaction des particules au sein du tissu et aboutit à un volume chauffé plus grand que celui où s'effectue la conversion de la lumière en chaleur. Ce volume doit être pris en compte dans la dénaturation du tissu biologique.

Le temps de relaxation thermique peut donc être considéré comme un déphasage dans le temps durant le processus de transfert thermique (Ozisik, 1994). En introduisant cette grandeur dans l'équation de Fourier nous obtenons :

$$\varphi(t + \tau) = -k\nabla T(t) \quad (12)$$

Faisons un développement limité du premier membre de l'équation (12) à l'ordre un. On aboutit à :

$$\varphi(t + \tau) = \varphi + \tau \frac{\partial \varphi}{\partial t} \quad (13)$$

L'équation précédente (12) traduit la loi de Maxwell-Cattaneo pour un flux thermique propagatif (Cattaneo, 1958 ; Vernotte, 1958). Compte tenu de l'équation (13), l'équation (12) se transforme en :

$$\varphi + \tau \frac{\partial \varphi}{\partial t} = -k\nabla T(t) \quad (14)$$

Introduisons l'équation de conservation de l'énergie :

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = -div(\varphi) + q_{gén} \quad (15)$$

Où : $q_{gén}$ représente la source de chaleur générée au cours du processus. En substituant les équations (12), (13) et (14) dans l'équation (15), on obtient l'équation hyperbolique de transfert de la chaleur de Cattaneo ci-après :

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \tau \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} = \nabla(k\nabla T) + \tau \frac{\partial q_{gén}}{\partial t} + q_{gén} \quad (16)$$

En considérant la source de chaleur générée négligeable, l'équation de propagation thermique de la chaleur conservera la forme générale, où k est maintenu à l'intérieur du gradient. Elle s'écrit alors :

$$\frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \frac{1}{\tau} \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{1}{\tau \rho c_p} [\nabla(k\nabla T)] \quad (17)$$

Une forme fortement non linéaire et très complexe à manipuler.

Dans le cas de notre travail, nous supposons que k est variable et obéit à la loi d'Arrhenius

$$k = k_0 \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{k_B T}\right) \quad (18)$$

Où :

- k_0 représente le facteur de fréquence ou facteur pré-exponentiel
- E_a représente l'énergie d'activation. C'est la quantité d'énergie fournie au tissu biologique pour subir le processus de chauffage
- k_B est la constante de Boltzmann

- T désigne la température

Dans le cas particulier où la conductivité thermique (k) est constante, l'équation (17) devient :

$$\frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \frac{1}{\tau} \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{1}{\tau \rho c_p} k \nabla^2 T \quad (19)$$

c. Quantification du dommage thermique dans le tissu biologique à partir du modèle d'Arrhenius

La théorie du processus de dommage a été décrite pour la première fois en 1947 (*Moritz et Henriques, 1947*). Cette dernière a pour but d'évaluer de manière homogène le phénomène de dénaturation tissulaire, qui n'est autre que le résultat de nombreuses réactions thermiques. Ces deux chercheurs ont développé un modèle qui quantifie l'endommagement (ou dommage) thermique par un paramètre adimensionnel noté Ω . Basé sur la loi d'Arrhenius⁶, ce modèle décrit une fonction de dommage thermique dans le temps par :

$$\Omega(t) = \int_0^t k_0 \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{k_B T}\right) dt \quad (20)$$

- Le facteur de fréquence ou pré-exponentiel k_0 est une constante de réaction tenant compte de la fréquence des collisions intermoléculaires et des effets stériques.
- E_a représente l'énergie ou barrière d'activation au-delà de laquelle les molécules changent d'état en indiquant une transition irréversible.

Les valeurs des paramètres d'Arrhenius peuvent être déduites par corrélation à partir des résultats expérimentaux des cinétiques de réactions chimiques d'origine thermique. On trouve des valeurs expérimentales de ces deux paramètres dans plusieurs études (*Niemz, 2007 ; Pearce, 2011*).

Le paramètre Ω décrit la probabilité des tissus endommagés. Ce dernier représente l'endommagement. Par conséquent, $\Omega = 0$ signifie que 100% des tissu exposés à l'énergie thermique sont saine, tandis que $\Omega = 1$ sert de référence et correspond à l'apparition d'un dommage irréversible.

L'énergie d'activation E_a et le facteur pré-exponentiel k_0 sont liés à l'enthalpie⁷ (H) et l'entropie⁸ (S) des réactions chimiques (ou d'activation) par les équations (21) (*Pearce et Thomsen, 2010*).

$$E_a = \Delta H \quad \text{et} \quad k_0 = \frac{k_B T}{N h} \exp\left(\frac{\Delta S}{k_B}\right) \quad (21)$$

⁶ **La loi d'Arrhenius** décrit la variation de la vitesse d'une réaction chimique en fonction de la température.

⁷ **L'enthalpie** (gr. *Thalpein, chauffer*) grandeur thermodynamique égale à la somme de l'énergie interne et du produit de la pression par le volume. Elle est surtout utilisée pour calculer l'énergie échangée lors d'un changement d'état ou d'une réaction chimique.

⁸ **L'entropie** (gr. *Entropê, retour*) grandeur qui permet d'évaluer la dégradation de l'énergie d'un système. Elle caractérise son degré de désordre

Ce qui permet de reformuler l'équation (20) selon la relation (22) (Pearce et al., 1995):

$$\Omega(t) = \int_0^t \frac{k_B T}{Nh} \exp\left(\frac{T\Delta S - \Delta H}{k_B T}\right) dt \quad (22)$$

ΔS (J.mol⁻¹.K⁻¹) est l'entropie molaire d'activation.

ΔH (J.mol⁻¹) est l'enthalpie molaire d'activation.

h (J.s) est la constante de Planck et N (mol⁻¹) est le nombre d'Avogadro.

Une augmentation de la température tissulaire est exprimée aussi par un excès dans l'énergie interne des tissus (E_{int} en J/m³). Elle dépend de leurs propriétés thermiques et s'exprime selon la relation suivante (London et al., 1999) :

$$E_{int} = \rho(C_p \Delta T + f_d E_d) \quad (23)$$

E_d est l'énergie par unité de masse (J/kg) nécessaire à la coagulation. f_d représente la fraction du volume endommagé, elle est exprimée par la relation :

$$f_d = 1 - \exp(-\Omega) \quad (24)$$

L'indice d désigne le dommage.

2.2. Processus de dénaturation du tissu biologique par rayon laser

2.2.1. Procédés thérapeutiques d'éradication des tumeurs par des rayons lasers suivant l'approche des excitations vibrationnelles des Groupes Peptidiques

L'utilisation des lasers dans le domaine médical a augmenté au fil des ans, notamment en chirurgie, dans le processus de diagnostic et de traitement du cancer, en dermatologie, en prostatectomie et dans de nombreux autres systèmes médicaux. A titre d'illustration, soulignons que les lasers ont été utilisés pour réparer les rétines endommagées, protégeant ainsi de nombreuses personnes de la cécité. Le laser infrarouge Neodymium:YAG a été largement utilisé dans les tissus biologiques (Auth, 1981 ; Regan, 1980). Aujourd'hui, le laser à dioxyde de carbone et le Neodymium:YAG sont utilisés en chirurgie pour inciser les tissus, pour traiter certaines tumeurs (Kieffhaber, 1977 ; Anderson, 1981).

Depuis la création du premier laser fonctionnel (Maiman, 1960 ; Townes, 2003 ; Townes, 2007), les lasers ont été présentés comme des sources de lumière plus appropriées dans les domaines médicaux, grâce à leur directivité, leur monochromaticité et leur mode pulsé.

Les cancers se manifestent sous différentes formes. Quel que soit le mode de traitement, le souhait premier des médecins est de réaliser un diagnostic et un dépistage précoces. Ce sont les étapes clés du processus de traitement. Le diagnostic est une étape cruciale dans le processus d'éradication de toutes les formes de cancer. Il détermine fondamentalement la suite des événements.

2.2.1.1. Technique de Radiothérapie

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. On parle d'un traitement locorégional des cancers. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. La radiothérapie est un sujet fascinant abordé par les chercheurs dans plusieurs directions. L'objectif commun recherché dans leurs travaux étant d'éliminer facilement et efficacement la substance excédentaire du corps. Ils proposent des procédures qui permettent d'atténuer les souffrances du patient, voire de vaincre complètement la maladie.

On distingue la radiothérapie externe et la curiethérapie. Dans la radiothérapie externe les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient ; ils traversent la peau pour atteindre la tumeur. Dans la curiethérapie, des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps de la personne malade. Il existe une troisième modalité de radiothérapie, la radiothérapie métabolique. Elle consiste à administrer, par voie orale (boisson ou capsule) ou par injection intraveineuse, une substance radioactive, qui se fixe préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

De nombreux cancers peuvent être traités à l'aide d'une radiothérapie. Ce sont notamment les cancers du sein, les cancers gynécologiques (utérus, col de l'utérus, vagin...) et urogénitaux (vessie, prostate...), les cancers de la sphère ORL (nez, oreilles, pharynx, larynx), de la bouche, certains cancers digestifs (rectum, estomac...), les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon et les cancers du sang, de la moelle osseuse et des ganglions (leucémies). (Smith, 2011 ; Small et al., 2017)

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs :

- freiner l'évolution d'une tumeur, en traiter des symptômes (soulager la douleur ou consolider des lésions osseuses par exemple). On parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique.
- guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses. On parle de radiothérapie curative. C'est la technique qui sera utilisée dans le cadre de notre travail.

2.2.1.2. Notion de Peptides

On appelle peptides les composés naturels ou synthétiques qui résultent de l'enchaînement d'un nombre déterminé de molécules (acides aminés) qui, combinées entre elles forment les protéines et sont unis par des liaisons peptidiques⁹. On trouve les peptides dans les tissus et cellules de notre organisme où ils participent à la plupart des processus biologiques. En

⁹ **Liaison peptidique** est une liaison chimique qui relie les acides aminés entre eux pour former une chaîne polypeptidique. Les acides aminés sont les unités de base constituant les protéines.

termes simples, les peptides ne sont que de petites protéines. Mais ce n'est pas parce qu'ils sont petits que les peptides ne sont ni efficaces ni puissants.

Les peptides sont donc des molécules naturelles que l'on trouve dans tous les organismes vivants et jouent un rôle crucial dans plusieurs systèmes biologiques et physiologiques (Kimmerlin et Seebach, 2005).

Les peptides humains sont exclusivement produits par les ribosomes bien qu'en réalité, la forme du peptide résulte le plus souvent du clivage d'un polypeptide plus long ou d'une protéine. Chez l'homme, de nombreux peptides fonctionnels endogènes ont été identifiés.

Il s'agit le plus souvent d'hormones. Au nombre de ceux-ci on compte l'insuline qui est probablement le peptide hormone qui a été le plus étudié.

Outres les peptides naturels existant chez l'homme il est important de noter que des peptides synthétiques appropriés peuvent être conçus pour lutter efficacement contre certains types de cancers. De nombreuses études ont prouvé le potentiel prometteur de ce type de peptides dans le traitement de divers cancers (Prevost et al., 1993). En général, les peptides qui ont fait l'objet de recherches dans le domaine du traitement du cancer ont été préparés à partir de diverses sources, dont les plus importantes étaient basées sur des sources naturelles. L'un des peptides synthétiques le plus efficace pour le traitement des cancers est le peptide pro-apoptotique. Ces peptides ont des fonctions d'induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses, mais le principal problème de l'utilisation de ces peptides est leur entrée limitée dans les cellules cibles (Wu et al., 2014).

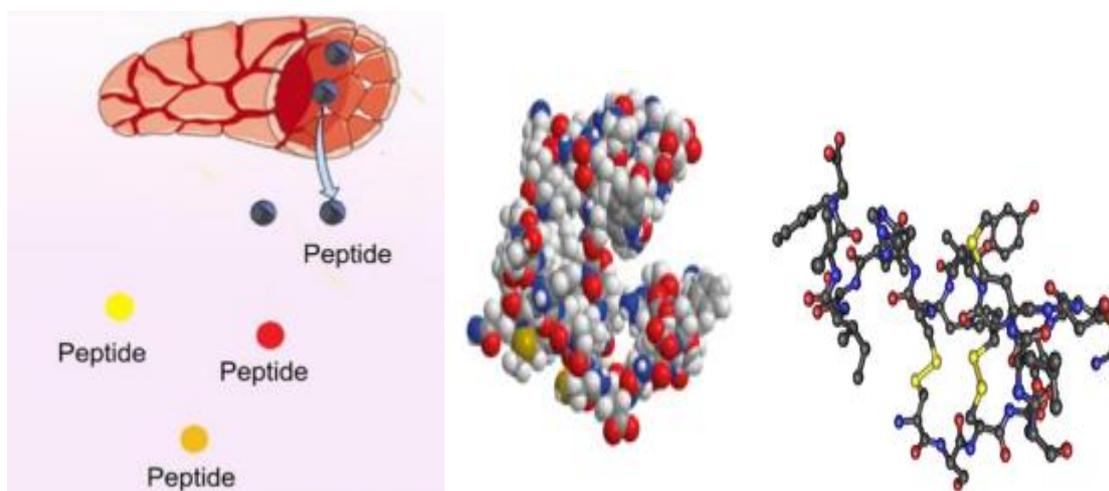


Figure 2.14: Images peptides (Naeimi et al., 2022)

2.2.1.3. Fonctionnement d'un tissu biologique en mode normal sans irradiation

Le processus de dénaturation des tissus humains qui se produit lors d'une chirurgie par faisceau laser peut être expliqué par l'approche des excitations vibrationnelles des groupes peptidiques (GPs).

Les GPs qui sont les constituants de la chaîne polypeptidique géante sont en perpétuel mouvement vibratoire autour de leur position d'équilibre. Le tissu biologique est constitué de molécules de protéines avec de longues chaînes de polypeptidiques géantes, dont les constituants sont les GPs. Ces derniers vibrent en permanence dans notre corps. L'idée est que l'énergie est stockée sous forme d'énergie vibratoire dans le mode d'étirement C=O (amide-I) d'une chaîne polypeptidique. Cette excitation vibrationnelle se propage alors d'un groupe à l'autre en raison de l'interaction dipôle-dipôle entre les groupes voisins (Cruzeiro, 2009 ; Simo, 1994 ; Georgiev, 2022 ; Georgiev, 2020 ; Peyrard, 1995). En effet, l'énergie qui résulte de ces vibrations assure la bonne fonctionnalité du corps humain.

Ces vibrations sont permanemment en cours puisqu'elles sont à l'origine de la vie. En effet, elles génèrent de l'énergie qui ponctue la vie de l'être humain.

L'homme a besoin d'énergie pour couvrir les différentes fonctionnalités qui conditionnent son existence. Toutes les fonctions vitales de ce dernier nécessitent de l'énergie pour un parfait accomplissement des tâches qui leur sont dévolues. On peut citer, par exemple, les activités respiratoires, la marche, la contraction musculaire, etc. L'organisme est donc installé dans un régime d'excitations vibratoires résiduelles qui entretiennent la vie.

L'Hamiltonien global du système va se décliner en deux composantes essentielles (Primatarova, 1986) : l' Hamiltonien des phonons et l'Hamiltonien des excitons.

- Le **Hamiltonien des phonons**¹⁰ décrit les vibrations pures du réseau. Il reflète les mouvements lents de la molécule entière autour de sa position d'équilibre. Son expression est donnée par :

$$H_{ph} = \sum_n \left[\frac{P_n^2}{2M} + \frac{M\omega_0^2}{2} (Q_n - Q_{n-1}) \right] \quad (25)$$

Où Q_n , P_n et M sont respectivement le déplacement de la vibration de rang n , vibrations basse fréquence par rapport à la position d'équilibre, les moments et la masse des molécules. ω_0 est la fréquence caractéristique.

- Le **Hamiltonien des excitons**¹¹, quant à lui décrit les excitations vibrationnelles intramoléculaires. Cet Hamiltonien prend la forme suivante :

$$H_{ex} = \sum_n [J_0 B_n^+ B_n + M_0 (B_n^+ B_{n+1} + H \cdot C)] \quad (26)$$

B_n^+ et B_n : sont les opérateurs de création et d'annihilation des excitons.

M_0 : est l'énergie d'interaction dipôle-dipôle entre les molécules voisines les plus proches.

¹⁰ Un **Phonon** est une quasi-particule qui représente une excitation quantifiée du réseau cristallin d'un matériau, représentant les vibrations collectives des atomes ou des ions et jouant un rôle fondamental dans les propriétés thermiques et de transport des solides.

¹¹ L'**exciton** est une particule formée par la liaison d'un électron excité et d'un trou (paire électron-trou) se formant lorsque la lumière est absorbée par un matériau.

J_0 : est l'énergie d'excitation de la molécule libre due à une vibration intramoléculaire.

$H \cdot C$: est le conjugué Hermitien

2.2.1.4. Tissu biologique soumis à l'irradiation laser

Comme nous l'avons mentionné précédemment, avant l'irradiation des tissus, les groupes peptidiques sont soumis à un mode de vibration continu naturellement maintenu.

L'absorption soudaine d'impulsions laser correspond à une augmentation brutale et très significative de l'énergie des GPs. Cet apport supplémentaire d'énergie laser renforce les excitations vibrationnelles et génère un excès d'énergie qui provoque un échauffement accru. Ainsi, l'apparition de l'énergie laser fait osciller les groupes peptidiques avec des amplitudes et des fréquences très élevées. Cela peut ensuite soumettre ces groupes Peptidiques à des résonances critiques, ce qui entraîne évidemment le processus de dénaturation. Par conséquent, un effondrement drastique du tissu indésirable peut être observé. Dans le même temps, les cellules saines doivent être protégées.

La source de chaleur impliquée dans l'opération chirurgicale est dérivée de la loi de Beer-Lambert. Selon cette dernière, l'intensité du rayonnement incident décroît exponentiellement avec la profondeur de pénétration (*Manns et al., 2003 ; Tung et al., 2009*). Notons au passage que, nous considérons une irradiation collimatée à incidence normale.

En supposant que l'irradiation est constante dans le temps. Alors, l'Hamiltonien des excitations vibrationnelles induites par l'impulsion laser est donné par :

$$H_{lex} = \sum_n (1 - R) \mu_a E_v e^{-\mu_a Q_n} B_n^+ B_n \quad (27)$$

où E_v représente le flux énergétique incident à la surface du tissu, μ_a est le coefficient d'absorption. Le paramètre R représente la réflectance de Fresnel de la surface du tissu.

Ainsi, H_{lex} décrit le couplage entre les manifestations laser et les excitations vibratoires. Dans ce contexte, l'Hamiltonien total du système est déterminé par la contribution des trois composantes décrites par les formules (25-27) :

$$H = H_{ph} + H_{ex} + H_{lex} \quad (28)$$

Ensuite, nous introduisons les vecteurs d'état qui sont des produits d'un état normalisé à un exciton et d'un état cohérent à phonon (*Simo et Kofane, 1994*),

$$|\Psi(t)\rangle = \sum_n \beta_n(t) B_n^+ |0\rangle_{ex} \left[\exp\left(\frac{1}{i\hbar} \sum_n (u_n(t) P_n - \pi_n(t) Q_n)\right) \right] |0\rangle_{ph} \quad (29)$$

A partir des équations (30) et (31) d'Hamilton suivantes :

$$i\hbar \frac{\partial |\Psi(t)\rangle}{\partial t} = H |\Psi(t)\rangle \quad (30)$$

$$\dot{P}_n = -\frac{\partial H}{\partial Q_n} \quad (31)$$

Nous pouvons déterminer les équations discrètes du mouvement satisfaites par β_n et u_n . On aboutit à :

$$i\hbar \frac{\partial \beta_n}{\partial t} = J_0 \beta_n + M_0(\beta_{n+1} + \beta_{n-1}) + (1-R)bE_v e^{-bu_n} \beta_n \quad (32)$$

$$M \frac{\partial^2 u_n}{\partial t^2} = (u_{n+1} + u_{n-1} - 2u_n)M\omega_0^2 - (1-R)bE_v e^{-bu_n} |\beta_n|^2 \quad (33)$$

Avec :

$$J_0 = 0,205eV \equiv 0,328 \cdot 10^{-19}J; M_0 = -7,8cm^{-1} \equiv -1,549 \cdot 10^{-22}J$$

$$v_0 = a\omega_0 = 4,6 \cdot 10^3 ms^{-1}; v = 4,5 \cdot 10^3 ms^{-1}; R = 2,4$$

$$E_v = 50031Wcm^{-2}; \mu_a = 20cm^{-1} \equiv 3,971 \cdot 10^{-22}J; M = 114m_p \quad (34)$$

Les équations (32) et (33) constituent des équations différentielles non linéaires couplées dont les solutions analytiques exactes sont impossibles à obtenir. Dans la suite de ce travail, nous nous intéresserons aux ondes lisses ou aux ondes de grande longueur d'onde par rapport à la constante (ou pas de réseau) a . Dans ce contexte, en adoptant une approximation dans laquelle $u_{n\pm 1}$ et $\beta_{n\pm 1}$ sont développés en séries de Taylor comme :

$$u_{n\pm 1} = u \pm au_x + \left(\frac{a^2}{2!}\right)u_{xx} + 0(a^3) \quad (35)$$

$$\beta_{n\pm 1} = \beta \pm au_x + \left(\frac{a^2}{2!}\right)\beta_{xx} + 0(a^3), \quad (36)$$

Où $u_n(t) \rightarrow u(x, t), \beta_n(t) \rightarrow \beta(x, t)$ et $x = na$

En substituant les équations (35) et (36) dans les équations (32-33) nous aboutissons à :

$$i\beta_t = -A_0\beta_{xx} - \mu\beta + (1-R)bE_v e^{-bu} \beta \quad (37)$$

$$mu_{tt} = C_0u_{xx} - (1-R)b^2E_v e^{-bu} |\beta|^2 \quad (38)$$

$$\text{Ici, } A_0 = \frac{-M_0 a^2}{h}, \quad C_0 = m\omega_0^2 a^2, \quad \mu = \frac{-J_0 + 2M_0}{h} \quad (39)$$

Les indices t et x indiquent une différenciation partielle par rapport au temps et à l'espace, respectivement. Différencions l'équation (38) une fois par rapport à la coordonnée spatiale. Après avoir remplacé u_x par η nous obtenons les deux équations :

$$i\beta_t = -A_0\beta_{xx} - \mu\beta + (1-R)bE_v e^{-b \int \eta dx} \beta \quad (40)$$

$$m\eta_{tt} = C_0\eta_{xx} - (1-R)b^2 E_v [e^{-b \int \eta dx} |\beta|^2]_x \quad (41)$$

Afin de proposer une solution à ces équations maîtresses régissant le système, nous introduisons les ansatz¹² suivants :

$$\beta = \Phi(s) \exp[i(kx - \omega t)] \quad \eta = \eta(s), s = x - vt \quad (42)$$

En substituant les grandeurs (42) dans les équations (40-41), nous obtenons après quelques algèbres :

$$\Phi_{ss} = a_1\Phi + a_2 e^{-b \int \eta dx} \quad (43)$$

$$\eta_s = b_1 e^{-b \int \eta dx} \Phi^2 \quad (44)$$

Ici,

$$a_1 = \frac{-\omega + \mu - A_0 k^2}{A_0}; \quad a_2 = \frac{\mu_a(1-R)E_0}{A_0}; \quad (45)$$

$$b_1 = \frac{-(1-R)b^2 E_0}{mv^2 - C_0} \quad (46)$$

Le système d'équations (43-44) ci-dessus n'étant pas facile à résoudre. Nous allons l'aborder en suivant le travail effectué par Simo et son collègue (*Simo et Kofane, 1994*) dans les modèles biologiques. Ainsi, par souci de simplicité, nous supposons que η est de la forme :

$$\eta = N \operatorname{sech}^2 \left(\frac{s}{\Delta} \right) \quad (47)$$

Où N est l'amplitude de la solution d'impulsion et Δ est sa largeur. Les valeurs numériques considérées dans les calculs étant : $N=1,24$ et $\Delta= 2.32\text{\AA}$.

Cela facilitera considérablement le processus étudié. En substituant (47) dans (43-44) on obtient, après quelques algèbres :

¹² Un **Ansatz** est une proposition initiale ou une hypothèse de forme fonctionnelle utilisée pour résoudre une équation ou un problème complexe en physique théorique et en mathématiques. Son utilisation est souvent motivée par le fait que la résolution exacte d'un problème complexe peut être difficile, voire impossible, à obtenir de manière analytique.

$$\Phi_{ss} = a_1 \Phi - \frac{2a_2 N}{\Delta b_1} \operatorname{sech}^2\left(\frac{s}{\Delta}\right) \tanh\left(\frac{s}{\Delta}\right) \frac{1}{\Phi^2} \quad (48)$$

2.3. Méthodologie de résolution analytique et numérique des équations

2.3.1. Résolution analytique de l'équation de diffusion de la chaleur dans l'hypothèse d'une conductivité thermique constante.

2.3.1.1. Détermination de la solution

En considérant l'espace à une dimension (1D), l'équation (19) de propagation thermique peut s'écrire sous la forme :

$$\frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \frac{1}{\tau} \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k}{\rho C_p \tau} \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \quad (49)$$

$$\text{En posant, } b = \frac{1}{\tau} > 0 \text{ et } a = \sqrt{\frac{k}{\rho C_p \tau}} \quad (50)$$

Cette équation se réduit à :

$$\frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + b \frac{\partial T}{\partial t} = a^2 \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \quad (51)$$

D'après les travaux de Vladimorov et ses collègues (*Vladimorov et al., 1974*), la solution de cette équation peut s'écrire sous la forme :

$$T(x, t) = \exp(-1/2 bt) u(x, t) \quad (52)$$

Dans cette démarche, la substitution de l'équation (52) dans l'équation (51) conduit à l'équation de Klein-Gordon suivante :

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = a^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + 1/4 b^2 u(x, t) \quad (53)$$

La solution fondamentale de cette équation est donnée par :

$$\xi(x, t) = \frac{1}{2a} \vartheta(at - |x|) \exp(-\frac{1}{2}bt) I_0\left(\frac{1}{2}b\sqrt{t^2 - x^2/a^2}\right) \quad (54)$$

Où $\vartheta(x)$ est la fonction de pas unitaire de Heaviside et $I_0(x)$ est la fonction de Bessel modifiée.

2.3.1.2. Discussion mathématique

En considérant le domaine $-\infty < x < +\infty$ (problème de Cauchy), les conditions initiales sont deux fonctions mathématiques suivantes :

- $T(x, 0) = f(x)$
- $\partial T_t(x, 0) = g(x)$ représente le taux d'échauffement du système à l'état initial.

$f(x)$ et $g(x)$ sont deux fonctions quelconques.

Cette démarche suivie par Vladimorov et ses collègues (*Vladimorov et al., 1974*), conduit à la solution ci-après :

$$\begin{aligned}
 T(x, t) = & \frac{1}{2} \exp(-1/2 bt) [f(x + at) + f(x - at)] \\
 & + \frac{bt}{4a} \exp(-1/2 bt) \int_{x-at}^{x+at} \frac{I_1\left(\frac{1}{2} b\sqrt{t^2 - (x - \xi)^2/a^2}\right)}{\sqrt{t^2 - (x - \xi)^2/a^2}} f(\xi) d\xi \\
 & + \frac{1}{2a} \exp(-1/2 bt) \int_{x-at}^{x+at} I_0\left(\frac{1}{2} b\sqrt{t^2 - (x - \xi)^2/a^2}\right) \left[g(\xi) + \frac{1}{2} b f(\xi)\right] d\xi
 \end{aligned} \tag{55}$$

I_0 et I_1 indiquent les fonctions de Bessel modifiées de type 0 et 1, (*Wikipedia.org, 2008*) avec :

$$I_a(x) = \frac{(x/2)^a}{\Gamma(ia+1)!} \left(1 + \frac{(x/2)^2}{1(ia+1)!} + \frac{(x/2)^4}{2(ia+1)(ia+2)!} + \dots\right) \tag{56}$$

$$I_0(x) = 1 + \frac{(x/2)^2}{(1!)^2} + \frac{(x/2)^4}{(2!)^2} + \dots \tag{57}$$

$$I_1(x) = \frac{x}{2!} + \frac{(x/2)^3}{1!2!} + \frac{(x/2)^5}{2!3!} + \dots \tag{58}$$

2.3.2. Technique de la résolution numérique dans le cas d'une conductivité thermique variable.

Dans la section précédente nous avons apporté les solutions analytiques existantes dans le contexte où la conductivité thermique est constante. Dans le cas contraire où cette dernière est non constante le recours aux méthodes numériques devient crucial.

Le processus de diffusion de la chaleur dans les tissus biologiques lors des thérapies thermiques ainsi que l'effet ablatif qui en résulte fait partie des processus complexes à décrire car il est souvent régi par un nombre d'équations et de paramètres non linéaires interagissant entre eux, complexifiant donc la recherche d'une solution analytique à ces équations.

Comme on peut le remarquer, les équations (17) et (48) ne se prêtent pas à une résolution analytique. Nous avons alors opté pour une approche numérique du problème. Les calculs sont effectués en faisant usage aux méthodes d'analyse numérique. C'est un fait que des solutions physiquement appropriées ne peuvent être obtenues que par des études numériques stables et bien menées. Dans ces conditions, un nombre considérable d'erreurs numériques doit être écarté. Par conséquent, les erreurs générées par les arrondis, par exemple, ne doivent pas être amplifiées. La solution approchée doit également rester bornée.

Le cas des problèmes linéaires à coefficients constants peut être facilement résolu en utilisant les outils mathématiques bien connus de l'étude de la stabilité. En outre, l'approche est très compliquée pour les problèmes non linéaires. Ces sujets sont plus difficiles à analyser et peuvent nécessiter une forme plus forte de stabilité.

Il convient de rappeler que seule une procédure numérique assez stable pourrait conduire à des solutions physiques acceptables. Une méthode numérique est qualifiée de stable si les erreurs numériques telles que celles générées par des arrondis ne sont pas amplifiées. De plus, il faut que la solution approximative soit limitée. Cette exigence s'applique au schéma de progression temporelle et de solveurs itératifs. Il vaut la peine de souligner que la notion de stabilité met en lumière la relation entre la solution exacte du problème discret et la solution calculée prenant en compte les erreurs d'arrondi et d'itération.

De nos jours, tous les outils mathématiques nécessaires à l'étude de la stabilité sont disponibles dans le cas de problèmes linéaires à coefficients constants. La technique la plus populaire est incontestablement la méthode de Von Neumann (*Charney, 1950*). D'autre part, les problèmes non linéaires sont plus difficiles à analyser et peuvent exiger les techniques de stabilité avancées.

Il est donc important de résoudre ce problème en utilisant une technique tout à fait appropriée. Dans ce sens, nous introduisons la méthode de Runge Kutta (4-5) (*Dormand, 1987*) en utilisant comme intégrateur le code DOPRI5 (*Hairer et al., 2005*).

Ceci nous permet de résoudre avec d'excellentes garanties de précision les équations maîtresse de notre système (*Smith 1985, Journal of Computational 1986, Hairer et al., 1987 ; Simo et al., 2017 ; Simo et al., 2019a ; Simo et al., 2019b ; Simo et al., 2020*).

Le langage utilisé pour résoudre notre équation c'est le FORTRAN. Les courbes seront tracées à l'aide du logiciel GNUPLOT.

2.3.2.1. Méthode de Runge Kutta d'ordre 4

La méthode de Runge Kutta d'ordre 4 contrairement à la méthode de Runge Kutta d'ordre 2 est une méthode de calcul qui tente de fournir une meilleure estimation à l'aide d'une moyenne de 4 estimations, ce principe est schématisé sur la figure 2.15.

Où h est le pas t'intégration, il est donné par :

$$h = t_{n+1} - t_n \quad (63)$$

L'intégrale de Simpson conduit à une équation où la valeur cherchée dépend encore d'elle-même, d'où la nécessité de rendre la méthode explicite en exprimant $f(t_{n+1}, y_{n+1})$ et $4f\left(\frac{t_{n+1} + t_n}{2}, \frac{y_{n+1} + y_n}{2}\right)$ de façon simple en fonction de y_n, t_n, h .

Dans une moitié du deuxième terme, on remplace $y_{\frac{n+1}{2}}$ par sa valeur obtenue à partir de la méthode d'Euler explicite ;

- **Euler explicite :**

Cette méthode se base sur l'approximation de la dérivée suivante :

$$u'(x_i) = \frac{u(x_{i+1}) - u(x_i)}{x_{i+1} - x_i} \quad (64)$$

Ce qui nous permet d'en déduire en remplaçant $u'(x_i)$ par $f(x_i)$ et $u(x_i)$ par y_n l'expression suivante :

$$y_{i+1} = y_i + (x_{i+1} - x_i)f(x_i, y_i) \quad (65)$$

Qui est le schéma d'Euler explicite. Nous devons cependant l'adapter à notre cas au point de coordonnées $\left(\frac{t_{n+1}}{2}, \frac{y_{n+1}}{2}\right)$ on obtient en définitive l'équation suivante :

$$y_{\frac{n+1}{2}} = y_n + \frac{h}{2}f(t_n, y_n) \quad (66)$$

La figure ci-dessous nous montre comment évolue l'erreur créée par cette méthode

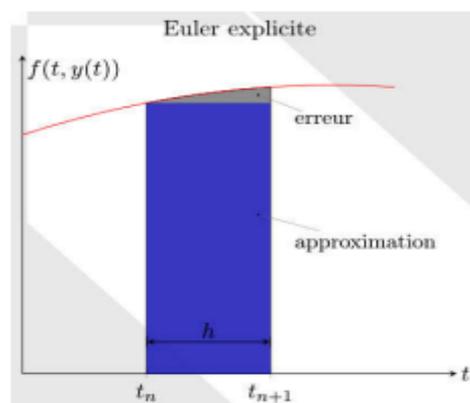


Figure 2.16: Erreur d'approximation lors de l'exécution d'un schéma d'Euler explicite

Et dans l'autre moitié du deuxième terme on remplace $y_{\frac{n+1}{2}}$ par sa valeur obtenue à partir de la méthode d'Euler implicite ; dans cette méthode nous approximations par la même formule la dérivée en x_{i+1} ce qui nous donne :

$$u'(x_{i+1}) = \frac{u(x_{i+1}) - u(x_i)}{x_{i+1} - x_i} \quad (67)$$

Soit :

$$y_{i+1} = y_i + (x_{i+1} - x_i)f(x_{i+1}, y_{i+1}) \quad (68)$$

Et nous obtenons finalement l'expression suivante ci-dessous au point de coordonnées :

$\left(\frac{t_{n+1}, y_{n+1}}{2}\right)$:

$$y_{\frac{n+1}{2}} = y_n + \frac{h}{2} f\left(\frac{t_{n+1}, y_{n+1}}{2}\right) \quad (69)$$

L'expression de $y_{\frac{n+1}{2}}$ qui apparait dans cette équation correspond cette fois ci à sa valeur déduite d'Euler explicite. Le schéma ci-dessous montre que l'erreur ici évolue en sens inverse par rapport à celle de la méthode d'Euler explicite d'où l'importance de ces méthodes dans nos calculs. En effet l'utilisation de ces méthodes nous permettra de réduire l'erreur final dans nos calculs.

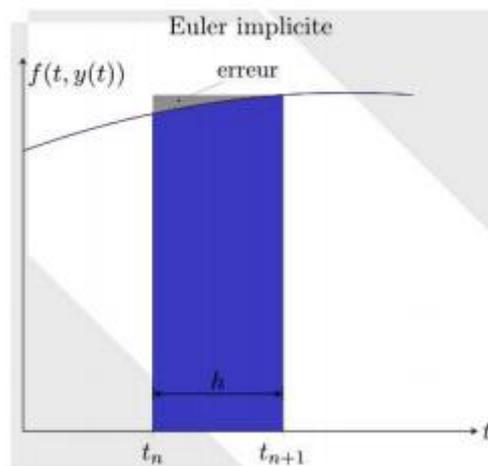


Figure 2.17: Erreur d'approximation lors de l'exécution d'un schéma d'Euler implicite

Le troisième terme de cette équation quant à lui est déterminé à partir de la méthode du point milieu ; ce qui nous donne :

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{2} f\left(\frac{t_{n+1}, y_{n+1}}{2}\right) \quad (70)$$

Le terme $y_{\frac{n+1}{2}}$ qui apparait à ce niveau correspond à celui calculer à partir de l'équation d'Euler implicite.

Une fois mises ensembles ces équations constituent le schéma itératif de la méthode de Runge Kutta d'ordre 4 qui peut se mettre sous la forme (Bouameur et Ezzini, 2017) :

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6} \left[f(t_n, y_n) + 2f\left(t_n, y_n + \frac{h}{2}f(t_n, y_n)\right) + 2f\left(\frac{t_{n+1}}{2}, y_n + \frac{h}{2}f\left(\frac{t_{n+1}}{2}, y_n + \frac{h}{2}f(t_n, y_n)\right)\right) + f\left(t_{n+1}, y_n + \frac{h}{2}f\left(\frac{t_{n+1}}{2}, y_n + \frac{h}{2}f\left(\frac{t_{n+1}}{2}, y_n + \frac{h}{2}f(t_n, y_n)\right)\right)\right) \right] \quad (71)$$

De façon simplifiée on a :

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6} [k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4] \quad (72)$$

Avec :

$$\begin{cases} k_1 = h * f(t_n, y_n) \\ k_2 = h * f\left(\frac{t_{n+1}}{2}, y_n + \frac{k_1}{2}\right) \\ k_3 = h * f\left(\frac{t_{n+1}}{2}, y_n + \frac{k_2}{2}\right) \\ k_4 = h * f(t_{n+1}, y_n + k_3) \end{cases} \quad (73)$$

Les techniques de Runge-Kutta, ont l'avantage d'être simples à mettre en œuvre, précises et assez stables pour les fonctions courantes rencontrées en physique. C'est ce qui explique leur grande popularité. De nombreux logiciels de calculs utilisent par défaut la méthode RK4 dans sa version adaptative (le pas h est alors variable et s'adapte pour optimiser précision et temps de calcul).

2.3.2.2. Discrétisation

La méthode des volumes finis est une version spéciale de la méthode des résidus pondérés où la fonction de projection est égale à l'unité. Cette méthode consiste à subdiviser le domaine d'étude en volumes élémentaires de telle manière que chaque volume entoure un

nœud principal P. Chaque volume est délimité par : deux interfaces dans le cas monodimensionnel notées (e,w) (voir figure 2.18), quatre interfaces dans le cas bidimensionnel (e,w,s,n) et six interfaces dans le cas tridimensionnel (e,w,s,n,t,b).

Chaque nœud principal P est limité par des nœuds voisins (E,W) dans le cas monodimensionnel, (E,W,S,N) dans le cas bidimensionnel, et (E,W,S,N,T,B) dans le cas tridimensionnel. L'équation différentielle est intégrée dans chaque volume élémentaire.

Pour calculer l'intégrale dans ce volume élémentaire l'inconnue est représentée à l'aide d'une fonction d'approximation (linéaire, parabolique, exponentielle, puissance etc.) entre deux nœuds consécutifs. Ensuite, la forme intégrale est discrétisée dans le domaine d'étude. Le résultat de la discrétisation donne une équation algébrique qui est constituée par les valeurs nodales.

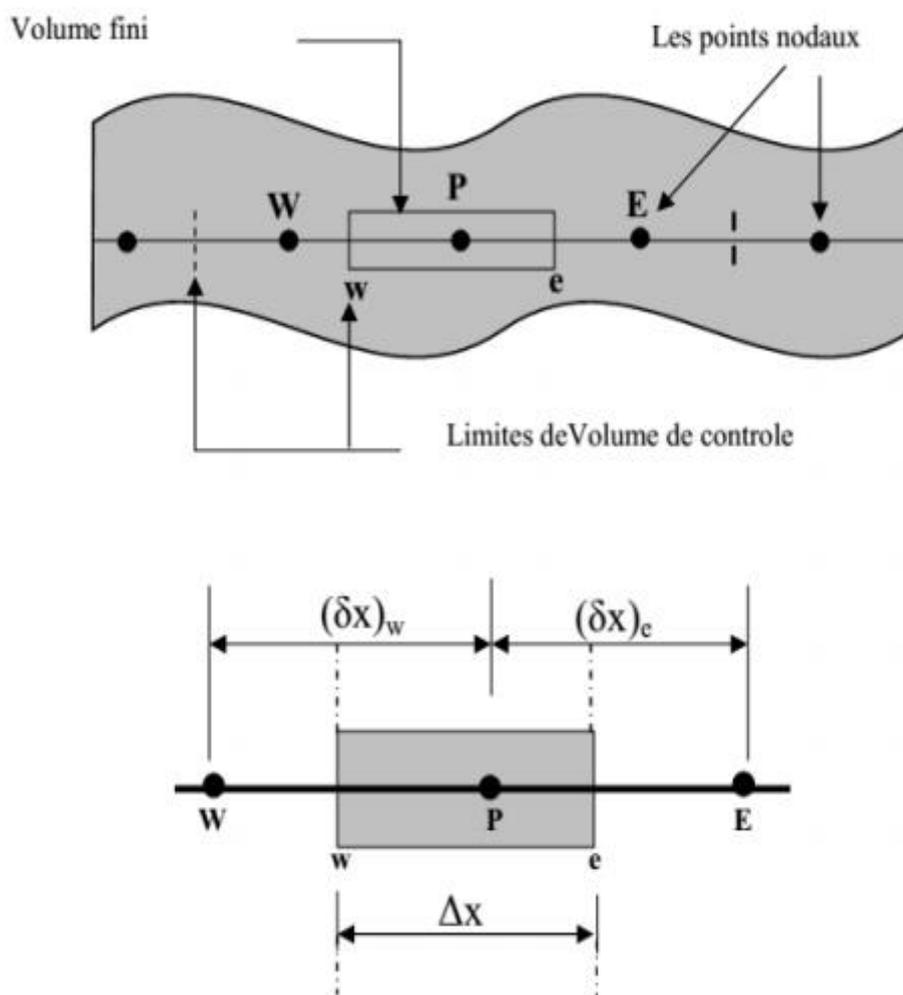


Figure 2.18: Discrétisation en volumes finis dans le cas monodimensionnel

Conclusion

En somme, dans ce chapitre, nous avons présenté d'entrée l'historicité des transferts thermiques c'est-à-dire l'évolution, et comment les événements et les conditions passées influencent la manière dont la chaleur est transférée, cela prend en compte l'impact du contexte historique sur le processus de transfert de la chaleur, montrant comment les circonstances antérieures affectent la façon dont la chaleur est échangée dans une situation donnée. Par la suite, nous avons fait une description succincte des trois maladies impliquées dans cette étude. Il s'agit notamment de : les angiomes, les condylomes et la tumeur trachéale. Nous avons poursuivi ce travail en décrivant les notions fondamentales susceptibles de mieux élucider les mécanismes de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques. Les équations régissant les phénomènes de transport de la chaleur dans ces tissus ont été développées. Nous aboutissons à l'équation de propagation thermique fortement non linéaire. Nous avons démontré que le processus de dénaturation et de destruction des substances indésirables se produisant lors d'une chirurgie par faisceau laser peut être expliqué par une approche des excitations vibrationnelles. Pour y parvenir, nous avons proposé un Hamiltonien global du système à qui est associé celui intégrant les excitations induites par les impulsions laser. Nous avons abouti à une équation maîtresse fortement non linéaire qui ne se prête pas à une résolution analytique. Nous avons alors opté pour une démarche numérique. Le chapitre suivant portera sur la présentation des résultats et discussions.

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons posé les bases générales de la thermothérapie à l'aide des rayons laser et présenté certaines pathologies. Nous avons décrit les mécanismes de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques et développé les différentes équations régissant ce transport de la chaleur. Nous avons par la suite, décrit le processus de dénaturation des tissus biologiques en nous basant sur le formalisme des excitations vibrationnelles des groupes peptidiques, ceci dans le but venir à bout de certaines maladies. Ce chapitre se consacrera à la présentation des résultats et discussions.

3.1. Résultats et Discussions relatifs au mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques en vue du traitement de certaines maladies

Dans le cadre du traitement théorique en cours, nous présentons dans cette première section certains résultats qui ont été obtenus en résolvant numériquement l'équation de diffusion non linéaire (17). Pour atteindre cet objectif, deux types de laser sont impliqués dans le processus de calcul, à savoir : Le grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme, Nd:YAG et le laser CO₂. Pour un laser donné, nous avons la possibilité de suivre la progression de l'énergie thermique le long du tissu. Il convient de reconnaître que les êtres humains ont des organismes homéothermes (la température corporelle relativement maintenue constante indépendamment des variations de la température ambiante). En ce sens, leur température centrale reste constante quelles que soient les différentes formes de fluctuations que l'on peut enregistrer dans l'environnement extérieur.

En effet, l'organisme de l'être humain fonctionne normalement et correctement à des valeurs de température comprises entre 36°C et 37,5°C. Le processus métabolique qui se déroule dans notre organisme se réalise de préférence autour de 37°C. Ainsi, la température initiale impliquée dans le calcul numérique est $T_0 = 37^\circ\text{C}$. Le corps humain fonctionne normalement et de manière optimale dans ces conditions.

Le principe de traitement des angiomes, des condylomes et la tumeur de la trachée est basé sur l'effet thermique du laser sur le tissu biologique. L'action thermique des lasers impliqués dans ce processus de traitement se résume en trois actions principales selon le degré et le temps d'échauffement tissulaire à savoir : l'hyperthermie, la coagulation et la volatilisation. A la suite de cet effet, le rayonnement est absorbé par les tissus puis la chaleur se propage au voisinage de la zone irradiée. Il résulte principalement de trois phénomènes

distincts en l'occurrence : La conversion de la lumière en chaleur, Le transfert de la chaleur et la réaction tissulaire.

3.1.1. Traitement de l'angiome par coagulation à l'aide du laser Nd-YAG

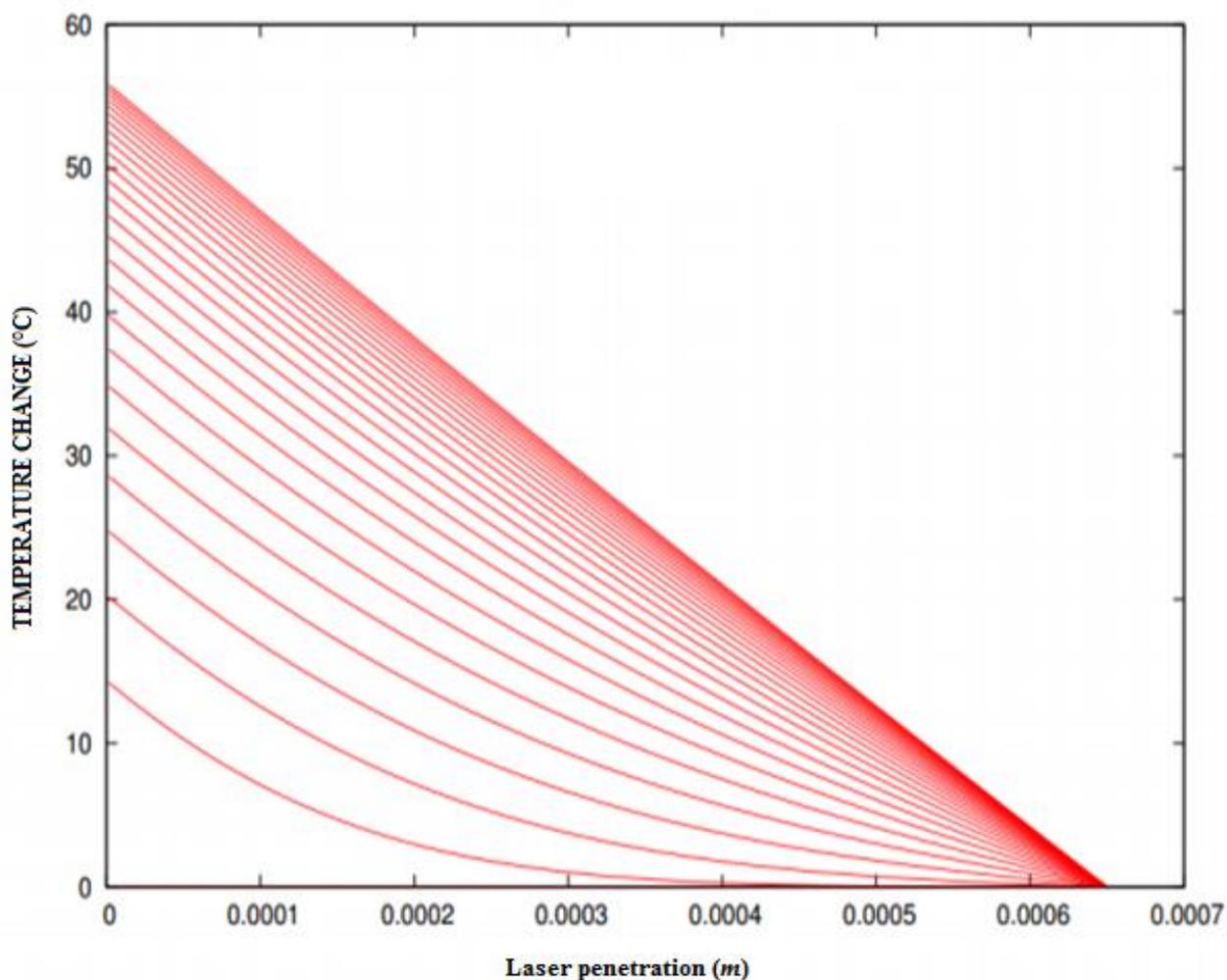


Figure 3.1: Chauffage par laser du tissu biologique pour le traitement des angiomes cutanés à l'aide du grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme (Nd : YAG) à une longueur d'onde de 1060 nm et une période de temps $t_0 = 5,0 \cdot 10^{-12}s$

Le laser grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme de longueur d'onde 1060 nm est fortement absorbé par les chromophores (l'eau, mélanine, hémoglobine). Ce laser a une grande diffusion dans les tissus (jusqu'à 6mm) et provoque de forte augmentation de la chaleur conduisant ainsi à la destruction des cellules infectées. La figure 3.1 a été tracé à différents instants t_i où le temps initial a été fixé à $t_0 = 5,0 \cdot 10^{-12}s$

La figure 3.1 montre la réponse de la température au traitement laser de l'angiome. Ceci repose sur le modèle de chauffage du tissu biologique à l'aide du rayonnement laser à grenat d'yttrium dopé au néodyme à une longueur d'onde de 1060 nm et à une intensité $I_1 = 6,2 \cdot 10^{10}W/Cm^2$. La température ambiante dans la salle médicale est de 22 °C.

Cette température diminue également la température de la peau de quelques degrés, par rapport à la température du corps (37 °C). Par conséquent, nous avons réglé la température initiale du tissu à 34 °C.

L'implémentation de ce modèle est basée spécifiquement sur l'angiome du cerisier ; considéré comme une papule bénigne, en forme de dôme, de couleur rouge cerise sur le tronc (*Campbell Greig De Morgan, 2009*). Ce défaut est constitué d'une masse compressible de vaisseaux sanguins.

Ce laser a été utilisé à une intensité $I_1 = 6,2 \cdot 10^{10} W/Cm^2$ et à des durées d'impulsions suffisantes pour amener la température dans l'intervalle 50 - 100°C, ce qui représente **une** coagulation des tissus (*Brunetaud et al., 1980*). Seule une petite zone du tissu atteint des températures élevées (la zone altérée).

En début du processus nous constatons que la température augmente et atteint de façon instantanée sa variation maximale, de l'ordre de 57 °C. Ensuite, elle décroît progressivement au fur et à mesure que le laser pénètre dans le tissu biologique. Tung et ses collègues (*Tung et al., 2008*) ont obtenu un profil similaire lorsqu'ils ont étudié les distributions de température pour la cornée le long de l'axe radial pour différentes périodes de temps. Dans cette circonstance, ils ont utilisé des courants de radiofréquence. D'autre part, lorsque Molina et ses collègues (2008) ont étudié la modélisation de la thérapie thermique dans les tissus biologiques, ils sont arrivés à la même conclusion.

Nous observons donc une diminution de l'énergie thermique avec l'augmentation de la profondeur de pénétration du laser.

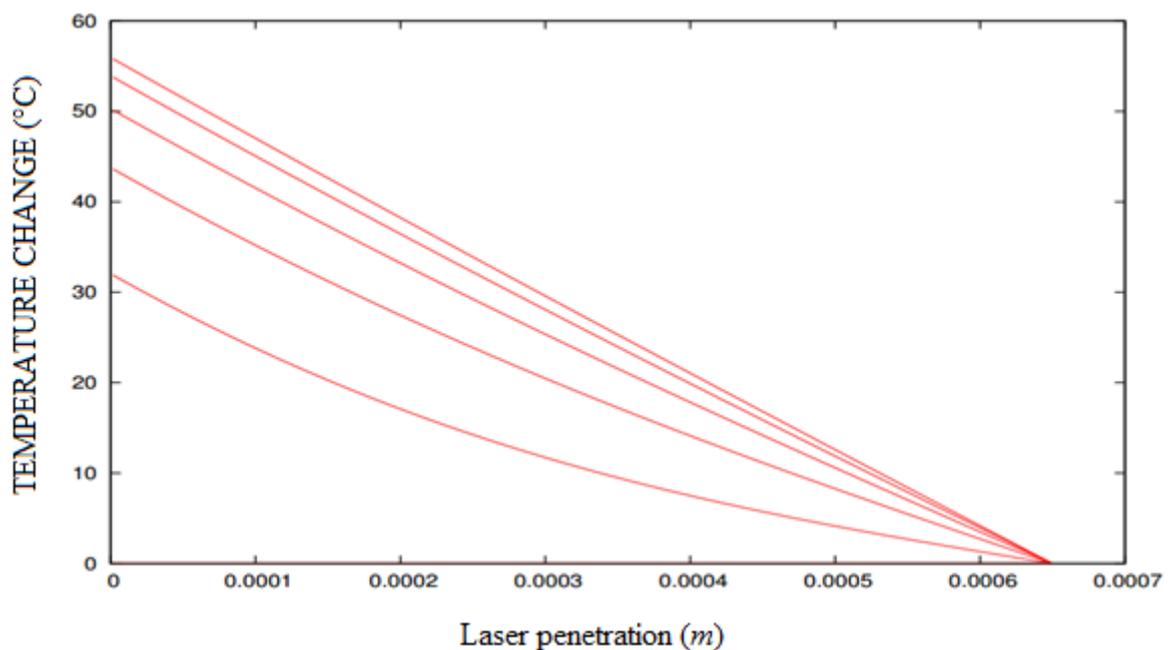


Figure 3.2: Identique à la figure 3.1 sauf que la période de temps est fixé à la valeur $t_0 = 1,667 \cdot 10^{-11}s$

La figure 3.2 représente l'évolution de la variation de la température du tissu biologique irradié en fonction de la distance de pénétration du laser dans le tissu. Ce travail est réalisé à la période temporelle de simulation $t_0 = 1,667 \cdot 10^{-11} s$. cette courbe a été tracé à quatre instant distincts. Nous pouvons constater que cette figure a le même profil que la figure 3.1. La température maximale est atteinte immédiatement, de façon spontanée dès qu'on commence à irradier le tissu. Ensuite elle décroît progressivement à mesure que la distance augmente. La disposition décrite dans cette figure peut permettre de remédier aux angiomes. Le traitement de cette maladie est envisageable pour des températures oscillant entre 50 et 100°C.

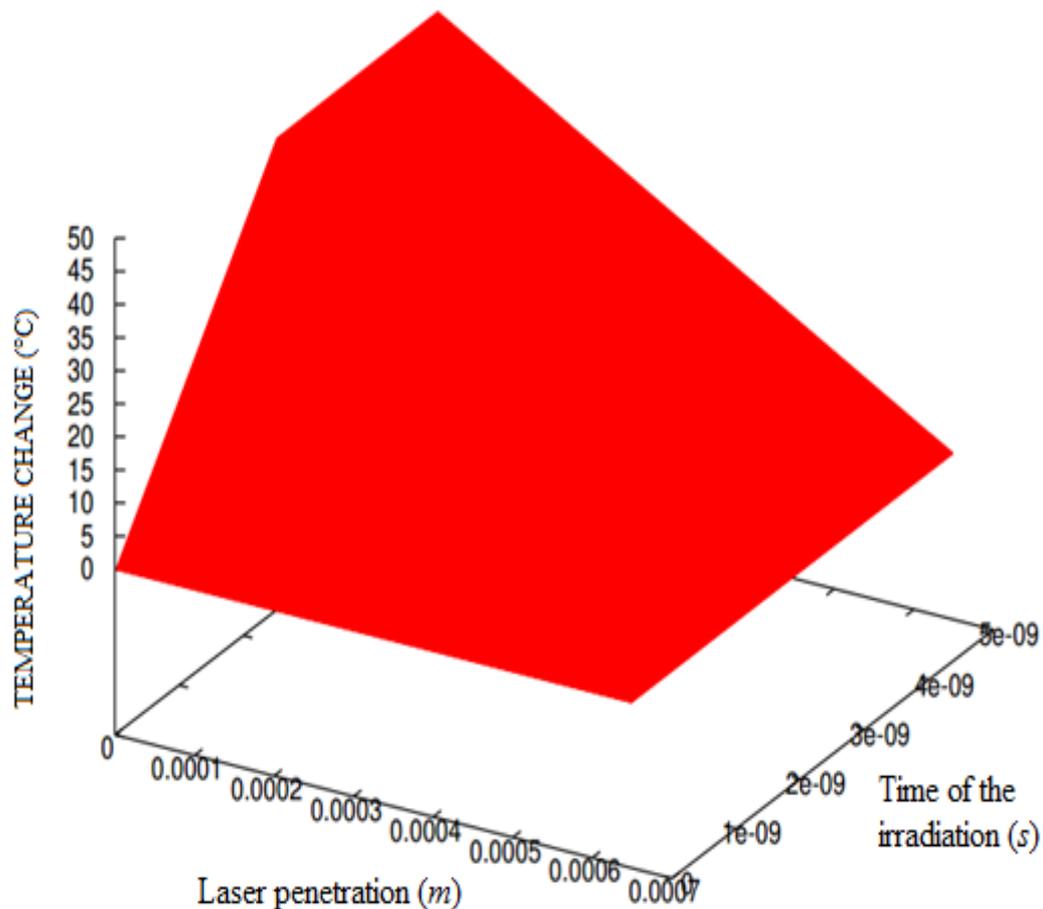


Figure 3.3: Profil spatial de la distribution de la température dans le tissu biologique en tenant compte des mêmes considérations de la figure 3.1

La figure 3.3 représente l'évolution de la répartition de la température dans le tissu biologique en fonction de la distance de pénétration du laser pour différentes périodes d'irradiation. La courbe présente des pics de température et cette température décroît lorsque la distance augmente. Cette courbe laisse entrevoir clairement que la température est maximale au niveau de la surface du tissu qui reçoit directement l'irradiation.

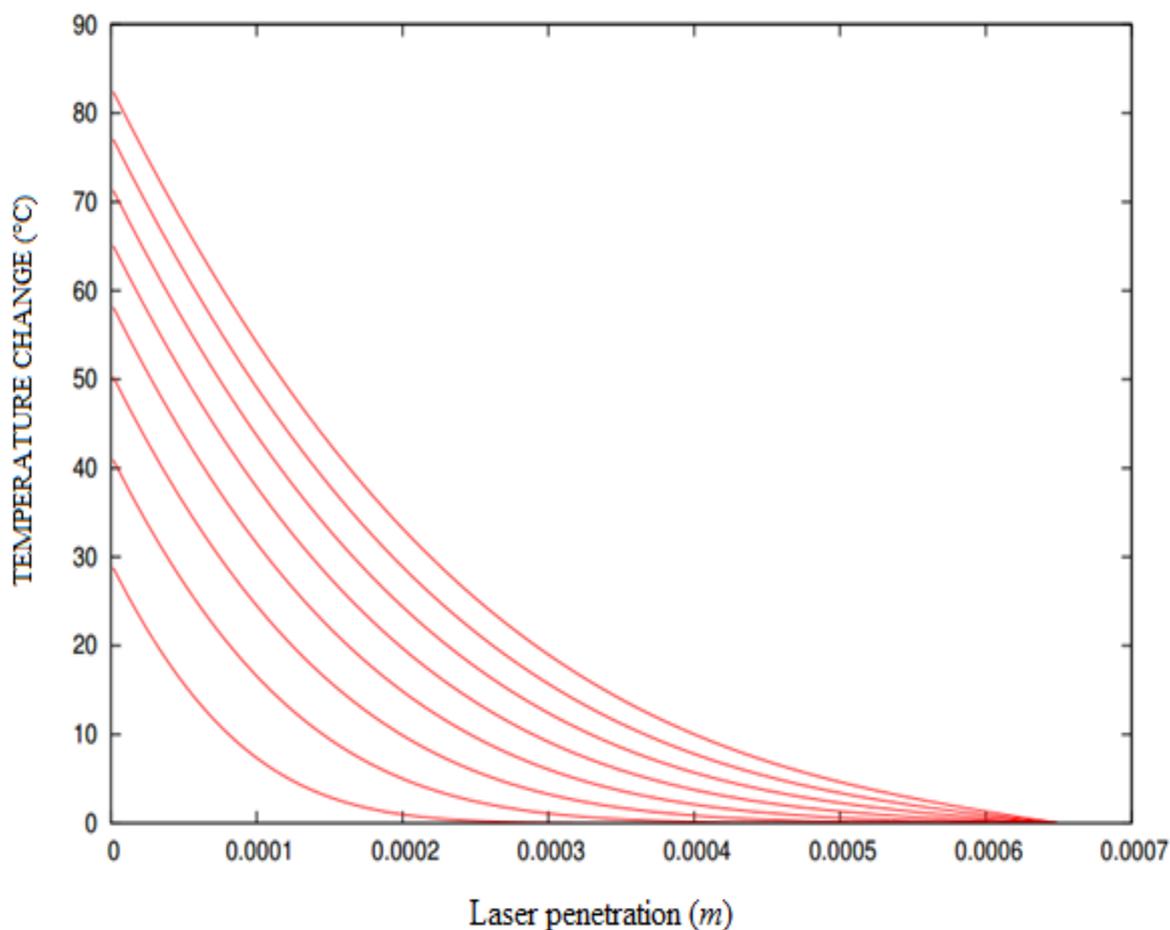


Figure 3.4: Nous prenons en compte les mêmes considérations de la figure 3.1, sauf que l'intensité du rayon laser sur une petite surface est fixée à $6,2 \cdot 10^{11} W/cm^2$

Nous envisageons à présent, d'examiner l'influence de l'intensité du laser incident sur le processus de dénaturation du tissu biologique.

Nos résultats montrent que pour une intensité $I_1 = 6,2 \cdot 10^{10} W/Cm^2$, la valeur de la température est de 57 °C comme l'indique la figure 3.1. Tandis que pour une intensité $I_2 = 6,2 \cdot 10^{11} W/Cm^2$ (supérieur à I_1), cette variation de température peut franchir la valeur de 80°C (voir figure 3.4 et 3.5).

Ainsi, nous pouvons déduire que, lorsque l'intensité du laser incident augmente, la zone affectée par le chauffage laser augmente également. De même, la température maximale atteinte par le tissu biologique augmente, dans les mêmes conditions.

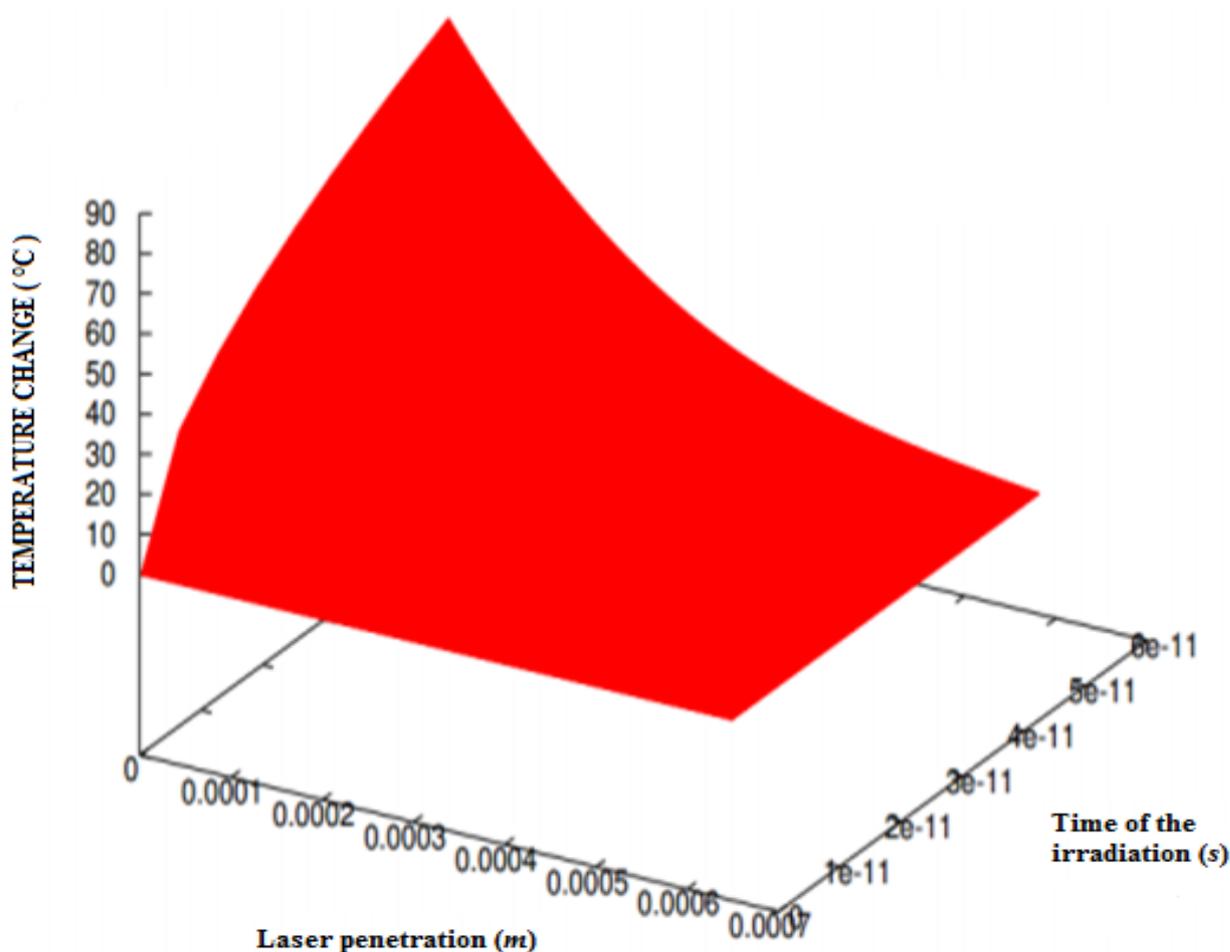


Figure 3.5: Profil spatial de la distribution de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles ; en tenant compte des mêmes considérations de la figure 3.1. Ici nous avons l'intensité à $6,2 \cdot 10^{11} \text{W}/\text{Cm}^2$

La figure 3.5 ci-dessus, montre clairement la distribution de la température dans l'épaisseur du tissu considéré en fonction du temps.

Nous pouvons ainsi relever que le temps joue un rôle prépondérant dans ce processus.

A partir de cette figure, nous pouvons relever que :

- Pour une période temporelle d'environ 10^{-11}s , l'épaisseur du tissu impactée par le laser est d'environ 10^{-4}m .
- Et pour une période de temps quelques peu élevée de l'ordre de $6 \cdot 10^{-11} \text{s}$, cet épaisseur impactée par l'irradiation laser est d'environ $6 \times 10^{-4} \text{m}$.

Nous pouvons donc conclure que l'épaisseur traversée par la chaleur augmente avec le temps d'irradiation du tissu biologique.

3.1.2. Traitement de la tumeur de la trachée par le laser Nd :YAG

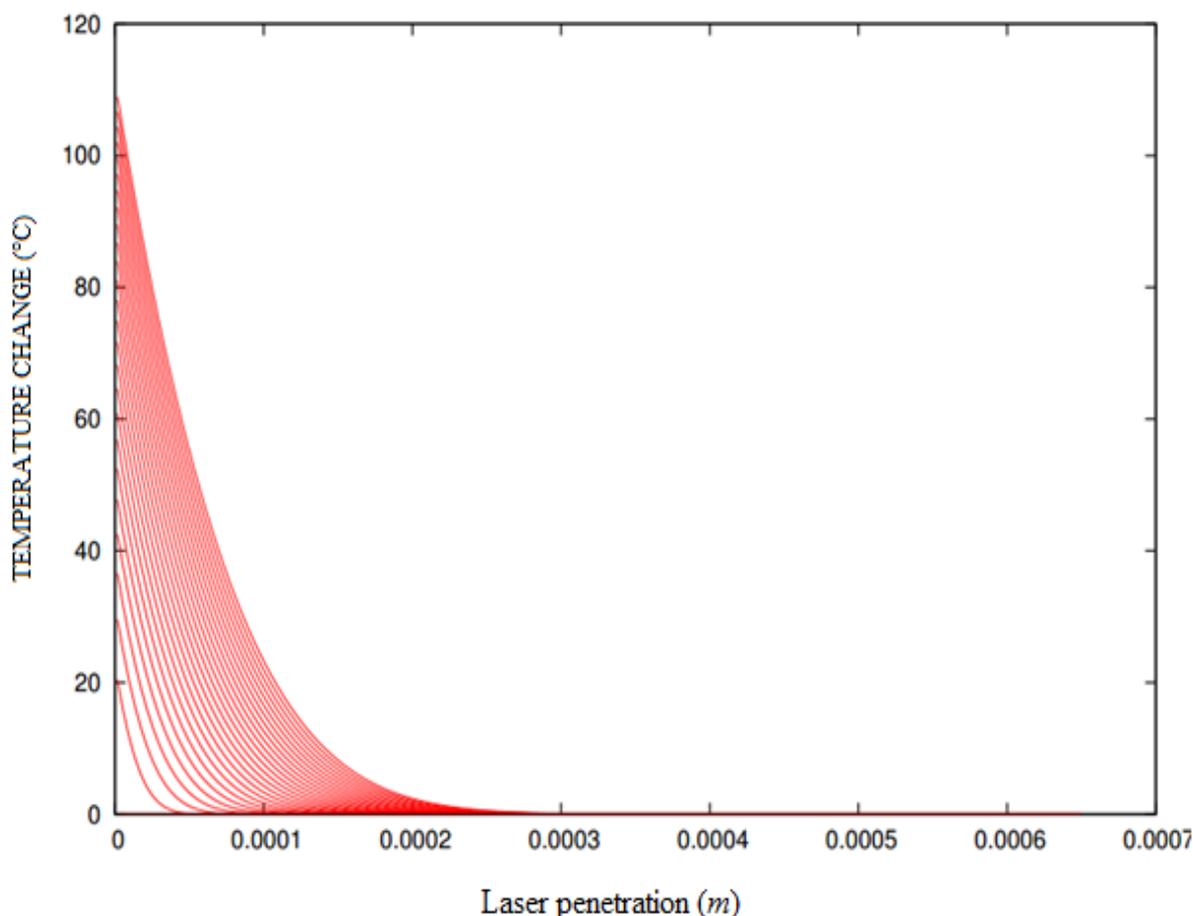


Figure 3.6: Chauffage par laser du tissu biologique pour le traitement des tumeurs de la trachée à l'aide du grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme (Nd :YAG) à une longueur d'onde de 1060 nm.

Nous avons utilisé dans le protocole de traitement de la tumeur trachéale le laser Nd:YAG Pour éradiquer cette tumeur. Les durées d'impulsions sont suffisantes pour porter la température au-dessus de la valeur de 100°C (voir figure 3.6). La température ambiante dans la salle médicale est de 22°C. Cette température diminue également la température de la peau de quelques degrés, par rapport à la température du corps (37°C). Par conséquent, nous avons réglé la température initiale du tissu à 34 ° C.

Le traitement, effectué avec un tel laser, comprend d'abord :

- une coagulation de la masse de la tumeur pour des températures proches de 100°C, pour assurer une hémostase complète,
- puis une volatilisation de la zone coagulée afin de lever l'obstruction de la trachée, pour des températures supérieures à 100 °C. l'effet de volatilisation du laser ne sera que temporaire, mais il permettra d'établir un traitement plus lent et à plus long terme tel que la radiothérapie.

Les techniques comme la coagulation et la volatilisation sont donc importantes pour sa destruction totale.

Il est important de noter qu'avec ce protocole, l'épaisseur de la zone impactée par la chaleur du laser est relativement faible. Une grande précision est nécessaire pour les petites épaisseurs.

La figure 3.6 présente un pic de température plus prononcé et montre que la valeur maximale de la température atteignable augmente avec l'intensité du laser.

De cette figure, nous constatons qu'en début du processus la température augmente et atteint instantanément sa valeur maximale de l'ordre de 110°C, ensuite elle décroît au fur et à mesure que le laser Nd-YAG pénètre dans le tissu biologique. Nous observons donc une diminution de l'énergie thermique avec l'augmentation de la profondeur de pénétration du laser.

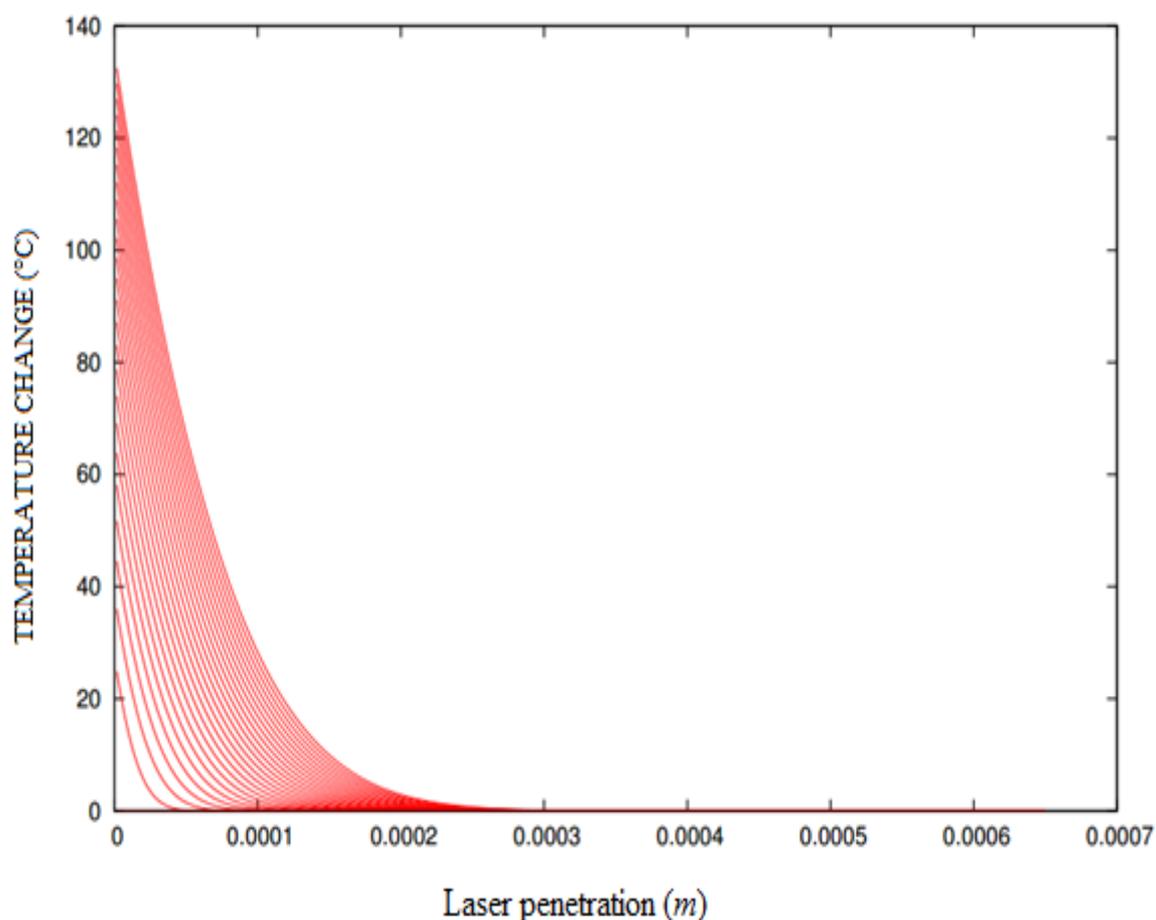


Figure 3.7: La température en fonction de la pénétration du laser à différentes périodes de temps, avec les mêmes considérations que la figure 3.6. L'Intensité du laser étant de $6,2 \cdot 10^{12} W/Cm^2$

La figure 3.7 présente un pic de température très élevé par rapport à la figure 3.6. Cette température est propice pour pratiquer la volatilisation afin de libérer la zone obstruée par la tumeur.

La figure 3.7 présente un même profil que la figure précédente sauf que l'intensité utilisée ici est différente de celle prise dans la figure 3.6. Dans ce cas, la température a augmenté de façon significative et cible une zone infinitésimale. Un tel processus est indiqué pour traiter un défaut quasi-ponctuel.

Les figures 3.6 et 3.7 montrent donc clairement que la valeur maximale de la température atteignable augmente avec l'intensité du laser incident.

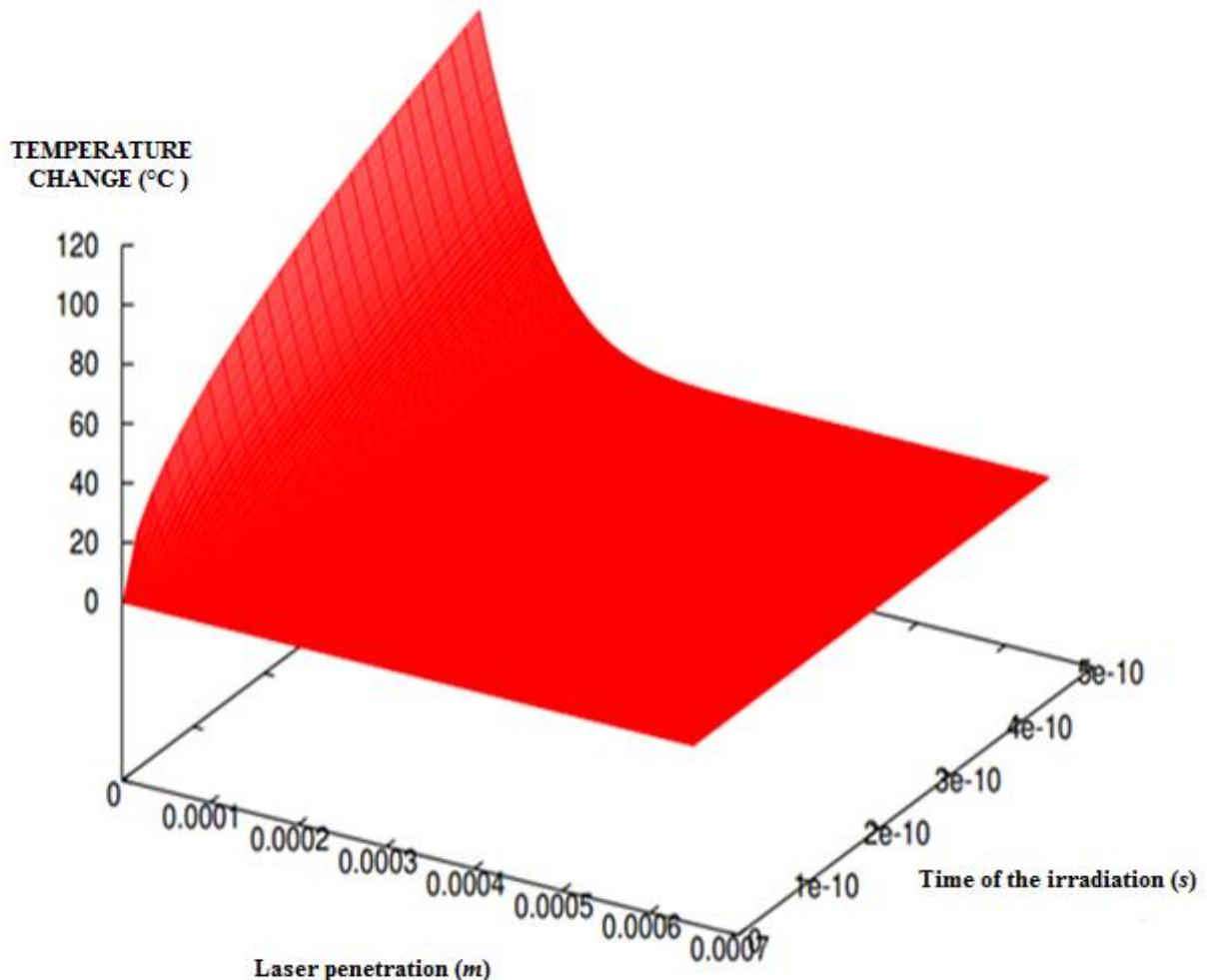


Figure 3.8: Profil spatial de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles. Les considérations sont les mêmes que dans la figure 3.6.

Cette figure 3.8 présente une évolution de la variation de la température biologique du tissu en fonction de la distance de pénétration du laser dans le tissu et du temps de l'irradiation.

La courbe croît progressivement lorsque le temps de l'irradiation augmente atteint un pic élevé après elle décroît brusquement lorsque la distance de pénétration augmente.

3.1.3. Traitement des condylomes par le laser CO₂

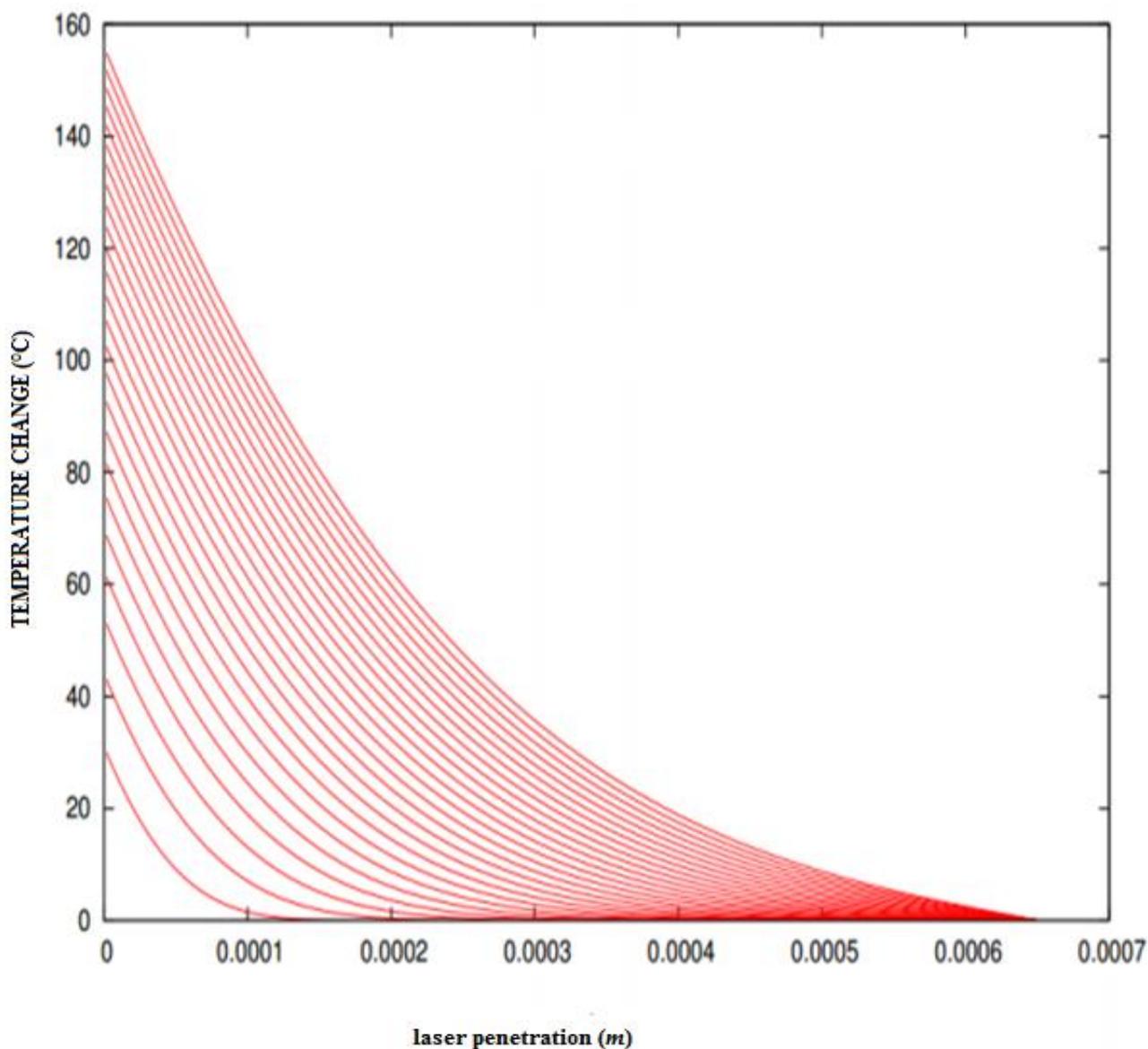


Figure 3.9: Chauffage du tissu biologique pour le traitement des condylomes, effectué par volatilisation à l'aide du laser à dioxyde de carbone CO₂ à une longueur d'onde de 9450 nm

Le laser CO₂ de longueur d'onde 9450 nm fait partie des lasers à gaz. C'est l'excitation du gaz qui produit un rayonnement laser. Ce laser peut être utilisé de plusieurs manières comme par exemple à la façon d'un bistouri ou d'un scalpel, dans un mode de décapage (photoablation), ou un mode purement chauffant. Les effets de ce laser varient donc en fonction de leur utilisation.

L'énergie émise par le laser CO₂ est absorbée par l'eau contenue dans les cellules. Son coefficient d'absorption étant très élevé, sa profondeur de pénétration est estimée à $0,2 \times 10^{-4}m$. Son effet est donc localisé et s'étend très peu aux tissus avoisinants.

Le traitement des condylomes est réalisé par volatilisation avec un laser CO₂. Ce laser ici a été utilisé à un réglage de puissance à 2W et des durées d'impulsions suffisantes pour porter la température au-dessus de la valeur de 150 °C (voir figure 3.9).

La température ambiante dans la salle médicale est également de 22 °C. Cette température diminue également la température de la peau de quelques degrés, par rapport à la température du corps (37°C). Par conséquent, nous avons réglé la température initiale du tissu à 34°C.

Un tel traitement conduit directement à un processus de volatilisation. Seule la zone altérée du tissu est concernée. La lésion disparaît alors dans la fumée, et la nécrose de coagulation scelle les vaisseaux sanguins cutanés, de sorte qu'il n'y a pas de saignement.

La volatilisation est induite à des températures supérieures à 100°C comme on peut l'observer sur la figure 3.9, dans des temps très courts au cours de laquelle, le tissu est vaporisé. Une partie du tissu disparaît donc et les bords de la plaie sont coagulés en raison du transfert progressif de chaleur entre la zone saine et la zone vaporisée. Ainsi, selon la zone traitée on pourra soit induire une incision, soit détruire les tumeurs. Les températures élevées, ainsi obtenues, sont propices à la volatilisation.

La volatilisation va donc induire le phénomène vaporisation. La vaporisation des tissus infectés est obtenue grâce à l'émission d'un rayon au Laser CO₂ d'une lumière de haute intensité. Cette lumière est captée par les tissus, transformée en chaleur.

En raison de la très faible profondeur de pénétration de moins de 0.0001 m (visible à travers la figure 3.9), l'énergie du laser est transformée en chaleur de manière très superficielle. L'utilisation d'un faisceau défocalisé provoque une coagulation (température d'environ 100°C), tandis que l'utilisation d'un faisceau focalisé provoque une vaporisation (température supérieure à 160°C).

La vaporisation au laser CO₂ est l'un des traitements les plus efficaces pour les verrues ano-génitales, avec des taux de guérison de 100%. Toutefois, des récives peuvent survenir dans près de 10% des cas.

De la figure 3.9 nous pouvons observer aussi des pics de températures très prononcés. Nous pouvons donc constater que, dès le début de l'irradiation la température augmente et atteint spontanément sa valeur maximale de l'ordre de 158°C ; puis cette température décroît progressivement avec l'augmentation de la pénétration laser.

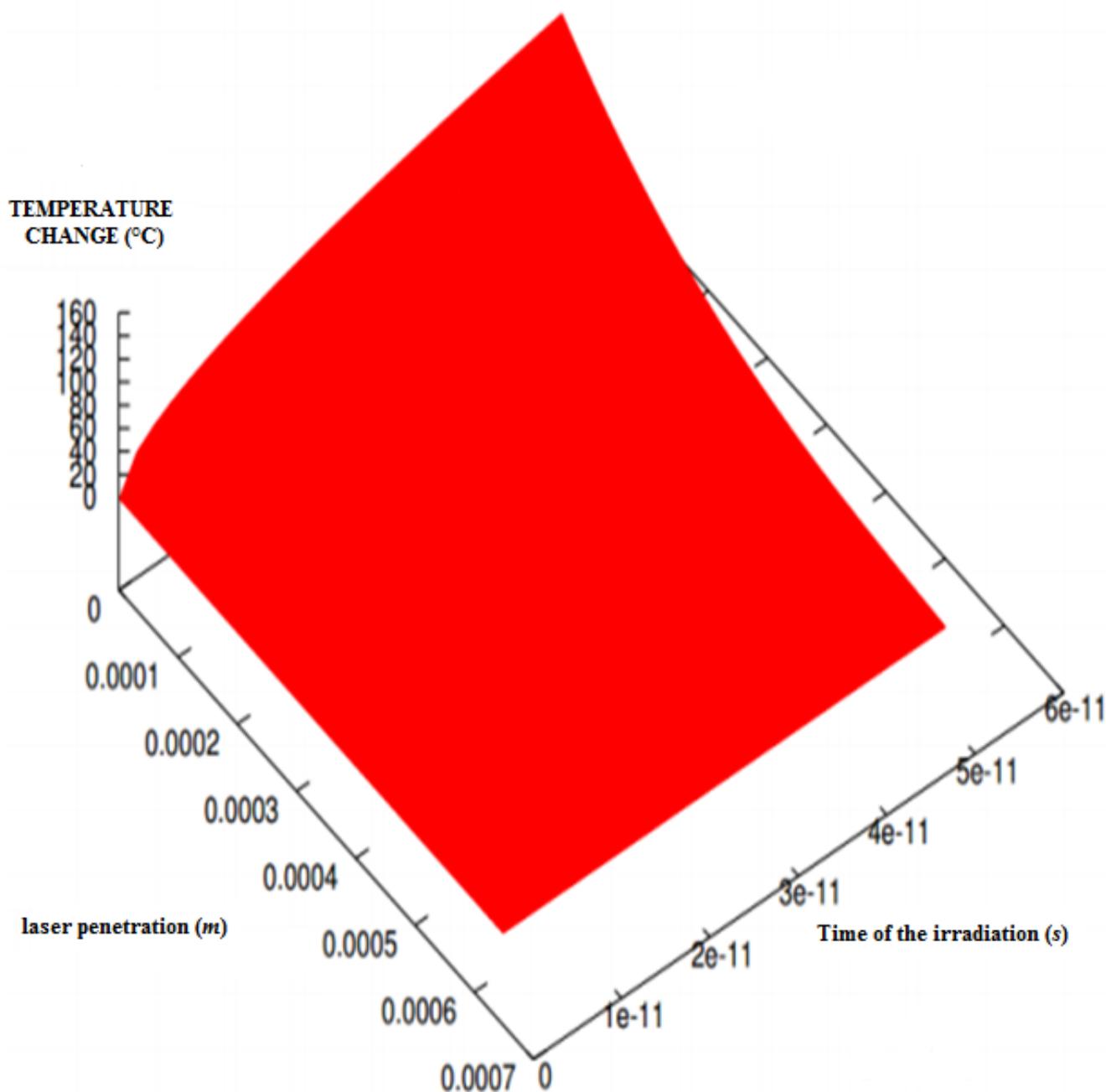


Figure 3.10: Profil spatial de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles. Les considérations sont les mêmes que dans la figure 3.9, sauf que les températures sont très élevées dans ce contexte.

Le profil de température présenté sur la figure 3.10, montre clairement la distribution de la température dans la zone malade à intervalles de temps réguliers. Les températures sont suffisamment élevées pour déclencher le processus de volatilisation.

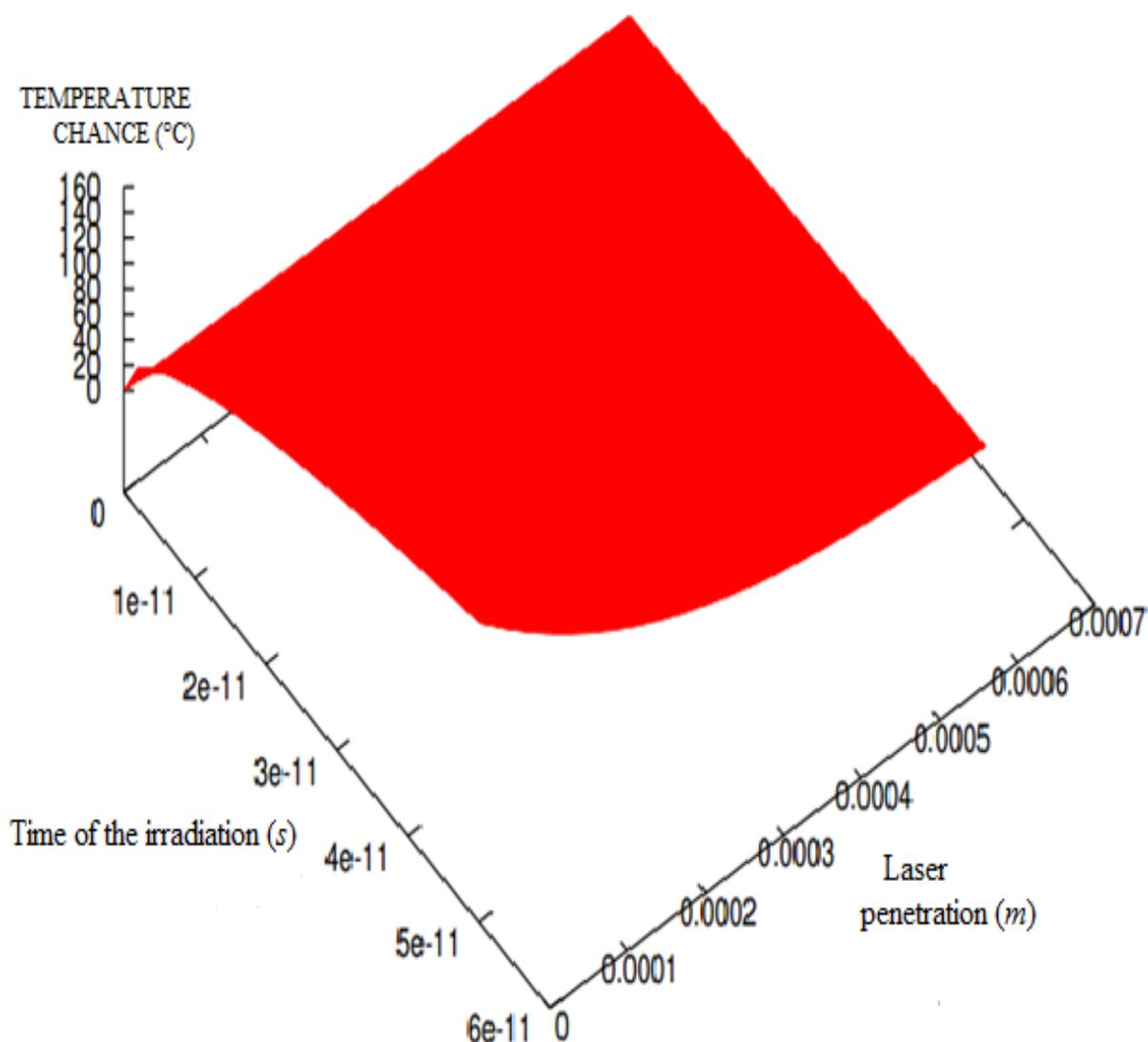


Figure 3.11: Distribution spatiale de la température dans le tissu biologique pour différentes périodes temporelles

La figure 3.11 donne une plus grande lisibilité de la distribution de la température dans le tissu dans le cas des hautes températures.

Comme on peut le voir sur toutes ces figures, les paramètres du laser et la durée de l'impulsion déterminent la façon dont l'énergie thermique se propage dans le tissu.

Ce faisant, l'élévation de température induite dans les tissus biologiques par les lasers devrait être maîtrisée.

Grâce à ce contrôle de l'évolution de la température, nous avons pu éviter de détruire les cellules saines situées à proximité de la zone défectueuse.

3.2. Résultats et discussions relatifs au processus de dénaturation et de destruction du tissu biologique par rayon laser

La résolution analytique de l'équation (48) étant complexe, nous avons également opté pour une approche numérique.

ANALYSES NUMERIQUES DE L'ACTION DES RAYONS LASER SUR LES TISSUS BIOLOGIQUES: Recherche des conditions d'un traitement efficace préservant les cellules saines

Cette seconde section, s'évertue davantage à expliciter le processus ayant cours lors de la dénaturation de la cellule cible ou infectée, conduisant à sa destruction (son élimination) : ceci, est le fait d'un couplage entre le processus naturel permanent (à l'origine de la vie, qui donne vit à la cellule et dont à l'homme) et l'apport additionnel d'énergie par irradiation laser.

Cette étude est réalisée sur la base de l'équation maîtresse (48) Le point de départ est l'irradiation du tissu biologique par un rayon laser. Il s'ensuit l'absorption de l'énergie photonique par la matière. Cette énergie renforce la motilité vibrationnelle des GPs formant la chaîne polypeptidique. Ces fortes vibrations s'accompagnent d'un important dégagement de chaleur.

Ainsi, l'énergie transportée par les photons est convertie en agitation thermique des molécules. L'énergie thermique ainsi libérée est transportée dans le tissu par interaction dipôle-dipôle. Par la suite, ces vibrations renforcées se déplacent le long de la chaîne polypeptidique en produisant des dommages importants tout au long de son parcours.

Dans cette étude, nous considérons comme lasers incidents le grenat d'yttrium aluminium dopé au néodyme : Nd:YAG.

Le fait capital à souligner est que la dégradation des tissus doit être formellement contrôlée afin de protéger les tissus sains pendant cette opération. La chaleur incidente qui arrive au site, n, via le faisceau laser ne stagne pas à cette position. Elle est destinée à se propager le long de la chaîne polypeptidique. C'est ce qu'on appelle **la contamination thermique**.

Une fois que le type de laser approprié a été choisi, nous examinons l'impact de l'intensité et de la durée de l'irradiation sur l'étendue du tissu chauffé.

Les calculs proposés dans cette contribution permettent de déterminer, au préalable, l'ensemble des paramètres physiques associés à chaque configuration. Ainsi, on détermine l'intensité et la durée qui permettent de confiner la chaleur exactement dans l'épaisseur du tissu défectueux. Il s'agit donc d'une technique qui permet de traiter le patient tout en protégeant ses cellules saines.

L'expansion des vibrations forcées est visible sur la figure 3.12. Trois situations typiques sont analysées en profondeur. Ici, l'épaisseur du tissu impacté par la chaleur est indiquée pour trois valeurs différentes de l'intensité du laser incident. Il s'agit de :

- $I_1 = 1,5 W/cm^2$ représentée par la courbe en bleu ;
- $I_2 = 1,75 W/cm^2$ représentée par la courbe en vert ;
- et $I_3 = 2,0 W/cm^2$ représentée par la courbe en rouge ;

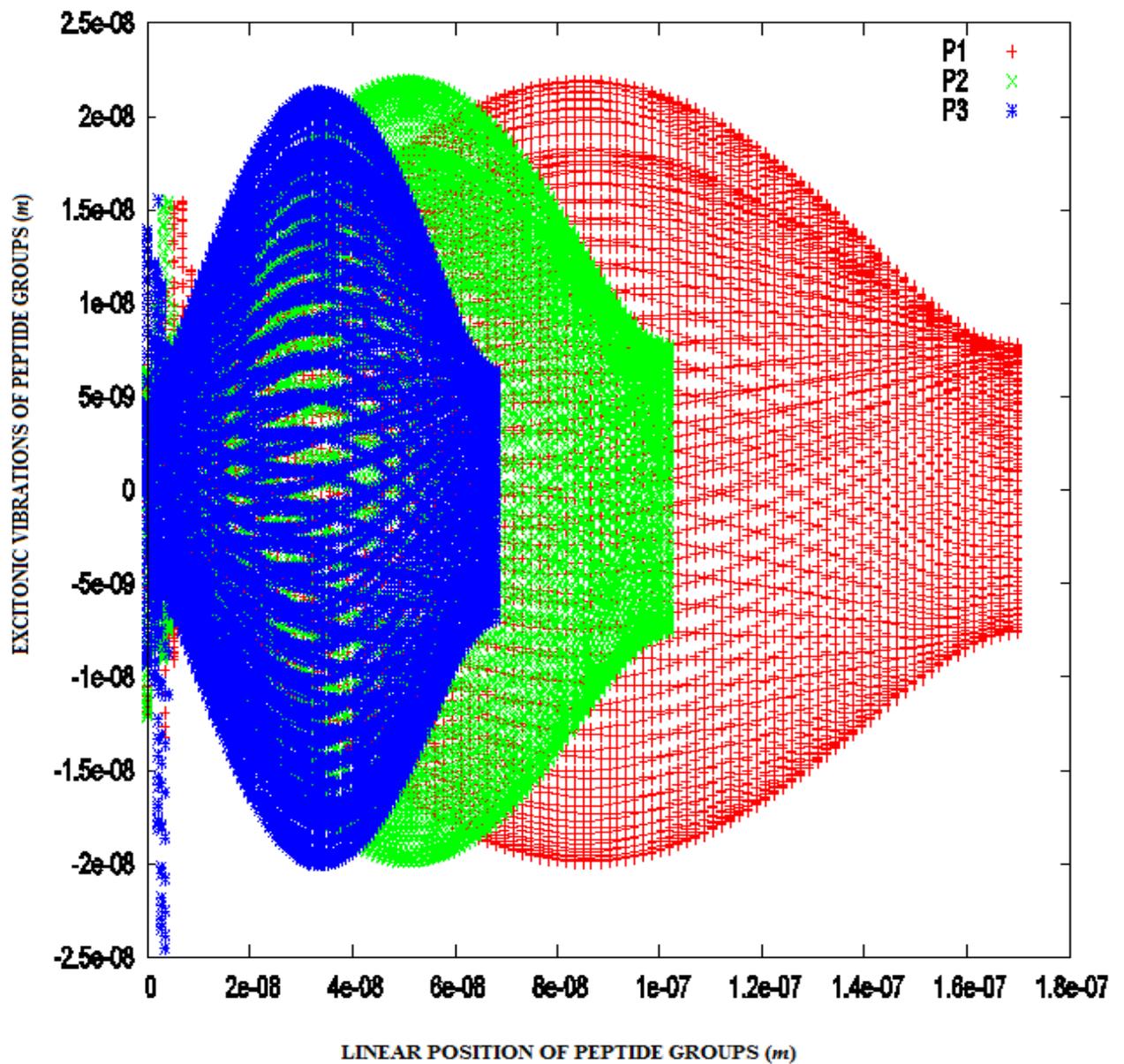


Figure 3.12: Epaisseur du tissu impacté par la chaleur pour trois valeurs différentes de l'intensité du laser incident : $I_1 = 1,5 W/cm^2$ (courbe en bleu) ; $I_2 = 1,75 W/cm^2$ (courbe en vert) et $I_3 = 2,0 W/cm^2$ (courbe en rouge).

De cette figure, nos résultats nous indiquent que :

- Pour l'intensité I_1 , l'épaisseur du tissu impacté par le laser est de l'ordre de $6 \cdot 10^{-8}m$.

- Pour la valeur d'intensité I_2 l'épaisseur impactée est de l'ordre de $10^{-7}m$
- Et enfin pour une valeur quelque peu élevée I_3 cette épaisseur du tissu impactée est de l'ordre de $1,7 \cdot 10^{-7}m$.

Ces différents résultats sont visibles sur la figure 3.12. Nous constatons que la largeur du tissu impactée par la chaleur augmente avec l'intensité du laser incident.

Tous ces résultats peuvent être élucidés par l'approche des excitations vibrationnelles des GPs. En effet, lorsque l'intensité du laser augmente la fréquence de vibration des GPs augmente également. Par conséquent l'énergie thermique générée par vibration augmente aussi de façon significative.

C'est ainsi que le transfert d'énergie le long de la chaîne polypeptidique, par interaction dipôle- dipôle augmente à son tour. Au final, la contamination thermique épouse cette tendance. Il est donc naturel d'observer que l'épaisseur du tissu atteinte par la chaleur augmente à mesure que l'intensité augmente.

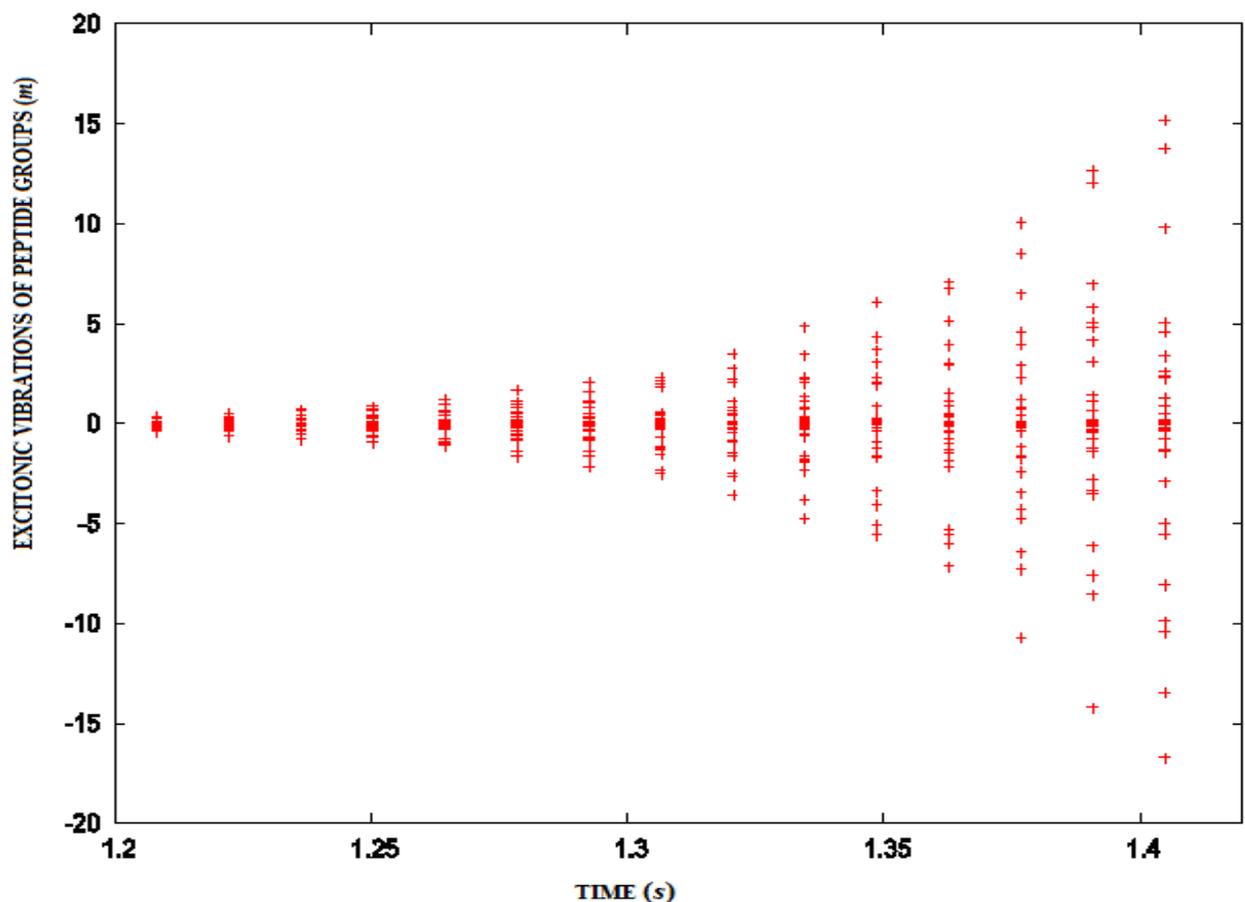


Figure 3.13: Variation de l'amplitude des excitations vibrationnelles forcées en fonction du temps après le début de l'irradiation par le faisceau laser. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5 \cdot 10^{12}$ tandis que l'amplitude des vibrations est multipliée par $1,25 \cdot 10^7$

La figure 3.13 illustre le changement abrupt des amplitudes d'excitations vibrationnelles en fonction du temps dès le début de l'irradiation.

Dans cette figure, nous représentons d'abord les excitations vibrationnelles typiques, dans une situation normale et naturelle de la vie. Les amplitudes augmentent soudainement de façon presque exponentielle. Ceci conduit à un processus chaotique qui débouche sur la dégradation et la destruction du tissu.

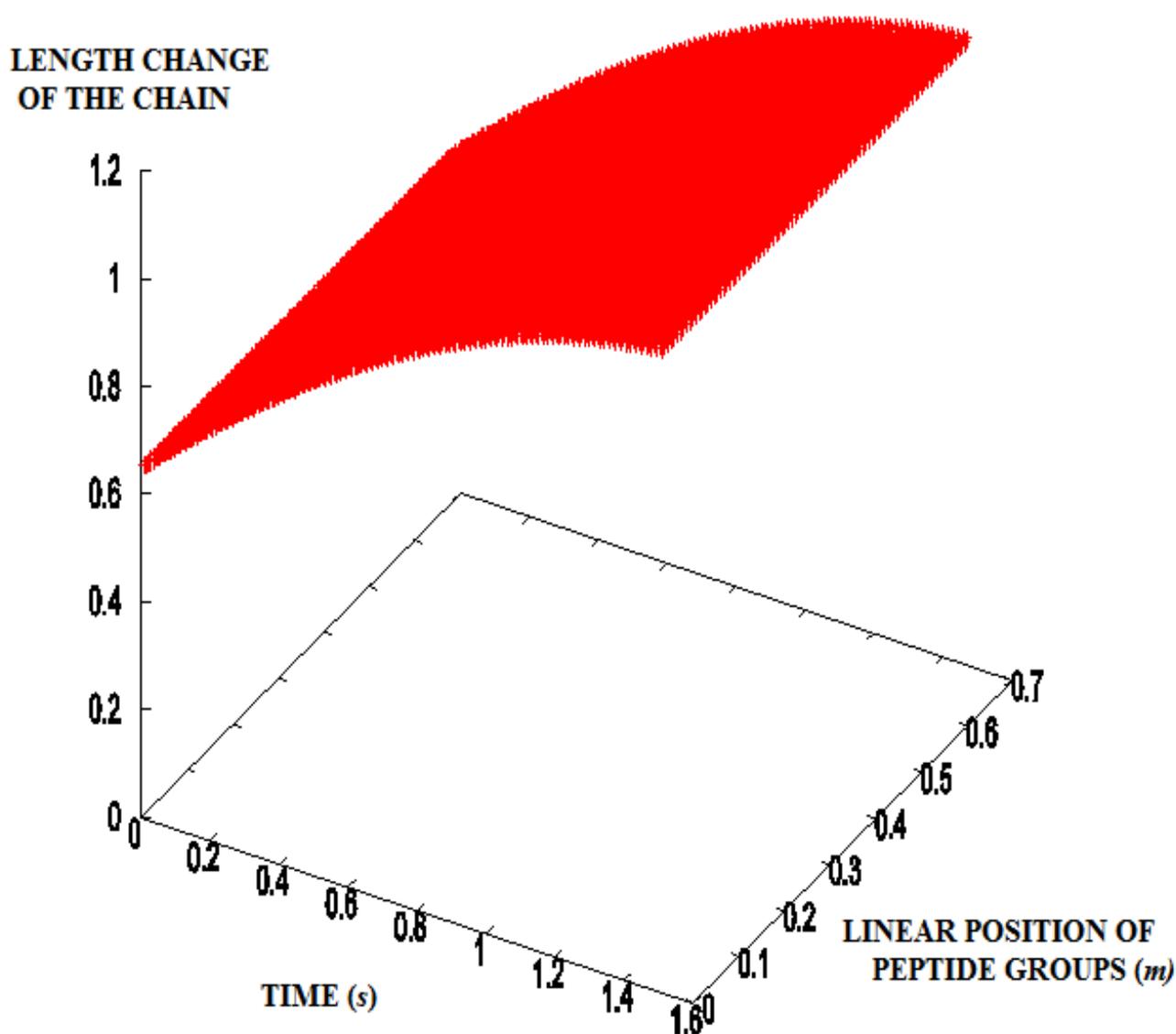


Figure 3.14: Le taux de variation de la longueur de la chaîne pour une intensité laser $I_1 = 1,5 \text{ W/cm}^2$. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5 \cdot 10^{12}$ tandis que la position du GP est multipliée par $1,25 \cdot 10^7$

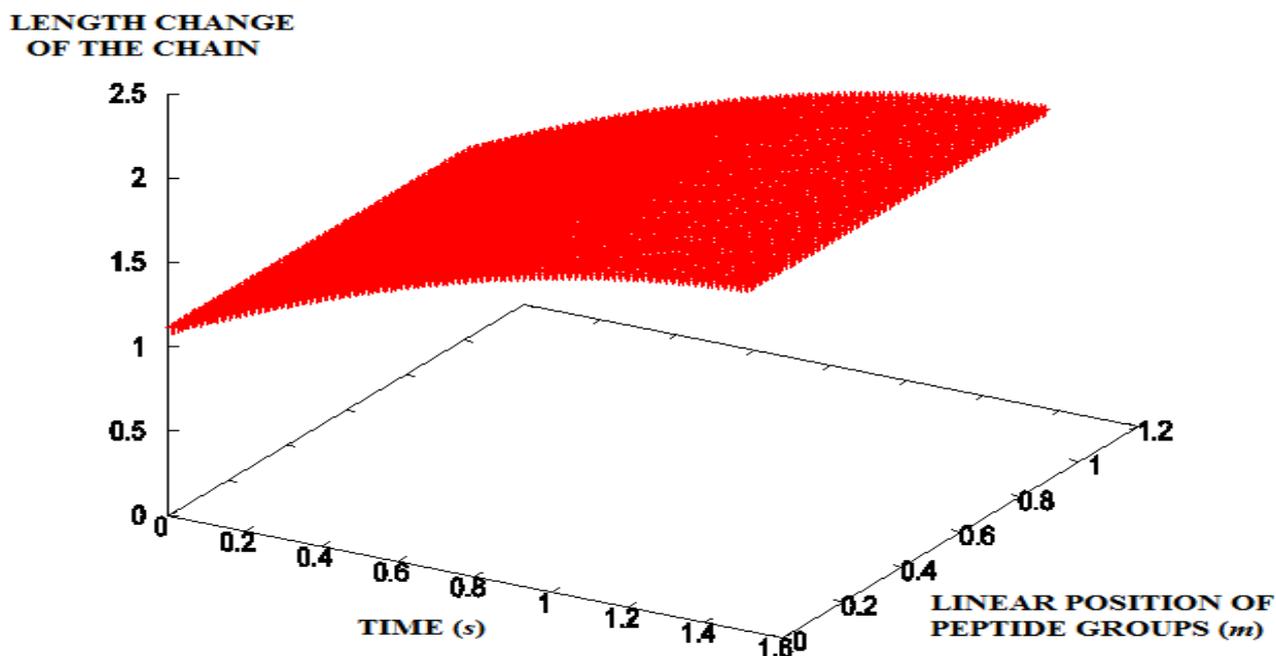


Figure 3.15: Le taux de variation de la longueur de la chaîne pour une intensité laser $I_2 = 1,75 W/cm^2$. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5 \cdot 10^{12}$ tandis que la position du GP est multipliée par $1,25 \cdot 10^7$.

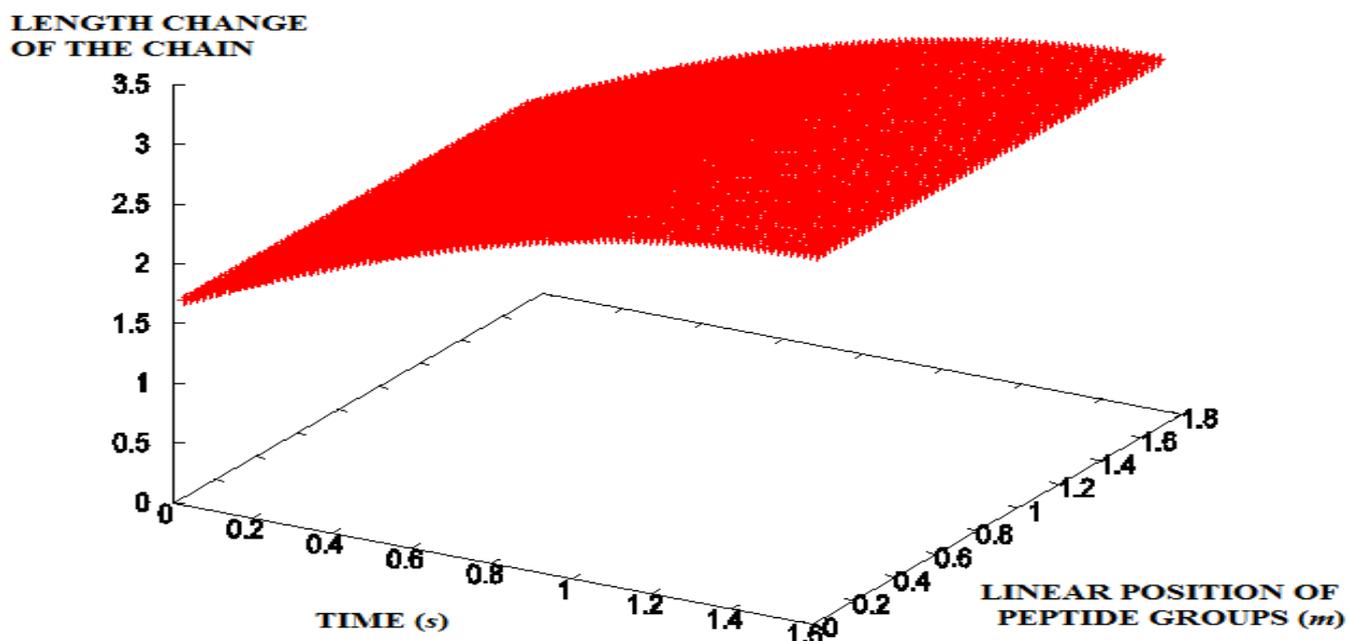


Figure 3.16: Le taux de variation de la longueur de la chaîne pour une intensité laser $I_3 = 2,0 W/cm^2$. Ici, la période de temps est multipliée par $1,5 \cdot 10^{12}$ tandis que la position du GP est multipliée par $1,25 \cdot 10^7$.

Les figures (3.14 - 3.16) illustrent le taux de variation de la longueur de la chaîne du tissu biologique pour trois valeurs différentes de l'intensité du laser :

- Pour la valeur $I_1 = 1,5 W/cm^2$, le taux de variation de la longueur est d'environ 1,2. Ceci est visible sur la figure 3.14;
- Pour la valeur $I_2 = 1,75 W/cm^2$, le taux de variation de la longueur est d'environ 2,5. Ceci est visible sur la figure 3.15 ;
- Alors que, pour une valeur un peu plus élevée $I_3 = 2,0 W/cm^2$ le taux de variation de la longueur passe à la valeur 3,5. Ceci est visible sur la figure 3.16.

Ces résultats nous indiquent que le taux de variation de la longueur croît avec l'intensité du laser incident. Ceci confirme le fait que le processus de chauffage est accompagné d'une forte élongation de la chaîne.

Il ressort donc de nos investigations que l'apport de chaleur provoque une déformation à la fois transversale et longitudinale de la chaîne. Ces augmentations anormales des amplitudes de mouvement entraînent la dénaturation et la destruction totale du tissu, comme nous l'avons mentionné précédemment.

L'ambition poursuivie lors de la réalisation de ces calculs peut être résumée comme suit : En présence d'une anomalie parfaitement déterminée et élucidée, nous devons être en mesure de sélectionner le laser incident approprié et tous les paramètres physiques correspondants.

Remarque :

S'agissant de la figure 3.13 le temps affiché sur cette figure est égal au temps réel multiplié par $1,5 \cdot 10^{12}$ puisque nous travaillons en mode impulsif c'est-à-dire les durées d'impulsions de l'ordre des picosecondes.

Concernant les figures (3.14 - 3.16) la longueur ou la position du GP affiché est égale à la longueur réelle multipliée par $25 \cdot 10^7$, puisque nous travaillons à l'échelle nanométrique.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté le profil des différents résultats obtenus numériquement. Les lasers impliqués dans cette étude sont le Nd-YAG et le laser CO₂. Notre analyse se focalise sur trois types de maladies : les angiomes, les condylomes et la tumeur de la trachée. Les courbes tracées indiquent l'évolution de la température du tissu biologique en fonction de la distance de pénétration du laser dans le tissu, ainsi que la largeur de la zone impactée par la chaleur en fonction de l'intensité du laser et de la période temporelle d'irradiation. Dans cette veine, nous avons obtenu que les températures maximales sont atteintes immédiatement au début du processus d'irradiation et décroissent au fur et à mesure que le laser pénètre dans le tissu. Nous avons aussi démontré que la valeur maximale de la température atteignable augmente avec l'intensité du laser. Par ailleurs, certaines courbes indiquent l'épaisseur du tissu impacté par la chaleur, ainsi que le taux de variation de la longueur de la chaîne pour trois valeurs différentes de l'intensité du laser. Il est apparu que l'épaisseur du tissu traversé par la chaleur augmente avec l'intensité du laser utilisé. Le taux de variation de la longueur de la chaîne polypeptidique croît également avec l'intensité du laser incident. Aussi, les valeurs élevées d'intensité laser sont associées à un changement de longueur plus important du tissu biologique. Nous avons démontré que le processus de chauffage conduit à une déformation transversale et longitudinale de la chaîne polypeptidique. Ces changements soudains conduisent à la dénaturation et ensuite à la destruction de l'organe indésirable. Les courbes que nous avons tracées permettent d'estimer l'expansion spatiale de la dénaturation, afin de contrôler efficacement la propagation de la chaleur. Au final, cette approche thérapeutique au laser entraîne la nécrose, puis l'élimination du site infecté.

Conclusion Générale Et Perspectives

Parvenu au terme de ce travail, il était question pour nous de mener une étude sur le processus de traitement de certaines maladies par impulsions laser. Cette thèse a été subdivisée en trois grandes parties notamment : la revue de littérature, la méthodologie et enfin les résultats et discussions.

Dans la première partie, nous avons présenté, les généralités sur les fondements de la thérapie thermique par irradiation laser. Il était question ici, de décrire les modalités générales de la thermothérapie. Nous nous sommes appesantis sur ses trois modes essentiels notamment, l'hyperthermie thérapeutique, l'ablation hyperthermique et la cryothérapie. Ensuite, nous avons décrit les différentes techniques de thermothérapie ablative à savoir l'ablation par radio fréquence, l'ablation par ultrason, l'ablation par micro-ondes, l'ablation par nanoparticule et enfin l'ablation par laser. Nous avons poursuivi ce travail, en présentant les effets de l'échauffement laser sur le tissu biologique. Nous avons aussi présenté la production des lasers via la technique de génération d'harmoniques d'ordres élevés du second degré. Il était question ici, de présenter son fondement et de décrire la méthode HHG. Cette partie s'est achevée sur la présentation des modes de transfert de la chaleur dans la matière.

Dans la deuxième partie, il était question de présenter la méthodologie adoptée relativement aux deux thèmes principaux développés dans cette thèse à savoir : le mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques en vue du traitement de certaines maladies et le processus de dénaturation et de destruction des tissus sous l'action des rayonnements lasers.

Les principales étapes du processus de transfert de la chaleur ont été mises en exergue. Dans un premier temps, il a été question pour nous de faire un bref rappel sur l'historicité des transferts thermiques. Par la suite, nous avons présenté et décrit de façon détaillée les maladies impliquées dans cette étude. Nous avons poursuivi ce travail, en décrivant les différentes formes d'interaction laser-tissu. Par la suite, nous avons explicité les équations régissant le transfert de chaleur dans les tissus humains. Ces différentes démarches ont abouti aux processus d'éradications des angiomes, des condylomes et de la tumeur de la trachée. Dans le second volet, nous avons explicité le processus qui a cours lors de la dénaturation de la cellule conduisant à son élimination. Notre analyse repose sur le formalisme des excitations vibrationnelles des groupes peptidiques. Nous nous sommes évertués à coupler le mode de fonctionnement d'un tissu biologique en régime normal, lorsqu'il n'est soumis à aucune irradiation et le mode de fonctionnement lorsque l'organisme est exposé aux irradiations. Nos résultats indiquent clairement que l'apport de la chaleur provoque une déformation transversale et longitudinale de la chaîne entraînant ainsi la destruction des tissus infectés. Les équations modélisant le système ont été établies. L'équation gouvernante ayant un caractère fortement non linéaire. Elle a été soumise à un traitement numérique. La technique numérique empruntée étant la méthode de Runge-Kutta d'ordres 4 et 5. L'intégrateur utilisé étant le DOPRI5.

La dernière partie de cette thèse, était dédiée aux résultats obtenus, suivi des commentaires et des discussions. Elle est scindée en deux volets. Le premier volet a traité des résultats et discussions relatifs au mécanisme de transfert de la chaleur dans les tissus biologique en vue du traitement des maladies impliquées dans ce travail. Pour ce qui est du traitement de l'angiome, le chauffage du tissu biologique par rayonnement laser Nd :YAG de longueur d'onde 1060 nm, à une puissance de 80W et à des durées d'impulsions suffisantes pour amener la température dans l'intervalle 50-100°C a conduit à la coagulation des tissus infectés, provoquant une nécrose irréversible donc à la disparition de l'angiome. Nos résultats ont montré également que pour une intensité $I_1 = 6,2 \cdot 10^{10} W/Cm^2$, la valeur de la température est de 57 °C. Tandis que pour une intensité $I_2 = 6,2 \cdot 10^{11} W/Cm^2$ (supérieur à I_1), cette variation de la température peut franchir la valeur de 80°C. S'agissant du traitement de la tumeur trachéale, le chauffage par laser Nd :YAG (de longueur d'onde de 1060 nm) du tissu biologique à une puissance de 90W et des durées d'impulsions suffisantes pour porter la température au-dessus de la valeur de 100°C comprend d'abord une coagulation de la masse de la tumeur pour des températures proches de 100 °C, puis une volatilisation de la zone coagulée afin de lever l'obstruction de la trachée. Nous avons observé des pics de températures plus prononcés et avons constaté que la valeur maximale de la température atteignable augmente avec l'intensité du laser. En ce qui concerne les condylomes cutanés, le chauffage par laser CO₂ à une longueur d'onde de 9450 nm et à des durées d'impulsions suffisantes pour porter la température au-dessus de la valeur de 150 °C a conduit directement à un processus de volatilisation (désintégration des tissus infectés).

Le second volet de cette dernière partie quant à lui a traité des résultats et discussions relatifs au processus de dénaturation et de destruction des tissus biologiques par rayon laser. Ici, la résolution analytique de l'équation maîtresse obtenue n'étant pas envisageable vu sa complexité, de nouveau, nous avons opté pour une approche numérique. Nous avons évalué l'épaisseur du tissu impacté par la chaleur pour trois valeurs distinctes de l'intensité du laser incident $I_1 = 1,5 W/cm^2$; $I_2 = 1,75 W/cm^2$ et $I_3 = 2,0 W/cm^2$. Nos résultats ont montré que Pour l'intensité I_1 , l'épaisseur du tissu impacté par le laser est de l'ordre de $6 \cdot 10^{-8}m$. Pour la valeur I_2 l'épaisseur impactée est de l'ordre de $10^{-7}m$ et enfin pour I_3 l'épaisseur est de l'ordre de $1,6 \cdot 10^{-7}m$. Nous avons constaté que la largeur du tissu impactée par la chaleur augmente avec l'intensité du laser incident. En ce qui concerne le taux de variation de la longueur de la chaîne, pour les trois valeurs de l'intensité du laser incident nous avons montré que le taux de variation de la longueur de la chaîne polypeptidique croît également avec l'intensité du laser incident. Aussi, les valeurs élevées d'intensité laser sont associées à de forte variation de la longueur du tissu biologique.

Les courbes tracées ont permis d'estimer l'expansion spatiale de la dénaturation, afin de contrôler efficacement la propagation de la chaleur. Elles illustrent aussi l'impact de la chaleur sur le tissu pour différentes valeurs de l'intensité du laser incident. Nous avons démontré que les amplitudes des excitations vibrationnelles et le taux de variation de la longueur de la chaîne polypeptidique augmentaient avec l'intensité du rayon laser. Il a été, également obtenu que, la température diminue au fur et à mesure que le rayon pénètre dans le tissu.

Il est important de retenir que le fait majeur c'est d'avoir pu construire un couplage entre les excitations vibrationnelles naturelles et permanentes des GPs et les excitations vibrationnelles induites par l'action des rayons lasers.

Ce modèle présente évidemment certaines limites. En effet, les risques émanant de cette technique médicale ne peuvent pas être complètement éradiqués. On peut seulement s'efforcer de les limiter au maximum et de les réduire à leur portion congrue. Lors du traitement des cellules cancéreuses par des lasers de haute intensité, il est possible que certaines cellules saines avoisinantes soient également affectées. Bien que l'objectif principal soit de cibler les cellules cancéreuses, il est difficile de garantir une destruction sélective à 100%. Tout d'abord, il faut souligner que les faisceaux laser sont dangereux et difficiles à manipuler. Les risques éventuels peuvent être enregistrés non seulement pour le patient mais aussi pour les médecins. De plus, il s'agit d'une technique coûteuse, qui n'est pas à la portée de tous, surtout si l'on se réfère aux pays du Tiers Monde où les gens vivent en dessous du seuil de pauvreté, dans une précarité indescriptible. Ils ne peuvent pas se permettre ce type de soins.

Nous avons construit ce modèle en nourrissant le souhait que les analyses proposées permettent d'améliorer les protocoles de traitement de certaines anomalies par les rayons laser. Les médecins doivent faire tout leur possible pour éliminer les substances indésirables en préservant les organes sains.

En guise de perspectives, nous intégrerons la perfusion sanguine dans le processus de transfert de la chaleur dans les cellules humaines. Nous prendrons aussi en considération la technique de traitement cryoablatif dans le protocole d'éradication des tumeurs. Il s'agira d'étudier l'impact de la congélation des tissus sur le processus de dénaturation et de destruction des cellules cancéreuses.

Références Bibliographiques

Agostini, P., Fabre, F., Mainfray, G., Petite, G., & Rahman, N.K. (1979). Physical Review Letters 42, 1127.

Aleksakhin, I.S., Zapesochnyi, I.P. & Suran, V.V. (1977). JETP Letters 26, 11.

Ahn, S., Shin, D.O., Choi SH., Koo, J., Lee, SS., Park, D., Oh, Y., Park, S., & Kim DW. (2018). Status and Perception of Risk Management in Radiation Therapy Survey Among Korean Medical Physicists. Health Physics, 114; 77-83.

Anderson, R.R., & Parrish, J.A. (1981). Micro-vasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. Lasers Surg. Med., 1:263

Anderson, R.R., & Parrish, J.A. (1981). The Therapeutic Window : A review of Near-infrared light therapy in Biomedicine. Journal of Photomedicine and Laser Surgery.

Arnaud Dubois. (2007). Imagerie optique des milieux biologiques. Institut d'optique, Graduate School.

Asma, F., Khadija, FL., Jabran, D., Said, B., Fatima, ZR., & Hassane, K. (2021). Contribution of Simulation in the Development of the Competences of Future Radiology Technicians in the Framework of the Management of the Risks Associated with the Medical Radiology Techniques. International Journal of Online and Biomedical Engineering, 17: 135-52.

Auth, D.C. (1981). Endoscopic Control of Gastrointestinal Hemorrhage. J.P.Papp, editor. CRC Press, Boca Raton, FL, 75-86.

Bansal, R., Habash, R.W.Y., Krewski, D., & Alhafid, H.T. (2007). Thermal Therapy, Part III: Ablation Techniques. Crit. Rev. Biomed. Eng, 35(1-2), 37-121.

Barasso, R. (1992). Les condylomes génitaux. Le Concours Médical, 111-116.

Boixeda, P., Carmona, L.P., Vano-Galvan, S., Jaen, P., Lanigan, S.W. (2008). Advances in treatment of cutaneous and subcutaneous vascular anomalies by pulsed dual 595 and 1064 nm application. Medical laser Application, 23, (3), 121-126.

Bouameur, S. & Ezzini, M. (2017). Méthodes d'Euler et de Runge Kutta d'ordre 4 pour des équations différentielles du 1^{er} Ordre.

Boulet, J., Zaouter, Y., Limpert, J., Petit, S., Mairesse, Y., Fabre, B., Higuët, J., Mével, E., Constant, E., & Cormier E. (2009). Opt. Lett.34, 1489

Bourgault Vilada, I., Aractingi, S. (2001). Condylomes, Thérapeutiques Dermatologiques, 140-141.

Bourillon, A. (2004). Pédiatrie pour le 4^{ème} Editions. MASSON Editeur.

Boralevi, F. (2004). Condylomes de l'enfant. An Dermatol Venereol, 131:913-9

- Brace, C.L. (2010). Microwave Tissue Ablation: Biophysics, Technology and Applications. *Crit. Rev. Biomed. Eng*, 38(1), 65-78.
- Brunetaud, J.M., Decomps, B. & Griesmann, J.C. (1980). Les applications thérapeutiques des lasers. *Revue de physique appliquée*, 15(9), 1417-1426.
- Buis, J., & Mazer, J.M. (2007). Le relissage fractionné par laser Fraxel : un traitement complémentaire possible pour la chirurgie du rajeunissement facial. *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 52, (3), 222-233.
- Camman, F. (1999). Etude rétrospective de 132 patients porteurs d'hémangiomes et de 21 cas de malformations artério-veineuses sur 11 ans.[Thèse de Médecine, Université de Nantes].
- Campbell Greig De Morgan. (2009). "Cherry angioma." *Brit.surgeon, Medical Dictionary, Farlex and Partners*. <https://medical dictionary>, 1811–1876
- Cattaneo, C. (1958). Sur une forme de l'équation de la chaleur éliminant le paradoxe d'une propagation instantanée, *C. R. Acad. Sci., Paris* 247, p.431-433.
- Charney, J., Fjortoft, R., & Von Neumann, J. (1950). Numerical integration of barotropic vorticity equation,tellus, 237-254
- Choi, B. & Welch, A. J. (2001). Analysis of thermal relaxation during laser irradiation of tissue. *Lasers in Surgery and Medicine*, 29(4), 351-359.
- Choi, W., Christopher Fang-Yen, Kamran, B., & Ramachandra R. Dasari. (2007). Optical refractive index measurements of living cells using quantitative phase imaging techniques. *Journal Optics Letters*. Vol 32, Numéro 8, pages 957-959.
- Clément Rives., John Lopez., & Raphael Devillard. (2016). " " comprendre les bases du laser pour plus de sécurité " , Diode Laser.
- Cruzeiro, L. (2009). The Davydov/Scott Model for Energy Storage and Transport in Proteins. *J. Biol Phys*, 35(1): 43–55
- Denguezli, M. (2000). Les hémangiomes et malformations vasculaires. [Thèse de Médecine, Sousse, Tunisie].
- DI MAIO & Yoan. (2013). Étude de l'interaction laser-matière en régime d'impulsions ultra-courtes : Application au micro-usinage de matériaux à destination de senseurs. [Thèse de doctorat, U. Jean Monnet Saint-Étienne].
- Dormand-Prince. (1986). *Journal of computational and applied mathematics*. Vol 15, P 201-203
- Einstein, A. (1917). Zur quantum theorie der strhlung. *Physikalische zeitschrift*, 18 : 121-128.
- Enjolras, O. (2010). Angiomes et angiomatoses. *La presse Médicale*, page 454-456

- Farcy, R. (1993). Applications des lasers. Principes optiques avec problèmes commentés. ed. Masson, Paris.
- Ferraro, F., & Dehaene, P. (1996) : Angiomes tubéreux cutanés chez les enfants porteurs d'un syndrome d'alcoolisme fœtal, Archives Pédiatrie, p 511- 512.
- Ferray, M., L'Huillier, A., Li K. F., Lompré, L. A., Mainfray, G., & Manus, C. (1988) J. Phys. B21, L31
- Fourier, J. (1988). Théorie analytique de la chaleur. Firmin Didot, 1822, Réédition Jacques Gabay,
- Franken, P. A., Hill, A. E., Peters, C. W. & Weinreich, G. (1961). Phys. Rev. Lett,7, 118- 119
- Gaissert, H.A., Grillo, H.C., & Shadmehr, M.B. (1889). Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. Ann Thorac Surg, 16 (8) 78 -96.
- Garcia-Gimeno, S. (2012). Improved thermal ablation efficacy using magnetic nanoparticles: a study in tumor phantoms. Progress in Electromagnetic Research PIER, 128:p.229-248.
- Garcia,B., Rodriguez, L., & Martinez, A. (2015). UV-Visible Absorption Spectroscopy of Melanin Proteins. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology
- Geneviève Bourg-Heckly. (2008, Mai-Juin) Université Pierre-et-Marie Curie, Photoniques 35.
- Georgiev, D.D., & Glazebrook, J.F. (2022). Thermal stability of solitons in protein α -helices. Chaos, Solitons and Fractals; 155: 111644.
- Georgiev D.D., & Glazebrook J.F. (2020). Launching of Davydov solitons in protein alpha-helix spines. Physica E Low-dimensional Systems and Nanostructures; 124:114332
- Goldberg, S.N., Grassi, C.J., & Cardella, J.F. (2005). Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. J. Vasc.Inter. Radiol, 16(6), 765-778.
- Goldberg, S.N., Gazelle, G.S., & Mueller, P.R. (2000). Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR Am. J. Roentgenol, 174(2), 323-331
- Grillo, H. (1992).Management of tumors of the trachea. Oncology 6: 61
- Grimali, I., Duveau, E., Enjolras, O., Verret J-L., & Ginies J-L. (2000). Efficacité et danger de l'interféron alpha dans le traitement des hémangiomes graves du nourrisson. Archives de pédiatrie,(p 163- 167).
- Gros, O. (1997). Les angiomes chez l'enfant : un atlas sur CD ROM. [Thèse de Médecine, Nantes]
- Habash, R.W.Y., Bansal, R., Krewski, D., & Alhafid H.T. (2006). Thermal therapy, part I: An introduction to thermal therapy. Crit. Rev. Biomed. Eng, 34(6), 459-489

- Hädrich, S., Rothhardt, J., Eidam, T., Limpert, J., & Tünnermann, A. (2009). High energy ultrashort pulses via hollow fiber compression of a fiber chirped pulse amplification system. *Opt. Express*, 17(5), 3913–3922.
- Haemmerich, D., & Laeseke, P.F. (2005). Thermal tumor ablation: devices, clinical applications and future directions. *Int. J. Hyperthermia*, 21(8), 755-760.
- Hairer, E., Norset, S., & Wanner, G. (1987). *Solving ordinary differential equations*, Springer-Verlag, Berlin.
- Heresbach, D., Boyer, J., Laffon, S., & Vedrenne, B. (2009). Consensus en endoscopie digestive (CED): Principes et règles d'utilisation des unités ou sources électrochirurgicales, Recommandation de la SFED, *ACTA ENDOSCOPIA*, 39(5), 404-410.
- Heyl, C. M., Güttele, J., Höfer, U., & L'Huillier, A. (2011). *Phys. Rev. Lett.* 107, 033903
- Hitier, M., Loaec, M., Patron, V., Edy, E., & Moreau, S. (2013). *Trachée: anatomie, physiologie, et imagerie*. Vol. 8, p 1-18.
- Hoyoux, C. (2008). La vincristine : nouveau traitement des hémangiomes infantiles. *La revue médicale de Liège*, p 14- 17
- Jacques, S. (2013). Optical properties of biological tissues: a review *Physics in Medicine and Biology*, 58 (11), R37
- Johnson, M.T., Smith, K.L., & Brown, A.R. (2019). The Beer-Lambert-Bouguer Law: A Comprehensive Analysis of exponential Intensity Decay. *Journal of Chemical Physics*.
- Kasparian, J. (2008). *Les lasers de puissance à impulsions ultracourtes*. Futura-Sciences,
- Kennedy, J.E., TerHaar, G.R., & Cranston, D. (2003). "High intensity focused ultrasound: surgery of the future?" *Br. J. Radiol* , 76(909), 590-599.
- Kiefhaber, P.N., Nath, G., & Moritz, K. (1977). "Endoscopical control of massive gastrointestinal hemorrhage by irradiation with a high-power Neodymium YAG laser." *Prog.Surg* . 15:140.
- Kimmerlin, T., & Seebach, D. (2005). '100 years of peptide synthesis': ligation methods for peptide and protein synthesis with applications to β -peptide assemblies*. *The Journal of Peptide Research* , 65(2), 229-260. doi: 10.1111/j.1399-3011.2005.00214.x
- Kone, A. (2008). *Etude épidémiologique et prise en charge des condylomes dans le service de dermatologie du CNAM*. [Thèse de Médecine, Bamako, Mali].
- Kresin, V.Z., & Trugman, S.A. (2009). Temperature Dependence of thermal Conductivity and Heat Capacity of Solids. *Physics Reports* Vol 480, Numéro 5-6, Pages 207-228.
- Lanzafan, R.J. (1984). Comparaison of continuous wave, chop wave and super pulse laser wounds, *Lasers Surg.Med.*, 8, 119

- Larann, J., Matsune, S., Shima, T., & Okyama, M. (1996). histological changes inelastic components of soft palate scars after CO2 and contact Nd :YAG laser incisions in the dog as an experimental model, *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*,253 :454
- Leaute-Labreze, C., & Sans-Martin, V. (2010). Hémangiome infantile. *La presse Médicale*, (p 499- 510).
- London, R. A., Esch, V. C., & Papademetriou, S. (1999). "Numerical simulations of a diode laser BPH treatment system", *Laser-tissue interaction X: photochemical, photothermal and photomechanical, proceedings of SPIE*, 3601, 141-155.
- Lorette, G. (2007). *Dermatologie pédiatrie*. Editions Doin,
- Macchiarini, P. (2006). "primary tracheal tumours" *the lancet Oncology*, Vol. 7 (p.83-91)
- Maher, H. (1987). *Les condylomes génitaux*. [Thèse Medecine Casa, p 311]
- Maiman, T. H. (1960). "Stimulated optical radiation in ruby" *Nature*. Vol.187, (p.493-94)
- Manns, F., Borja, D., Parel, J.M., Smiddy, W., & Culbertson, W. (2003). Semianalytical thermal model for subablative laser heating of homogeneous nonperfused biological tissue: application to laser thermokeratoplasty. *Journal of Biomedical Optics*; 8: 288–297.
- Marchesini, R. (1985). temperature rise in biological tissue during Nd :YAG laser irradiation. *Lasers Surg.Med.*,5 :75,
- Mark, E. (1983). Pathology of tracheal neoplasms. In: Choi NC Grillo HC, eds. *Thoracic*.
- Maziak, D.E., Todd, T.R., Keshavjee, S.H., Winton, TL., Van Nostrand P., & Pearson, F.G. (1996). Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112: 1522-31; discussion 31-2.
- McGahan, J.P. & Dodd, G.D. (2001). Radiofrequency ablation of the liver, current status. *Am. J. Roentgenol.*, 176 (1),3-16.
- McPherson, A., Gibson G., Jara, H., Johann, U., Luk, T. S., McIntyre, I., Boyer, K., & Rhodes, C. K. (1987). *J. Opt. Soc. Am*, B4, 595
- Mohamed Saidi Hassani Alaoui. (2016). *Modélisation Analytique et Simulation Numérique de l'évaluation de l'efficacité énergétique des bâtiments*. Thèse de Doctorat, Université Mohammed V. Page 66.
- Molinari, E. (2014) « Condylomes, Traitement, Transmission, Symptômes »
- Mordon, S. (2006) *Physique des lasers, dans Les lasers en dermatologie*. Groupe laser de la Société Française de Dermatologie. 2ème ed. Collection dermatologie pratique dirigée par Gérard Lorette, ed Doin.

- Moritz, A. R., & Henriques, F. C. (1947). Studies of thermal injury. II. the Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *American Journal of Pathology*, 23(5), 695-720.
- Muliken, J.B. & Glowacki, J. (1982). Hemangiomas and vascular malformations in infants and children : A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*, 62; 412-422
- Naeimi Raza., Asrin Bahmani., & Saeid Afshar. (2022). Investigating the role of peptides in effective therapies against cancer. *Cancer Cell International*, 22:12
- New, G.H., & Ward, J.F. (1967). *Phys. Rev. Lett.* 19, 556.
- Niemz, M. H. (2007). "Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications". Springer Science and Business Media,.
- Ozisik, M. N., & Tzou, D.Y. (1994). On the wave theory in heat conduction, *Transaction of the ASME, J. Heat transfer*, 116(3), 526-535.
- Pearce, J. (2011). Mathematical Models of Laser-induced Tissue Thermal Damage. *Int. J. Hyperthermia*, 27(8), 741-750.
- Pearce, R. J., & Thomsen, S. (2010). Rate process analysis of thermal damage. In *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, édité par A. J. Welch & M. J. C. Van Gemert, Plenum Press, New York, 1995. *occa JP. Les lasers en odontologie. CdP.*
- Pérez, J.P. (2004). *Optique fondements et applications. 7ème édition*, ed. Dunod, Paris.
- Peyrard, M. (1995). *Nonlinear excitations in biomolecules*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg and Les Editions de Physique Les Ulis.
- Peyrad, M. & Casati, G. (2002). Violation of Fourier's Law in Nanoscale Heat Transport. *Physical Review Letters*. Volume 88, Numéro 9,
- Prevost, G., Mormont, C., Gunning, M., Thomas, F.(1993). Therapeutic use and Perspectives of synthetic peptides in oncology. *Acta Oncol. Vol 32 (2): Page 209-15.*
- Primatarova, M.T. (1986). Solitary excitations in Molecular chains due to the anharmonicity of the intramolecular vibrations. *Phys.Stat. Sol. (b)* 138, 101.
- Regan, J.D., & Parrish. J.A. (1980). *The Science of Photomedicine*. editors.
- Rey, G., & Missika, P. (2010). *Les lasers et la chirurgie dentaire, innovations et stratégies cliniques. CdP,*
- Reintjes, J. (1977). *Phys. Rev. Lett.* 37, 1540
- Simo, E., & Caputo, J.G. (2011). High-order harmonic generation by double-photoionization accounting for the correlation between continuum electrons. *Optik*, 122 (3), 247-2 .

Simo, E. (2018). Les manifestations sociétales des concepts de la physique. Editions Universitaires Européennes, Allemagne, IBS 978-3-659-55828-3.

Simo E., & Kofane TC (1994). On nonlinear Effects in Molecular Chains with one Type of Intramolecular Vibrations. *Phys. Scripta*, 49: 543-55.

Simo, E., Dzali Mbeumo, P. D., & Mbami Njeuten, J. C. (2017). Moisture transfer in concrete: numerical determination of the capillary conductivity coefficient. *Slovak Journal of Civil Engineering*, 25 (1), 10-18.

Simo, E., kenhago Watia, J.S., songong Tsakeu, S.C., & Talla, P.K. (2019). Soils' Pollutions by Petroleum s Accounting for Biodegradation and Concentration- Dependent Diffusivity. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, 6(2); 214-228.

Simo, E., kenhago Watia, J.S., Songong Tsakeu, S.C., Zambe, J.I.C., Simo Kamdem, G.R., & Tabekoueng, F.W. (2019). Migration of petroleum hydrocarbons from ground surfaceto groundwater accounting for a liquid Arrhenius model. *International Research Journal of Public and Environmental Health*, 6 (7), 144-154.

Simo, E., Kenhago Watia, J.S., Songong Tsakeu, S. C., Kenfack Donfack, L. B., Makodjou Wafo, M. E., & Talla P. K. (2020). Soils and sub-soils contamination: migration of petroleum tothe groundsurface accounting for variable permeability coefficient in compressible rocks. *GSI*, 8(4) 1673-1692.

Skowron, C., Raoulx, M., & Skowron, F. (2010, October,). Condylomes acuminés du nourrisson traités par imiquimod local. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 137, Issue 10, Pages 622-625.

Small, W.Jr. (2017). Radiotherapy and cervical cancer : A Comprehensive review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol 97 (6), Pages 1189-1214.

Smith. (1998). *General urology*,13rd international edition.

Smith B.D. (2011). Radiation Therapy for Breast Cancer: Executive Summary of an American society for radiation oncology Evidence-based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol 81 (1), Pages 17- 24.

Smith, J.R., Johnson, A.B., & Thompson, C.D.(2018). Spectroscopic Analysis of water absorption in oxygenated and deoxygenated hemoglobin in the visible range. *Journal of Biological Chemistry*

Stankus, S.V., Stowel,M. & Sonntag, J. (1996). Thermal Conductivity of Solids, Liquids and Gases: A Review. *Journal of Physics and Chemical Reference Data*. Vol 25, Numéro 4, pages 979-1052.

Stauffer, P.R., & Goldberg, S.N. (2004). Introduction: thermal ablation therapy. *Int. J. Hyperth*, 20(7), 671-677

- Stier M-F., Glick, S.A., & Hirshr, J. (2008). Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, (2), 261-285.
- Taroni, P., Atonio Pifferi, Alesandro Torricelli, & Rinaldo Cubeddu. (2010). Quantitative assessment of optical Properties in healthy breast tissue using a spatially resolved steady-state diffuse reflectance imaging technique. *Physics in Medicine and Biology*. Vol 17, Numéro 13, P. 3907-3920.
- Townes Charles, H. (2003). The first laser. In Laura Garwin; Tim Lincoln (eds.).
- Townes Charles, H. (2007, June 7). "Obituary Theodore H. Maiman [1927-2007]. Maker of the first laser," *Nature* Vol. 447 p. 654.
- Tung, M., Trujillo, M., Lopez Molina, J.A., Rivera, M. J., & Berjano, E. J. (2008). Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation. arXiv: 0811.3359V1 [Physics.med-ph].
- Tung, M.M., Lopez Molina, J.A., Rivera, M.J., & Berjano, E.J. (2009). Modeling the heating of biological tissue based on the hyperbolic heat transfer equation. *Mathematical and Computer Modelling* , 50(5-6), 665-72.
- Vernotte, P. (1958). Les paradoxes de la théorie continue de l'équation de la chaleur C. R. Acad. Sci. Paris, 246, pp. 3154-3155
- Vladimirov, V. S., Mikhailov, V. P ., & Vasharin, A. A. (1974). Collection of Problems on Mathematical Physics Equations [in Russian], Nauka, Moscow.
- Welch, A.J., Torres, J.H, & Cheong, W.F. (1989). Laser physics and laser-tissue interaction. *Texas Heart Institute Journal. Physics, System design, Experimental applications*, 16, 141-149.
- Wu, D. (2014). Peptide-based cancer therapy: opportunity and challenge. *Cancer Lett*, 351(1), 13–22.
- Young, A.R. (1997). Chromophores in human skin. *Physics in Medicine and Biology*, 42, 789-802.

Références webographiques

https://fr.wikipedia.org/wiki/Fonction_de_Bessel . Consulté le 20/08/2022

https://www.fresnel.fr/perso/stout/Anal_numer/Cours4.pdf. Consulté le 11/08/2022

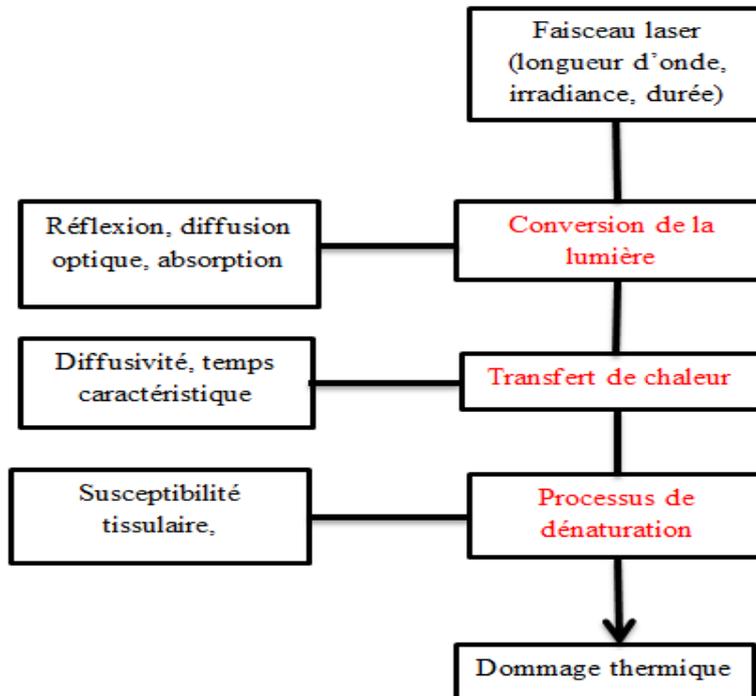
<https://www.santemagazine.fr/> . Consulté le 02/03/2021

Liste des publications

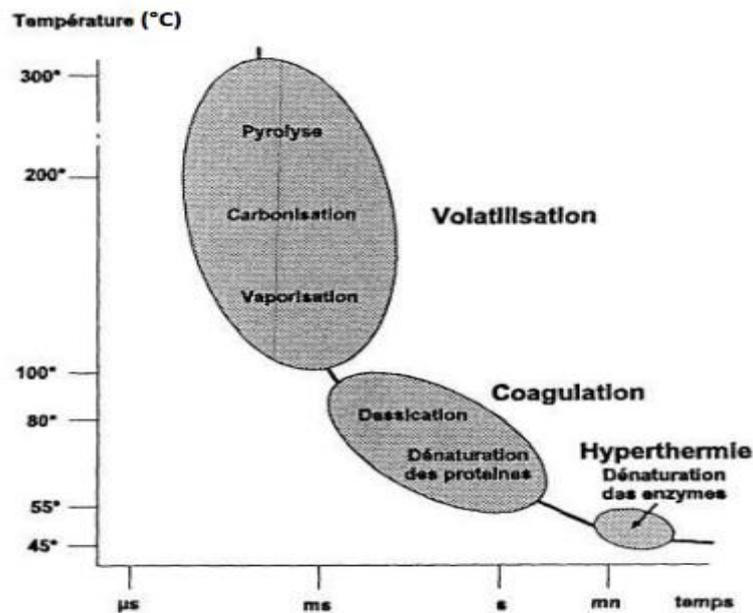
- **José Ivan Charles Zambe, Elie Simo, Dylan Kouam Kuicheu, Péguy Rompavel Fono Fotso, Hakim Souleman Abdel.** " Therapeutic processes for eradicating cancerous or benign tumours by laser beams using the excitonic approach of peptide groups" *Laser Therapy*. Vol.29 N.2 June 2022. Page 27-34. (Indexed in Scopus and PubMed).

- **Elie Simo, José Ivan Charles Zambe, Franklin william Tabekoueng, Péguy Rompavel Fono Fotso, Dylan Kouam Kuicheu, Andy Feryk TchoffoTetsa.** Numerical analysis of heat transfer in biological tissues irradiated by pulsed laser : Treatment of angioma, condyloma and trachea tumor. *Indian Journal of Engineering*. 2020, 17(48), 384-395.

Annexes



Étapes de l'effet thermique sur à l'irradiation Laser



Action de la chaleur selon le degré et le temps d'échauffement tissulaire