



Université du Québec en Outaouais

**Étude et Implémentation sur une Plateforme FPGA de
l'Équation Bio Chaleur pour le Monitoring d'une Thérapie
Thermique en Oncologie**

par Idir Mellal

Laboratoire d'Ingénierie des Microsystèmes Avancés - LIMA
Département d'Informatique et d'Ingénierie - UQO

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de PhD
en Science et Technologie de l'Information

Juillet 2018

© Idir Mellal, 2018

Résumé

La thérapie thermique offre de grandes opportunités en tant que modalité pour soigner plusieurs maladies. Elle est beaucoup plus utilisée en oncologie pour la destruction et l'ablation des tumeurs. Malgré tout le développement technologique, cette option thérapeutique souffre de plusieurs lacunes et limitations. En effet, en surchauffant le tissu tumoral pour tuer ces cellules, le thérapeute provoque, par effet de conduction, une surchauffe des cellules saines environnantes à la cible qui engendre leur destruction. Ce qui n'est pas souhaitable en particulier dans ou près de quelques organes sensibles tels que le cerveau et les artères, car il peut produire des conséquences fatales irréversibles.

Ce travail propose deux nouvelles approches originales pour l'amélioration du traitement thermique en oncologie. La première approche est relative à la source de chaleur qui injecte l'énergie nécessaire pour provoquer la destruction des tumeurs. La deuxième est relative au mode de monitoring et de définition de la dose à injecter dans la prochaine étape en utilisant une bio-puce implantable.

La première approche consiste à intervenir au niveau de la direction de la diffusion de la température pour contrôler le volume de la lésion provoquée par le champ de chaleur produit par la probe. On a proposé l'utilisation d'une probe RF directionnelle qui produit un champ de chaleur directionnel. La probe est constituée d'une seule électrode incurvée. Les résultats de la simulation ont montré l'efficacité d'une telle approche. Le flux de chaleur est essentiellement concentré dans le sens de la courbure et autour de la source de chaleur. Avec un bon positionnement de la probe, on pourra réaliser une ablation RF totale d'une tumeur avec une marge minimale du tissu sain détruit.

La deuxième approche est l'apport le plus significatif de ce travail. Elle consiste en l'utilisation des micros bio-puces implantables pour le monitoring en temps-réel d'un traitement thermique d'une tumeur. Alors nous avons proposé un système qui utilise des puces bio implantables placées tout autour de la tumeur pour réaliser les tâches suivantes :

- Mesurer la température locale de la tumeur en utilisant des capteurs de température placés localement sur le contour de la tumeur.

- Déterminer les paramètres locaux de la tumeur (conductivité thermique, densité etc.) en utilisant des bio-probes.
- Calcul prédictif de la tendance de la diffusion thermique dans le temps pour définir la quantité de la prochaine dose thermique à injecter, en résolvant l'équation de Pennes.
- Communiquer avec l'utilisateur qui contrôle le déroulement du traitement en utilisant un module RFID.

Pour réaliser ce système, nous avons commencé par la réalisation d'un prototype sur une plateforme FPGA de prototypage et d'émulation BEEcube (Berkeley Emulation Engine). La Méthode des Différences Finies (MDF) est choisie pour la résolution numérique de l'équation de Pennes. L'utilisateur reçoit les paramètres locaux de la tumeur, il peut les exploiter dans la simulation et le planning du traitement thermique thérapeutique, au lieu d'utiliser les paramètres disponibles dans la littérature.

Notre approche est d'utiliser les paramètres locaux mesurés de la tumeur. Une mesure physique de la température avec des capteurs au lieu d'estimation arithmétique avec le traitement d'images est proposée. Un module intelligent bio-implantable sera dédié pour la résolution de l'équation de Pennes et la prédiction de la diffusion thermique. Le système que nous proposons peut améliorer la qualité des thérapies thermiques et réduire les dommages collatéraux.

Mots-clés : thérapie thermique, cancer, tumeur, bio-puce, FPGA, BEEcube.

Abstract

Thermal therapy offers great opportunities as a modality for treating many diseases. It is mostly used in oncology for the destruction and ablation of tumors. Despite all the technological development, this therapeutic option suffers from several shortcomings and limitations. Indeed, by overheating the tumor tissue to kill these cells, the therapist provokes, by conduction effect, over-heating of the surrounding healthy tissue of the target which leads to its destruction. This is undesirable especially in or near some sensitive organs such as brain and arteries as it can produce irreversible fatal consequences.

This work proposes two new and original approaches for the improvement of heat treatment in oncology. The first approach relates to the heat source that injects the energy needed to cause the destruction of tumors. The second is related to the mode of monitoring and the mode of definition of the dose to be injected in the next step by using a bio chip implant.

The first approach consists to intervene in the direction of the diffusion of the temperature to control the volume of the lesion provoked by the heat field produced by the probe. It has been proposed to use a directional RF probe that produces a directional heat field. The probe consists of a single curved electrode. The results of the simulation showed the effectiveness of such an approach. The heat flow is essentially concentrated in the direction of the curvature and around the heat source. With a good positioning of the probe, a total RF ablation of the tumor can be performed with a minimal margin of the destroyed healthy tissue.

The second approach is the most significant contribution of this work. It consists of the use of implantable micro biochips for the real-time monitoring of a heat treatment of a tumor. So, we proposed a system that uses bio-implantable chips placed all around the tumor to perform the following tasks:

- Measure the local temperature of the tumor using temperature sensors placed locally on the tumor.
- Determine the local parameters of the tumor using bio-probes.
- Predictive calculation of the thermal diffusion trend over time to define the amount of the next thermal dose to be injected by solving the Pennes equation.

- Communicate with the user who controls the progress of the treatment using an RFID module.

To realize this system, we started with the realization of a prototype on a BEECube (Berkeley Emulation Engine) prototyping and emulation FPGA platform. The Finite Difference Method (FDM) is chosen for the numerical resolution of the Pennes equation. The user receives the local parameters of the tumor, he can exploit them in the simulation and the planning of the thermal treatment, instead of using the parameters available in the literature.

Our approach consists of using the local tumor parameters. A physical temperature measurement with temperature sensor instead of arithmetic estimation with image processing, and an intelligent bio-implantable module to solve the Pennes equation and predict the value of the next temperature, the system we propose can improve the quality of thermal therapies and reduce collateral damage.

Keywords: thermal therapy, cancer, tumor, bio chip, FPGA, BEEcube.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	xi
Nomenclature.....	xii
Remerciements.....	xiv
Introduction générale.....	15
Chapitre I : État de l’art.....	18
I.1 Problématique.....	20
I.2 Originalités.....	24
I.2.a Première contribution originale : utiliser des bio-puces implantables.....	24
I.2.b Deuxième contribution originale: utiliser une source de chaleur directionnelle.....	25
I.2.c Troisième contribution originale : discrétisation et implémentation du modèle BHT sur une puce FPGA programmable.....	27
Chapitre II : Diffusion de la chaleur dans le tissu biologique.....	28
II.1 Complexité du modèle mathématique.....	28
II.2 Modélisation de la distribution de la température dans le tissu.....	29
II.2.a Modèle de Pennes.....	29
II.2.b Solution numérique.....	32
II.3 Effets de la chaleur sur les tissus vivants.....	33
II.3.a Processus de destruction tissulaire par la chaleur.....	34
II.3.b Modélisation du dommage.....	37
II.4 Processus d’un traitement thermique.....	38
Chapitre III : Techniques thérapeutiques du traitement du cancer.....	41
III.1 Hyperthermie.....	41
III.1.a Outils technologiques pour l’hyperthermie.....	43
III.1.b Défis de l’hyperthermie.....	44

III.2 Modalités ablatives	45
III.2.a Radio Frequency Ablation (RFA)	45
III.2.b Micro Waves Ablation (MWA)	47
III.2.c LASER Ablation (LA)	47
III.2.d High Intensity Focused Ultrasound Ablation (HIFU)	49
III.2.e Cryo Ablation (CA).....	51
3.3 Comparaison et discussion.....	52
Chapitre IV: Système de contrôle	56
IV.1 Objectifs du système.....	56
IV.2 Présentation du système.....	58
Chapitre V : Implémentation physique	61
V.1 Conception d'une micro bio-puce implantable	61
V.1.a La technologie bio-puce dans le domaine médical	61
V.1.b Discrétisation du modèle par la méthode des MDF	64
V.1.c La condition initiale et les conditions aux limites.....	67
V.2 Revue des implémentation matérielles des MDF	71
V.3 Présentation de la BEEcube	75
V.4 Type de données.....	79
Chapitre VI: Résultats et discussion	81
VI.1 Conception d'une source de chaleur directionnelle	81
VI.2 Résultats d'implémentation sur la BEEcube	89
Chapitre VII : Discussion et travaux futurs	97
Conclusion	99
Références.....	101
Annexe 1 : Contributions scientifiques.....	i
Annexe 2 : Différents Paramètres physiologiques utilisés	ii
Annexe 3 : Code VHDL de la FPGA_A.....	iii

Liste des tableaux

Tableau 1: Avantages et limites du Modèle de Pennes.....	32
Tableau 2: Avantages et Inconvénients de LA	49
Tableau 3: Comparaison des cinq modalités	55
Tableau 4: Implémentations matérielles et leurs domaines d'application.....	75
Tableau 5: Forme d'un nombre SFixed(32, 22) utilisés	79
Tableau 6: Comparaison des trois types de données	80

Liste des figures

Figure 1: Modèle d'une ablation hépatique en utilisant la technique microonde. La forme géométrique de la tumeur est supposée sphérique et homogène [16].....	20
Figure 2: Modélisation de la diffusion thermique dans un tissu biologique. La diffusion de la chaleur continue en l'absence d'une source de chaleur externe.	21
Figure 3 : Tumeur cérébrale avec un tissu endommagé après dépôt d'énergie [27].....	23
Figure 4: La bio-puce placée autour de la tumeur.	24
Figure 5: Une Probe RF directionnelle pour l'ablation d'une tumeur [18].....	25
Figure 6: Les parties limitrophes de la tumeur	26
Figure 7: Réseau vasculaire avec des diamètres et en géométrie différents [30].	29
Figure 8: Interprétation des termes de l'équation de Pennes	30
Figure 9: Représentation d'une section de tissu en 1D avec les CLs où $x=0$ est exposé à une excitation externe et $x=L$ est la limite avec le tissu central.	31
Figure 10: Différentes zones d'intérêt d'une RFA [18].....	35
Figure 11: Effets de la température et du temps d'exposition sur le tissu biologique.....	36
Figure 12: Étapes d'un traitement par une thérapie thermique.	39
Figure 13: Image IRM montrant une tumeur de $8 \times 7 \times 6$ au cerveau [54]	40
Figure 14: BDS 2000 3D/MR System [67, 68]	44
Figure 15: Quelques probes RF utilisées lors d'un traitement RF [19, 43, 77].....	46
Figure 16: Diagramme représentant les différentes étapes	57
Figure 17: Différentes parties de la bio-puce. Les micro-sondes et le capteur de température servent à caractériser le tissu localement. Le module RFID communique avec l'utilisateur. Le module de calcul procède au calcul nécessaire pour prédire la variation de la température. .	58
Figure 18: Système de contrôle avec ses différentes parties.....	60
Figure 19: Exemples de bio-puces réelles. (a) : Une Bio-puce à insérer en utilisant une seringue. (b) : Une bio-puce implantée sur un nerf d'un rat [119].....	63
Figure 20: Représentation d'un modèle 1D MDF. On voit très bien comment le maillage spatio-temporel est réparti autour du point x_i (en orange). Le rouge indique le prochain état à prédire et le vert représente les voisins directs du point x_i	64

Figure 21: Température au point $x= 0.0001$ ($i=2$) de tissu après injection d'une seule impulsion simulée avec Matlab.	69
Figure 22: Variation de la température au point $x=0.0001$ ($i=2$) après injection de 3 impulsions successives en utilisant Matlab.	69
Figure 23: Distribution spatiale de la Température en fixant n pour différentes valeurs: 5, 200 et 1000 en utilisant Matlab.....	70
Figure 24: Diagramme de différent blocks	72
Figure 25: principe de détection d'objet par radar [132].....	72
Figure 26: Structure d'un simple PE [134].....	73
Figure 27: Schéma et flux de données pour mettre à jour un point [139]	74
Figure 28: Architecture de la plateforme BEEcube. (a) Architecture interne de la BEEcube et les différents blocks de connexions externes. (b) Connectivité d'un seul FPGA formant la BEEcube [139].....	76
Figure 29: Parties de la BEEcube [139].....	76
Figure 30: Les différents blocks qui forment le BPS [139]	77
Figure 31: Les outils invoqués par le BPS [139]	78
Figure 32: Type de données utilisées.....	79
Figure 33: La probe incurvée utilisée pour ablater une tumeur hépatique [18].....	81
Figure 34: Maillage 3D FEM utilisé lors de la simulation [18].....	82
Figure 35: L'excitation externe utilisée pour surchauffer le tissu [18]	83
Figure 36: Diffusion orientée de la température dans une seule direction [18].....	84
Figure 37: Effet de la courbure de la probe sur la distribution de la température en K [18]..	85
Figure 38: Forme du champ de chaleur engendré par la probe produit en utilisant COMSOL Multiphysics. (a) vue sur le plan XZ (b) géométrie entière avec la source de chaleur.....	86
Figure 39: Tissu nécrotique dans plusieurs points après une injection de quelques impulsions simulées en utilisant COMSOL	87
Figure 40: Portion de tissu nécrotique à $t=10$ s [18].....	88
Figure 41: Modèle d'un engin de calcul élémentaire réalisé avec Simulink.....	90
Figure 42: Diagramme structurel de 1D MDF.....	91
Figure 43: Modèle SIMULINK contenant un block BPS et System Generator	92
Figure 44: communication entre les FGPA pour mettre à jour les valeurs [28]	92

Figure 45: Architecture de la FPGA A de la BEECube en utilisant Xilinx ISE.....	93
Figure 46: Architecture intérieure de notre système vue par Xilinx ISE.....	94
Figure 47: Réponse du système à trois impulsions. Résultats obtenus avec Simulink.....	94
Figure 48: Simulation de l'architecture avec l'environnement Xilinx (Isim).....	95
Figure 49: Forme de signal en temps-réel sur le FPGA visualisée avec l'outil ChipScope	96
Figure 50: Programmation de la BEECube en utilisant ISE iMPACT	96

Liste des abréviations

BC. : Boundary Conditions (Conditions aux Limites)

CA.: Cryo Ablation

CT.: Computed Tomography

EM. : Électromagnétisme

FBG.: Fiber Bragg Gratings

FDM.: Finite Difference Method (Méthode des Différences Finies : MDF)

FDM-FTCS.: Finite Difference Method-Forward Time, Centred Space

FPGA.: Field Programmable Gate Array

HIFU.: High intensity Focused Ultra sound

IC.: Initial Condition (Condition Initiale)

IRM.: Imagerie par Résonance Magnétique

LA.: LASER Ablation

LED.: Light Emitting Diode

LLLT.: Low Level Laser therapy

MEMS.: Micro Electro Mechanical System

MWA.: Micro Waves Ablation

Nd:YAG.: Neodymium: Yttrium Aluminium Garnet

RFA.: Radio Frequency Ablation

RFID.: Radio Frequency Identification

US.: Ultra Sound

Nomenclature

$\Omega(X, t)$	Le dommage tissulaire au point X à l'instant t. Sans dimension
$T(X, t)$ (K)	La température du tissu dans la position X à l'instant t en Kelvin.
T_a (K)	La température artérielle.
c_b (J/Kg . K)	La chaleur spécifique du sang.
c (J/Kg. K)	La chaleur spécifique du tissu.
$K(X)$ (w/m . K)	La conductivité thermique dans le point X.
ω (kg/m ³ /s)	La perfusion sanguine locale dans le tissu.
ρ et ρ_b (kg/m ³)	Respectivement la densité de tissu et du sang.
Q_m et Q_p (W/m ³)	Respectivement les énergies de métabolisme et de déposition.
T_c (K)	La température ambiante du tissu.
$F^0(t)$ (K)	La température initiale du tissu.
$T_0(t)$ (K)	La température externe imposée à la surface de tissu au point x=0.
$q_0(t)$ (W/m ²)	Le flux thermique imposé à la surface.
h (W/m ² .K)	Le coefficient de transfert de la chaleur par convection.
T_∞ (k)	La température ambiante du tissue.
A (s ⁻¹)	Le facteur pré exponentiel pour l'expression cinétique.
E_a (J. mole ⁻¹)	L'énergie d'activation de la réaction de dénaturation.
R (J. mole ⁻¹ . K ⁻¹)	Constante universelle des gaz parfaits (8,32 J. mole ⁻¹ . K ⁻¹).
t_f (s)	Le temps final de l'excitation.

*Je dédie ce travail à toutes et tous ceux qui m'ont
aidé et soutenu, en particulier ceux qui ont cru en moi.*

Remerciements

Je remercie mon Directeur Pr Ahmed Lakhssassi et mon Co-directeur Pr Emmanuel Kengne pour leur disponibilité et leur assistance pendant ma recherche.

Je remercie aussi tout le personnel du Laboratoire LIMA.

Je remercie le médecin Dr. Dalila Mellal pour son temps et sa disponibilité à répondre toutes mes questions relatives au domaine médical.

Introduction générale

Depuis l'antiquité, l'homme savait que la température de son corps était un important signe pour évaluer sa santé. Au début, on utilisait seulement la main pour diagnostiquer les malades, en détectant des anomalies thermiques au niveau de la peau pour un éventuel traitement. De nos jours, la température demeure toujours un paramètre très important qui nous renseigne sur l'état de santé des personnes. Pour cela, plusieurs composants et plusieurs méthodes sont développés pour la mesure de la température [1]. Les fabricants de thermomètres offrent des composants extrêmement sensibles en se basant sur différentes technologies, en particulier la technologie MEMS (Micro Electro Mechanical System). D'autres approches ont vu le jour tel que la thermographie basée sur l'utilisation de différents types d'images telles que les IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), US (Ultra Sound) ou bien des images IR (Infra Rouge) [2-4] pour déterminer la température en utilisant des algorithmes de calcul et de comparaison. La méthode IRM est utilisée beaucoup plus dans les applications biomédicales lors de traitement thermique de plusieurs maladies en dermatologie, en oncologie et autres.

La thérapie thermique représente une solution efficace pour le traitement des tumeurs. Elle a prouvé son efficacité dans le traitement du cancer, de nombreuses maladies virales comme le VIH et des infections bactériennes [5]. Pour avoir un bon résultat, les cliniciens utilisent la technique de la thermographie pour suivre la diffusion de la température dans le tissu ciblé. Pour cela, un guidage par un système d'imagerie tel qu'un système d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est accompagné lors de l'injection de la dose de chaleur dans la tumeur pour éviter des dommages collatéraux et suivre la diffusion de la température [6-8]. Cependant, la technique de la dosimétrie est exploitée pour réduire ces dommages en procédant à des plannings précédant la procédure du traitement. Plusieurs travaux ont exploré cette piste qui consiste à contrôler la chaleur injectée [9, 10]. Malgré tout le développement des outils matériels et logiciels qui existent, on ne peut toujours pas réaliser une ablation totale de la tumeur sans provoquer une destruction des cellules saines entourant la cible. Ce qui peut être fatal surtout dans certaines régions sensibles telles que le cerveau.

La plupart des travaux supposent que la tumeur est uniforme, homogène et avec des géométries standards. Ce qui est complètement différent de la réalité. Alors une marge de tissu sain détruit lors d'un traitement thermique est une conséquence attendue et inévitable pour réaliser une destruction totale de la région ciblée. La tendance actuelle est de réduire au minimum cette marge pour ne pas causer des dommages importants qui peuvent engendrer d'autres problèmes à la santé du patient.

Le but de cette thèse est de proposer une nouvelle alternative pour le suivi et le contrôle de la température lors d'un traitement thermique. Nous avons proposé deux approches complémentaires. Une approche propose l'utilisation d'une sonde directionnelle pour une Radio Frequency Ablation (RFA). Elle consiste à contrôler la direction de la diffusion de la température en proposant une sonde RF directionnelle incurvée qui produit un champ de chaleur directionnel. La deuxième méthode exploite la technologie des implants bio-puces. Nous avons proposé un système de suivi et de contrôle en temps-réel durant le processus de la thérapie thermique. Pour cela, nous résolvons sur une micro bio-puce l'équation bio chaleur (BHT Bio-Heat Transfer), développée par Pennes, pour le calcul prédictif de la valeur de la température. Puis déterminer la valeur de la dose nécessaire à injecter pendant la prochaine série d'impulsions. Il est prévu que la bio-puce mesure localement et en temps-réel la température de la tumeur avant, pendant et après le processus du traitement thermique. De plus, elle permettra d'estimer les différents paramètres locaux de la tumeur et de communiquer avec l'utilisateur.

En utilisant cette puce qui sera implantée tout au long du contour de la tumeur, la mesure de la température de la tumeur se fait, en temps-réel, et d'une manière directe. Ainsi, elle transmet les données en temps-réel au thérapeute pour ajuster la dose de la série d'impulsion suivante. L'implémentation physique de l'équation bio chaleur de Pennes est faite sur une plateforme de prototypage à base des FPGA. Pour cela, une approximation de l'équation de Pennes en utilisant la Méthode des Différences Finies (MDF) est réalisée et des résultats seront présentés.

La suite de la thèse est répartie comme suit. Le chapitre I expose l'état de l'art, la problématique et l'originalité du travail. Dans le chapitre II, nous traitons la diffusion de la chaleur dans les tissus biologiques et, on exposera le modèle de Pennes et l'effet de la température sur les tissus biologiques. Au chapitre III, les différentes techniques de la thérapie thermique appliquées pour le traitement des tumeurs sont revues et comparées. Nous

commençons par l'hyperthermie puis nous allons présenter les thérapies thermiques ablatives, les avantages et les limitations de chaque technique seront investis. Au chapitre IV, nous présentons le système de suivi et d'observation en utilisant la bio-puce. Nous expliquons ses différentes parties et le rôle de chaque partie. L'implémentation physique et la plateforme utilisée seront présentées au chapitre V. On étudie l'approximation par MDF de l'équation de Pennes. Au chapitre VI, nous discutons les apports et les intérêts de notre contribution. Nous exposons la probe directionnelle et la bio-puce implantable. Nous abordons les futures perspectives et les attentes pour améliorer davantage les thérapies thermiques.

Chapitre I : État de l'art

D'après les rapports de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est considéré comme l'une des maladies les plus mortelles de ces dernières décennies [11]. Chaque année, des milliers nouveaux cas de cancer sont signalés. En 2012, l'OMS estimait à 14 millions de nouveaux cas. Le nombre de décès dû aux différents types de cancer est estimé à 8,8 millions en 2015, par la même organisation onusienne. Ainsi, le coût total du traitement est un chiffre astronomique qui s'élève à 1.16 trillions USD, en 2010, chiffre qui est en permanente augmentation [11]. Au Canada, selon les estimations fournies par Statistiques Canada, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués atteints du cancer était de 206 200 en 2017. Ajoutant à cela, le cancer est la première cause de décès au Canada avec un pourcentage de qui dépasse les 30% [12].

Pour cela, la recherche pour vaincre le cancer est l'un des créneaux les plus dynamiques avec l'implication de tous les domaines de la science, soit en médecine, en biologie ou même en physique et en ingénierie. Différentes techniques traitant le cancer existent lors du diagnostic ou du traitement comme dans le cas de cette thèse. Elles emploient différentes approches et différents mécanismes pour détruire la tumeur. Dans notre cas, nous focalisons sur l'une des méthodes qui a prouvé son efficacité et son importance dans le traitement du cancer. Nous allons explorer la méthode qui utilise la chaleur pour détruire les cellules cancéreuses et ablater la masse de cellules malignes.

La chaleur a été utilisée à des fins thérapeutiques depuis les premières anciennes civilisations. En fait, l'être humain a remarqué l'importance de la température comme étant un élément important pour évaluer l'état de santé. Alors, il a commencé à mesurer la température de son corps en utilisant simplement sa main, pour détecter d'éventuelles perturbations thermiques reliées à son corps. Depuis l'apparition des premiers thermomètres au 18ème siècle, ces derniers ne cessent de s'améliorer sur tous les plans. De nos jours, il existe des appareils de mesure extrêmement sensibles pour mesurer la température qui utilisent des capteurs à base de la technologie MEMS (Micro Electro Mechanical System). Mais aussi, il existe une nouvelle tendance pour mesurer la température. En fait, en utilisant des outils de traitement des images, des chercheurs ont mis en œuvre la technique de la thermographie qui consiste en l'estimation

de la température en utilisant des outils de calcul sur des images. Cette méthode est basée sur l'utilisation des algorithmes mathématiques de traitement d'image pour le calcul de la température locale des régions ciblées [1-3].

Les applications thérapeutiques de la chaleur en oncologie sont de différentes natures et de différentes approches. Selon le niveau de la température utilisé, on peut les classer en deux catégories : hyperthermie et ablation thermique. La première utilise des températures modérées, entre 314 et 318K. Cette technique enclenche un mécanisme de destruction cellulaire suite à une longue exposition à un champ de chaleur [6, 13]. La deuxième méthode utilise des températures plus élevées, entre 328 et 373K, ou des températures très basses au-dessous de 253.15K, pour créer une lésion dans la région ciblée et détruire ainsi la tumeur. Le temps d'exposition dans les techniques ablatives est relativement court par rapport à l'hyperthermie. Il varie entre quelques secondes à quelques minutes. Le mécanisme de destruction engendré par les techniques ablatives est différent et complexe [14, 15]. Selon le type de la source de chaleur utilisée, on peut citer les types suivants : Radio Fréquence (RF), Micro-onde (MW), Ultra Sound (US), LASER et gaz de refroidissement pour la cryothérapie.

I.1 Problématique

Lors du traitement thermique de certaines maladies, et en particulier les tumeurs cancéreuses, on utilise une source de chaleur pour détruire et tuer les cellules malades (malignes). Un des grands défis que rencontre les cliniciens est le contrôle de la diffusion de la température dans le tissu pour pouvoir éviter de détruire les cellules saines environnantes à la cible. La Figure 1 montre un exemple d'ablation avec une probe cylindrique, réalisée par Yhamyindee et al. [16].

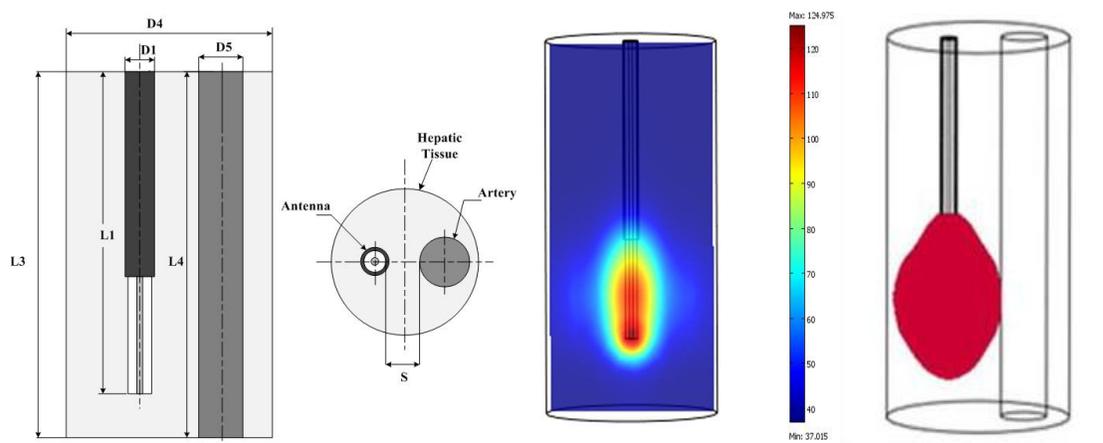


Figure 1: Modèle d'une ablation hépatique en utilisant la technique microonde. La forme géométrique de la tumeur est supposée sphérique et homogène [16].

De fait de la conduction thermique du tissu, on ne peut éviter la diffusion de la chaleur. La distribution de la température se fait dans toutes les directions. De plus, la diffusion de la chaleur continue même en l'absence d'une source de chaleur. La Figure 2 montre l'évolution de la diffusion de la chaleur après injection d'une seule impulsion sur un tissu. Nous avons injecté une impulsion unique, d'une durée de 2s, au centre d'un tissu biologique. Puis nous avons observé la distribution spatiale de la température. Nous avons enregistré la diffusion de la chaleur à trois instants : 3s, 10s et 25s. nous avons observé que la température diminue au point d'application de la source de chaleur, mais elle continue d'augmenter sur les tissus voisins. À 25s (graphe rouge), la température du point $x=14$ a augmenté de quelques degrés par rapport à celle de l'instant $t=10s$ (graphe vert). Ce phénomène est expliqué par la diffusion thermique.

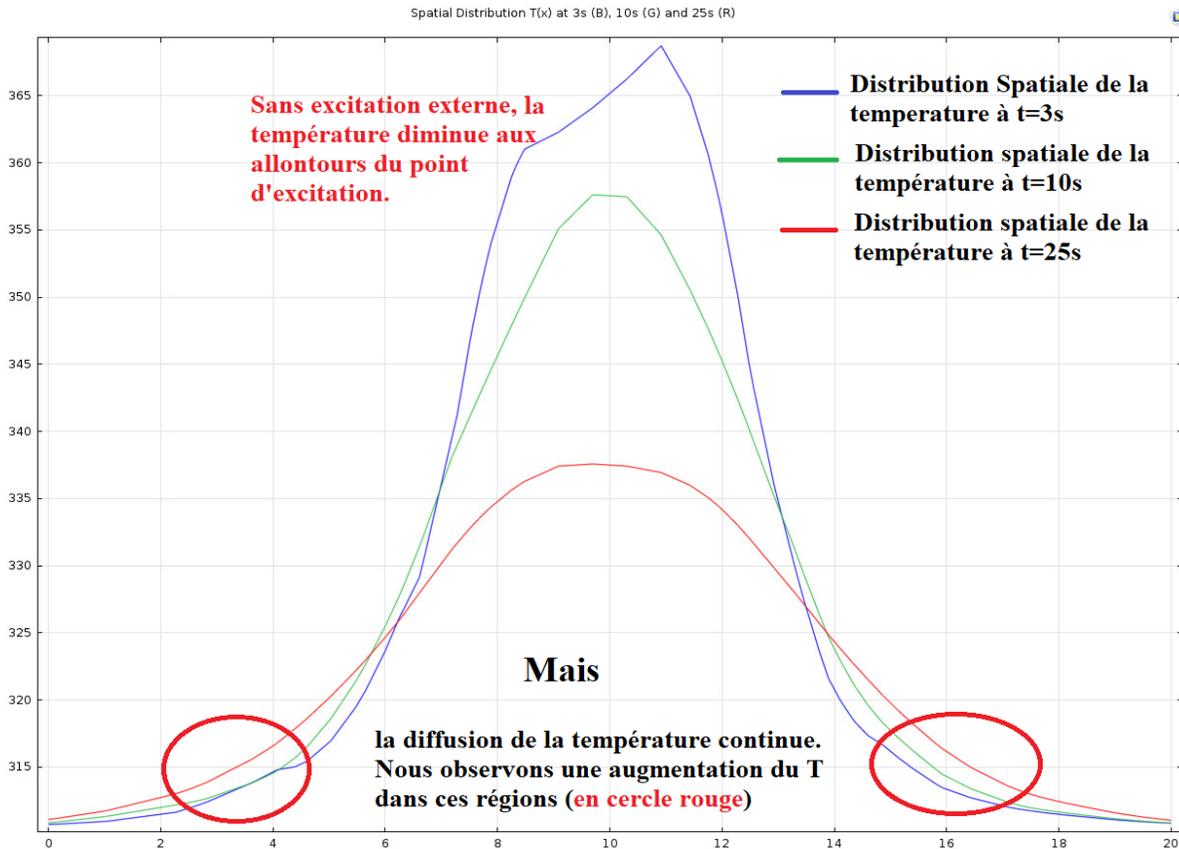


Figure 2: Modélisation de la diffusion thermique dans un tissu biologique. La diffusion de la chaleur continue en l'absence d'une source de chaleur externe.

Ajoutant à cela, on ne peut pas changer ni la morphologie ni les propriétés thermiques et biophysiques du tissu. Mais on peut bien contrôler d'autres paramètres extérieurs tels que la puissance injectée et la direction de l'énergie injectée. La nécessité de connaître $T(x, t)$, la température du tissu en tout point x à chaque instant t tout au long de processus, s'est imposée, pour les cliniciens, comme l'élément clé pour réussir un traitement thermique.

Alors la technique de la dosimétrie a vu le jour. Elle consiste à étudier soigneusement les différentes doses injectées et prédire les températures de chaque point dans le volume ciblé. En utilisant des outils de modélisation et de simulation, on produit une planification ou un protocole thérapeutique pour le processus de traitement thermique. On choisit les paramètres de la source de chaleur d'une manière à produire les résultats attendus pour éviter d'endommager les cellules saines environnantes à la cible. Il existe une variété d'outils de calcul pour préparer le planning. À titre d'exemple, on peut citer COMSOL Multiphysics qui utilise la méthode des éléments

finis (FEM) pour produire ces résultats en discrétisant l'équation BHT. Il offre la possibilité de combiner plusieurs modules pour simuler des phénomènes physiques et biologiques.

Malgré le développement énorme réalisé avec toutes les innovations en hardware et en software, il reste encore des lacunes pour en avoir de meilleurs résultats plus avec le traitement thermique. En particulier, la réduction de la marge d'erreur tolérable qui accompagne le traitement thermique des tumeurs.

Dans notre travail, nous voulons résoudre quelques inconvénients majeurs des méthodes utilisées actuellement. D'abord, dans toutes les simulations, on utilise des formes géométriques conformes pour représenter la tumeur. Ce qui est complètement faux ! Car il n'existe pas de tumeur avec une forme cylindrique, sphérique ou cubique. La forme des tumeurs est une forme complexe. Aucune règle ne peut prédire ou fixer sa forme.

De plus, la plupart des travaux considèrent que les paramètres physiologiques de la tumeur sont homogènes [16-19]. Alors ils supposent que ces mêmes propriétés sont constantes ou dans le meilleur des cas, ils utilisent des fonctions linéaires pour les représenter (par exemple la conductivité $k(x, y, z)$). Ici encore, on accentue l'erreur des simulations en utilisant ces propriétés, car les propriétés physiologiques de la tumeur sont loin d'être homogènes. Alors on induit encore un autre type d'erreur dans nos calculs. De plus, la méthode largement utilisée actuellement, pour la mesure de la température est basée sur la thermographie (IRM, US et CT). Cette méthode ne fait pas une mesure directe de la température physique. En effet, en thermographie on utilise un système d'imagerie pour capter des images consécutives puis calculer la température en estimant sa valeur dans chaque point sur la base la résonance des molécules d'eau dans le corps. Des algorithmes complexes sont utilisés pour estimer la distribution de la température pendant l'ablation par MRI (imagerie de phase basée sur la fréquence de résonance du proton dans l'eau) [20-24]. Ils donnent de bons résultats. Cependant, la mesure physique en temps-réel de la température n'est pas réalisée. Pour cela, plusieurs travaux ont exploré l'utilisation des capteurs pour la mesure de la température pour avoir en temps-réel une vraie mesure physique [25, 26]. Alors en explorant ces trois lacunes pour les corriger, on pourra remédier à quelques problèmes de la thermo thérapie. La Figure 3 montre une tumeur cérébrale réelle [27] dans laquelle on peut visualiser sa forme complexe et les dommages engendrés sur le tissu sain environnant aux endroits précis suite à une injection de

chaleur externe. La destruction des cellules cancéreuses se fait après que la température de celle-ci atteint un certain niveau.

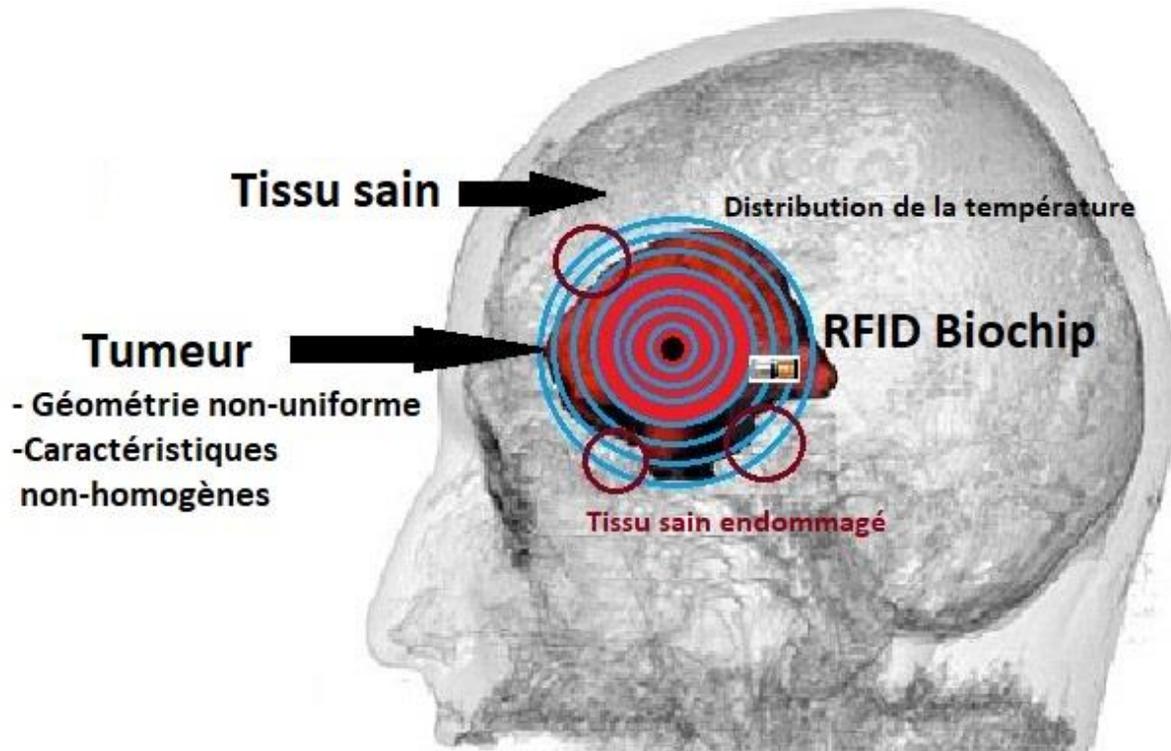


Figure 3 : Tumeur cérébrale avec un tissu endommagé après dépôt d'énergie [27]

Pour cela, nous proposons, dans cette thèse, deux solutions originales pour y améliorer ces manques et réduire la marge d'erreur durant un traitement thermique.

I.2 Originalités

I.2.a Première contribution originale : utiliser des bio-puces implantables

D'abord, nous proposons l'utilisation de puces bio implantables, connectées à des sondes ou électrodes thermiques implantées tout au long du contour de la tumeur, pour récolter la température $T(x_i, t)$, en temps-réel, et avoir la rétroaction de la puce. Où " x_i " représente les positions de chaque micro puce implantable. Ajoutant à cela, la bio-puce va définir les paramètres locaux de la tumeur pour être utilisée dans le planning du traitement. L'implant sera doté d'une intelligence pour le calcul prédictif de la température du chaque point ' P_i ' qui sera utilisé pour la détermination de la prochaine dose à injecter dans la prochaine série d'impulsions. Par la suite, à l'aide d'un module RFID (Radio Frequency Identification) qui transmet les valeurs à l'utilisateur pour suivre le déroulement du traitement. La Figure 4 présente une tumeur avec un réseau d'implants.

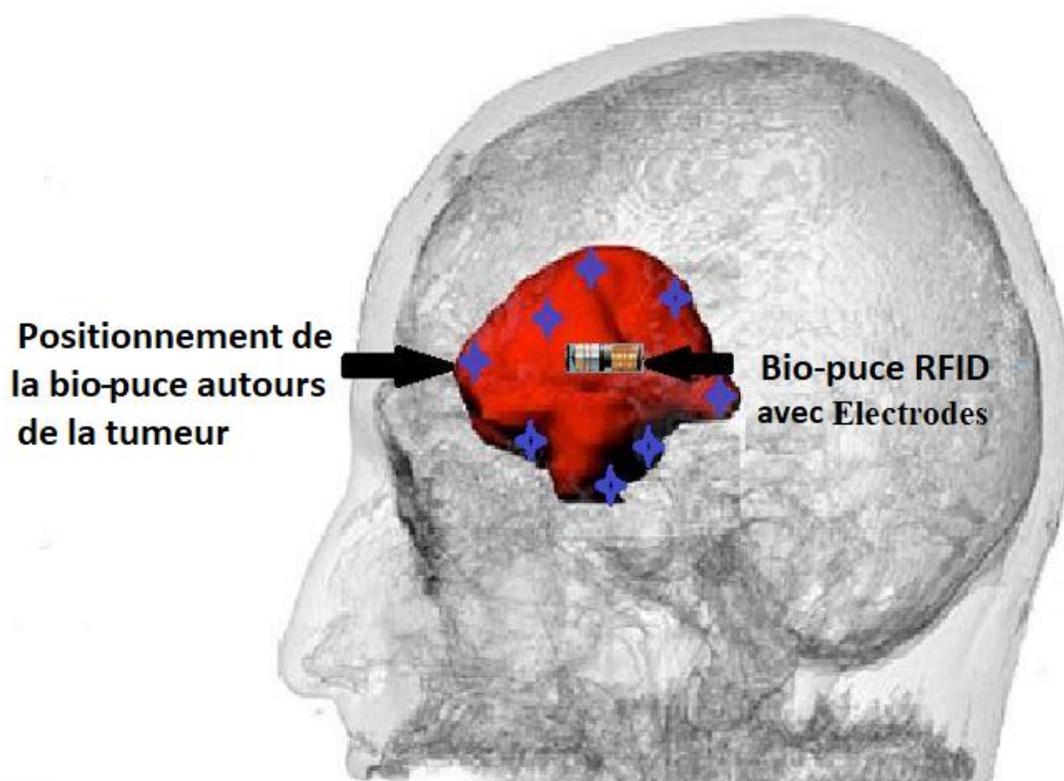


Figure 4: La bio-puce placée autour de la tumeur.

I.2.b Deuxième contribution originale: utiliser une source de chaleur directionnelle

La deuxième solution proposée consiste en l'utilisation d'une source de chaleur directionnelle pour pouvoir contrôler la direction de la diffusion de la chaleur et la distribution de la température durant le processus de la thérapie. En faisant ainsi, on peut contrôler la direction de la diffusion, car la probe utilisée produit un champ de chaleur directionnel. L'opérateur peut agir sur la direction de la probe et l'orienter selon ses besoins pour ablater telle ou telle région d'intérêt. La Figure 5 montre une probe RF directionnelle. Les résultats des simulations d'une telle approche sont satisfaisants, car le champ de chaleur produit est concentré dans la direction de la courbure de la probe. Nous avons publié les résultats de cette étude [18].

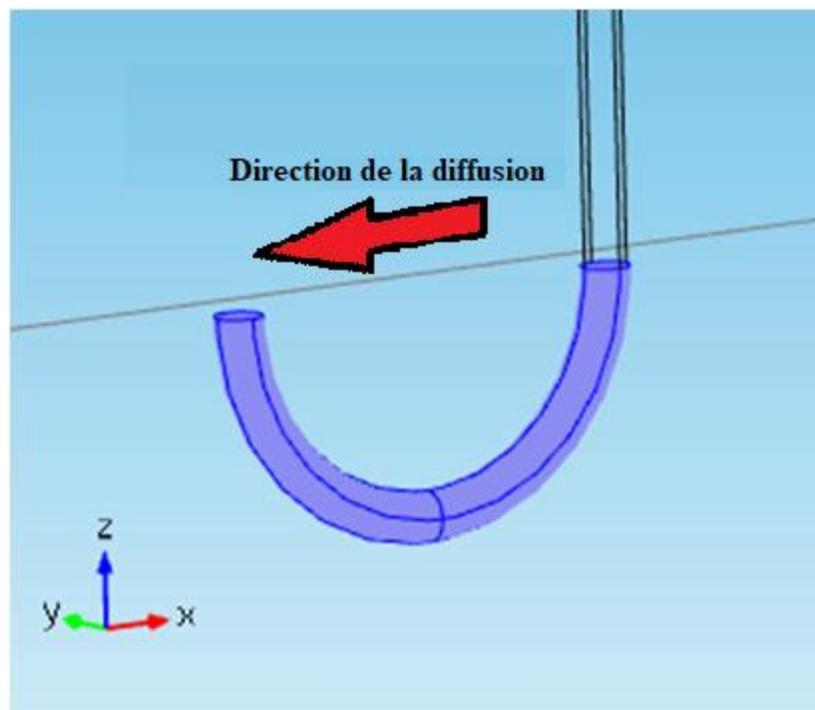


Figure 5: Une Probe RF directionnelle pour l'ablation d'une tumeur [18].

Avec la sonde directionnelle, on peut s'assurer que la totalité de la tumeur est ablatée avec une marge minimale de dommage.

La Figure 6 montre les différentes zones aux limites de la tumeur qui sont des parties critiques. Pour assurer une ablation totale de la tumeur et sa non-régénération, on doit impérativement détruire totalement la tumeur, y compris les petits résidus aux frontières. Par conséquent, on provoque une destruction du tissu sain qui entoure la tumeur et on accentue la marge du tissu sain détruit.

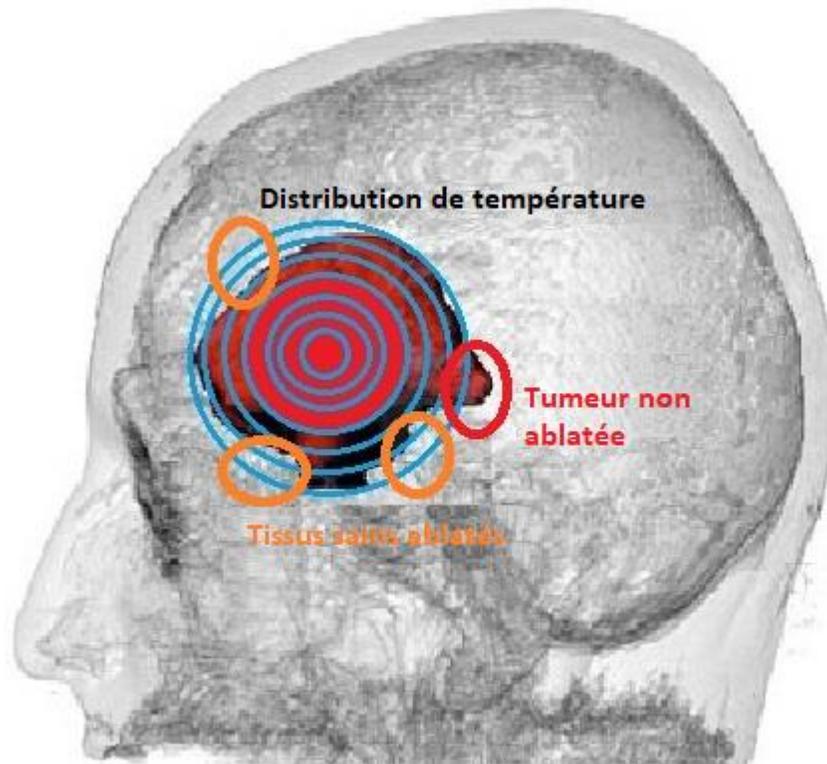


Figure 6: Les parties limitrophes de la tumeur

Les cercles de couleur orange représentent le tissu sain détruit sous l'effet de surchauffe alors qu'il ne doit pas être détruit. Le cercle en couleur rouge présente un résidu de la tumeur qui doit être détruit pour éviter la régénération de la tumeur. Avec la probe directionnelle, le thérapeute peut réduire la marge du tissu sain détruit lors d'un traitement thermique.

I.2.c Troisième contribution originale : discrétisation et implémentation du modèle BHT sur une puce FPGA programmable.

La troisième contribution originale de ce travail est l'implémentation sur une puce FPGA et la discrétisation du modèle BHT 1D. Pour cela, on a utilisé la Méthode des Différences Finies (MDF) pour discrétiser le modèle. Par la suite, on a développé une architecture qui a été implémentée sur une plateforme multi FPGA, en l'occurrence la BEECube.

Avec le modèle discret que nous proposons, nous pouvons prédire l'évolution de la température T_i^{n+1} dans un point donné juste en se basant sur ses états actuels et antérieurs, de plus il utilise les états de ces voisins directs qui sont préalablement connus. Ainsi, la tendance de la variation de la température peut être prédite en utilisant l'équation suivante :

$$T_i^{n+1} = aT_i^n + b(T_{i-1}^n + T_{i+1}^n) + \left(\frac{c_b \rho_b^w T_a + Q_m}{\rho c} \right) \Delta t + \frac{Q_{pi}^n}{\rho c} \Delta t \quad (\text{Pennes})$$

$$\text{où } b = \frac{k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \text{ et } a = 1 - \frac{2k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{c_b \rho_b^w}{\rho c} \Delta t$$

L'implémentation physique de cette équation a été réalisé en utilisant l'approche Hardware/Software en combinant des IP cores software et des bibliothèques de Xilinx. Les résultats d'un premier prototype a été publié dans un article journal [28].

Chapitre II : Diffusion de la chaleur dans le tissu biologique

L'étude des effets de la chaleur dans le corps humain a été depuis longtemps un sujet qui préoccupe les scientifiques. L'importance de la température, comme facteur d'évaluation de la santé des personnes, impose aux médecins et aux personnels médicaux de mesurer la température pour détecter les irrégularités thermiques dans le but de diagnostiquer la maladie. Pennes fut le premier, en 1948, à proposer un modèle mathématique qui décrit le comportement thermique dans le tissu biologique. Par la suite, d'autres modèles ont vu le jour avec d'autres approches [29]. Dans ce chapitre, nous abordons quelques équations importantes dans la modélisation mathématique de la température, en l'occurrence celle de la distribution et de l'endommagement tissulaire. Nous parlons aussi de la complexité à modéliser la diffusion de la température dans le corps humain. Puis nous étudions le processus de destruction des cellules sous l'effet de la température.

II.1 Complexité du modèle mathématique

Plusieurs paramètres interviennent dans le transfert thermique dans les tissus biologiques, ce qui rend son étude très complexe. On peut mentionner les facteurs suivants :

- Complexité du réseau vasculaire : il est pratiquement impossible de représenter tous les vaisseaux qui sont thermiquement influents, il en est de même pour la modélisation de la circulation sanguine.
- La réponse thermique des vaisseaux aux effets internes et externes est aussi très complexe et très variée. On peut aussi parler des valeurs locales de pH, O_2 , CO_2 , diamètres des vaisseaux.
- Présence de plusieurs phénomènes qui peuvent contribuer au transfert thermique par exemple la conduction, la convection, l'irradiation, les paramètres physiologiques du tissu et l'énergie métabolique produite par le métabolisme. De plus, la perfusion sanguine qui dépend de 3 fonctions : transfert de masse : O_2 , CO_2 et autres, la régulation de la pression sanguine et la thermorégulation systémique.

La Figure 7 montre un réseau vasculaire. On peut voir la différence en diamètre et en géométrie [30].

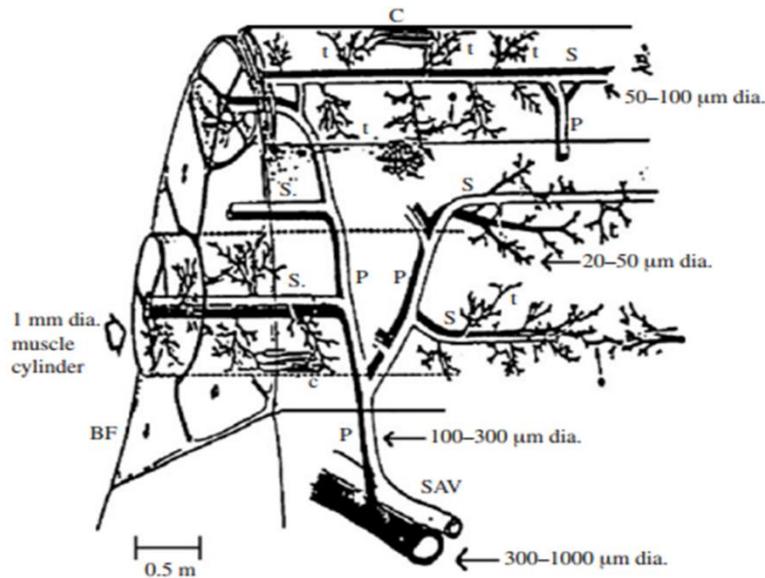


Figure 7: Réseau vasculaire avec des diamètres et en géométrie différents [30].

II.2 Modélisation de la distribution de la température dans le tissu

Il existe plusieurs modèles mathématiques qui décrivent la distribution de la température dans les tissus biologiques. Le premier modèle a été proposé par Pennes, puis d'autres scientifiques ont proposé d'autres modèles plus proches de la réalité, mais n'ont jamais été utilisés dans la vie pratique à cause de la complexité des équations. Alors, Arkin et al. [29] ont étudié et comparé quelques modèles. Wissler [31], en 1998, a publié un article dans lequel il a revu le modèle de Pennes. Il a répondu aux critiques logiques et a expliqué les limites du modèle.

II.2.a Modèle de Pennes

Le modèle de Pennes est le modèle le plus populaire qui décrit la distribution de la température dans les tissus biologiques. Il a été développé en 1948. Il est communément connu sous le nom de l'équation bio chaleur ou sous l'appellation de Modèle du Pennes [32]. Pour un espace E de R^3 , on peut définir cette équation dans chaque point du volume.

L'équation du Pennes est donnée par

$$\rho c \frac{\partial T(X,t)}{\partial t} = \nabla(k(X)\nabla T(X,t)) - \rho_b c_b \omega (T(X,t) - T_a) + Q_m(X,t) + Q_p(X,t) \quad (1)$$

où $t > 0$ est le temps, $X = (x, y, z)$ appartient au domaine γ de \mathbb{R}^3 . Dans l'implémentation physique, nous allons utiliser le domaine γ de \mathbb{R}^1 . $T(X, t)$ est la température du tissu au point X à l'instant t , T_a est la température artérielle, C_b est la chaleur spécifique du sang, C est la chaleur spécifique du tissu, $K(X)$ est la conductivité thermique à la position X , ω est la perfusion sanguine locale dans le tissu, ρ et ρ_b sont respectivement la densité de tissu et du sang. $Q_m(X, t)$ et $Q_p(X, t)$ sont respectivement les énergies de métabolisme et de déposition.

Le terme à gauche de l'équation représente le stockage de l'énergie. Le premier terme à droite réfère à la diffusion de la température dans le tissu. Le deuxième terme décrit l'échange thermique entre le tissu et le sang sous l'effet de la convection. Les deux derniers termes se référant à l'énergie métabolique et l'énergie déposée. Les simulations et modélisation de l'équation BHT ont été faites avec l'outil COMSOL et cela pour une géométrie cartésienne à 3D.

La Figure 8 schématise la répartition des énergies selon leurs types positive ou négative, et leurs natures en considérant que la conductivité est constante. Elle donne l'interprétation physique des termes du modèle.



Figure 8: Interprétation des termes de l'équation de Pennes

Dans la présente étude, nous allons utiliser une valeur constante de la conductivité thermique k pour chaque bio-puce. Elle sera définie expérimentalement à l'aide d'une bio-probe intégrée sur la bio-puce. Une fois que la valeur de k est mesurée localement, on fixe k pour tout le volume et on prédit la température locale pour déterminer la prochaine dose de chaleur à injecter. De plus, $Q_m(X, t)$ est considérée comme une constante, elle est notée Q_m . Sa valeur est déduite dans [33].

Alors l'équation (1) s'écrira comme suit :

$$\rho c \frac{\partial T(X,t)}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T(X,t)}{\partial x^2} - \rho_b c_b w_b (T(X,t) - T_a) + Q_m + Q_p(X,t) \quad (2)$$

Dans un système à coordonnées cartésiennes, et en utilisant une géométrie à 3D nous avons simulé le fonctionnement de la probe directionnelle pour une ablation RF d'une tumeur du foie. De plus, pour l'implémentation de l'équation de Pennes sur la bio-puce, nous avons utilisé les coordonnées cartésiennes à 1D. Les conditions aux limites utilisées dans l'implémentation sont les conditions de Neumann. La condition de Neumann consiste à spécifier le flux de la chaleur $q_0(t)$ appliqué sur la surface. Le choix de la condition de Neumann est basé sur le fait que l'excitation externe choisie est une source de chaleur qui produit un flux de chaleur surfacique appliquée sur la limite externe de la tumeur.

Les conditions aux limites et la condition initiale associées au modèle de Pennes pour l'implémentation physique sont données dans ce qui suit.

➤ **La condition initiale (CI)**

La condition initiale est sous la forme d'une équation qui décrit la température du volume à l'état initiale, $t=0s$. Elle est exprimée par :

$$T(x,t) \Big|_{t=0} = F^0(x) \quad (3)$$

➤ **Les conditions aux limites (CL)**

Pour un système cartésien à une dimension (1D), présentée dans la Figure 9, et en prenant $x=0$ comme étant la surface de tissu et $x=L$ comme la limite avec le cœur du tissu, on peut exprimer les CL de Neumann de la manière suivante [34, 35]:

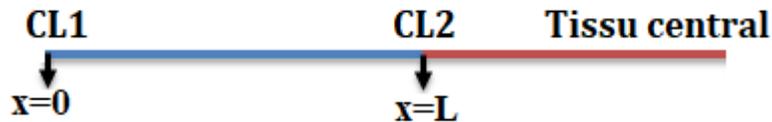


Figure 9: Représentation d'une section de tissu en 1D avec les CLs où $x=0$ est exposé à une excitation externe et $x=L$ est la limite avec le tissu central.

On spécifie la valeur du flux de chaleur à $x=0$.

$$k \frac{\partial T(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = q_0(t) \quad (4)$$

où $q_0(t)$ est le flux externe appliqué à la surface.

$$T(x,t) \Big|_{x=L} = T_c \quad (5)$$

où T_c est la température du tissu central.

Le modèle de Pennes est le modèle le plus utilisé de nos jours. Il a été critiqué par beaucoup de chercheurs. Mais vu les avantages qu'il offre, on continue toujours de l'utiliser. Le Tableau 1 suivant résume quelques avantages et limites de ce modèle [29, 31].

Tableau 1: Avantages et limites du Modèle de Pennes

Avantages	Inconvénients
Solution facile Implémentation simple Élargissement pour tout le corps humain	Échange limité seulement au lit capillaire Inhomogénéité des tissus Ignorer la géométrie tissulaire Transfert entre le tissu et les vaisseaux ignoré

II.2.b Solution numérique

Les outils de simulation et de modélisation des phénomènes physiques utilisent des méthodes de résolution numérique des équations mathématiques différentielles décrivant leurs comportements. Il existe énormément de méthodes numériques pour la résolution de ces équations. Pour notre cas, il est important, pour réaliser une implémentation physique du modèle de Pennes, de le discrétiser. La discrétisation de l'équation de Pennes peut être faite en utilisant plusieurs méthodes telles que la méthode des éléments finis (FEM), méthode des volumes finis (VEM), et la méthode des Différences Finies (MDF). Dans notre cas, nous avons choisi la méthode MDF pour réaliser l'implémentation physique de l'équation de Pennes.

La simulation numérique de comportement de la chaleur représente aussi une autre application majeure de ces méthodes. Pour cela, le processus d'une thérapie thermique peut être simulé numériquement pour prédire et d'anticiper le comportement de la température dans la partie ciblée et aux alentours de la cible [33, 36]. Plusieurs travaux ont été réalisés dans ce but, en utilisant différentes techniques telles que : FEM, MDF, FVM et Monte-Carlo [37-39]. L'un des outils de modélisation et de simulation utilisés pour étudier le comportement des tissus biologiques lors d'une ablation thermique est le logiciel COMSOL Multiphysics. Il est basé sur le principe des FEM. Il offre une possibilité de combiner plusieurs modules et de concevoir un système multi physique proche des systèmes réels [40, 41]. D'autres chercheurs ont exploré les avantages offerts par les filtres de Kalman. Y. Zhang et al. [42] ont proposé un modèle de calcul de la température sur le tissu biologique en utilisant l'équation de Pennes et le filtre auto-adaptatif de Kalman en les combinant avec un système d'imagerie magnétique. D'autres résolutions analytiques de l'équation de Pennes existent en littérature telle que celle faite par E. Kengne et al. [33] en utilisant les séries de Taylor.

D'autres travaux ont été réalisés par plusieurs personnes dans le but de modéliser et simuler le processus d'une thérapie thermique, en particulier lors de l'ablation thermique des tumeurs. Supan et al. [19] ont développé un modèle 3D à 4 électrodes en utilisant la technique de la Radio Fréquence (RF). Ils ont simulé le processus d'ablation d'une tumeur hépatique en utilisant la méthode 3D-FEM. De même, Ruxapong et al. [43] ont utilisé la méthode des 3D-FEM pour simuler une ablation RF pour le traitement d'un cas d'asthme en utilisant une sonde elliptique pour élargir la trajectoire de l'air dans les poumons. Kok et al. [13] ont proposé un logiciel pour le contrôle en temps-réel de la thérapie thermique. Ils ont étudié les différentes étapes qui consistent en la segmentation du tissu, le calcul des valeurs des champs électromagnétiques et l'importance de la source de chaleur (amplitude, phase et durée).

II.3 Effets de la chaleur sur les tissus vivants

Les tissus vivants sont très sensibles à la chaleur appliquée sur eux. Ainsi, avec les basses températures en Cryo-Ablation, on assiste à l'arrêt des fonctions vitales qui conduit à la mort. Avec les hautes températures, on assiste à d'autres phénomènes qui sont aussi graves et mortels que les basses températures. Une exposition à un champ de chaleur peut causer des blessures de différentes gravités selon l'intensité de la température. Selon la profondeur de la brûlure, les

scientifiques les classent en trois degrés. La brûlure de premier degré est une brûlure épidermique superficielle. La brûlure de deuxième degré est plus profonde que la première, elle atteint le derme. Elle est divisée en deux catégories : le second degré superficiel et le second degré profond. Le troisième degré des brûlures est le plus profond. Il cause des dommages irréversibles. À l'inverse de premier degré et de second degré partiel, les deux derniers degrés nécessitent un traitement, car la régénération de la peau n'est pas spontanée [44, 45].

Le tissu biologique réagit aux différents types d'excitations thermiques, quel que soit sa nature, froid ou chaud. Alors, l'être humain s'est rendu compte de cette caractéristique tissulaire depuis longtemps. Il commença à utiliser la chaleur à des fins thérapeutiques. Il a utilisé des températures basses pour traiter quelques blessures et stopper des hémorragies. Même en oncologie, de nos jours, on utilise la technique de CA pour traiter des tumeurs [46, 47].

II.3.a Processus de destruction tissulaire par la chaleur

Le volume de tissu endommagé lors d'un traitement thermique dépend directement de la source de chaleur utilisée (énergie injectée, temps d'exposition, longueur d'onde...) et des caractéristiques tissulaires (conductivités thermique et électrique, densité...). Dans les thérapies thermiques ablatives, on distingue trois zones importantes. La zone centrale, elle est la cible essentielle du traitement. Elle contient la tumeur à détruire et le tissu sain détruit avec le dépôt de chaleur qui produit des dommages irréversibles. La deuxième zone est la zone périphérie qui entoure la première zone. Elle contient un tissu sain à protéger. Elle est affectée par effet de conduction de la chaleur, mais le dommage est réversible. La troisième zone est la zone non affectée qui contient le tissu sain [48]. La figure 10 montre les différentes zones d'une RF ablation [18].

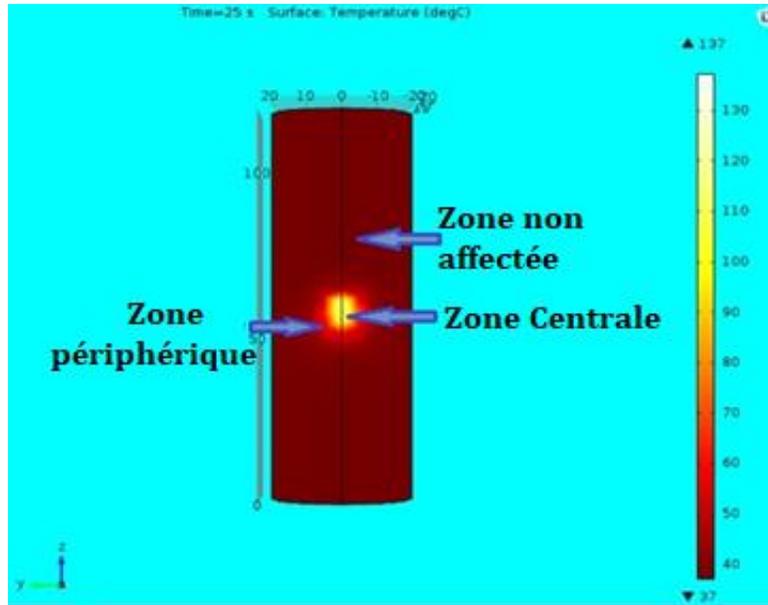


Figure 10: Différentes zones d'intérêt d'une RFA [18]

En Cryo thérapie, on déclenche le processus de destruction cellulaire en congelant à des températures très basses pour créer une zone nécrotique gelée pour provoquer un dommage irréversible dans la zone centrale. Dans la zone périphérique, un dommage réversible est créé. En hyperthermie, d'autres mécanismes mènent à la destruction de la tumeur. Ainsi, à 323K, l'activité enzymatique des cellules disparaît et conduit à leur mort. La désorganisation des membranes cellulaires et la dénaturation de certaines protéines sont obtenues à 333K. Les protéines plasmatiques sont dénaturées à des températures comprises entre 333K et 343K et augmentent ainsi la viscosité du sang. L'échauffement produit une évaporation de l'eau du liquide interstitiel. À 348K, on assiste à une modification de la structure tissulaire, une rétraction tissulaire et une déshydratation pratiquement totale. La vaporisation du liquide interstitiel qui engendre une volatilisation des constituants tissulaires et une destruction de l'architecture du tissu aura lieu à 373K [49]. La Figure 11 schématise ces différentes étapes en fonction de la température et de la durée de l'échauffement.

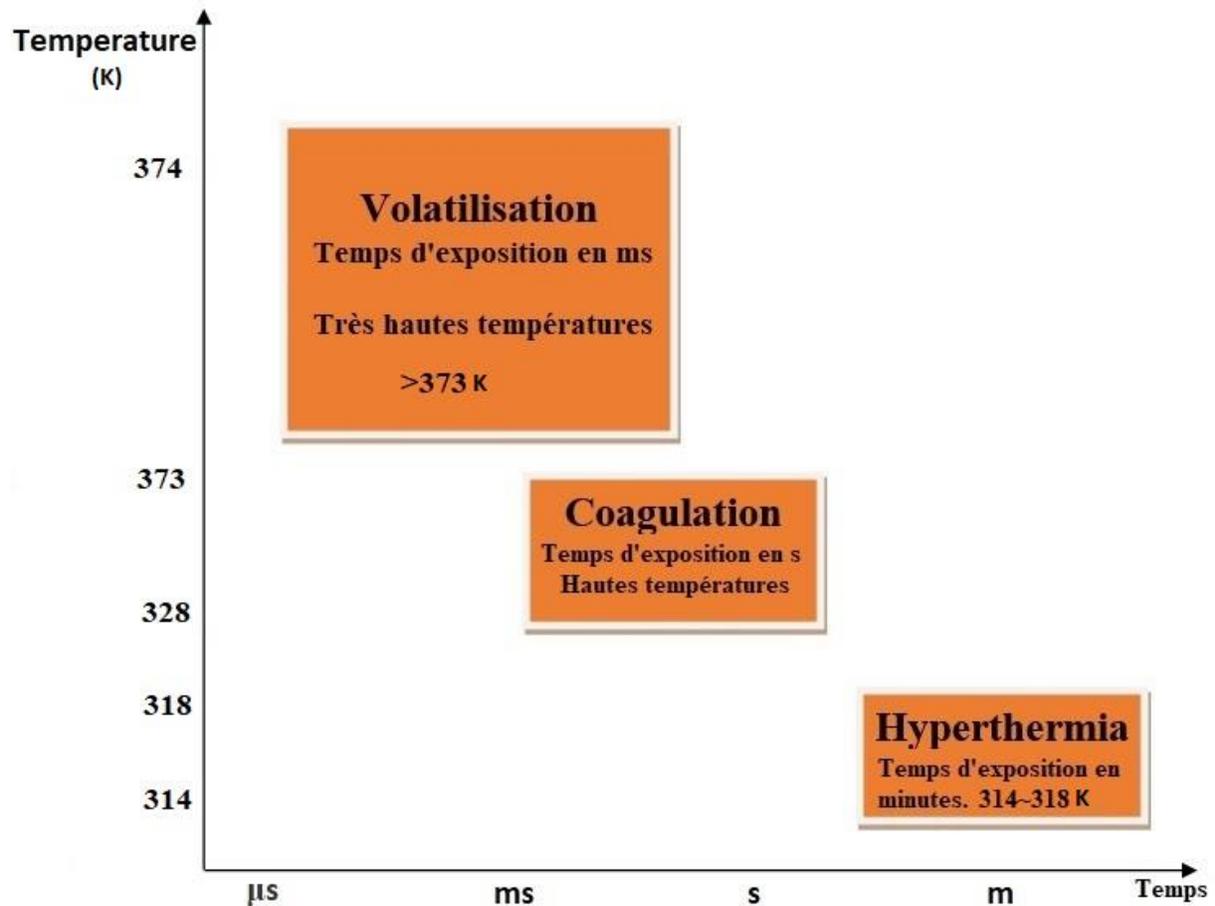


Figure 11: Effets de la température et du temps d'exposition sur le tissu biologique

La classification des dommages irréversibles en fonction de la température et de la durée d'activation est faite en 3 types :

- L'hyperthermie correspond à une élévation modérée de la température, de quelques degrés centigrades, correspondant à des températures de 314K à 318K maintenues pendant plusieurs dizaines de minutes. Elle entraîne une mort cellulaire retardée par atteinte des processus enzymatiques.
- La coagulation est obtenue avec des températures de l'ordre de 323K à 373K, maintenues pendant une durée de l'ordre de la seconde. Il se produit une dessiccation et une rétraction des tissus par dénaturation des protéines et du collagène. On note un blanchissement de la surface. Les tissus vont secondairement s'éliminer (détersion) avec apparition ensuite de processus de cicatrisation. La coagulation est utilisée soit pour détruire des phénomènes tumoraux qui seront

éliminés secondairement lors de la détersion, soit pour interrompre le flux sanguin dans des vaisseaux.

- La volatilisation correspond à une perte de substance immédiate où les différents constituants tissulaires partent en fumée. La température atteinte est supérieure à 373K pendant un temps relativement bref, de l'ordre du dixième de seconde [50].

II.3.b Modélisation du dommage

La deuxième équation la plus importante en thermothérapie est celle qui décrit le processus de dommage. Elle a été décrite la première fois en 1947 par Moritz et Henriques [51]. Pour cela, le paramètre adimensionnel est calculé selon l'équation d'Arrhenius :

$$\Omega(X, t) = \int_0^t A \exp\left(-\frac{E_a}{RT(X, \tau)}\right) d\tau \quad (6)$$

où A est le facteur pré exponentiel pour l'expression cinétique, E_a est l'énergie d'activation de la réaction de dénaturation. R représente la constante universelle des gaz parfaits et $T(X, t)$ la température du point x à l'instant t. En chaque point x et à chaque instant t, la valeur de $\Omega(X, t)$ nous renseigne sur la dénaturation du tissu. Les constantes A et E_a sont généralement déterminées expérimentalement à température constante. Il existe dans la littérature plusieurs valeurs pour A et E_a [52].

$\Omega(X, t)$ est un nombre sans dimension, dont la valeur, $\Omega = 1$ sert de référence et correspond à l'apparition d'un dommage irréversible alors qu'un dommage réversible correspond à $\Omega < 1$. À titre d'exemple, le classement du degré de gravité d'une brûlure donne un 1er degré pour $\Omega = 0.1$, un 2eme degré pour $\Omega = 1$ et un 3eme degré pour $\Omega \gg 1$.

La nécessité d'étudier la bio chaleur réside dans le contrôle et le monitoring de la distribution thermique pour éviter la destruction des tissus sains aux alentours la partie ciblée (par exemple, une tumeur dans le cas du cancer).

La technique actuellement utilisée est basée sur le contrôle avec un système d'imagerie, tel qu'une IRM, de la distribution de la chaleur dans le tissu. Puis on prend une succession d'images pendant des intervalles du temps précis, par la suite on utilise des algorithmes de traitement d'image pour l'estimation des valeurs de la température. Malgré le nombre important des

modèles mathématiques développés, il en reste encore des insuffisances dans le monitoring des thérapies thermiques [53].

II.4 Processus d'un traitement thermique

Le traitement thermique suit plusieurs étapes et soumis à différentes contraintes. D'abord, le médecin traitant doit prendre connaissance de l'état de comorbidité du patient. Par la suite, il investigue le type de la tumeur, de sa nature et de sa position. De plus, les propriétés physiologiques de la tumeur sont aussi un élément important qui nous permet de faire un planning exact et le plus proche possible de la réalité du patient. Le choix de la modalité convenable se fait en concertation et en comparant des traitements déjà fait. La Figure 12 montre les différentes étapes d'un traitement thermique. L'étape pré opérative consiste à évaluer la comorbidité du patient, localiser la tumeur et définir sa nature en utilisant un système d'imagerie. On évalue les risques associés au traitement. Puis, on choisit la modalité convenable pour avoir de meilleurs résultats. Le médecin décide de quel médicament à administrer et le type d'anesthésie (locale ou générale). Par la suite, on produit un planning du traitement à suivre pour minimiser les dommages collatéraux sur le tissu sain. La prochaine étape consiste à placer la source de chaleur dans la cible à ablater. Cette étape est d'une grande importance, car on risque de causer d'énormes dégâts en cas d'un mauvais placement de la probe. Pour cela, des systèmes d'imagerie sont utilisés pour réaliser un bon positionnement selon le planning. À cette étape, on commence l'injection de la chaleur pour tuer la cible. Cette procédure doit impérativement être accompagnée d'un système de monitoring en temps-réel pour voir la diffusion de la température dans la région d'intérêt et la région périphérique.

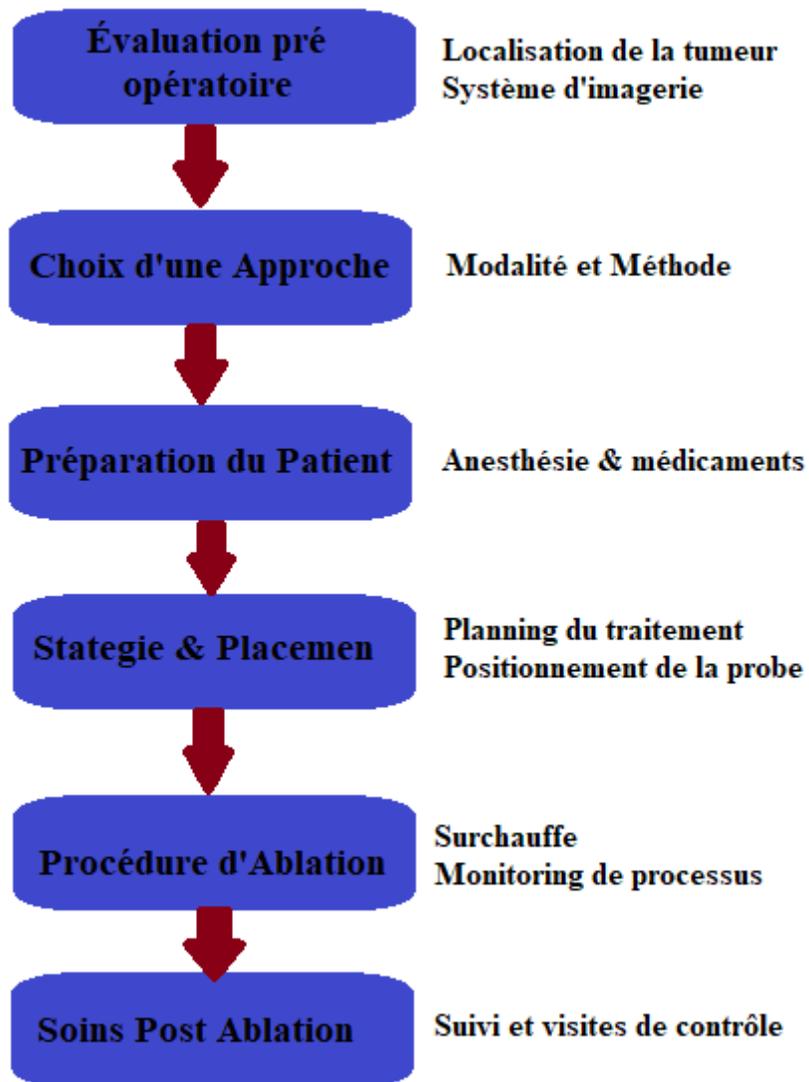


Figure 12: Étapes d'un traitement par une thérapie thermique.

La forme géométrique des tumeurs est une forme complexe. Ce qui veut dire que les frontières entre les cellules saines et les cellules malades sont aussi complexes. Ce qui rend encore plus difficile la tâche des cliniciens : extraire toute la tumeur et sauver les cellules saines environnantes la tumeur. La Figure 13 montre une tumeur du cerveau [54].

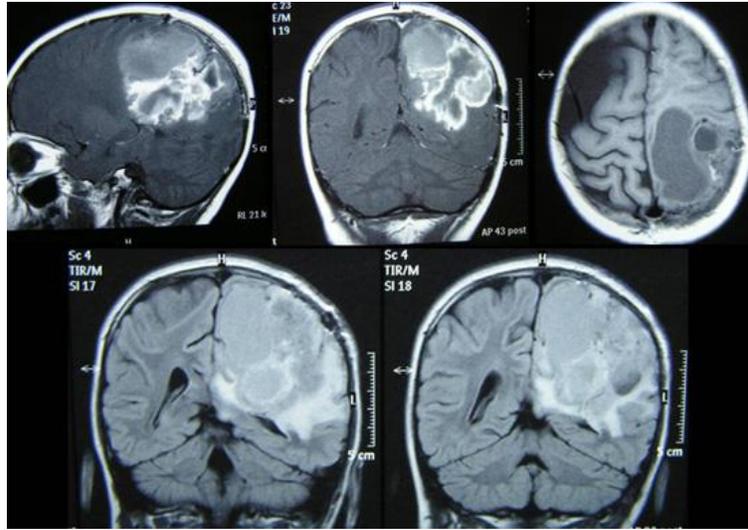


Figure 13: Image IRM montrant une tumeur de 8x7x6 au cerveau [54]

Chapitre III : Techniques thérapeutiques du traitement du cancer

Il existe plusieurs modalités pour réaliser un traitement thermique en oncologie. Chaque modalité utilise une variété de composants et des systèmes différents pour performer le traitement. Le choix de la méthode dépend de plusieurs paramètres reliés à l'état de morbidité du patient, la nature de la tumeur et la position de la tumeur [49]. Chacune de ces méthodes présente des avantages et des limitations dans la pratique. On peut classer ces méthodes, selon la profondeur du traitement administré, en invasive, non invasive et semi-invasive. Les méthodes non invasives consistent à utiliser des sources de chaleur externes pour délivrer des doses de chaleur pour détruire la cible. La technique semi-invasive est basée sur la création de petites incisions pour insérer des probes puis injecter la dose nécessaire pour créer une lésion dans la région d'intérêt. Cette méthode est largement utilisée ces dernières années, car, combinée aux techniques de traitement d'images, elle offre de très bons résultats dans certains cas.

Dans ce chapitre, nous allons aborder la technique de l'hyperthermie, puis nous parlons des modalités ablatives qui sont RFA, MWA, LA, CA et HIFU. Nous étudions ces techniques et exposons leurs avantages et limites. Nous concluons par une discussion dans laquelle on compare quelques pratiques cliniciennes de ces techniques. Un tableau récapitulatif est inséré à la fin du chapitre.

III.1 Hyperthermie

L'Hyperthermie est la technique thérapeutique qui consiste à augmenter la température du corps de quelques degrés sur le niveau naturel pendant des périodes qui varient de quelques minutes à quelques dizaines de minutes [55]. Le niveau de température utilisé dans cette technique varie de 314K à 318K. On peut l'appliquer seule ou la combiner avec d'autre traitement tel que la chimiothérapie, radiothérapie, ou intervention chirurgicale [56-59]. Plusieurs travaux ont démontré l'efficacité de la combinaison de l'hyperthermie avec d'autres modalités de traitement [60]. Un système de traitement en hyperthermie doit contenir les différentes parties suivantes :

- Source de chaleur qui fournit la dose nécessaire pour surchauffer le tissu ciblé.
- Système pour évaluer la température dans le tissu
- Console pour le contrôle et l'ajustement selon les besoins

Une des étapes les plus importantes pour le bon déroulement d'un traitement thermique est la planification du traitement. Il consiste à utiliser des modèles mathématiques pour simuler la distribution de la température dans le tissu afin de prédire le comportement de la température lors du traitement réel. On procède au développement d'un modèle qui inclut la source de chaleur, le tissu indésirable à éliminer, le tissu sain à sauvegarder et les différents phénomènes dominants.

Il existe trois catégories d'hyperthermie :

- Hyperthermie locale: Elle est appliquée à une petite région dans le but d'augmenter la température dans la tumeur et provoquer sa destruction totale. Mais aussi d'épargner le tissu entourant la tumeur pour ne pas le détruire. On peut utiliser une source de chaleur interne ou externe avec plusieurs approches différentes qui peut être une source RF, MW ou HIFU [61]. Pour réaliser un traitement réussi, l'élément essentiel est le contrôle de la dose injectée et le bon positionnement de la probe pour cibler la tumeur [58, 62].
- Hyperthermie régionale: La région ciblée est plus large que l'hyperthermie locale. Elle peut être un seul organe ou une simple région du corps. Elle est généralement utilisée pour traiter les tumeurs profondes. Cette méthode est complexe vu la complexité et la non-homogénéité de la région ciblée [63].
- Hyperthermie totale: Tout le corps est exposé à un sur échauffement de quelques degrés au-dessus de la température normale. Cette thérapie est encore plus complexe que l'hyperthermie locale et régionale. Elle est utilisée pour le traitement de quelques cas avancés du cancer et quelques autres maladies telles que le SIDA. Il existe plusieurs méthodes pour surchauffer le corps, on peut citer la chambre thermique et la couverture d'eau chaude [64].

III.1.a Outils technologiques pour l'hyperthermie

Avec le développement technologique de ces dernières années, plusieurs systèmes pour l'hyperthermie ont été développés. La plupart combinent entre le software et le hardware pour avoir une flexibilité et améliorer la qualité du traitement. Parmi les outils software les plus utilisés, on cite COMSOL Multiphysics et SEMCAD X. COMSOL est logiciel basé sur la méthode des éléments finis (FEM) pour modéliser les applications d'ingénierie. Il est composé de plusieurs modules de nature différente pour offrir la possibilité de combiner plusieurs modules pour simuler des phénomènes physiques les plus complexes. Sa flexibilité et sa compatibilité avec d'autres outils, telle que Matlab, font de lui un outil très puissant et très apprécié ces dernières années. Dans le cas du traitement thermique, COMSOL peut servir à simuler le processus du traitement en utilisant le modèle mathématique approprié pour concevoir un plan pour le traitement en définissant les doses nécessaires à injecter. COMSOL offre la possibilité de combiner plusieurs modules et de choisir différentes géométries et matériaux représentant la tumeur. Avec un réglage adapté, on peut simuler le traitement et prédire les différentes valeurs nécessaires de chaque paramètre pour accomplir un traitement avec le moins de dégâts. En particulier, le contrôle de la dose injectée est l'élément essentiel pour réussir le traitement [6]. Pour le matériel physique, depuis l'avènement de l'hyperthermie comme technique thérapeutique contre le cancer, plusieurs systèmes ont été commercialisés [56, 65, 66]. BDM Medical Corporation offre une gamme de produits pour l'hyperthermie. Le BDS-2000 3D/MR System combine des outils sophistiqués pour le dépôt de chaleur avec une méthode non invasive et un système IRM pour le monitoring du traitement [67, 68]. La Figure 14 montre le système BDS-2000 3D/MR. On peut voir les différentes parties qui le forment:

- RF Applicator: Il fournit l'énergie RF nécessaire pour surchauffer la tumeur et déclencher le processus de destruction tissulaire. Avec un générateur de puissance de 0 W à 500W.
- Support de patient avec d'autres fonctionnalités pour accompagner le traitement.
- Système IRM pour suivre l'évolution en temps-réel de processus.
- Station de contrôle avec une interface graphique pour le suivi en temps-réel de la diffusion de la chaleur dans le tissu ciblé avec une précision de $\pm 0.1K$.



Figure 14: BDS 2000 3D/MR System [67, 68]

Alba Hyperthermia Systems lancera en 2018 un nouveau système sous le nom de 4D Deep Hyperthermia System. Il s'agit d'un système qui combine plusieurs approches pour améliorer la qualité du traitement. Il inclut un système pour le contrôle de la dosimétrie lors du traitement en temps-réel. Il offre aussi d'autres opportunités pour une meilleure qualité du traitement [69].

III.1.b Défis de l'hyperthermie

L'efficacité du traitement par hyperthermie est évaluée en analysant les résultats du traitement. Pour cela, il faut que la totalité de la tumeur soit détruite et la marge de tissu sain détruit, entourant la tumeur, soit le plus petit possible. Un système de suivi en temps-réel doit être accompagné lors de l'exécution du traitement.

En pratique, l'hyperthermie est toujours un sujet de recherche pour améliorer la qualité du soin offert. En particulier, réduire la marge d'erreur et le tissu sain détruit par l'effet de la conduction thermique. Le plus grand défi en ce moment est de concevoir des systèmes plus robustes pour le suivi en temps-réel de la diffusion de la température [6]. La thermographie utilisant les techniques de l'IRM, US ou CT offre une opportunité pour une méthode non invasive d'évaluation de la température lors d'un traitement. Mais cette méthode ne dispose pas d'une mesure directe de la température de la tumeur. La prise successive d'images puis leur analyse est une opération qui prend relativement quelques secondes. Durant cette période, la diffusion de la température a changé la donne. Autre méthode plus récente consiste à insérer des capteurs

de température, généralement des capteurs optiques, pour mesurer physiquement la valeur de la température dans la tumeur et son environnement [25, 70]. Plusieurs travaux ont exploré cette option en utilisant des sondes équipées de capteurs thermiques [13, 55, 58, 63]. Une autre piste pour améliorer le traitement est de combiner plusieurs traitements de nature différente ou de plusieurs modalités.

III.2 Modalités ablatives

Les modalités ablatives consistent à éradiquer la tumeur en utilisant une haute température ou des agents chimiques pour coaguler la tumeur et tuer les cellules. L'ablation thermique quant à elle utilise des températures qui varient de 328K jusqu'à 373K. Ainsi, en surchauffant le tissu jusqu'à des températures élevées, plusieurs phénomènes se produisent qui mènent vers une ablation tissulaire. Les modalités ablatives pour traiter le cancer sont utilisées dans plusieurs cas et ont montré leurs efficacités pour traiter différents types de tumeurs [18, 71, 72]. Plusieurs types de sources d'énergie ont été utilisées avec plusieurs approches différentes : invasive, superficielle ou partiellement invasive. Les modalités ablatives peuvent être de 5 natures différentes : RFA, MWA, HIFU, LASER et CA [48, 49]. La planification du traitement doit être faite avant l'ablation pour assurer la réussite de cette thérapie. Un exemple d'une RFA et le développement d'un plan de traitement sont présentés par Motamedi et al. [73]. Ils ont montré les différentes étapes pour réussir le traitement et réduire la marge d'erreur.

III.2.a Radio Frequency Ablation (RFA)

La modalité thérapeutique par ablation de la tumeur en utilisant une source de hautes fréquences est l'une des méthodes les plus répandues et l'une des méthodes les plus avancées en termes de la technologie et de sa maturité. La gamme de fréquences utilisée couvre la plage 375-500KHz. Cette thérapie a prouvé son efficacité dans plusieurs cas du cancer de différents types [49, 74, 75]. Le principe de la modalité consiste à transformer le corps en un circuit électrique puis produire un effet résistif dans le tissu entourant la sonde utilisée. Par conséquent à l'effet résistif, la température du tissu augmente, puis elle génère une mort automatique des cellules du tissu. La première sonde a été proposée en 1990 par McGahan [76] pour l'ablation d'une tumeur du foie. Le travail de McGahan est considéré comme le premier travail à utiliser

une sonde monopolaire pour une ablation hépatique. D'autres travaux ont suivi en proposant d'autres architectures et en explorant d'autres références d'ablation. Pour cela, on trouve dans la littérature plusieurs systèmes à base de sondes RF avec des architectures distinctes et un nombre d'électrodes différentes. On peut citer des électrodes droites, électrodes incurvées ou des électrodes elliptiques [18, 19, 43, 75, 77]. La RFA a démontré son efficacité non seulement dans les applications en oncologie, mais aussi dans d'autres maladies notamment le syndrome de l'œsophage de Barrett et les varices [43, 78, 79].

La figure 15 montre trois exemples de sondes RF utilisées pour un traitement RF. La Figure 15.a montre une sonde droite. Elle produit un champ de chaleur autour d'elle pour détruire la cible. La Figure 15.b est une sonde elliptique utilisée pour élargir les trajectoires respiratoires pour le traitement d'un cas d'asthme. La Figure 15. c'est une sonde multi électrodes.

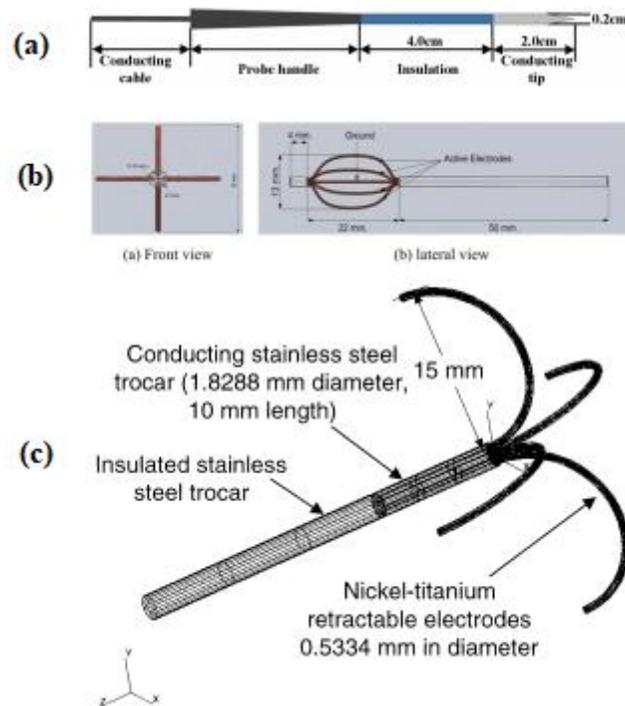


Figure 15: Quelques sondes RF utilisées lors d'un traitement RF [19, 43, 77]

La recherche pour améliorer la RFA est toujours un sujet d'actualité entre la communauté scientifique pour surpasser les limites et les inconvénients de cette modalité thérapeutique. L'un des points culminants qui préoccupent les docteurs est de trouver des méthodes pour améliorer le niveau de précision lors du traitement et réduire par conséquent la marge d'erreur provoquée sur le

tissu sain. Énormément de travaux ont été faits dans ce sens [80-82]. Idir et al. [18] ont proposé une nouvelle approche pour réduire le tissu sain détruit lors d'une ablation RF en utilisant une source de chaleur directionnelle qui produit un champ de chaleur directionnel.

La RFA est utilisée pour exterminer des tumeurs de différentes natures. Elle est recommandée en générale pour les petites tumeurs de petite taille et surtout dans le cas de patient avec une morbidité qui ne supporte pas une chirurgie.

III.2.b Micro Waves Ablation (MWA)

L'ablation micro-onde utilise un signal électromagnétique (EM), émis par une antenne, pour ablater une région du tissu. La MWA surchauffe la région ciblée pour produire une lésion hyperthermique en injectant un signal EM d'une fréquence qui varie de 915Hz jusqu'à 2.45GHz [49, 83]. La MWA peut être administrée de plusieurs manières, soit externe ou interne par chirurgie ouverte. À l'inverse de la RFA, la MWA n'est pas une option à base du courant électrique, mais elle utilise une excitation électromagnétique du tissu pour provoquer un sur échauffement de la région ciblée pour coaguler la région ciblée. Pour cette raison, la MWA est recommandée pour les tissus à faible conductivité électrique comme les os, les poumons et les reins. La MWA peut générer des zones d'ablation plus larges et plus uniformes. La technique ablative à base des micro-ondes produit un échauffement très profond et très efficace. La raison de cela est le fait que les molécules essaient de s'aligner à la haute fréquence d'oscillation du signal excitant. Alors une absorption d'énergie est enregistrée ce qui engendre une augmentation de la température dans le tissu [48]. La MWA offre aussi la possibilité d'utiliser plusieurs antennes pour élargir la zone d'ablation ou de réaliser une ablation de plusieurs tumeurs [84].

III.2.c LASER Ablation (LA)

Un Laser est acronyme de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. C'est un faisceau de lumière monochromatique directionnel produit par un mécanisme physique. Le Laser est utilisé dans plusieurs applications dans plusieurs domaines soit en industrie, en recherche et dans le domaine médical [85]. Une ablation Laser (LA) est le processus qui utilise une source Laser pour délivrer une énergie dans une région spécifique

pour la détruire. Plusieurs paramètres relatifs au Laser et au tissu cible définissent le volume de la zone centrale d'ablation. La LA est utilisée dans plusieurs cas de cancer et d'autres maladies notamment en dermatologie et chirurgie [83]. Vu la grande compatibilité avec l'IRM, la LA est généralement monitorée par un système d'imagerie IRM. Un des récents travaux utilisant ces deux techniques, réalisé en 2017 par Silva et al. [86] ont utilisé un système IRM en temps-réel pour le monitoring d'une LA d'une tumeur cérébrale. Ils ont démontré l'efficacité et la sûreté d'une telle approche. La destruction de la tumeur dans la LA consiste à convertir la lumière en une chaleur pour augmenter la température dans la région ciblée. Il existe trois phénomènes distincts : réflexion, diffusion et absorption. Une fois la chaleur est produite, d'autres phénomènes thermiques et biologiques se produisent pour causer la coagulation de la tumeur. Comme les autres techniques thermiques thérapeutiques, la conduction et la convection thermiques assurent la diffusion de la température.

Un faisceau Laser est essentiellement caractérisé par sa longueur d'onde, la durée de l'impulsion, le taux de répétition des impulsions et la qualité du faisceau. Pour réaliser une ablation sans risques, le clinicien doit gérer tous ces paramètres. Selon l'état physique du matériel utilisé pour générer le faisceau Laser, on peut les classer en gaz, liquide, solide et LED (Light Emitting Diode). Le Laser Neodymium Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG avec longueur d'onde 1064nm) et le Laser CO₂ sont les plus populaires pour les applications médicales [83, 87, 88]. Le dépôt du faisceau Laser peut se faire soit en mode continu soit en mode impulsionnel. Le choix de la longueur d'onde dépend en la profondeur de la lésion voulue pour éradiquer la tumeur. Plusieurs chercheurs ont investigué la corrélation entre la longueur d'onde et la profondeur de la lésion. Ils ont trouvé que la longueur est directement liée à la profondeur d'incision. L'outil le plus pratique pour le dépôt du faisceau Laser est en utilisant une fibre optique. Cette approche a été utilisée largement ces dernières années [89-91].

Une nouvelle approche a vu le jour ces dernières années, elle consiste à utiliser des capteurs de température pour mesurer la température lors d'une LA [70, 92, 93]. En 2017, Gassino et al. [94] ont développé un système complètement optique pour une tumeur ablation en utilisant un Laser. Ils ont utilisé une probe optique équipée de capteur optique

pour mesurer la température en temps-réel. Ils ont choisi les capteurs à fibre optique à réseaux de Bragg (Fiber Bragg Gratings : FBG). Les résultats des mesures montrent une corrélation avec les résultats attendus. Encore, avec cette méthode, on ne fait plus une estimation de la température, mais plutôt on fait une mesure physique de la valeur ce qui est plus proche de la réalité.

La technique du Laser est aussi utilisée dans d'autres thérapies autres que le cancer pour offrir un traitement de qualité et sans risque. En effet, la technique de Low Level Laser therapy (LLLT) s'est avéré efficace pour le traitement de quelques problèmes rhumatiques, la perte de cheveux, soulagement de douleur, et soigner les muscles [95, 96]. Les limites et les avantages de cette thérapie sont rapportés dans la Table 2.

Tableau 2: Avantages et Inconvénients de LA

Avantages	Limites
Pas besoin de grande chirurgie	Pas efficace pour les grandes tumeurs
Une modalité sécurisée	Elle coute très cher
Temps raisonnable	Pas recommandée pour les tumeurs complexes
Répétabilité	

III.2.d High Intensity Focused Ultrasound Ablation (HIFU)

La modalité thérapeutique HIFU est basée sur l'utilisation des ondes Ultra Sound (US) pour créer un effet thermique dans la région ciblée. Cette technique a été proposée, en 1942, par Lynn et al. [97]. L'utilisation thérapeutique de la HIFU consiste à envoyer un faisceau US focalisé sur une région précise pour augmenter la température du tissu et déclencher la coagulation du tissu ciblé. C'est une technique très précise et efficace. Elle est utilisée en oncologie pour détruire la masse maligne et pour le traitement d'autres maladies [48, 98-100]. Le faisceau HIFU est extrêmement orienté et directionnel pour ne cibler que la région d'intérêt et minimiser les dommages latéraux sur le tissu sain. Même quand un faisceau HIFU traverse le tissu sain pour

cibler la région d'intérêt, il ne cause pas d'endommagement sur son chemin [101, 102]. Cette nouvelle thérapie thermique connaît un grand intérêt de la part de chercheur comme une nouvelle technique non invasive pour le traitement des tumeurs solides. Cette nouvelle modalité a été appliquée dans plusieurs cas du cancer ces dernières années.

Les basses HIFU intensités sont de l'ordre de $0.125\text{W}/\text{m}^3$ à $3\text{W}/\text{m}^3$. Elles sont utilisées pour le traitement de quelques problèmes physiologiques et stimuler quelques fonctions. Les hautes intensités supérieures à $5\text{W}/\text{m}^3$ sont utilisées en oncologie pour la destruction des tumeurs. La thérapie HIFU est accomplie sous le monitoring d'un système d'imagerie, IRM ou US, pour suivre en temps-réel la distribution de la température dans le tissu ciblé et son environnement. L'application de la thérapie HIFU peut se faire de quatre méthodes différentes :

- Extracorporeal HIFU : elle utilise une source de chaleur complètement externe pour injecter la dose nécessaire pour la destruction de la tumeur. Un exemple a été rapporté par Illing et al. [102] dans lequel ils ont utilisé un composant HIFU externe pour éradiquer une tumeur de foie et une tumeur au niveau du rein. Ils ont prouvé la faisabilité et le niveau de sécurité d'une telle approche.
- Transrectal HIFU : Cette technique est généralement utilisée pour le traitement du cancer de la prostate. Elle a démontré son efficacité et un important taux de réussite. Des résultats satisfaisants, obtenus sur 227 patients, ont été rapportés par Poissonier et al. [103].
- Percutaneous HIFU : le traitement percutané en utilisant la modalité HIFU peut être appliqué pour les tumeurs profondes en particulier celle du foie et des reins. Cette technique occupe un grand intérêt des chercheurs pour l'améliorer et augmenter la qualité du traitement.
- Interstitial HIFU : Recommandée pour les tumeurs profondes qui ne sont pas accessibles par les autres méthodes. Cette modalité permet de se rapprocher de la région d'intérêt pour que le faisceau HIFU injecté ne soit pas atténué tout au long de son chemin [104].

Les applications thérapeutiques des ondes US sont très vastes et couvrent plusieurs domaines. Elles varient du traitement des blessures, de l'arthrose, aux applications oncologiques. Cette modalité présente des caractéristiques uniques qui ne sont pas offertes par les autres modalités.

En réalité, en utilisant un faisceau HIFU, on peut atteindre des températures extrêmes en un laps de temps très petit. Pendant quelques secondes (1 à 10s) on peut augmenter la température dans une région bien définie jusqu'à 353-373K sans causer des dégâts importants sur le tissu sain entourant la région d'intérêt. Ajoutant à cela, en utilisant la technique HIFU, on est capable d'atteindre les tumeurs les plus profondes. Encore, elle offre la possibilité et la simplicité de répéter la thérapie autant de fois qu'il en faut [105].

III.2.e Cryo Ablation (CA)

À l'inverse des quatre autres modalités (FRA, MWA, LA et HIFU), la Cryo Ablation (CA) utilise des températures très basses pour tuer la masse maligne du tissu. Elle consiste à baisser la température de la région ciblée pour créer une zone de congélation afin de provoquer une mort des cellules ciblées. Le mécanisme de destruction tissulaire est un processus complexe qui se produit à plusieurs niveaux. Il est soumis à plusieurs contraintes relatives à puissance injectée et au temps d'exposition. Généralement, le temps du traitement varie de quelques minutes à quelques dizaines de minutes. De même pour la dose injectée, elle est directement reliée au volume de zone gelée. Baust et al. [106] ont revu la CA thérapie et ont montré le mécanisme de destruction tissulaire. Ils ont utilisé la notion de la dosimétrie pour la modalité CA. Ils ont exposé quelques applications de la CA soit en chirurgie oncologique soit pour le traitement d'autres maladies. Si on expose des cellules à des températures basses de l'ordre de 223 à 233K pour une période approximative ≥ 1 mn, on constate une destruction totale de celles-ci. Il existe plusieurs types de probes pour procéder au refroidissement de la cible. Généralement, ces probes sont alimentées par des sources de Nitrogène ou d'Argon pour délivrer des températures basses qui peuvent atteindre 173K.

La CA thérapie est appliquée dans plusieurs domaines médicales. En oncologie, elle est largement exploitée pour ablater différents types de tumeurs. Elle a donné de très bons résultats en particulier pour les patients qui ne supportent pas une chirurgie. Mais elle souffre de quelques limites relatives au taux de complications dans la région entourant la cible qui subit une congélation par effet de conduction. Améliorer cette technique est une piste de recherche qui attire l'attention des scientifiques.

3.3 Comparaison et discussion

De nos jours, la RFA est la modalité la plus populaire et la plus sophistiquée. Bien que la MWA commence à gagner un grand intérêt, vu les avantages qu'elle offre, la RFA est toujours utilisée massivement pour les ablations tumorales. L'un des avantages de la MWA est le fait de supprimer l'effet d'impédance du tissu tumoral qui limite la RFA. De plus, la MWA offre la possibilité de performer des zones d'ablation d'une taille importante, plus grande que la RFA. Ce qui rend son utilisation est recommandé pour les grandes tumeurs >5cm. Encore, la MWA peut atteindre les tumeurs les plus profondes. De plus, avec la MWA, il est possible de procéder simultanément à utiliser des antennes multiples pour élargir la zone d'ablation.

La technique du laser est encore en expansion. Elle offre des avantages, mais elle est toujours limitée en pratique surtout pour le prix astronomique du traitement. De même pour l'ablation HIFU qui présente l'avantage de focaliser le faisceau sur une région bien précise et présente un niveau important de sécurité pour le patient. Pour la thérapie CA, elle connaît aussi d'énormes efforts pour résoudre ses limites en particulier pour le tissu sain tué lors du traitement.

Un autre facteur important pour toutes les thérapies invasives ou minimalement invasives est la procédure de placement de la probe ou la source de chaleur utilisée. Le placement doit être fait correctement et dans la bonne position, en particulier près des organes sensibles. C'est l'un des points les plus importants pour assurer la réussite d'une ablation. Pour cela, l'utilisation d'un système d'imagerie (IRM, US ou CT) doit accompagner le processus. Cependant, lors de l'ablation, on utilise le système d'imagerie pour le monitoring en temps-réel du traitement en prenant une succession d'images pour évaluer le niveau de température atteinte. Hegg et al. [107] ont rapporté les résultats d'une RFA pour des tumeurs rénales de 19 patients. Ils ont utilisé un système d'imagerie US pour le suivi du traitement. Ils ont étudié les complications post traitement chez les patients et ils n'ont enregistré pas de graves complications. Ce qui rend la combinaison de la RFA avec un système d'imagerie US très robuste et efficace pour ce genre de situation.

Le choix de la modalité du traitement présente une des questions les plus cruciales pour les médecins et les patients en même temps. La large gamme de modalités thermiques contient des modalités à base de hautes températures (RFA, MWA, LA, et CA), et celle à base de basse

température (CA). Plusieurs paramètres entrent en considération lors de la prise de décision. Pour cela les médecins et les cliniciens suivent une méthodologie complexe pour choisir quelle méthode à utiliser pour avoir des résultats cliniques optimaux. On peut classer ses paramètres en trois catégories. Les paramètres relatifs à la capacité de l'opérateur, les paramètres relatifs au matériel utilisé, et finalement la comorbidité du patient sont tous pris en considération pour prendre la décision. Ajoutant à cela, il est important de revoir les cas similaires déjà traités et de comparer les résultats, en particulier, voir les complications et le taux de réussite pour chaque modalité [108].

Les complications post traitement sur les patients sont un facteur très important pour évaluer la réussite de la thérapie. Ces complications peuvent être des complications majeures qui nécessitent une prise en charge totale ou bien des complications mineures qui ne présentent pas un grand risque. Des études ont montré que le nombre et la nature de complication sont les moindres dans la RFA. Luo et al. [109] ont comparé la RFA avec les autres modalités pour l'ablation d'une tumeur du foie. Ils ont pris plusieurs paramètres pour faire cette étude. Ils ont comparé l'ablation totale de tumeur (Complet Tumor Ablation : CTA), la récurrence locale de la tumeur (Local Tumor Recurrence : LTR), la survie globale (Overall Survival : OS), et les complications du traitement de plusieurs modalités. Ils ont sélectionné 30 études parmi 2675, disponibles dans la littérature, les plus originales avec une grande qualité scientifique pour faire la comparaison. Ils ont trouvé que la RFA a le plus petit nombre de complications par rapport à la MWA ou la CA. La complication commune est la fièvre avec une grande probabilité pour la MWA (fièvre aiguë) et beaucoup moins pour la RFA et la LA thérapie.

D'autres travaux ont comparé deux ou plusieurs techniques pour voir quelle est la modalité qui donne une meilleure qualité du traitement. C'est dans ce sens que Sharma et al. [110] ont comparé la modalité non invasive HIFU avec la modalité RFA pour l'ablation d'une tumeur osseuse, Ostéome ostéoïde. Ils ont montré une similitude des résultats avec l'avantage de la HIFU comme une procédure non invasive. Noue-Eldin et al. [111] ont comparé la réponse locale d'une tumeur de poumon et le taux de survie pour trois modalités différentes LA, MWA et la RFA. Ils ont suivi 109 patients pendant 175 sessions guidés par un système d'imagerie CT. Les auteurs ont rapporté que les trois méthodes présentent une thérapie efficace pour ce genre

de tumeur, car elles ont approximativement réalisé les mêmes indices avec un simple avantage pour la MWA.

Le Tableau 3 résume les cinq modalités traitées et présente quelques caractéristiques usuelles les plus répandues dans la littérature.

Tableau 3: Comparaison des cinq modalités

Description \ Modalité	RFA	MWA	LA	HIFU	CA
Principe de la chauffe	Résistif avec un courant RF alternatif	Propagation d'ondes EM hautes fréquences	Conversion du faisceau laser en chaleur	Faisceau US focalisé pour surchauffer le tissu	Congeler une région pour détruire le tissu
Fréquence / Longueur d'onde	375-550 KHz	915MHz-2.45GHz	560nm to 2100nm.	200KHz-3.5MHz	Utilise des gaz pour congeler
Plage de Températures	228-373K	228-373K	228-373K	248-373K	<243K
Temps d'exposition	Quelques minutes	1 to 5 min	Quelques min (3min)	1 to 10 s	7 to 30 min
Thermométrie	IRM, US or CT	IRM, US or CT	IRM, US or CT	US	CT, US or IRM
Électrodes	Unique ou multiple	Une ou plusieurs	Directe ou par fibre	US	Nitrogène ou argon Cryoprobe
Avantages	Minimal invasive Simple et facile Effective Très populaire Disponibilité Peu de complications Systèmes robustes disponibles	Minimal invasive Cible locale Mieux que la RF Zone ablativ plus large Hautes températures rapidement	Minimal invasive Simple configuration du LASER Grande Précision	Non-invasive Lésions focalisées Répétabilité Compatibilité avec les autres thérapies Pénétration profonde	Minimal invasive No carbonisation Large lésion
Limitations	Problème d'impédance Petite zone d'ablation Pas très précise	Plus de complications Utiliser un câble Coaxial Pas de directionnalisé	Petite zone ablativ Prix élevé Plus de Complications Taux de survie bas	Qualité des transducteurs Temps d'ablation Compatibilité du matériels	Taux de complications élevé Placement des probes difficile Risque de saignement

Chapitre IV: Système de contrôle

IV.1 Objectifs du système

Les applications de la thérapie thermique ne cessent de conquérir de larges domaines. Dans le but de rendre facile et plus optimal le traitement thermique, ce travail propose un système capable de définir la dose de chaleur nécessaire et optimale pour réussir la thérapie thermique. En plus, il fera le suivi, en temps-réel, du processus de traitement thermique. Actuellement, le contrôle de la dose injecté se fait par des systèmes peu fiables en utilisant des systèmes d'images (IRM, US, CT) pour prendre des images successives puis faire une interprétation humaine ou logicielle de ces images.

Dans cette section nous présentons le système que nous proposons qui va permettre de prédire la prochaine valeur de la température dans la tumeur et de faire le suivi en temps-réel des températures dans des points bien précis, que nous choisissons, par une mesure physique à l'aide de capteurs de températures. En plus de la mesure de la température, le système proposé collecte des données locales de la tumeur et de son environnement. Le système est doté d'une intelligence en calculant la prochaine valeur de la température pour définir la prochaine dose à injecter. L'objectif principal de ce travail est de contribuer au suivi des thérapies par échauffement des tissus biologiques pour augmenter l'efficacité de ces modalités thérapeutiques thermiques.

Le modèle de diffusion thermique et algorithmes, qui décrit le comportement de la température dans les tissus biologiques, va être intégré dans une puce bio-implantable faisant partie d'un système de monitoring pour le traitement par une thérapie thermique pour détruire les cellules cancéreuses. Cette puce sera connectée à une matrice miniature d'électrodes thermiques et pourra ainsi prédire et mesurer la température de la tumeur. De plus, elle utilisera les données collectées localement pour définir la dose d'énergie nécessaire pour le traitement sans provoquer des dommages collatéraux significatifs. Elle servira aussi d'outil de caractérisation des paramètres du tissu, suivi de la diffusion thermique, définition de dosage nécessaire et le monitoring spatiotemporel de la température dans le tissu en traitement. D'autres fonctionnalités peuvent être ajoutées à la bio-puce implantable pour réaliser d'autres mesures ou définir d'autres paramètres locaux, telles que la conductivité thermique et la densité.

Pour résumer, notre objectif est de contrôler la quantité de chaleur injectée et de contrôler la direction de la distribution de la température lors du traitement thermique en se basant sur des données récoltées en temps-réel sur la tumeur elle-même, en utilisant une micro puce bio implantable, et en utilisant une source de chaleur directionnelle. Avec ces deux paramètres, dose injectée et direction de diffusion, on pourra un traitement efficace tout en sauvegardant le maximum de cellules saines. La Figure 16 montre un diagramme des différentes étapes du système.

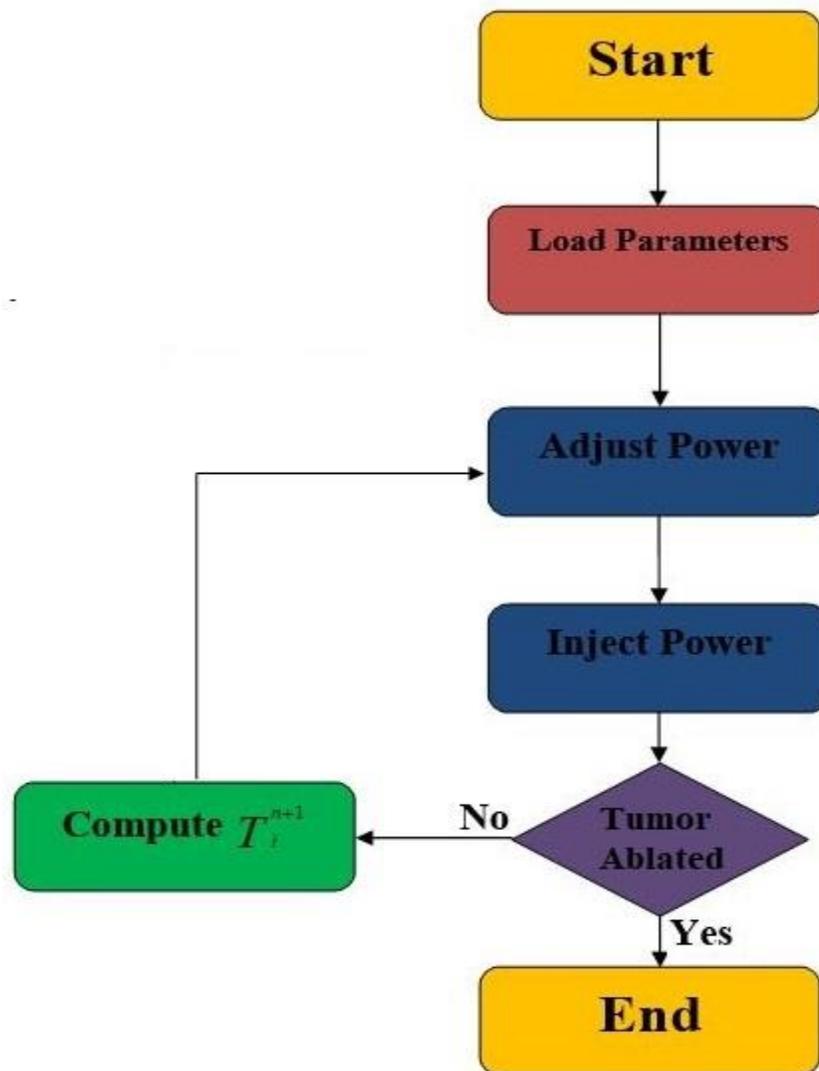


Figure 16: Diagramme représentant les différentes étapes

IV.2 Présentation du système

Le système que nous proposons est formé de plusieurs parties connectées entre elles pour s'échanger les données. Chaque partie exécute des tâches bien précises puis elle communique avec l'utilisateur qui supervise le processus. Il est constitué de :

- Bio-puces implantables pour prédire la valeur de la température dans la tumeur pour ajuster la dose de la prochaine injection des séries d'impulsions.
- Source de chaleur qui fournit l'énergie nécessaire pour augmenter la température du tissu ciblé.
- Simulateur sert à modéliser le comportement de la température et la comparer avec le feedback du système.
- Opérateur coordonne le travail des différentes parties et intervient pour ajuster le processus du traitement thermique.

Les différentes parties de la bio-puce sont représentée dans la Figure 17.

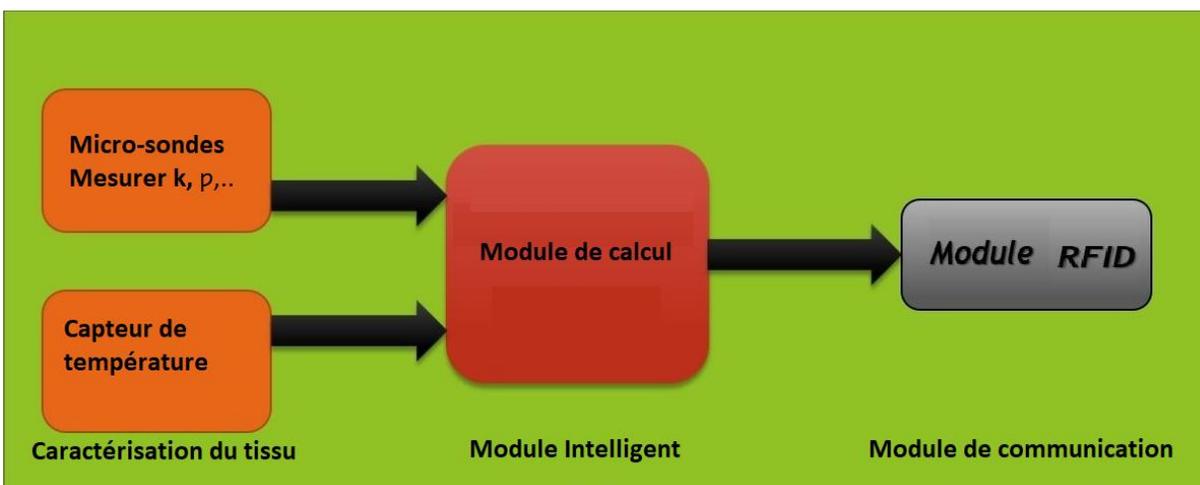


Figure 17: Différentes parties de la bio-puce. Les micro-sondes et le capteur de température servent à caractériser le tissu localement. Le module RFID communique avec l'utilisateur. Le module de calcul procède aux calculs nécessaires pour prédire la variation de la température.

La Figure 18 montre les différentes parties du système que nous proposons. On utilise une bio-puce implantable pour la prédiction et la mesure de la température en temps-réel à l'aide de capteurs thermiques. La bio-puce fait la caractérisation de la tumeur et de son environnement. Par la suite, les données sont envoyées à l'utilisateur par le protocole RFID. L'utilisateur procède

au contrôle de l'énergie injectée durant le processus de la thermothérapie sur la station de contrôle. Il compare les résultats de la simulation et ceux des mesures collectées par le réseau de capteurs distribué dans la tumeur. Selon les résultats de la comparaison, le thérapeute peut intervenir pour ajuster la dose de chaleur à injecter.

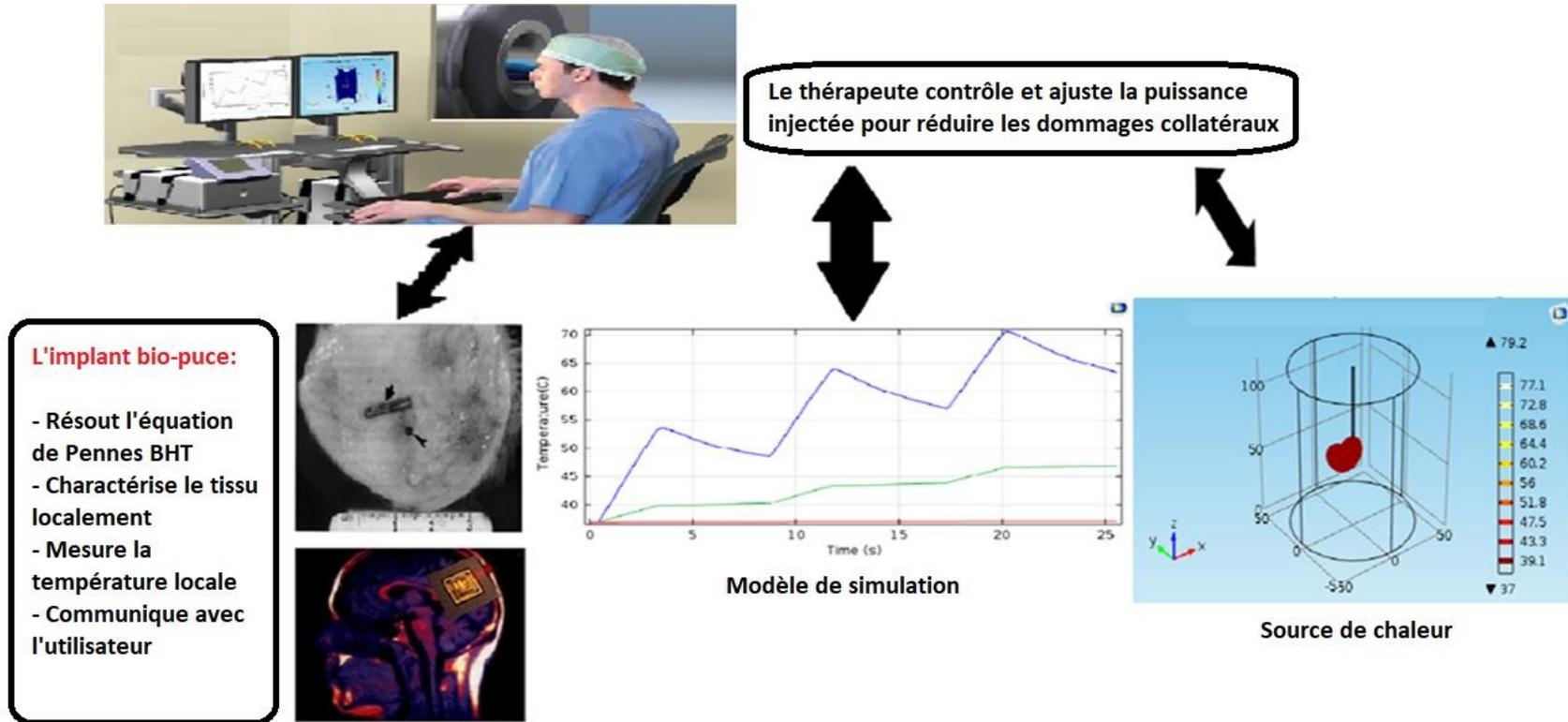


Figure 18: Système de contrôle avec ses différentes parties

Chapitre V : Implémentation physique

L'implémentation physique de l'équation de BHT sur des puces programmables est nécessaire pour le système de contrôle pour atteindre la cible thérapeutique. Dans ce chapitre, nous allons aborder la méthodologie de conception d'un prototype d'une bio-puce pour calculer la valeur de la prochaine température. Nous allons exposer la méthode de discrétisation choisie, en l'occurrence la MDF. Par la suite, nous présentons l'architecture développée pour l'implémentation de l'équation du Pennes. Puis, nous introduisons la plateforme BEECube qui sera utilisée pour l'implémentation. Le type de données utilisées est donné à la fin du chapitre.

V.1 Conception d'une micro bio-puce implantable

Pour concevoir cette puce, on doit faire l'implémentation physique des équations bio chaleur BHT. Pour cela, on va commencer par le développement d'un prototype sur une plateforme FPGA (Field Programmable Gate Array) pour vérifier le bon fonctionnement de notre prototype, avant la fabrication finale. La plateforme choisie pour le prototypage de notre modèle est la carte d'émulation et de prototypage BEECube. Pour cela, on commence par une approximation numérique des équations mathématiques qui régissent le fonctionnement de notre système. Le choix est porté sur la Méthode des Différences Finies (MDF). La deuxième étape consiste au développement d'une architecture convenable qui sera implémentée sur la BEECube. Finalement, nous validons notre système par une implémentation physique.

V.1.a La technologie bio-puce dans le domaine médical

Les bio-puces implantables ont accompagné l'émergence de la technologie MEMS (Micro Electro Mechanical System). La technologie des bio-puces a prouvé son efficacité dans plusieurs applications. Elle est employée largement dans le domaine médical. Elle a attiré une grande attention des chercheurs vue les possibilités et les facilités qu'elle offre. Elle est utilisée dans plusieurs traitements tels que l'administration de certaines substances, utilisée pour prédire des crises en utilisant des signaux vitaux et aussi utilisée dans certains cas pour le traitement du cancer [112-115]. Cette technique est aussi appliquée pour l'administration de quelques agents médicaux ou de drogues pour quelques maladies. Farra et al. [116] ont réalisé une implantation d'un composant pour l'administration quotidienne d'un médicament sur huit femmes pendant

une période donnée. Ils ont supervisé l'injection quotidienne du médicament et la réaction des patients aux composants. Selon leurs résultats, aucune complication n'a été enregistrée ni un dérangement sur la vie quotidienne n'a été signalé. Ces dernières années, d'autres applications des composants bio implantables ont commencé d'envahir la vie quotidienne des gens. Il existe des composants qui sont insérés sous la peau pour des applications non médicales. Pour les applications médicales, généralement, on utilise des implantations pour placer des composants à des fins médicales. Alors on trouve des personnes qui utilisent des clés insérées au-dessous de leurs peaux pour l'ouverture automatique des portes. En 2017, Heffernan et al. [117] ont étudié la nouvelle tendance des applications des bio-puces sur la vie quotidienne. Ils ont démontré l'existence d'une nouvelle approche qui consiste à choisir le mode d'insertion ou d'implantation de ces composants au lieu d'opter pour le mode de portabilité sur le corps ou sur les vêtements. D'autres études ont investigué l'influence de la technologie des bios puces sur la vie quotidienne et leurs diverses applications [118]. La Figure 19 montre deux bio-puces réelles. La Figure 19-a montre une bio-puce à insérer en utilisant une seringue. La Figure 19-b présente une bio-puce, de 3 mm de longueur, 1 mm de largeur, et 4/5 mm d'épaisseur. Elle est implantée sur un nerf périphérique du système nerveux d'un rat. L'expérience a été réalisée par des scientifiques de l'Université de California Berkeley en 2016 [119].

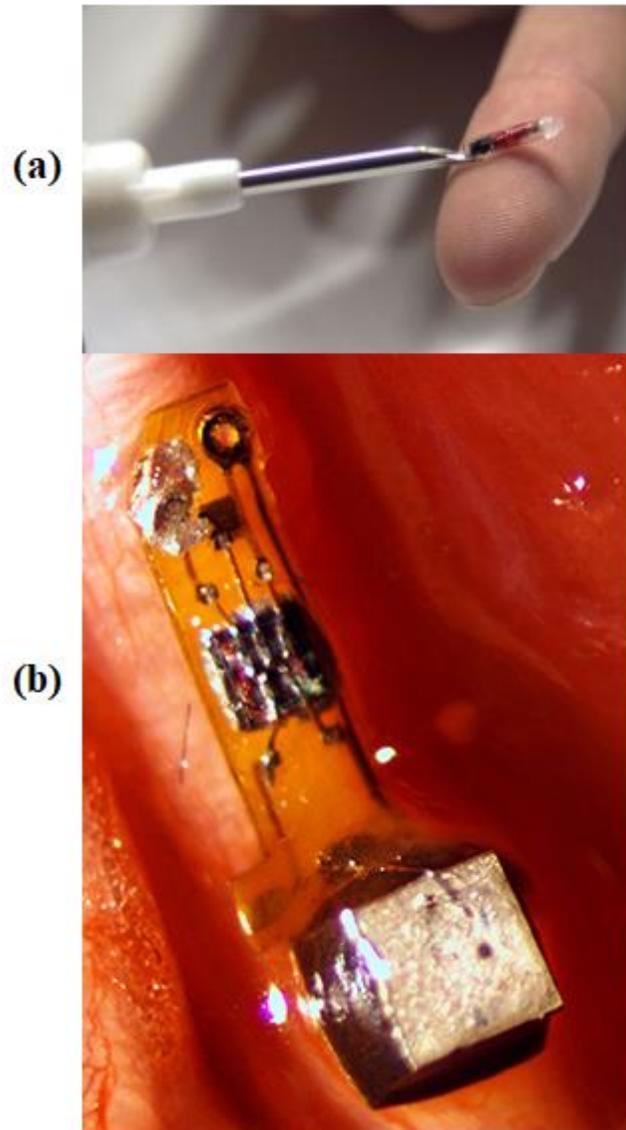


Figure 19: Exemples de bio-puces réelles. (a) : Une Bio-puce à insérer en utilisant une seringue. (b) : Une bio-puce implantée sur un nerf d'un rat [119].

Dans ce travail, la bio-puce que nous proposons est supposée pour le monitoring en temps-réel d'une thérapie thermique pour le traitement d'un cancer afin de réduire la marge de tissu sain endommagé lors de l'injection de la chaleur. Elle sera dotée d'un module intelligent pour le calcul de la prochaine température et l'estimation de la dose d'énergie nécessaire à injecter pour ne pas injecter des surdoses de chaleur par crainte de provoquer des dommages non voulus sur le tissu sain.

V.1.b Discrétisation du modèle par la méthode des MDF

Depuis son apparition en 1966, par K. S Yee [120], la méthode des différences finies n'a vu sa large utilisation qu'avec le boom qu'a connu les outils de calcul, à cause de grands besoins en mémoire et une grande durée de calcul. À partir des années 1990, avec l'amélioration des capacités de calcul, la méthode MDF est pratiquement utilisée dans plusieurs domaines pour modéliser et simuler des phénomènes physiques [121]. La méthode MDF présente plusieurs avantages :

- Simplicité : la méthode est très simple. Elle peut être expliquée avec des notions basiques.
- Temps de développement d'un algorithme très court par rapport aux autres méthodes [121, 122].

Pour concevoir un prototype de notre puce, l'équation de Pennes (1) est discrétisée en utilisant la méthode Finite Difference Method-Forward Time, Centred Space (MDF-FTCS). La méthode MDF-FTCS offre l'avantage de calculer l'état suivant d'un point x_i en se basant seulement et uniquement sur les états déjà connus du système. Dans ce cas, le calcul de la prochaine valeur du point x_i se base sur son état actuel et les états actuels de ces deux points voisins (dans le cas 1D : x_{i-1} et x_{i+1}). La Figure 20 montre un maillage avec les différents nœuds d'un modèle 1D.

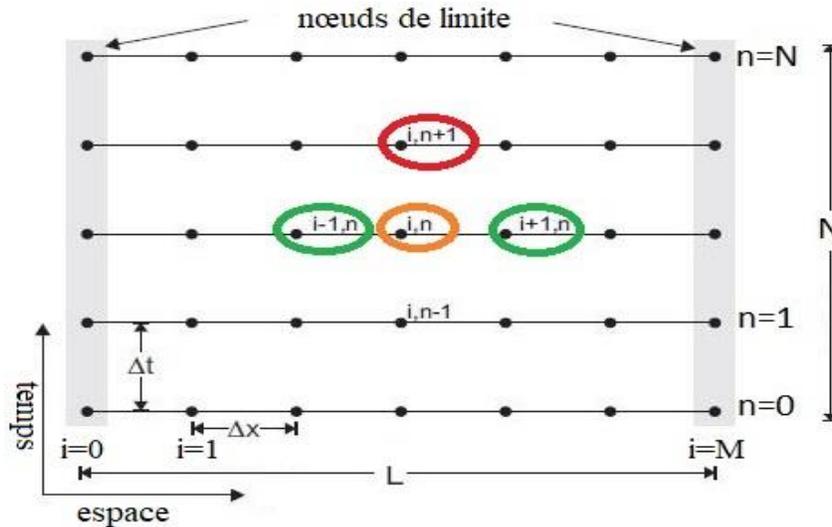


Figure 20: Représentation d'un modèle 1D MDF. On voit très bien comment le maillage spatio-temporel est réparti autour du point x_i (en orange). Le rouge indique le prochain état à prédire et le vert représente les voisins directs du point x_i .

On divise le temps en N intervalles de telle sorte que : $t_f = N \Delta t$.

Pour un $t_f = 25s$, on a défini $\Delta t = 0.025s$. Ce qui veut dire que $N = 25/0.025 = 1000$ intervalles.

Et on divise l'espace en M intervalles de telle sorte que : $L = M \Delta x$.

Pour $L = 0.03m$, on a défini $\Delta x = 0.001m$. Ce qui veut dire que $M = 0.03/0.001 = 30$ intervalles.

On place un nombre J de bio-puces dans différentes positions X_j pour déterminer la tendance de la variation de la température $T(i, n+1)$. En utilisant une bio-probe et un capteur de température intégrés sur la bio-puce, on détermine les paramètres locaux et on mesure la température locale de la tumeur en temps-réel pour utiliser les vrais paramètres dans nos calculs. Alors la bio-probe intégrée P_j mesure la valeur de $k(X_j)$ qui sera utilisée pour le calcul de la température $T(i, n+1)$ par la bio-puce P_j .

Comme mentionné précédemment, la bio-puce que nous proposons, va définir la valeur de $k(X)$ localement à l'aide d'une bio-probe dédiée. De plus, Q_m est une constante d'une valeur de 33800 W/m^3 [33]. Ajoutant à cela, la bio-puce fournit la valeur de la température locale en temps-réel à l'aide d'un capteur de température intégré. La température initiale va être ainsi mesurée par la bio-puce localement. Pour cela, l'équation de Pennes (2) peut s'écrire sous sa forme discrète où T_i^n représente la température $T(x_i, t_n)$, au nœud (i, n).

En utilisant la méthode des différences finies, on a développé une approximation de cette équation (2). L'avantage de cette méthode est le fait que la prédiction de la prochaine valeur 'n+1' du point numéro 'i' ne dépend que des précédentes valeurs 'n' du même point x_i et de ces voisins directs sur le maillage : (i+1, n) et (i-1, n) qui sont supposées être connues.

Alors la discrétisation de (2) avec la méthode MDF-FTCS est donné dans (7) :

$$\rho c \frac{T_i^{n+1} - T_i^n}{\Delta t} = k \frac{T_{i-1}^n - 2T_i^n + T_{i+1}^n}{\Delta x^2} - c_b \rho_b \omega (T_i^n - T_a) + Q_m + Q_{p_i}^n \quad (7)$$

où : T_i^{n+1} représente la prochaine valeur à prédire de la température du point x_i . Elle représente la nouvelle valeur recherchée. $Q_{p_i}^n$ est la fonction discrète de l'excitation externe par volume.

Dans notre cas, on a appliqué une source de chaleur surfacique $q_0(t)$ sur la limite $x=0$, en injectant une succession d'impulsion d'amplitude 20000 W/m^2 .

T_{i-1}^n et T_{i+1}^n représentent les températures des points voisins x_{i-1} et x_{i+1} à l'instant 'n'. k représente la conductivité thermique du domaine γ .

Pour calculer la valeur de la température T_i^{n+1} , nous allons utiliser l'équation (7). On rassemble les variables de même instant : n-1, n et n+1. Puis nous cherchons la prochaine valeur de T_i^{n+1} en fonction de valeurs actuelles connues T_{i-1}^n , T_i^n et T_{i+1}^n .

Alors :

$$\begin{aligned} \rho c \frac{T_i^{n+1}}{\Delta t} &= \rho c \frac{T_i^n}{\Delta t} + k \frac{T_{i-1}^n}{\Delta x^2} - 2k \frac{T_i^n}{\Delta x^2} + k \frac{T_{i+1}^n}{\Delta x^2} - c_b \rho_b w T_i^n + c_b \rho_b w T_a + Q_m + Q_{p_i}^n \\ T_i^{n+1} &= T_i^n + \frac{k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} T_{i-1}^n - \frac{2k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} T_i^n + \frac{k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} T_{i+1}^n - \frac{c_b \rho_b w}{\rho c} \Delta t T_i^n + \frac{c_b \rho_b w T_a}{\rho c} \Delta t + \frac{Q_m}{\rho c} \Delta t + \frac{Q_{p_i}^n}{\rho c} \Delta t \\ T_i^{n+1} &= \frac{k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} T_{i-1}^n + \left(1 - \frac{2k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{c_b \rho_b w}{\rho c} \Delta t \right) T_i^n + \frac{k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} T_{i+1}^n + \frac{c_b \rho_b w T_a}{\rho c} \Delta t + \frac{Q_m}{\rho c} \Delta t + \frac{Q_{p_i}^n}{\rho c} \Delta t \\ T_i^{n+1} &= a T_i^n + b (T_{i-1}^n + T_{i+1}^n) + \left(\frac{c_b \rho_b w T_a + Q_m}{\rho c} \right) \Delta t + \frac{Q_{p_i}^n}{\rho c} \Delta t \end{aligned} \quad (8)$$

où $b = \frac{k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2}$ et $a = 1 - \frac{2k}{\rho c} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{c_b \rho_b w}{\rho c} \Delta t$

Une fois que l'équation de Pennes est discrétisée (8), nous allons discrétiser les conditions aux limites pour $x=0$ et $x=L$, et la condition initiale.

V.1.c La condition initiale et les conditions aux limites

Pour pouvoir exécuter notre algorithme, on doit fournir la valeur initiale et les conditions aux limites pour calculer la valeur des extrémités.

La bio-puce 'P_i' sera placée dans une position donnée x_i dans laquelle elle déterminera la valeur locale de la conductivité $k(x_i)$ pour qu'on puisse l'utiliser comme une constante dans les calculs. De plus, la bio-puce mesurera la température locale en temps-réel avant, pendant et après l'injection de la chaleur. Pour cette raison, la température initiale est considérée au point x_i comme une constante.

Condition initiale

Des études ont démontré que le comportement thermique de la tumeur est différent du tissu sain qui l'entoure. La température de la tumeur est toujours plus élevée [123]. Pour cela, plusieurs personnes ont utilisé la thermographie comme moyen de détection des tumeurs, en détectant des anomalies thermiques dans le tissu. Pour cela, la température initiale du tissu tumoral au point x à $t=0$ est 311 K.

La condition initiale choisie est la suivante : $T(x, t)|_{t=0} = 311K$

La discrétisation de cette condition sera sous forme : $T_i^0 = 311K$

Les conditions aux limites

À l'extrémité $x=0$, la CL appliquée pour l'implémentation physique est de type II. Elle est gouvernée par la contrainte suivante :

$$k \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = q_0(t)$$

$$k \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = q_0(t) \Leftrightarrow \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = \frac{1}{k} q_0(t)$$

où $q_0(t)$ est la fonction de flux thermique appliqué sur la limite $x=0$.

Elle aura comme discrétisation :

$$\frac{T_0^{n+1} - T_0^n}{\Delta x} = \frac{1}{k} q_0^n$$

alors

$$T_0^{n+1} = T_0^n + \frac{q_0^n}{k} \Delta x$$

où $q_0(t_n)$ est la fonction de flux thermique, k est la conductivité thermique au point $x=0$.

L'extrémité $x=L$ sera gouvernée par une CL de Dirichlet. Cette limite sera exposée à une température constante T_c du tissu central et $T_c = 310K$. Elle est exprimée par :

$$T(x, t) \Big|_{x=L} = T_c$$

Elle sera discrétisée sous la forme suivante :

$$T_M^n = T_c$$

La validation de notre approximation a été faite en utilisant MATLAB. Pour cela, on a développé un script pour calculer la température T_i^{n+1} . On a effectué plusieurs tests pour différentes valeurs des intervalles élémentaires Δx et Δt . On a simulé la réponse du tissu suite à une injection d'une impulsion de 2.5 s de valeur positive et 5 s d'amplitude nulle. Le résultat obtenu correspond au comportement attendu en enregistrant une augmentation de la température pendant le temps d'excitation puis la température diminue graduellement pendant le temps de relaxation. Les simulations ont été faites en utilisant des valeurs de la conductivité thermique $k=0.35$ et de l'énergie métabolique $Q_m = 33800 \text{ W/m}^3$ [33]. L'amplitude du flux thermique surfacique appliqué à la limite $x=0$ est $\text{Amp} = 20000 \text{ W/m}^2$.

Les Figure 21 représentent la température du point $x=0.0001$ ($i=2$) quand n varie de 1 jusqu'à 1000, c'est-à-dire de 0 à 25 s, à la suite d'une excitation externe avec une seule impulsion.

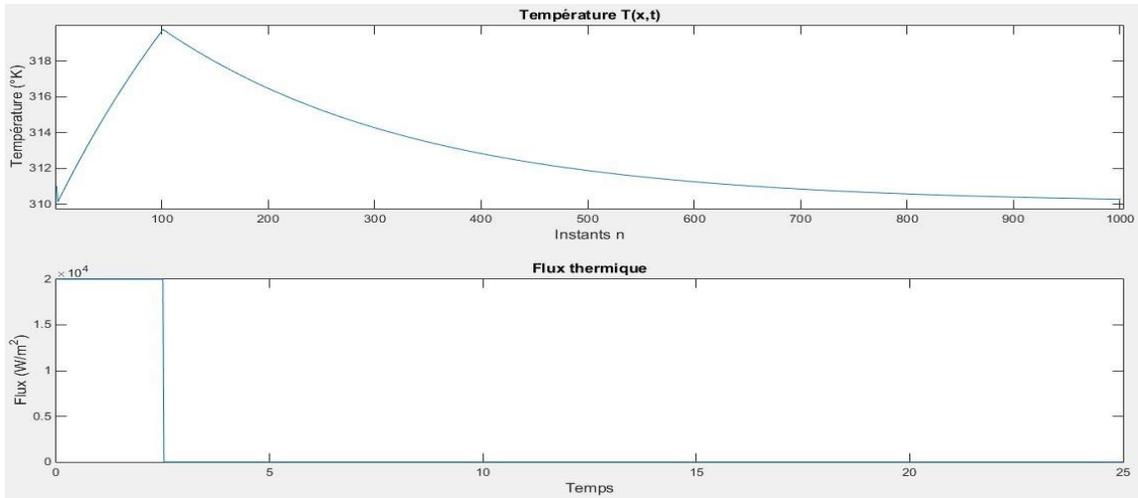


Figure 21: Température au point $x=0.0001$ ($i=2$) de tissu après injection d'une seule impulsion simulée avec Matlab.

Pour vérifier d'avantage notre approximation, nous avons injecté trois impulsions successives et nous avons rapporté le résultat dans la Figure 22.

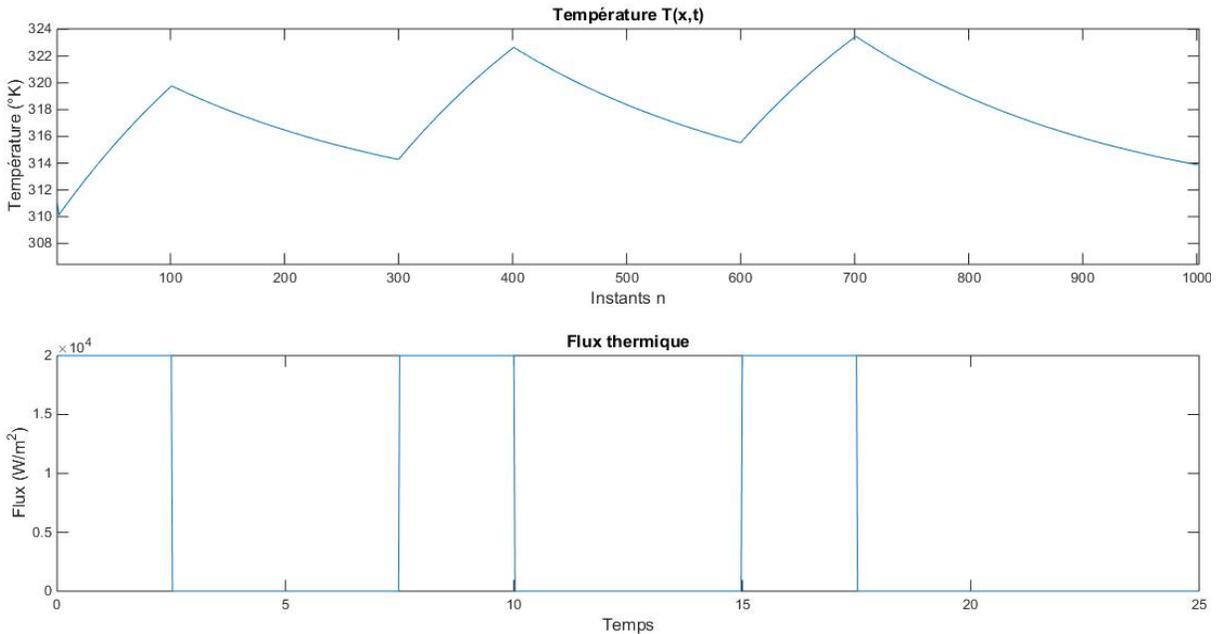


Figure 22: Variation de la température au point $x=0.0001$ ($i=2$) après injection de 3 impulsions successives en utilisant Matlab.

Pour voir la distribution de la température sur le domaine y pendant différentes valeurs de t (différentes valeurs de n), la Figure 23. affiche la distribution spatiale de la température T pour trois instants.

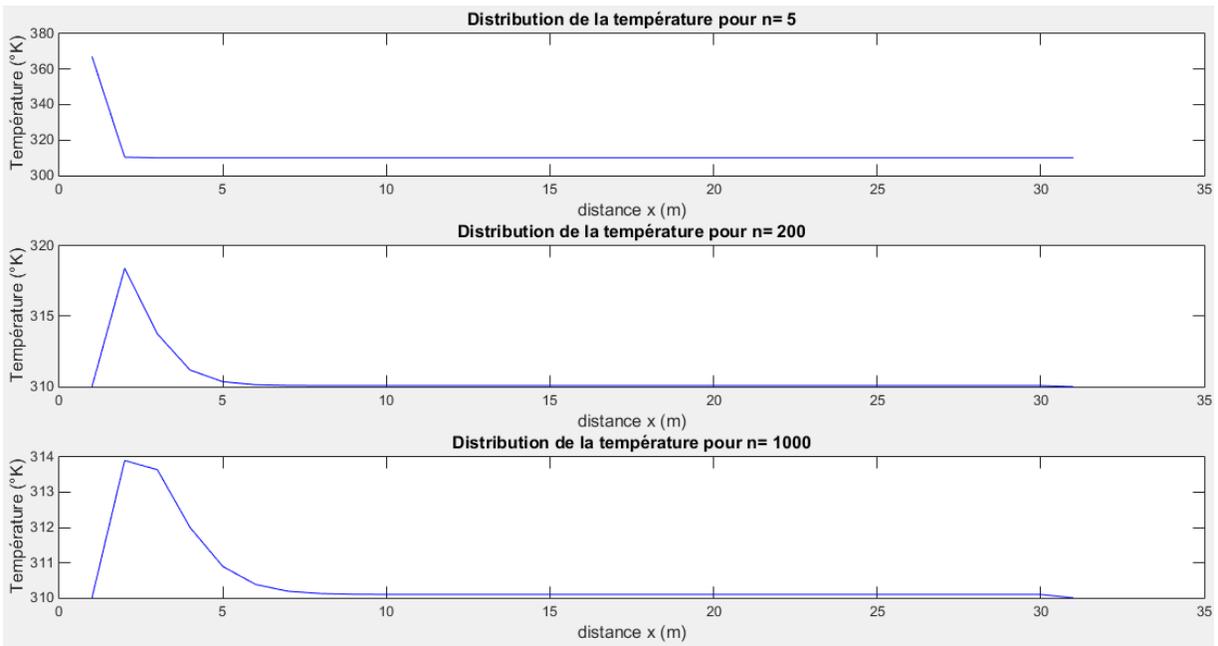


Figure 23: Distribution spatiale de la Température en fixant n pour différentes valeurs: 5, 200 et 1000 en utilisant Matlab.

Le changement de la température aux points lointains de la source de chaleur est très petit par rapport aux points proches de $x=0$ ($n=1$).

Le but de cette approximation est de faire une implémentation physique sur une plateforme multi FPGA. Pour cela on a besoin de simplifier les termes et surtout d'utiliser seulement les valeurs qui sont déjà connues, c'est à dire, les valeurs de T de l'étape précédente. D'autres travaux sur la résolution numérique de l'équation du Pennes existent [124].

En utilisant le modèle Matlab, nous allons définir les différentes valeurs des facteurs a , b et c de notre équation (8) qui seront utilisé dans l'implémentation physique sur la plateforme BEECube.

V.2 Revue des implémentations matérielles des MDF

En 1992, Marek et al. [125] ont tenté pour la première fois de faire une implémentation physique d'un algorithme MDF pour accélérer des calculs en électromagnétisme. Mais les moyens technologiques disponibles à cette époque ont limité la pénétration d'une telle technique. Il faut alors attendre le boom technologique pour voir la méthode des MDF envahir tous les domaines de la recherche et de l'industrie. C'est alors qu'on trouve des travaux qui traitent l'implémentation hardware des algorithmes MDF. En 2002, Schneider [126] a publié un article dans lequel il a montré les avantages qu'offre une implémentation physique de la méthode MDF sur un FPGA pour accélérer la résolution des équations électromagnétiques. Il a démontré la faisabilité et l'efficacité d'une telle implémentation. Il a utilisé une carte Xilinx Virtex-XCV300 PQ240. Il a utilisé un niveau bas de parallélismes en calculant les valeurs de chaque point en se basant sur les valeurs de ses voisins. Pour mettre à jour chaque valeur, il n'a utilisé que des multiplieurs et des accumulateurs. En effet, il a utilisé une même structure de calcul pour chaque nœud. La structure de l'engin élémentaire de calcul est identique. Ce que représente un grand avantage pour les designers VLSI (Very Large Scale of Integration). Les constantes de calcul telles que les coefficients et les propriétés électromagnétiques sont stockées dans des mémoires. En 2002/2003, Placidi et al. [127, 128] ont proposé une architecture pour implémenter un algorithme 3D avec la méthode MDF pour la résolution des équations de Maxwell. Une description VHDL a été utilisée. La virgule flottante a été choisie. Durban et al. [129] ont proposé une nouvelle architecture pour implémenter sur un FPGA les équations d'électromagnétisme en utilisant un algorithme 3D MDF. Ils ont présenté les différents blocks qui forment leur système. Ils ont comparé leurs résultats avec des résultats obtenus sous Matlab. Ils ont enregistré un pourcentage moyen d'erreur de 0.13%. Cette erreur est due au fait que Matlab utilise la virgule flottante double (64 bits) et au fait que l'approximation que la fonction d'excitation est approximée en utilisant des LUT (Look-Up-Table). Bien que les premiers résultats fussent 9 fois lents, ils ont pu améliorer leurs architectures et prouver la faisabilité d'une telle approche [130, 131]. La Figure 24 montre l'architecture développée. Ils ont utilisé 3 mémoires pour stocker les valeurs des champs et le type du matériel pour chaque point x, y et

z. Puis ils ont utilisé un registre pour stocker la valeur qui sera utilisée dans le prochain état. Une LUT est utilisée pour stocker les constantes nécessaires. Le contrôle et l'adressage sont assurés par l'unité de comptage et de contrôle (Counting and Control Unit).

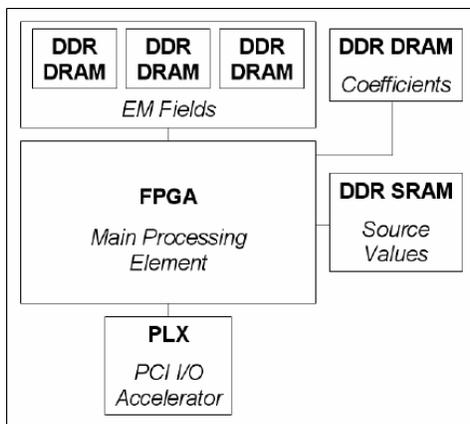


Figure 24: Diagramme de différents blocs

En 2006, Chen et al. [132] ont utilisé un algorithme 2D MDF pour développer un modèle pour la détection des engins enfouis, cas particulier pour la détection des mines. Ils ont réalisé une implémentation matérielle sous la carte Firebird. Ils ont utilisé des données en virgules fixes avec 1 bit de signe, 3 bits de la partie entière et 26 bits de la partie fractionnelle. La Figure 25 montre le principe du modèle. On utilise un Géoradar pour produire une excitation. À l'aide des équations de Maxwell, on étudie l'onde réfléchie de l'interface air-sol.

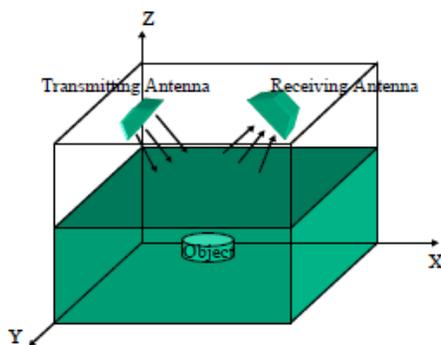


Figure 25: principe de détection d'objet par radar [132]

Les auteurs ont proposé une nouvelle technique pour améliorer la vitesse de calcul. Ils ont utilisé 2 mémoires séparées qui changent de position logique pendant le calcul. Quand la mémoire M1 sauvegarde les valeurs à l'état actuel "n", la mémoire M2 sauvegarde les valeurs mises à jour

par l'engin de calcul, ceux de l'état suivant "n+1". Puis intervient le module de gestion de mémoires, pour donner la priorité à la mémoire M2, qui contient les nouvelles valeurs de l'état actuel et on écrase les valeurs de l'autre mémoire, qui contient les anciennes valeurs, par les nouvelles valeurs mises à jour. En utilisant ce principe, les auteurs ont réussi à multiplier par 24 la vitesse de calcul par rapport aux résultats obtenus par FORTRAN sous PC de 3GHz.

Culley et al [133], en 2005, ont choisi des plateformes de calcul de haute performance (High Performance Computing) qui utilisent plusieurs FPGAs et plusieurs processeurs en plus de mémoires et autres périphériques, pour simuler les équations de Maxwell. Ils ont utilisé la virgule flottante pour représenter les données. Avec une fréquence de 50 MHz, ils ont accéléré la vitesse de 8 fois. Ils ont exposé la difficulté de gérer la communication entre l'engin de calcul et les mémoires périphériques, c'est ce que crée un engorgement. Dans la même année, He et al. [134] ont appliqué la méthode 2D MDF pour résoudre l'équation d'onde acoustique qui modélise le comportement sismique. Ils ont réalisé une amélioration de la vitesse de 7-20 fois que la résolution logicielle. Ils ont apporté une nouvelle astuce en intégrant une mémoire on-chip en utilisant les FPGA blockRAM. Ce qui réduit la vitesse d'accès aux nouvelles valeurs. Ils ont utilisé la carte Xilinx ML401 Virtex-4. De même, Pardo et al [135-138] ont développé un système pour la détection des mines avec la méthode 3D MDF. Le principe de détection consiste en l'utilisation de la thermographie avec des images IR (Infra Red) en exploitant la différence des propriétés thermiques du sol et des mines. Un stimulus est utilisé pour étudier la réponse du sol et des mines. Ils ont implémenté leurs modèles, en utilisant l'équation de la chaleur, sur un FPGA Xilinx. La Figure 26 présente l'architecture d'un élément de calcul PE (Processing Element).

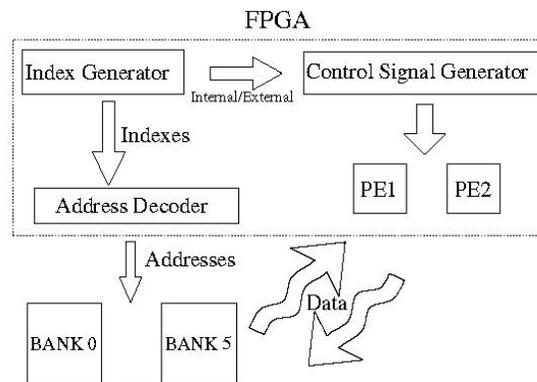


Figure 26: Structure d'un simple PE [134]

Ils ont réduit le temps de calcul de 10 à 30 fois qu'une résolution software ordinaire.

Motuk et al [139] ont réalisé une implémentation physique sur un FPGA Xilinx pour accélérer la production d'un son d'une structure complexe, telle qu'une guitare. Ils ont utilisé la méthode 2D MDF pour approximer leurs modèles régis par l'équation des plaques. La Figure 27 montre le niveau de parallélisme utilisé.

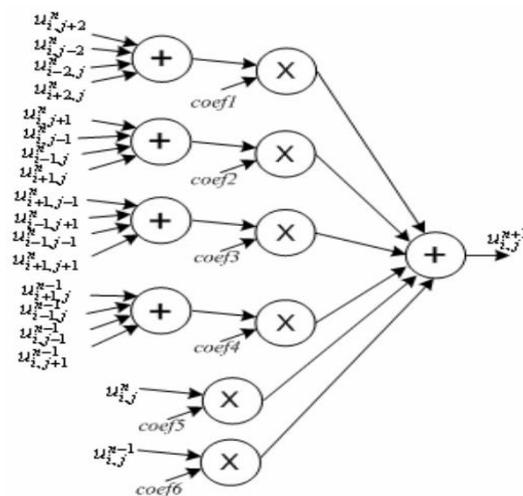


Figure 27: Schéma et flux de données pour mettre à jour un point [139]

L'implémentation hardware pour accélérer l'exécution des algorithmes qui décrivent des phénomènes physiques ne cesse de prendre de l'ampleur. Sano et al. [140] et Nagasu et al. [141] (2015/2016) ont simulé le comportement d'un tsunami, sur des eaux non profonde, causé par à un tremblement de terre. D'autres applications peuvent être effectuées.

Le Tableau 4 résume les implémentations les plus importantes citées dans ce travail et le domaine d'application. On voit très bien le vaste terrain d'application de la MDF. Commenant dans la détection d'objets jusqu'à la simulation des phénomènes les plus complexes.

Tableau 4: Implémentations matérielles et leurs domaines d'application

Auteurs	Applications	Description
Marek [125]	Électromagnétisme	Prouve la faisabilité et l'efficacité
Schneider [126]	Électromagnétisme	Faisabilité et performance
Placidi [127, 128]	Électromagnétisme	3D MDF, résoudre les équations de Maxwell
Durbano [129, 130]	Électromagnétisme	3D MDF
Chen [132]	Détection de mines	2D FEM. Échange de mémoires
Culley [133]	Électromagnétisme	HPC Platforms
He [134]	Équation des ondes	Virtex 4 FPGA, 7-20 plus rapide
Pardo [135-138]	Détection de mines	3D MDF, IR technique
Motuk [139]	Synthèse de son	2D MDF. Structure complexe
Nagasu [141]	Simulation d'un tsunami	Simulation temps-réel et comparaison de performance

V.3 Présentation de la BEEcube

La BEEcube est une plateforme de prototypage multi FPGA. Elle est conçue pour accélérer la simulation, l'émulation et le prototypage des systèmes. Elle est formée de 4 FPGA Virtex 5 interconnectés entre eux. Elle offre une mémoire DRAM allant jusqu'à 64 GB et différents types de ports I/O. D'autres ressources sont incluses. La Figure 28 donne une architecture de la BEEcube [142].

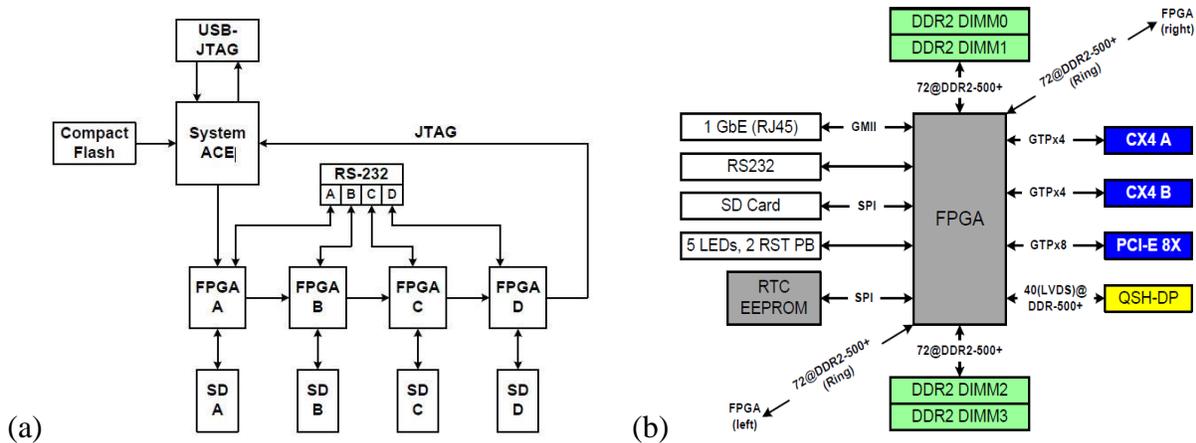


Figure 28: Architecture de la plateforme BEEcube. (a) Architecture interne de la BEEcube et les différents blocks de connexions externes. (b) Connectivité d'un seul FPGA formant la BEEcube [139]

La plateforme BEEcube est composée d'une partie matérielle qui contient toutes les ressources physiques pour concevoir le design des architectures les plus complexes. Et d'une partie logicielle qui assure le bon fonctionnement du système. La Figure 29 représente les différents blocs formant le système BEEcube.

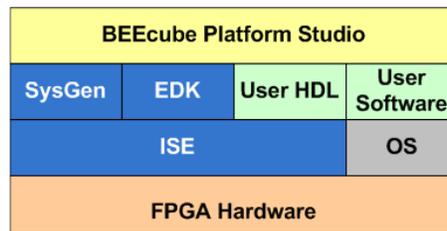


Figure 29: Parties de la BEEcube [139]

La BEEcube fait partie des plateformes d'émulation physique qui combine le hardware et le software pour avoir des résultats qui sont beaucoup plus performants que les méthodes traditionnelles de simulation. Elle offre la possibilité de programmer et reprogrammer ces 4 FPGAs pour émuler n'importe quel système physique. D'autres plateformes existent sur le marché avec d'autres principes et d'autres technologies [143]. En utilisant cette approche mixte, hardware et software, les designers peuvent facilement valider physiquement leurs systèmes tout en assurant un coût très bas et une large flexibilité. À l'inverse des ASICs (Application

Specific Integrated Circuit), les FPGAs sont des composants reprogrammables. Ils offrent un coût réduit par rapport aux ASICs [144-146].

Le BPS (BEEcube Platform Studio) est un outil hardware/software qui permet la génération automatique de tous les fichiers nécessaires pour le bon fonctionnement de tous les composants de la BEEcube (interfaces, FPGA, les mémoires et autres). Il est exécuté sur MathWorks Simulink. L'outil BPS s'occupe de la conversion du modèle MathWorks Simulink en fichier ".bit" pour l'implémentation physique [147].

La Figure 30 montre les différentes parties de l'outil BPS. Il comporte entre autres : 4 niveaux d'abstraction :

- Application : l'utilisateur conçoit ses propres designs
- Bibliothèque : le BPS offre une bibliothèque intégrée qui contient plusieurs composants qui assurent l'intégration de ces éléments dans le design.
- Flot de données : avec System Generator et BEEcube BPS, on complète notre design
- Plateforme physique : elle contient les FPGAs avec leurs ressources intégrées et les ressources externes telles que les mémoires et processeur

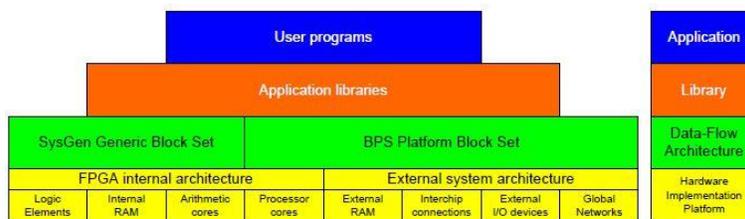


Figure 30: Les différents blocks qui forment le BPS [139]

L'un des grands avantages qu'offre le BPS est sa compatibilité avec d'autres outils, qui ont montré leurs performances et leurs capacités dans le design, en l'occurrence, Xilinx System Generaor (XSG) et Mathworks Simulink. La Figure 31 montre les différentes étapes de conception avec les outils appropriés. On utilise la bibliothèque du Simulink et du bloc BPS pour concevoir notre modèle sous Xilinx System Generator. Puis on fait la simulation de notre modèle pour le vérifier. Ensuite, on génère les fichiers HDL (Hardware Description Language) pour les utiliser sous l'outil Xilinx ISE. Aussi on génère le fichier «. bit" qui servira à l'implémentation finale. Finalement, on procède à la programmation du composant.

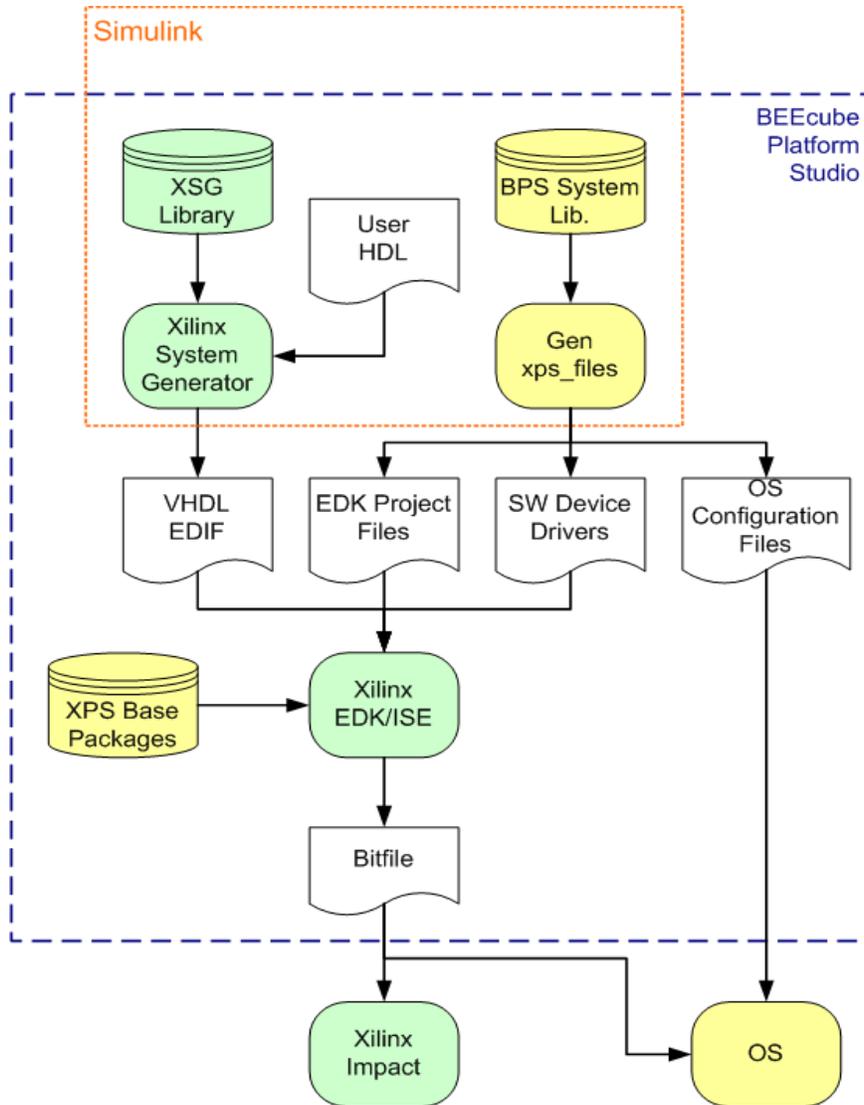


Figure 31: Les outils invoqués par le BPS [139]

La plateforme BEECube combine entre des ressources software et hardware pour avoir de meilleures performances pour la simulation, l'émulation et le prototypage rapide des architectures les plus complexes. Il existe d'autres plateformes pour le calcul parallèle et le prototypage rapide qui offrent un temps de design très court, un coût très bas et de grandes performances. Ajoutant à cela, ces plateformes permettent de concevoir des designs avec une grande flexibilité en s'adaptant aux plus complexes architectures. De plus, cette approche nous offre l'option de portabilité des projets. En effets, il est donc possible de transférer le design d'un composant à un autre sans le reconcevoir à nouveau [143, 146, 148, 149].

V.4 Type de données

La représentation de données choisies est la virgule fixe signée (Signed Fixed Point Number). Pour un mot de longueur N bits avec n bits pour la partie fractionnaire, m bits pour la partie entière et 1 bit de signe, on le note Fixed (N, n) et on le représente comme le montre la Figure 32 qui explique le principe des nombres en virgule fixe.

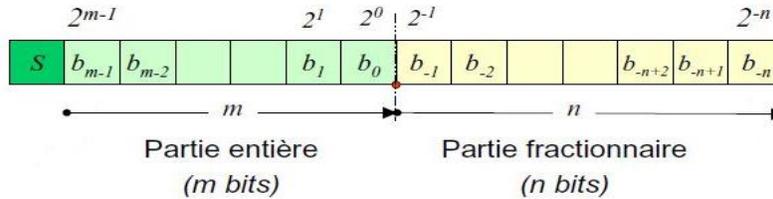


Figure 32: Type de données utilisées

La précision de codage est égale à : $q = 2^{-n}$.

Un exemple d'un nombre de longueur 32 bits avec 1 bit pour le signe, 11 bits pour la partie entière et 20 bits pour la partie fractionnaire, est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5: Forme d'un nombre SFixed(32, 22) utilisés

Signe	2^{11}	2^{10}	2^1	2^{-1}	2^{-2}	2^{-19}	2^{-20}
-------	----------	----------	-------	-------	----------	----------	-------	-----------	-----------

Dans notre cas, on a des valeurs de l'ordre 10^4 et des valeurs de 10^{-6} à représenter. De plus le choix de la longueur des données doit aussi prendre en considération le fait que la puce soit bio implantable, c'est-à-dire, elle doit fonctionner avec une petite source d'énergie.

Pour réaliser une architecture optimale avec moins de ressources consommées et une précision importante, nous avons augmenté la taille des données utilisées initialement. Pour cela, on est passé de 16 bits, pour le premier prototype, à des longueurs de 32 bits, 48 bits et 64 bits pour chaque mot. On a fait la comparaison en matière de ressources consommées par rapport à la précision.

Le Tableau 6 montre une comparaison des ressources consommées sur la BEECube avec les trois types de données utilisées.

Tableau 6: Comparaison des trois types de données

Type de données	Entier Max	Fraction Min	Slices	FF	LUTs	IOBs	MULTs
32-20	2047	$2.3 \cdot 10^{-7}$	12080	16424	21022	512	360
48-30	$\sim 1.3 \cdot 10^5$	$\sim 9.3 \cdot 10^{-10}$	30701	51637	52668	896	816
64-42	$\sim 2 \cdot 10^6$	$\sim 2.2 \cdot 10^{-13}$	64312	108948	102184	896	1424

En utilisant les nombres de type 32-20, on ne peut pas représenter les grandes valeurs supérieures à 2047 utilisées comme amplitude des excitations externes produites par la source de chaleur. Pour le type 48-30, la consommation des ressources est acceptable. Avec le type 64-42, la consommation des ressources est pratiquement double que le type 48-30.

En se basant sur ces résultats, on a choisi de représenter les nombres avec le type 32-20 car il offre une consommation de ressource très raisonnable et il facilite la communication entre les FPGAs de la plateforme BEECube. Avec le type Fixed (32, 20), on a consommé plus de 57% des blocks IOBs (Input Output Blocs) disponibles sur la BEECube. Par contre, on a utilisé encore plus les IOBs avec les deux autres modèles.

Chapitre VI: Résultats et discussion

VI.1 Conception d'une source de chaleur directionnelle

Notre travail est déjà publié dans un article intitulé "3D Modeling Using the Finite Element Method for Directional Removal of a Cancerous Tumor " [18]. Nous avons proposé une probe RF incurvée pour provoquer une ablation directionnelle. L'apport de la cathode incurvée est clairement apparu et validé par des simulations en utilisant COMSOL Multiphysics. On a démontré que notre approche peut réduire le nombre de cellules saines détruites lors d'une ablation RF.

La probe proposée utilise seulement une seule cathode incurvée pour contrôler la direction du champ de la chaleur produit. La Figure 33 montre la probe utilisée placée dans un tissu pour l'ablater.

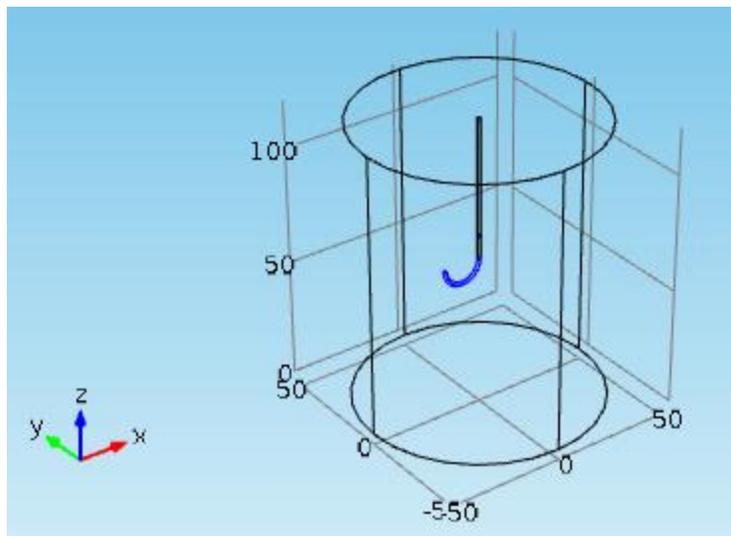


Figure 33: La probe incurvée utilisée pour ablater une tumeur hépatique [18].

Nous avons simulé une ablation d'une tumeur de foie en utilisant cette source de chaleur incurvée. Pour cela, nous avons exploité l'effet joule pour chauffer la région d'intérêt et provoquer la destruction du tissu tumoral.

L'énergie injectée est représentée par le terme suivant dans l'équation de Pennes :

$Q_p = J \cdot E$ ou J et E représentent, respectivement, l'intensité du courant électrique (A/m) et l'intensité du champ électrique (V/m).

Lors des simulations avec COMSOL, nous avons utilisé un maillage intelligent de la géométrie d'une façon à avoir un maillage condensé dans les régions les plus sensibles, autour de la probe et de la tumeur; et un maillage avec des grands pas dans les régions limitrophes. Cela a permis d'avoir une bonne convergence et de meilleurs résultats. La géométrie a été divisée en 16164 éléments de différente taille. La Figure 34 montre le maillage utilisé pour simuler le processus.

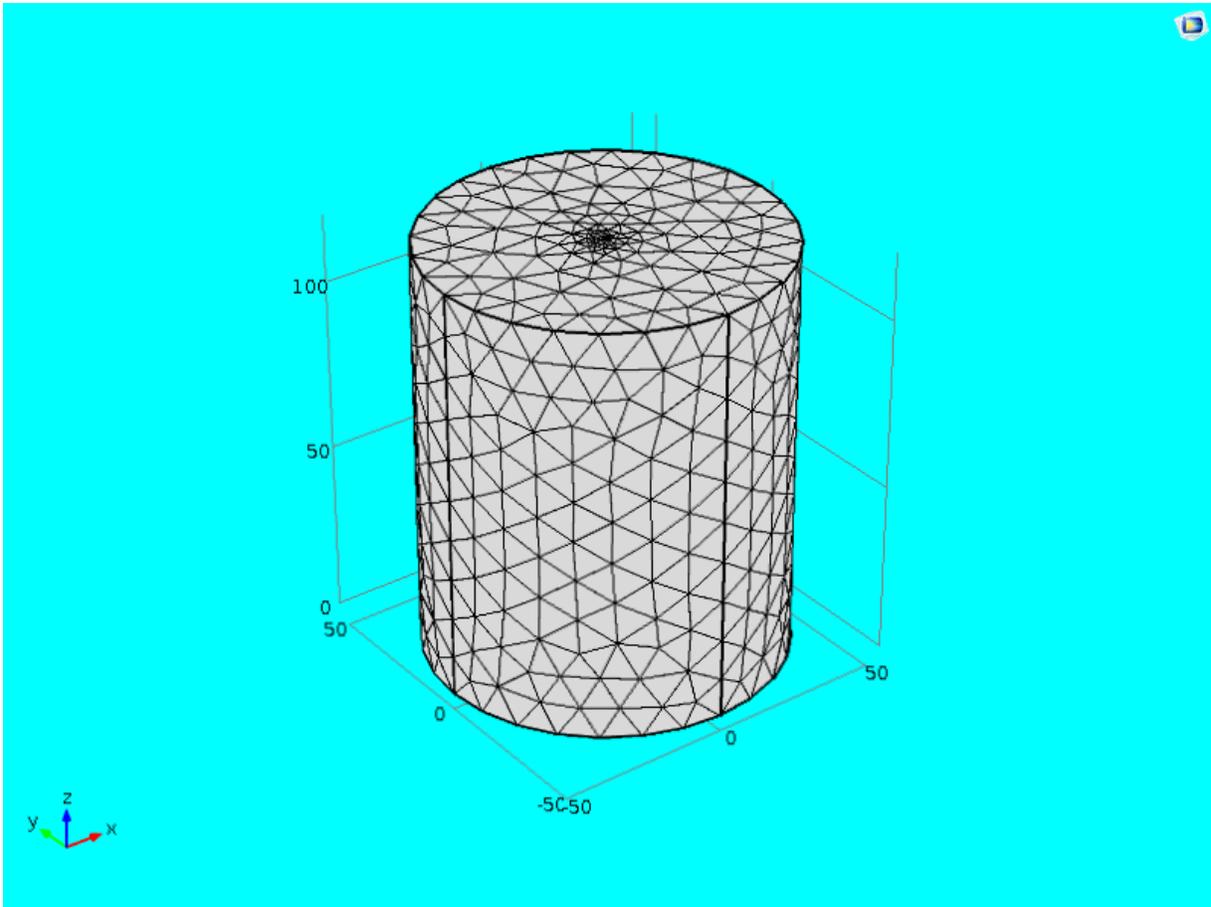


Figure 34: Maillage 3D FEM utilisé lors de la simulation [18]

La source de chaleur utilisée pour l'excitation externe est une succession d'impulsions d'amplitude de 2W avec une durée de 2.5 s pour l'état 'ON' et 5 s pour l'état 'OFF'. Elle est représentée dans la Figure 35.

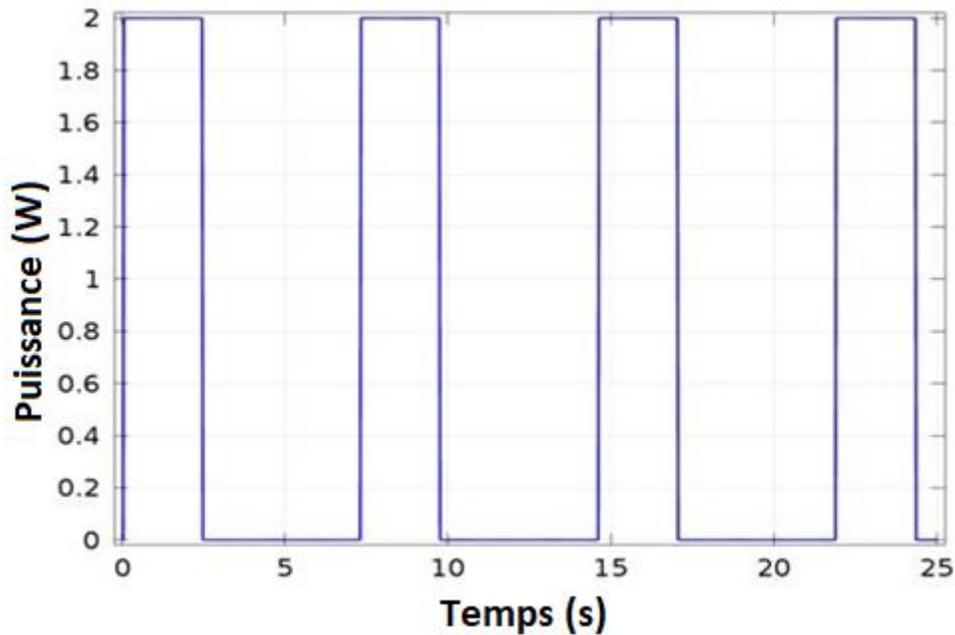


Figure 35: L'excitation externe utilisée pour surchauffer le tissu [18]

Pour démontrer l'effet de la cathode incurvée lors de l'ablation d'une tumeur, nous avons pris des images de trois angles différents d'un volume tissulaire ablaté en utilisant cette approche. Alors nous avons réduit le diamètre du volume pour faire apparaître l'effet thermique sur sa surface et voir la direction de diffusion de la chaleur.

La Figure 31 montre l'effet thermique de la cathode incurvée. La diffusion de la température se fait dans le sens de la courbure de la cathode. Pour cela, on constate que la température augmente dans la direction de la courbure et ne change pas dans la direction opposée. La diffusion sur les côtés se fait par conduction, mais elle ne présente pas un grand risque si on place convenablement la probe. Ce qui nous permet de détruire seulement le tissu ciblé avec un minimum de perte dans le tissu sain. La Figure 36 montre les résultats de l'échauffement de la tumeur selon 3 angles différents en K.

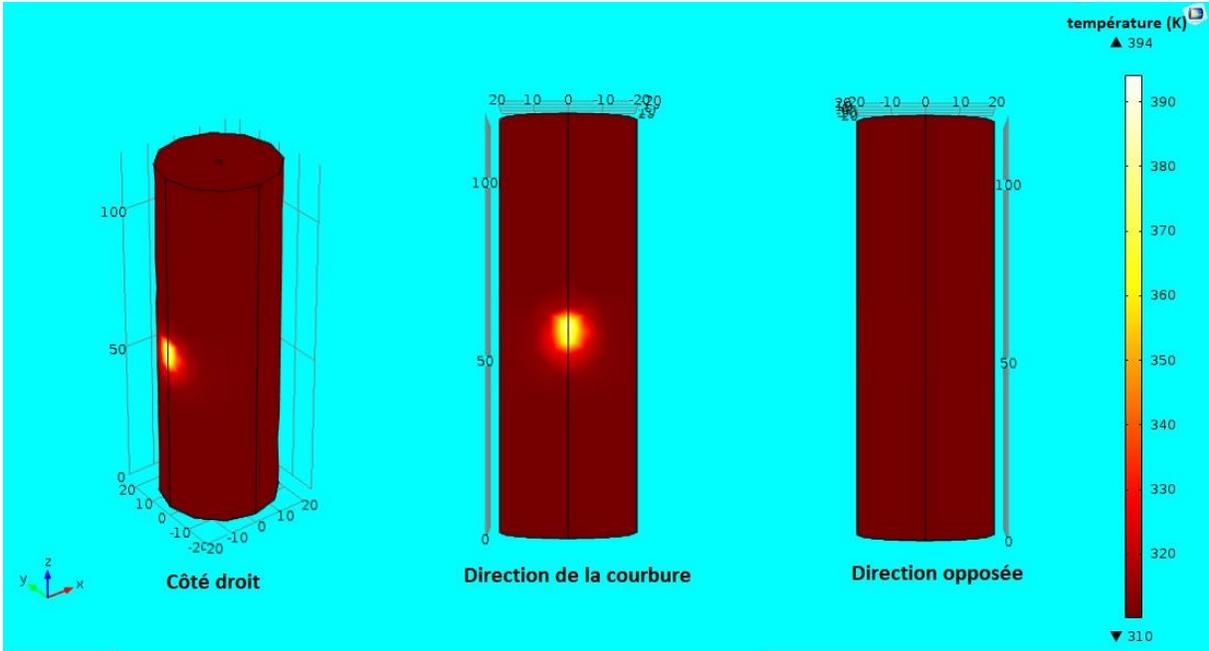


Figure 36: Diffusion orientée de la température dans une seule direction [18]

Pour avoir une meilleure idée sur la diffusion, nous avons utilisé des sondes thermiques pour mesurer la température de deux points symétriques vis-à-vis de la probe et par la suite comparer le résultat obtenu. Alors on a choisi un point dans le sens de la courbure aux coordonnées $(-16, 0, 50)$ et son symétrique au point $(16, 0, 50)$ sur le plan XY. Les températures sont rapportées dans la Figure 37.

Dans la direction de la courbure, la température a atteint environs 344 k alors que le point symétrique opposée n'a enregistré aucun changement de température remarquable. De même pour les autres cotés loin de probes, la température n'a pas changé. De ce fait, on peut affirmer l'efficacité de notre approche en utilisant une source de chaleur directionnelle pour ne cibler que le tissu tumoral sans causer de dommage important sur le tissu sain.

Cette nouvelle approche qui consiste à orienter la direction du champ de la chaleur peut améliorer beaucoup les ablations thermiques à base des RF.

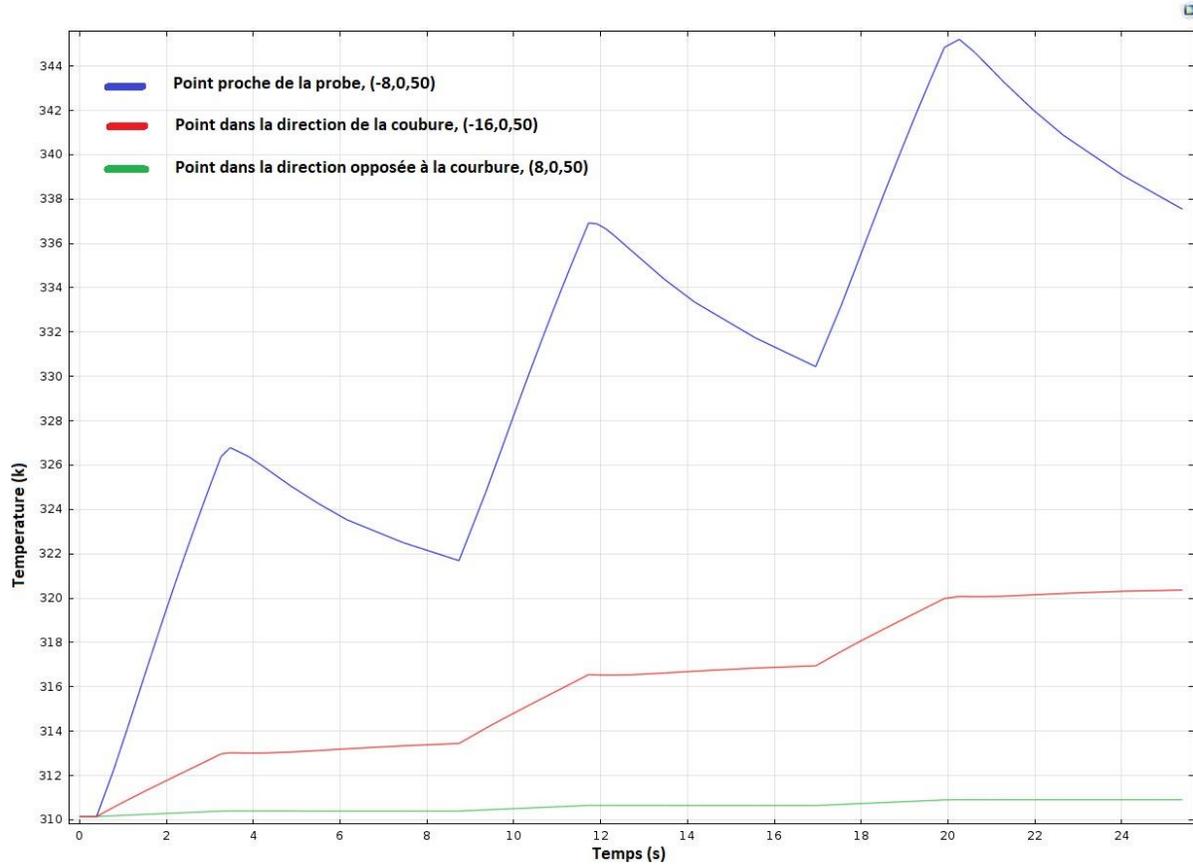


Figure 37: Effet de la courbure de la probe sur la distribution de la température en K [18].

La forme de champ de chaleur engendré par cette probe est représentée dans la Figure 38. La quasi-totalité de la chaleur est orientée vers le sens de la courbure de la cathode.

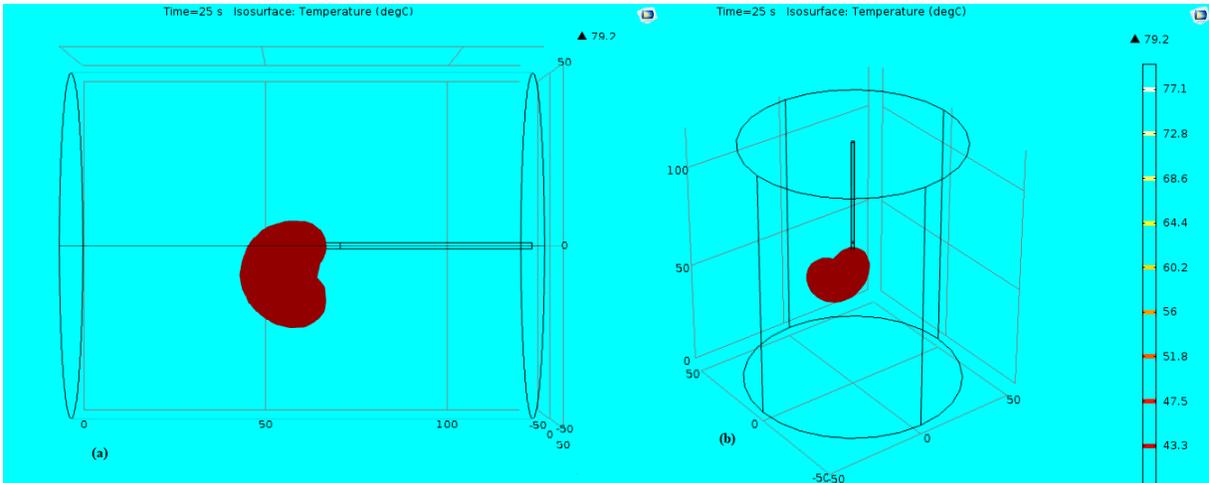


Figure 38: Forme du champ de chaleur engendré par la probe produit en utilisant COMSOL Multiphysics. (a) vue sur le plan XZ (b) géométrie entière avec la source de chaleur

Pour suivre l'ablation survenue sur le tissu touché par une excitation thermique, nous avons évalué le tissu nécrotique survenu lors de processus d'ablation dans quatre points différents. Le premier point est juste près de la cathode pour voir le dommage de tissu entourant la source de chaleur. On s'éloigne graduellement jusqu'au dernier point sur la limite extérieure du volume. Il est à rappeler que le dommage $\Omega(X, t)$, équation (8), est adimensionnel. Il nous renseigne sur la portion des cellules mortes. Pour un $\Omega(X, t)=1$, il signifie que 63% des cellules dans la région d'intérêt sont mortes. Pour un dommage $\Omega(X, t)=4.6$, on enregistre 99% de mort des cellules [50-51]. La Figure 39 montre le tissu nécrotique dans quatre points.

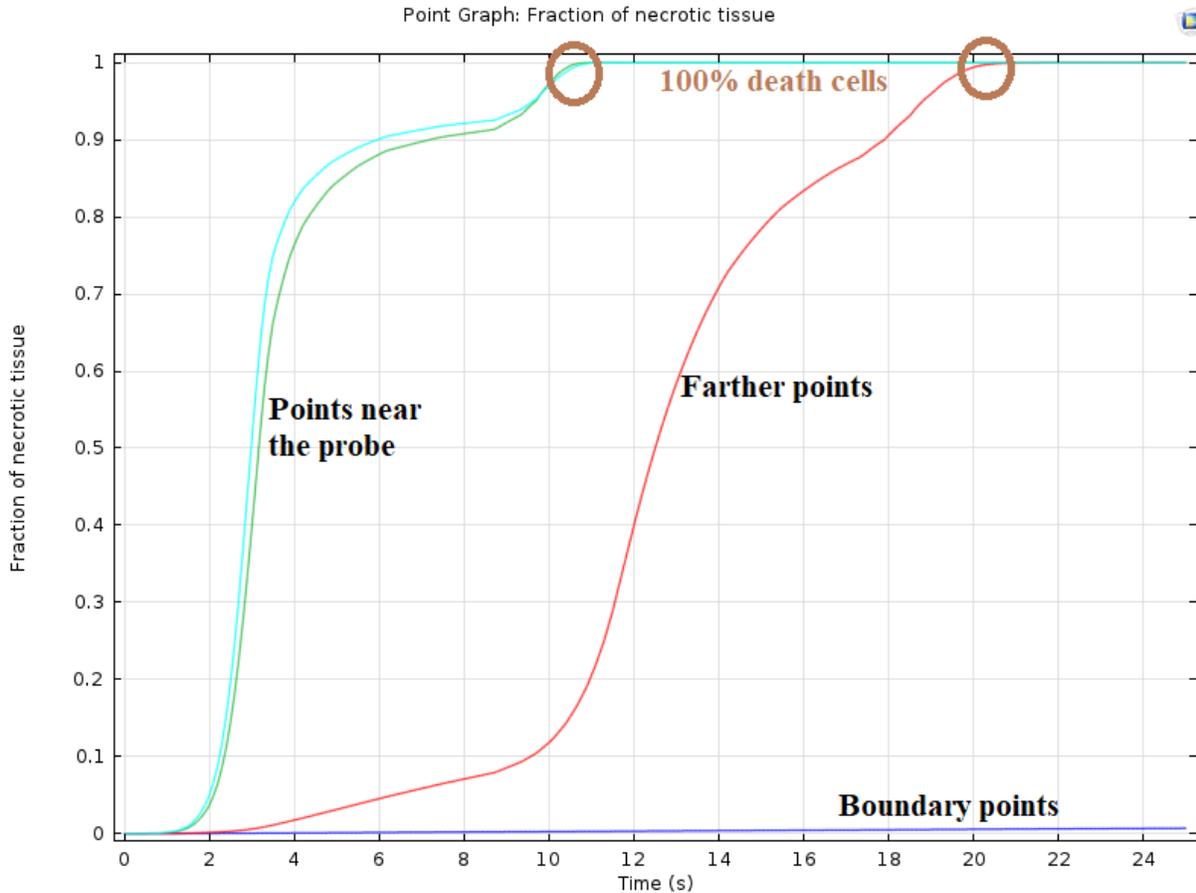


Figure 39: Tissu nécrotique dans plusieurs points après une injection de quelques impulsions simulées en utilisant COMSOL

Aux limites de notre volume, on n'enregistre aucune mort de cellule et cela parce que la chaleur n'a pas diffusé jusqu'aux limites. Pour cela le dommage aux limites du volume $\Omega (X, t) = 0$. Cependant, la totalité des cellules sont mortes aux alentours de la probe après 10 s, et un peu plus longue, à 20 s, pour le point intermédiaire.

Pour bien expliquer le phénomène, nous avons pris une image, à $t=10$ s, de la fraction de tissu nécrotique dans la Figure 40 On peut voir le tissu nécrotique sur le sens la courbure, et destruction minimale sur les autres cotés.

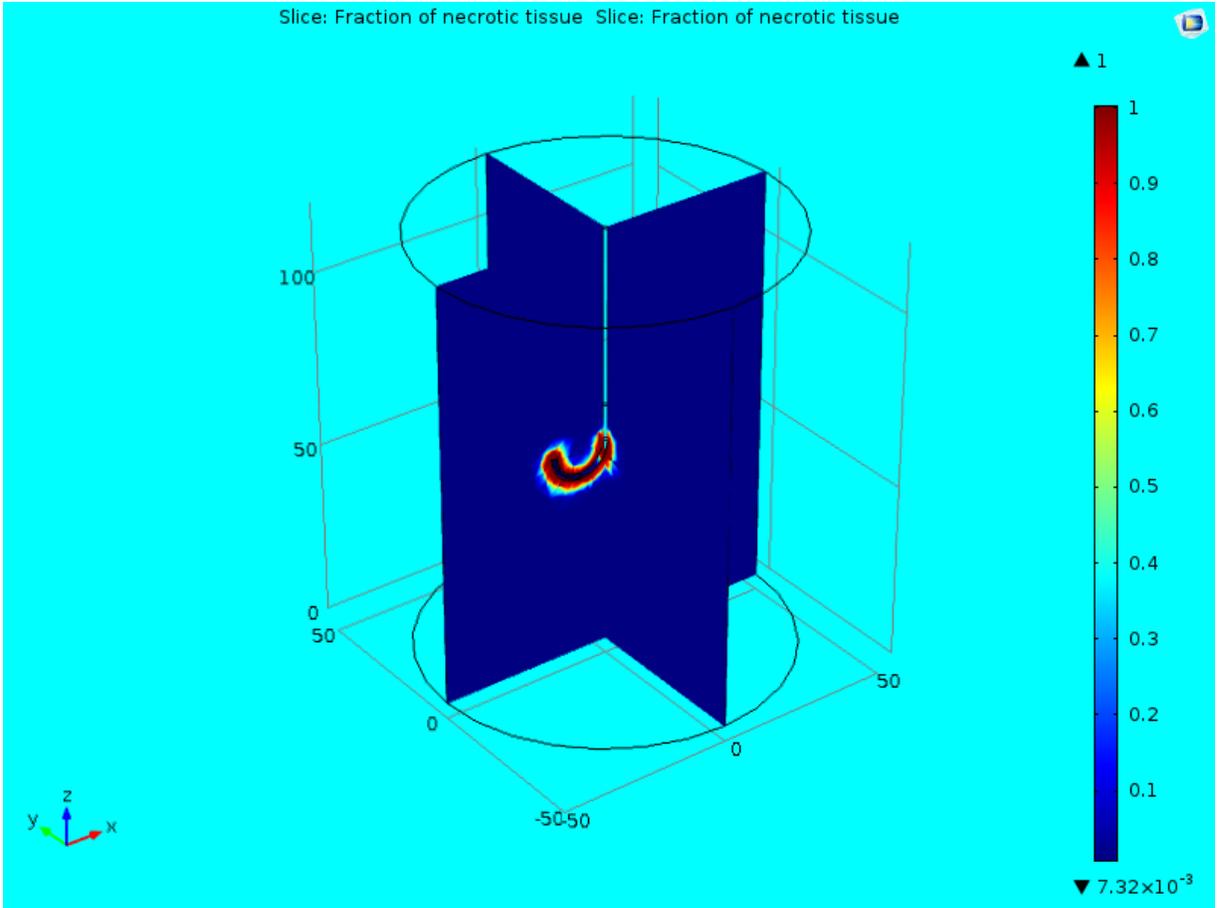


Figure 40: Portion de tissu nécrotique à $t=10$ s [18]

VI.2 Résultats d'implémentation sur la BEEcube

Dans cette partie, nous allons exposer l'architecture utilisée pour implémenter un modèle 1D MDF. Avant cela, on va rappeler les différentes étapes pour créer un projet et de le simuler puis l'implémenter sur la plateforme BEEcube.

On peut énumérer les étapes nécessaires pour créer un projet comme suit :

- La première étape consiste à créer le modèle avec Simulink / System Generator. On utilise la bibliothèque des composants de Xilinx Blockset, de Simulink et en particulier la bibliothèque BPS BEE3 Blockset qui contient les modules relatifs à la BEE3.
- Dans la deuxième étape, on simule le modèle pour vérifier son fonctionnement. Pendant cette étape, on peut changer l'architecture si on n'est pas satisfait du comportement de notre système. Si les résultats de la simulation sont satisfaisants alors on passe à l'étape suivante.
- La troisième étape est très importante. Pendant cette étape on fait la conversion de notre système en vue de son implémentation sur les FPGAs. Alors l'outil BPS produit tous les fichiers HDL nécessaires qui seront utilisés pour l'implémentation physique. Le fichier bitstream est important, car il servira à programmer le FPGA ciblé.
- L'étape suivante consiste à utiliser l'outil ISE pour ouvrir et voir l'architecture interne du modèle. Grâce aux fichiers produits par le BPS, l'outil ISE peut ouvrir le modèle comme étant un projet ordinaire avec des fichiers HDL.
- Finalement, on procède à la programmation de notre plateforme. Pour cela, on doit lancer l'outil iMPACT et sélectionner les FPGA à programmer. Puis leur assigner le fichier ".bit" approprié à chaque FPGA.

L'architecture choisie est une architecture simple, qui correspond à la simplicité de notre modèle 1D. Chaque engin de calcul élémentaire PE (Processing Element) est composé seulement d'additionneur pour effectuer les additions, de multiplieurs et d'un registre pour stocker la valeur de la température actuelle pour être utilisée dans la prochaine étape.

La Figure 41 représente un modèle Simulink de l'engin de calcul proposé. On voit très bien, dans le nœud 'i' comment le PE utilise la valeur $T(i, n+1)$ et la stocke dans un registre pour la renvoyer dans le prochain cycle comme entrée $T(i, n)$ de même nœud et elle est aussi envoyée aux nœuds voisins comme $T(i-1, n)$ et $T(i+1, n)$. En même temps, le nœud 'i' reçoit les valeurs de ses deux voisins directs.

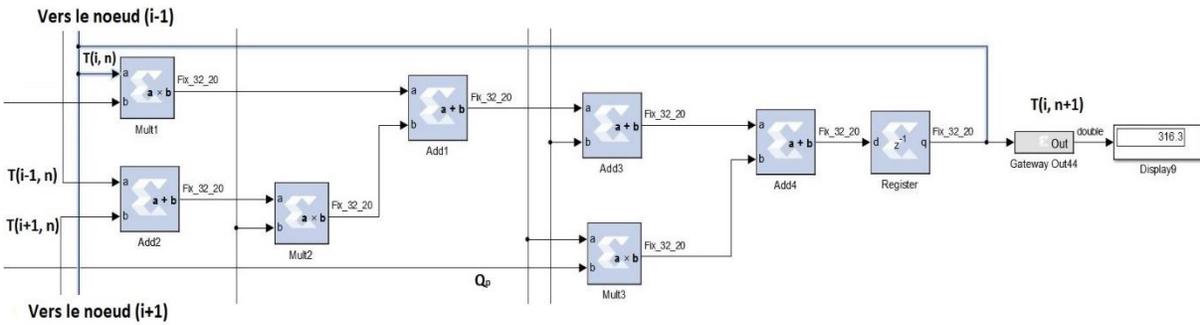


Figure 41: Modèle d'un engin de calcul élémentaire réalisé avec Simulink

Du fait que chaque nœud refait exactement le même calcul, il est très facile de reproduire autant de nœuds désirés pour notre système final. Dans notre cas, on s'est contenté de quelques nœuds internes et les deux nœuds limitrophes qui sont soumis à d'autres calculs selon les conditions aux limites.

Le diagramme structurel de l'algorithme proposé est schématisé dans la Figure 42 Il consiste à :

- Initialiser tous les paramètres dans la première étape.
- On utilise la condition initiale pour fixer les valeurs de tous les points.
- Puis, on charge les valeurs actuelles de chaque point "i" dans le registre approprié pour être utilisé dans le calcul des prochaines valeurs.
- Par la suite, on procède au calcul des valeurs de chaque point en utilisant les CLs.
- La prochaine étape consiste à faire un test pour déterminer si la condition d'arrêt est satisfaite.
- Si le nombre d'itérations n'est pas atteint, on incrémente "n" et on refait les calculs pour calculer les valeurs des points 'i' à l'étape suivante.
- Si le temps est écoulé, autrement dit le nombre d'itérations est atteint, on stoppe le calcul.

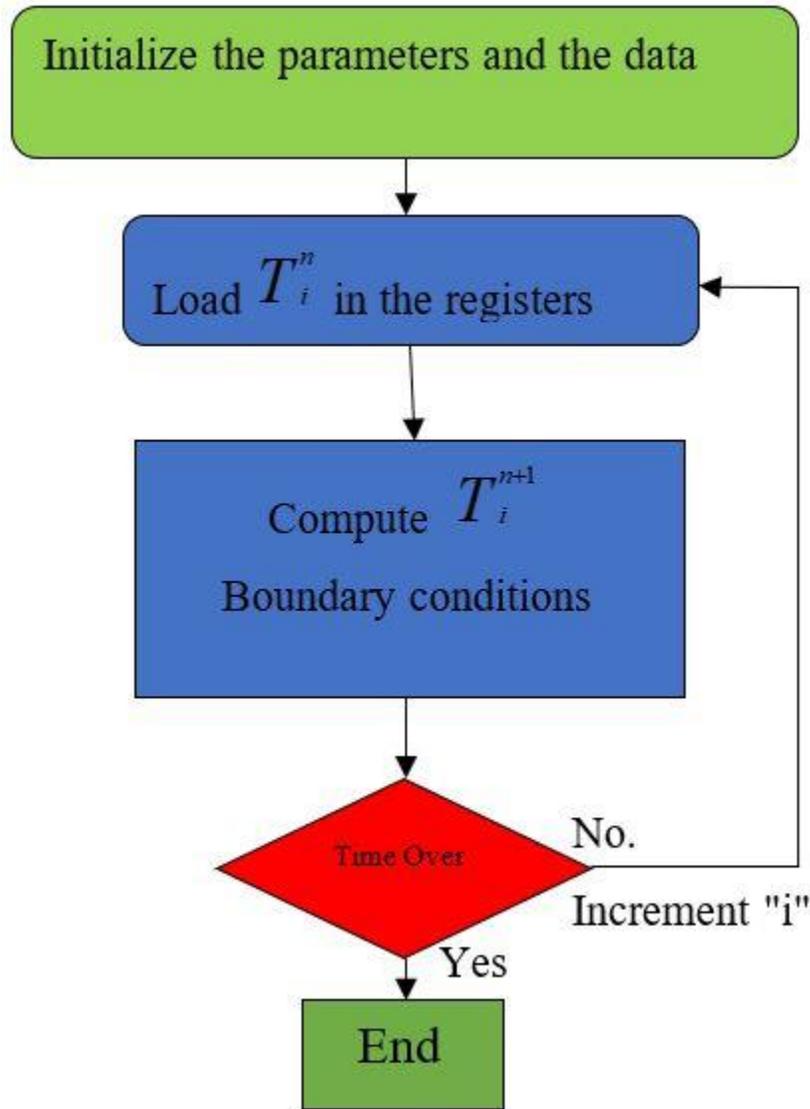


Figure 42: Diagramme structurel de 1D MDF

La Figure 43 montre l'architecture et les différentes connexions des FPGAs de la plateforme. La mise à jour des nœuds limitrophes se fait entre les FPGAs voisins pour s'échanger les valeurs de $T(i-1, n)$ et $T(i+1, n)$. Les nœuds d'extrémités du système ont un engin de calcul différent, car ils sont soumis à d'autres conditions que les points internes. Au point " $x=L$ ", la température fait un décalage du point " $M-1$ ". Pour cela, on utilise un registre pour stocker la valeur et l'utiliser pour le prochain état.

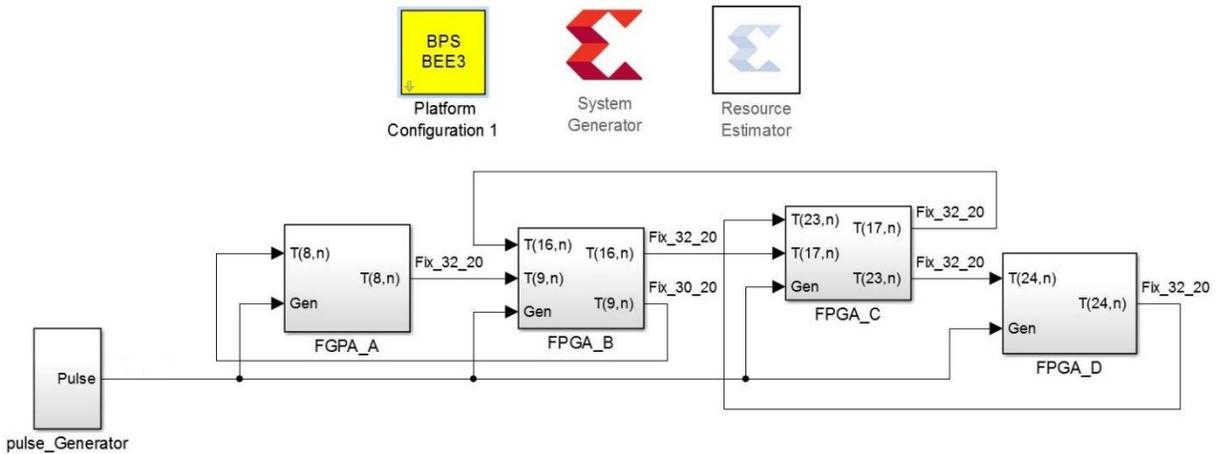


Figure 43: Modèle SIMULINK contenant un block BPS et System Generator

La Figure 44 explique la direction des échanges entre les différents FPGAs. La communication inter FPGAs se fait dans les deux directions.

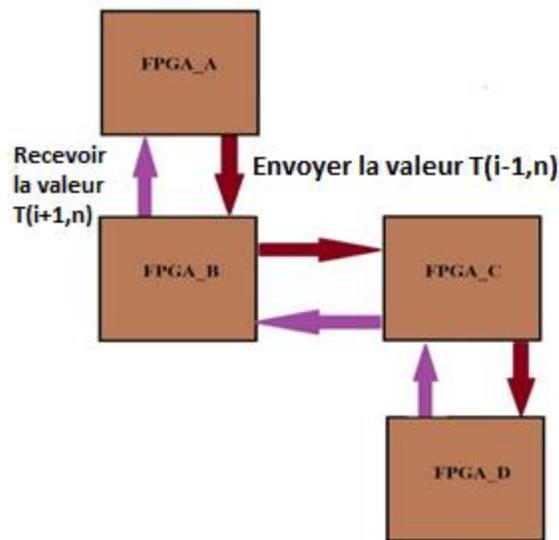


Figure 44: communication entre les FGPA pour mettre à jour les valeurs [28]

La connectivité de la FPGA A est représentée dans la Figure 45 La FPGA_A est connectée uniquement avec la FPGA_B. Il lui transmet la valeur de nœud limitrophe et reçoit la valeur du nœud voisin pour calculer $T(i, n)$. Les FPGA_B et FPGA_C s'échangent avec les deux FPGAs qui leur sont voisins pour envoyer et recevoir les nouvelles valeurs. La FPGA_D se comporte de la même manière que la FPGA_A, car elle seulement un seul voisin qui est la FPGA_C. Le modèle fonction avec une horloge interne de la plateforme équivalente à 100MHz.

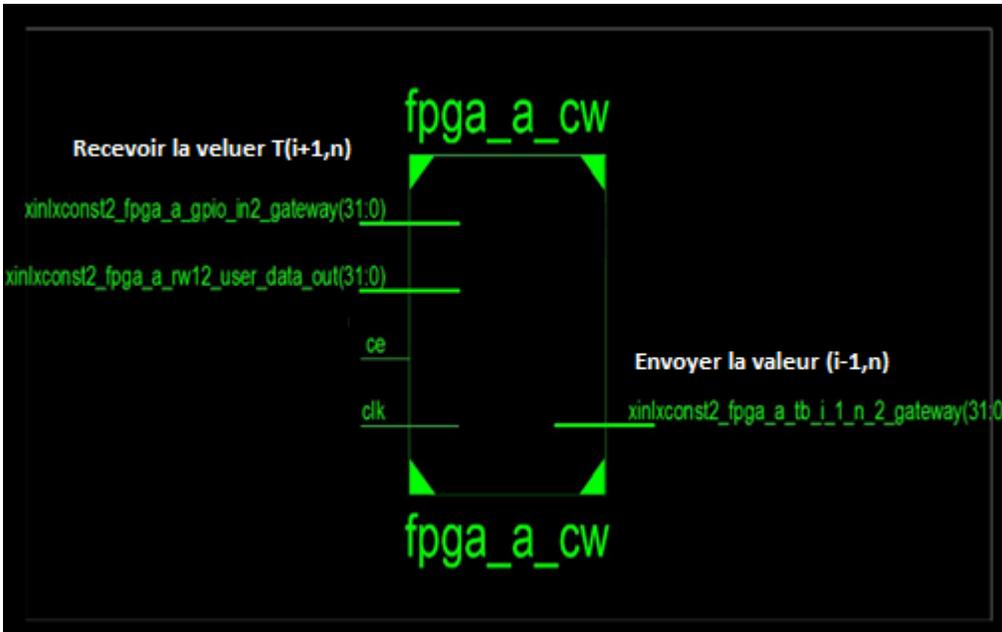


Figure 45: Architecture de la FPGA A de la BEECube en utilisant Xilinx ISE

La Figure 46. montre l'architecture intérieure de notre système. Les différents blocs sont représentés.

La Figure 47 présente les résultats de simulation avec la configuration choisie. La simulation du modèle donne les résultats attendus sur le comportement de la température. En effet, le comportement de prototype implémenté est similaire au comportement de la simulation avec le modèle en éléments finis sous COMSOL Multiphysics.

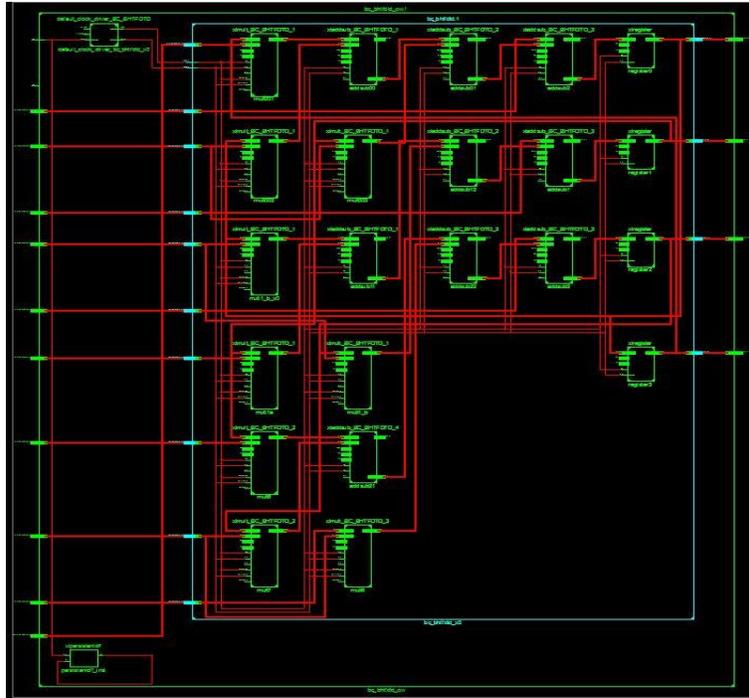


Figure 46: Architecture intérieure de notre système vue par Xilinx ISE

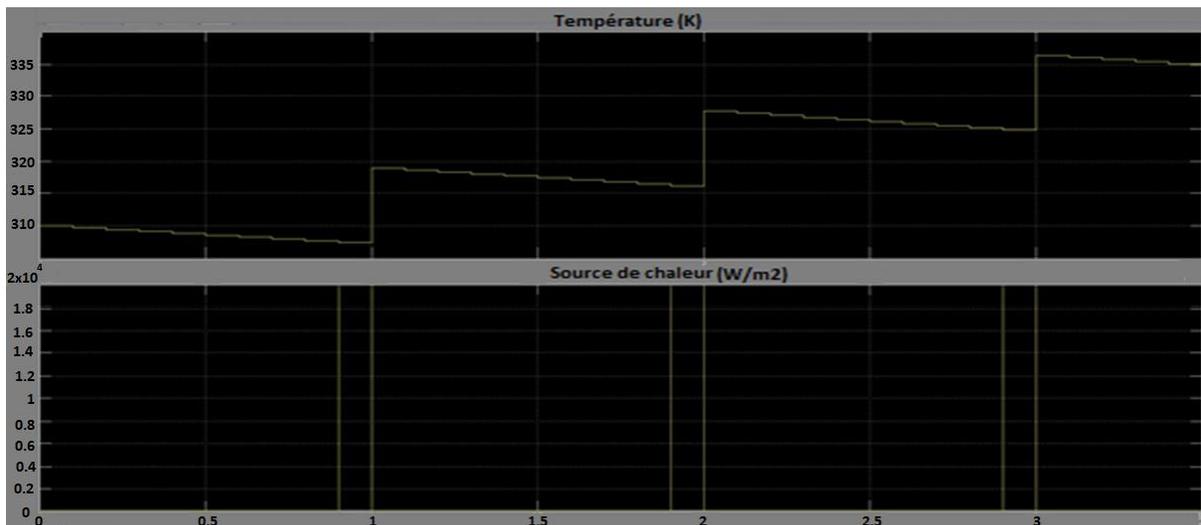


Figure 47: Réponse du système à trois impulsions. Résultats obtenus avec Simulink.

La Figure 48 montre les résultats de simulation en utilisant le simulateur de Xilinx Isim. On remarque bien comment la valeur de la sortie augmente pendant l'application de l'excitation externe. Par la suite, elle diminue pendant le temps de relaxation de l'impulsion pour reprendre

la tendance haussière pendant l'impulsion suivante avec une augmentation de la valeur maximale enregistrée par rapport à l'impulsion précédente.

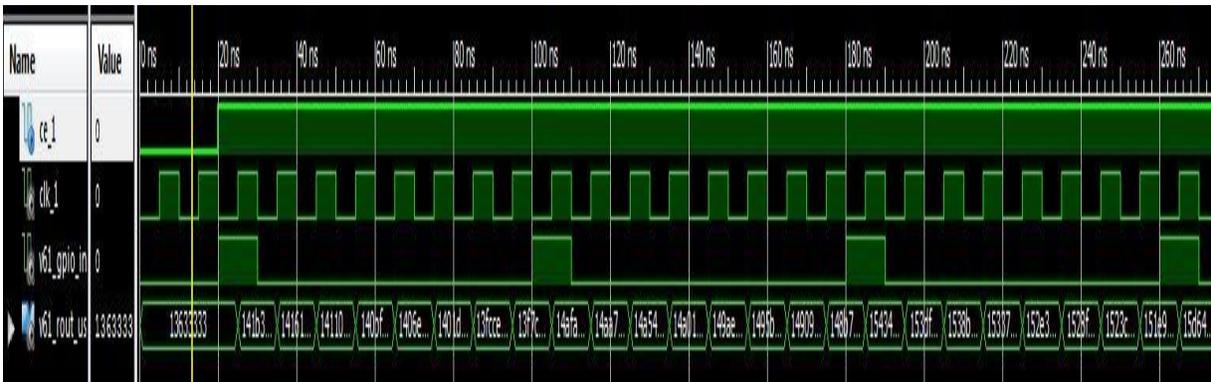


Figure 48: Simulation de l'architecture avec l'environnement Xilinx (Isim)

Dans le souci de y aller plus profondément dans l'analyse des résultats de l'implémentation physique sur les FPGAs, nous avons utilisé un outil pour la mesure et le captage des signaux dans les circuits intégrés, qui s'appelle ChipScope Pro. Cet outil sert pour le débogage temps-réel des FPGAs. Il permet de visualiser et de regarder les signaux au sien des FPGAs en insérant des clocs (cores) lors de la conception pour capturer les signaux en temps-réel. La Figure 49 montre le signal visualisé sur la FPGA.

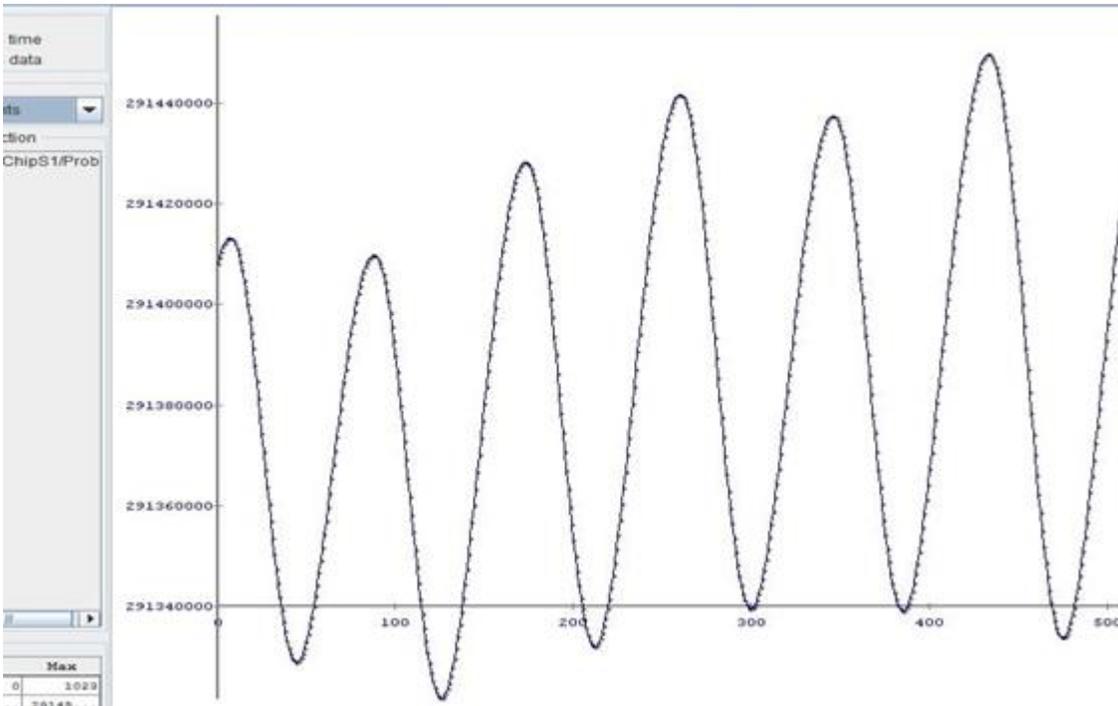


Figure 49: Forme de signal en temps-réel sur le FPGA visualisée avec l’outil ChipScope

Pour programmer la plateforme, nous avons utilisé l’outil ISE iMPACT de Xilinx. Cet outil permet de charger le bitstream dans le ou les FPGAs ciblés. La Figure 50 montre une vue de l’outil iMPACT avec les 4 FPGA disponibles sur la BEECube et la PROM qui peut être utilisée pour sauvegarder le programme.

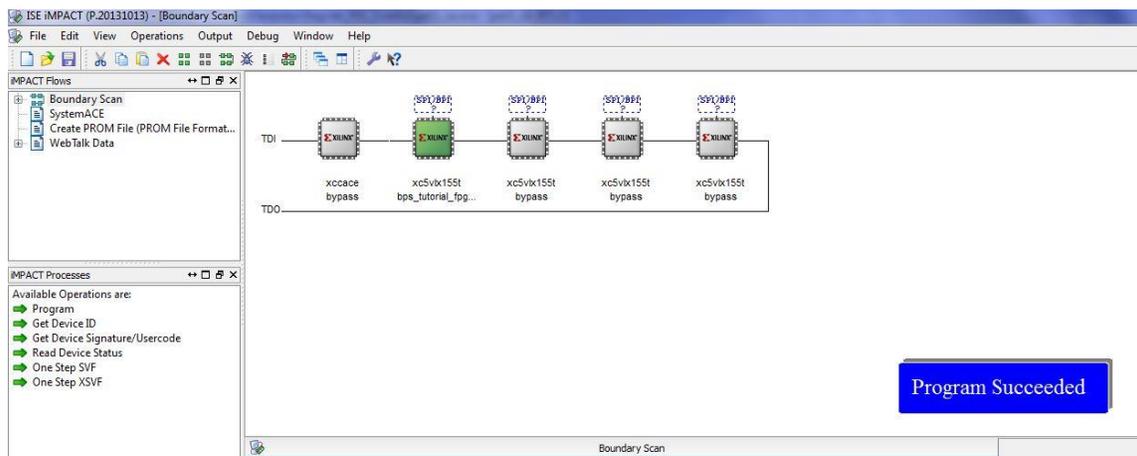


Figure 50: Programmation de la BEECube en utilisant ISE iMPACT

Chapitre VII : Discussion et travaux futurs

De nos jours, la thérapie thermique a prouvé son efficacité dans le traitement de plusieurs maladies notamment en oncologie. Mais de grands défis restent encore à faire pour améliorer la qualité du traitement offert. Malgré tout le développement technologique réalisé ces dernières années dans tous les domaines de la science et de l'ingénierie, soit en hardware ou en software, on n'arrive toujours pas à une maîtrise de la thérapie thermique. Pour cela beaucoup de recherche se fait dans ce sens.

Pour une meilleure efficacité de traitement thermique, il faut investir et améliorer les facteurs qui interviennent dans un traitement thermique qui est de différentes natures. On peut les classer en quatre catégories :

Matériel :

- Concevoir des systèmes plus évolués avec plus de facilités et plus d'options.
- Conception de probes et de sources de chaleur réglables avec une meilleure qualité et une grande flexibilité.

Logiciel :

- Développement des outils très puissants pour le planning et l'optimisation du traitement.
- Nouveaux logiciels pour la simulation et la modélisation avec des architectures beaucoup plus proches de l'architecture complexe des tumeurs réelles.
- Lors des simulations, on doit prendre en considération la non-homogénéité de la tumeur.

Système d'imagerie et de thermométrie :

- Utilisation des systèmes d'images lors des différentes étapes du traitement : placement des probes, injection d'énergie et suivi de la diffusion de la chaleur dans le tissu.

- Améliorer les systèmes d'imagerie (IRM, US et CT)
- S'orienter vers la thermométrie directe en mesurant la température avec un réseau de capteurs de température pour avoir en temps-réel les vraies mesures.

Modélisation mathématique :

- Essayer de nouvelles modélisations mathématiques pour le transfert thermique dans les tissus vivants en proposant de nouveaux modèles autres que le modèle de Pennes
- Améliorer le modèle de Pennes en modifiant le modèle existant.

En utilisant des sources de chaleur directionnelles, nous pouvons réduire la marge de tissu sain ablaté lors des traitements thermiques. La probe RF directionnelle développée dans ce travail a montré son efficacité pour le contrôle de la direction de la diffusion de la température.

Le système à base de bio-puces pour le monitoring de la diffusion de la température dans le tissu est une nouvelle piste qui peut révolutionner le traitement thermique. En effet, le système que nous proposons peut jouir d'une certaine intelligence et d'une autonomie pour prendre des décisions sur la quantité d'énergie à injecter dans la prochaine dose thermique. L'utilisateur peut contrôler le déroulement du traitement tout en intervenant pour ajuster cette dose. L'utilisation des données réelles, relatives aux caractéristiques physiologiques du tissu, collectées localement par la puce pour le calcul et la simulation du processus thermique peut améliorer les résultats du traitement. La probe doit être dotée de sondes pour la collecte de ces données puis les utiliser dans le calcul et la simulation du comportement thermique.

L'implantation de ces micros bio-puces peut se faire par voie chirurgicale en utilisant un système d'imagerie pour bien localiser les puces dans les points sensibles et couvrir toute la tumeur. Avec cette technique, nous pouvons suivre en temps-réel l'évolution de la température dans le tissu ciblé et son environnement.

Conclusion

De nos jours, la thérapie thermique est une option qui a montré son efficacité dans le traitement de cancer et plusieurs autres maladies. Elle est largement exploitée sous différentes modalités. Dans ce travail, nous avons proposé deux nouvelles approches pour améliorer les résultats de cette thérapie.

La première contribution de ce travail consiste en l'utilisation d'une micro bio-puce pour le monitoring de processus d'un traitement thermique et la paramétrisation locale de la tumeur. Pour cela, nous avons proposé l'utilisation des micros bio-puces placées sur le contour de la tumeur pour mesurer la température localement en utilisant des capteurs de température. Puis, cette puce prédit la prochaine température de la tumeur en utilisant le modèle mathématique de Pennes pour pouvoir définir la valeur de la prochaine dose à injecter. De plus, la bio-puce définit les paramètres du tissu localement pour les exploiter dans les calculs et le planning du traitement. Finalement, la bio-puce communique avec l'utilisateur en utilisant un module RFID. L'utilisateur supervise le déroulement de traitement.

En utilisant cette bio-puce, on peut éviter la destruction d'une marge importante du tissu sain entourant la cible. Pour concevoir cette puce, nous avons commencé par le développement d'un prototype. En effet, nous avons utilisé une plateforme de prototypage et d'émulation appelée BEECube. Nous avons implémenté sur les quatre FPGAs de la plateforme un algorithme MDF pour la résolution 1D de l'équation de Pennes.

La deuxième contribution proposée est d'utiliser une probe directionnelle. Alors, nous avons utilisé une source de chaleur directionnelle qui produit un champ de chaleur directionnel. Cette probe assure le raffinement lors d'une ablation RF avec une marge de dommage collatéral minimale avec une ablation totale de la tumeur. La source de chaleur directionnelle est constituée d'une seule cathode incurvée. Nous avons procédé à une simulation d'une ablation tumorale avec cette probe RF en développant un modèle avec l'outil COMSOL. Nous avons prouvé l'efficacité d'une telle approche pour réaliser une ablation totale de la tumeur tout en sauvegardant le tissu sain environnant.

La troisième contribution proposée est la discrétisation et l'implémentation de la BHT sur une puce FPGA programmable. Pour cela, on a utilisé la méthode des Différences Finies (MDF) pour discrétiser le modèle. Par la suite, on a développé une architecture qui a été implémentée sur une plateforme multi FPGA, en l'occurrence la BEECube.

En utilisant des bios puces pour un monitoring en temps-réel d'une thérapie thermique, avec des mesures physiques de la température et une paramétrisation locale des différents paramètres de la tumeur, les résultats d'une thérapie thermique seront beaucoup mieux que la méthode conventionnelle.

Références

- [1] J. H. Breasted, *The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes*. Chic. UP, 1930.
- [2] M. Anbar, "Clinical thermal imaging today," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 17, no. 4, pp. 25-33, 1998.
- [3] A. Lay-Ekuakille, P. Vergallo, D. Veneziano, F. Conversano, and S. Casciaro, "Thermal image processing for accurate realtime decision making in surgery," in *Medical Measurements and Applications (MeMeA), 2014 IEEE International Symposium on*, 2014, pp. 1-4: IEEE.
- [4] E. Ring and K. Ammer, "Infrared thermal imaging in medicine," *Physiological measurement*, vol. 33, no. 3, p. R33, 2012.
- [5] R. W. Habash, R. Bansal, D. Krewski, and H. T. Alhafid, "Thermal therapy, part 1: an introduction to thermal therapy," *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, vol. 34, no. 6, 2006.
- [6] D. Sardari and N. Verga, "Cancer Treatment with Hyperthermia, Current Cancer Treatment-Novel Beyond Conventional Approaches, O. Ozdemir Ed," *InTech, Rijeka CROATIA*, 2011.
- [7] E. Neufeld, M. Pauildes, M. Capstick, G. van Rhoon, and N. Kuster, "Recent advances in hyperthermia cancer treatment," in *Electromagnetic Compatibility (APEMC), 2010 Asia-Pacific Symposium on*, 2010, pp. 389-392: IEEE.
- [8] P. Hooshmand, A. Moradi, and B. Khezry, "Bioheat transfer analysis of biological tissues induced by laser irradiation," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 90, pp. 214-223, 2015.
- [9] M. W. Dewhirst, B. Viglianti, M. Lora-Michiels, M. Hanson, and P. Hoopes, "Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 19, no. 3, pp. 267-294, 2003.
- [10] G. Vincze, O. Szasz, and A. Szasz, "Generalization of the Thermal Dose of Hyperthermia in Oncology," *Open Journal of Biophysics*, vol. 5, no. 04, p. 97, 2015.
- [11] (2017). WHO / Cancer. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [12] S. Canada. (2017). *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017 : Fiche d'information pour*. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/about-us/for-media/media-releases/national/2017/canadian-cancer-statistics-media-fact-sheet/?region=on>
- [13] H. Kok, P. Wust, P. R. Stauffer, F. Bardati, G. Van Rhoon, and J. Crezee, "Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review," *Radiation Oncology*, vol. 10, no. 1, p. 196, 2015.
- [14] U. Salati, A. Barry, F. Y. Chou, R. Ma, and D. M. Liu, "State of the ablation nation: a review of ablative therapies for cure in the treatment of hepatocellular carcinoma," *Future Oncology*, vol. 13, no. 16, pp. 1437-1448, 2017/07/01 2017.
- [15] M. J. Ryan *et al.*, "Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors," *World Journal of Hepatology*, vol. 8, no. 3, pp. 191-199, 2016.
- [16] P. Yhamyindee, P. Phasukkit, S. Tungjitkusolmon, and A. Sanpanich, "Analysis of heat sink effect in hepatic cancer treatment near arterial for microwave ablation by using

- finite element method," in *Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON), 2012*, 2012, pp. 1-5: IEEE.
- [17] P. A. Garcia, R. V. Davalos, and D. Miklavcic, "A numerical investigation of the electric and thermal cell kill distributions in electroporation-based therapies in tissue," *PloS one*, vol. 9, no. 8, p. e103083, 2014.
- [18] I. Mellal, E. Kengne, K. El Guemhioui, and A. Lakhssassi, "3D Modeling Using the Finite Element Method for Directional Removal of a Cancerous Tumor," *Journal of Biomedical Sciences*, vol. 5, no. 4, 2016.
- [19] S. Tungjitkusolmun *et al.*, "Three-dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 49, no. 1, pp. 3-9, 2002.
- [20] R. M. Botnar, P. Steiner, B. Dubno, P. Erhart, G. K. von Schulthess, and J. F. Debatin, "Temperature quantification using the proton frequency shift technique: in vitro and in vivo validation in an open 0.5 tesla interventional MR scanner during RF ablation," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 13, no. 3, pp. 437-444, 2001.
- [21] L. Chen, J. P. Wansapura, G. Heit, and K. Butts, "Study of laser ablation in the in vivo rabbit brain with MR thermometry," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 16, no. 2, pp. 147-152, 2002.
- [22] Y. C. Chung, J. L. Duerk, A. Shankaranarayanan, M. Hampke, E. M. Merkle, and J. S. Lewin, "Temperature measurement using echo-shifted FLASH at low field for interventional MRI," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 9, no. 1, pp. 138-145, 1999.
- [23] R. Peters, R. Hinks, and R. Henkelman, "Heat-source orientation and geometry dependence in proton-resonance frequency shift MR thermometry," *Magn Reson Med*, vol. 41, pp. 909-918, 1999.
- [24] M. W. Vogel, P. M. Pattynama, F. L. Lethimonnier, and P. Le Roux, "Use of fast spin echo for phase shift magnetic resonance thermometry," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 18, no. 4, pp. 507-512, 2003.
- [25] A. P. D. Varalda *et al.*, "Assessment of a linearly chirped fiber Bragg grating sensor under linear and non-linear temperature gradient," in *2017 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)*, 2017, pp. 1-6.
- [26] M. Caponero *et al.*, "Fabrication and calibration of three temperature probes for monitoring the effects of thermal cancer ablation," in *Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC), 2017 IEEE International*, 2017, pp. 1-5: IEEE.
- [27] D. Mail. (2016). *MIT PhD Student brain tumor*. Available: <http://www.dailymail.co.uk/health/article-3444673/The-man-dissected-brain-tumor-Student-cuts-studies-baseball-size-mass-kept-awake-surgery-remove-it.html>
- [28] I. Mellal, A. Oukaira, E. Kengne, and A. Lakhssassi, "Implementation of the Bio Heat Transfer Equation on BEECube FPGA Platform," *International Journal of Computer Engineering and Information Technology*, vol. 9, no. 9, 2017.
- [29] H. Arkin, L. Xu, and K. Holmes, "Recent developments in modeling heat transfer in blood perfused tissues," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 2, pp. 97-107, 1994.
- [30] J. Brunetaud, G. BOURG-HECKLY, L. Levy, and G. Quentel, "Les applications thérapeutiques des lasers," *Photoniques*, no. 8, pp. 36-41, 2002.

- [31] E. H. Wissler, "Pennes' 1948 paper revisited," *Journal of Applied Physiology*, vol. 85, no. 1, pp. 35-41, 1998.
- [32] H. H. Pennes, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm," *Journal of applied physiology*, vol. 1, no. 2, pp. 93-122, 1948.
- [33] E. Kengne, I. Mellal, and A. Lakhssassi, "Bioheat transfer problems with spatial or transient heating on skin surface or inside biological bodies," in *BMEI*, 2014, pp. 792-797.
- [34] S. Becker and A. Kuznetsov, *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*. Academic Press, 2014.
- [35] L. L. Ferrás, N. J. Ford, M. L. Morgado, J. M. Nóbrega, and M. S. Rebelo, "Fractional Pennes' bioheat equation: theoretical and numerical studies," *Fractional Calculus and Applied Analysis*, vol. 18, no. 4, pp. 1080-1106, 2015.
- [36] E. Kengne, I. Mellal, M. B. Hamouda, and A. Lakhssassi, "A mathematical model to solve bio-heat transfer problems through a bio-heat transfer equation with quadratic temperature-dependent blood perfusion under a constant spatial heating on skin surface," *Journal of Biomedical Science and Engineering*, vol. 7, no. 09, p. 721, 2014.
- [37] Z.-S. Deng and J. Liu, "Monte Carlo method to solve multidimensional bioheat transfer problem," *Numerical Heat Transfer: Part B: Fundamentals*, vol. 42, no. 6, pp. 543-567, 2002.
- [38] S. Ohsumi, S. Takashima, K. Aogi, and H. Usuki, "Prognostic value of thermographical findings in patients with primary breast cancer," *Breast cancer research and treatment*, vol. 74, no. 3, pp. 213-220, 2002.
- [39] J. Steketee and M. Van Der Hoek, "Thermal recovery of the skin after cooling," *Physics in medicine and biology*, vol. 24, no. 3, p. 583, 1979.
- [40] D. Panescu, J. G. Whayne, S. D. Fleischman, M. S. Mirotznik, D. K. Swanson, and J. G. Webster, "Three-dimensional finite element analysis of current density and temperature distributions during radio-frequency ablation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 42, no. 9, pp. 879-890, 1995.
- [41] V. De Santis, M. Feliziani, F. Maradei, and C. Buccella, "Finite-element analysis of temperature increase in vascularized biological tissues exposed to RF sources," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 45, no. 3, pp. 1682-1685, 2009.
- [42] Y. Zhang *et al.*, "Kalman Filtered Bio Heat Transfer Model Based Self-adaptive Hybrid Magnetic Resonance Thermometry," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 36, no. 1, pp. 194-202, 2017.
- [43] P. Ruxsamong, P. Phasukkit, S. Tungjitkusolmun, S. Prasantamrongsiri, and A. Sanpanich, "Airflow analysis of radiofrequency ablation for asthma therapy by using 3D finite element method," in *Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON), 2013 6th*, 2013, pp. 1-4: IEEE.
- [44] G. K. Beriat *et al.*, "The comparison of thermal tissue injuries caused by ultrasonic scalpel and electrocautery use in rabbit tongue tissue," *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 12, no. 3, pp. 151-157, 2012.
- [45] B. S. Atiyeh, S. W. Gunn, and S. N. Hayek, "State of the Art in Burn Treatment," *World Journal of Surgery*, vol. 29, no. 2, pp. 131-148, 2005/02/01 2005.
- [46] A. L. C. Martimbianco, B. N. G. da Silva, A. P. V. de Carvalho, V. Silva, M. R. Torloni, and M. S. Peccin, "Effectiveness and safety of cryotherapy after arthroscopic anterior

- cruciate ligament reconstruction. A systematic review of the literature," *Physical Therapy in Sport*, vol. 15, no. 4, pp. 261-268, 2014.
- [47] S. Wu *et al.*, "Cryoablation versus radiofrequency ablation for hepatic malignancies: a systematic review and literature-based analysis," *Medicine*, vol. 94, no. 49, 2015.
- [48] K. F. Chu and D. E. Dupuy, "Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy," *Nature Reviews Cancer*, vol. 14, no. 3, pp. 199-208, 2014.
- [49] E. M. Knavel and C. L. Brace, "Tumor Ablation: Common Modalities and General Practices," *Techniques in vascular and interventional radiology*, vol. 16, no. 4, pp. 192-200, 2013.
- [50] N. KLOUCH, "Etude d'une structure laser à semi conducteurs pour application dermatologique," University of sciences and technology in Oran, 2015.
- [51] F. Henriques Jr and A. Moritz, "Studies of thermal injury: I. The conduction of heat to and through skin and the temperatures attained therein. A theoretical and an experimental investigation," *The American journal of pathology*, vol. 23, no. 4, p. 530, 1947.
- [52] N. MUSEUX, E. SCHEER, and J.-J. SERRA, "Modélisation des effets d'un rayonnement lumineux intense sur la peau. Etude du seuil de brûlure de second degré," *Résumé*, vol. 33, no. 468.307, p. 680.
- [53] X. Chen and G. M. Saidel, "Modeling of laser coagulation of tissue with MRI temperature monitoring," *Journal of biomechanical engineering*, vol. 132, no. 6, p. 064503, 2010.
- [54] C. C. Malaysia. (2011). *Brain Tumor* Available: <https://cancercaremalaysia.files.wordpress.com/2011/01/h504-composite-web.jpg>
- [55] E. S. Glazer and S. A. Curley, "The ongoing history of thermal therapy for cancer," *Surgical oncology clinics of North America*, vol. 20, no. 2, pp. 229-235, 2011.
- [56] R. W. Habash, R. Bansal, D. Krewski, and H. T. Alhafid, "Thermal therapy, part 2: hyperthermia techniques," *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, vol. 34, no. 6, 2006.
- [57] G. Seifert, V. Budach, U. Keilholz, P. Wust, A. Eggert, and P. Ghadjar, "Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives," *Radiation Oncology*, vol. 11, no. 1, p. 65, 2016.
- [58] N. Datta *et al.*, "Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future," *Cancer treatment reviews*, vol. 41, no. 9, pp. 742-753, 2015.
- [59] P. Wust *et al.*, "Hyperthermia in combined treatment of cancer," *The lancet oncology*, vol. 3, no. 8, pp. 487-497, 2002.
- [60] J. van der Zee, D. González, G. C. van Rhoon, J. D. van Dijk, W. L. van Putten, and A. A. Hart, "Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial," *The Lancet*, vol. 355, no. 9210, pp. 1119-1125, 2000.
- [61] M. N. C. Aziz, M. I. M. Salim, A. A. Wahab, and N. A. Manaf, "A feasibility study of ultrasound as a monitoring method for hyperthermia therapy," in *2015 IEEE Student Conference on Research and Development (SCOReD)*, 2015, pp. 407-411.

- [62] S. Gao, M. Zheng, X. Ren, Y. Tang, and X. Liang, "Local hyperthermia in head and neck cancer: mechanism, application and advance," *Oncotarget*, vol. 7, no. 35, pp. 57367-57378, 2016.
- [63] M. Paulides *et al.*, "The clinical feasibility of deep hyperthermia treatment in the head and neck: new challenges for positioning and temperature measurement," *Physics in medicine and biology*, vol. 55, no. 9, p. 2465, 2010.
- [64] A. V. Suvernev, G. V. Ivanov, A. V. Efremov, and R. Tchervov, "Whole body hypothermia at 43.5–44 C," *Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer*, pp. 227-236, 2006.
- [65] S. Roussakow, "The history of hyperthermia rise and decline," in *Conference Papers in Science*, 2013, vol. 2013: Hindawi Publishing Corporation.
- [66] P. R. Stauffer, "Evolving technology for thermal therapy of cancer," *International Journal Of Hyperthermia: The Official Journal Of European Society For Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, vol. 21, no. 8, pp. 731-744, 2005.
- [67] P. Medical. (2017). *BSD-2000 3D/MR Deep Regional Hyperthermia*. Available: <http://www.pyrexar.com/hyperthermia/bsd-2000-3d-mr>
- [68] D. Wilkens. (2017). *BSD-2000 Microwave Hyperthermia System*. Available: <http://www.pyrexar.com/hyperthermia/bsd-2000>
- [69] S. I. Solutions. (2017). *ALBA Hyperthermia System products, ALBA 4D, Double ON4000, ON4000, ALBA HPA 434 MHz amplifiers/generator*. Available: <http://www.albahyperthermia.com/hyperthermia-products.html>
- [70] E. Schena, D. Tosi, P. Saccomandi, E. Lewis, and T. Kim, "Fiber Optic Sensors for Temperature Monitoring during Thermal Treatments: An Overview," *Sensors*, vol. 16, no. 7, p. 1144, 2016.
- [71] J. F. Bai, P. Liu, and L. X. Xu, "Recent Advances in Thermal Treatment Techniques and Thermally Induced Immune Responses Against Cancer," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 5, pp. 1497-1505, 2014.
- [72] T. W. Kang and H. Rhim, "Recent Advances in Tumor Ablation for Hepatocellular Carcinoma," *Liver Cancer*, vol. 4, no. 3, pp. 176-187, 2015.
- [73] D. Motamedi *et al.*, "Thermal ablation of osteoid osteoma: overview and step-by-step guide," *Radiographics*, vol. 29, no. 7, pp. 2127-2141, 2009.
- [74] B. B. Lee, "Radiofrequency Ablation of Uterine Leiomyomata: A New Minimally Invasive Hysterectomy Alternative," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 99, no. 4, p. 9S, 2002.
- [75] J. Lee *et al.*, "Percutaneous radiofrequency ablation with multiple electrodes for medium-sized hepatocellular carcinomas," *Korean journal of radiology*, vol. 13, no. 1, pp. 34-43, 2012.
- [76] J. P. McGahan, P. D. Browning, J. M. Brock, and H. Tesluk, "Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery," *Investigative radiology*, vol. 25, no. 3, pp. 267-270, 1990.
- [77] S. Mulier *et al.*, "Bipolar radiofrequency ablation with 2× 2 electrodes as a building block for matrix radiofrequency ablation: Ex vivo liver experiments and finite element method modelling," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, no. 6, pp. 649-665, 2015.

- [78] J. I. Almeida and J. K. Raines, "Radiofrequency ablation and laser ablation in the treatment of varicose veins," *Annals of vascular surgery*, vol. 20, no. 4, pp. 547-552, 2006.
- [79] N. J. Shaheen *et al.*, "Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia," *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 22, pp. 2277-2288, 2009.
- [80] Y. S. Kim, W. J. Lee, H. Rhim, H. K. Lim, D. Choi, and J. Y. Lee, "The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (> 2 and < 5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion," (in eng), *AJR Am J Roentgenol*, vol. 195, no. 3, pp. 758-65, Sep 2010.
- [81] S. Singh, A. Bhowmik, and R. Repaka, "Thermal analysis of induced damage to the healthy cell during RFA of breast tumor," *Journal of Thermal Biology*, vol. 58, pp. 80-90, 2016/05/01/ 2016.
- [82] X.-L. Wang, K. Li, Z.-Z. Su, Z.-P. Huang, P. Wang, and R.-Q. Zheng, "Assessment of radiofrequency ablation margin by MRI-MRI image fusion in hepatocellular carcinoma," *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 21, no. 17, pp. 5345-5351, 2015.
- [83] R. W. Habash, R. Bansal, D. Krewski, and H. T. Alhafid, "Thermal therapy, Part III: ablation techniques," *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, vol. 35, no. 1-2, 2007.
- [84] M. G. Lubner, C. L. Brace, J. L. Hinshaw, and F. T. Lee, "Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results and devices," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 10.1016/j.jvir.2010.04.007 vol. 21, pp. S192-S203, // 2010.
- [85] K. Jakubczak, *Lasers-Applications in science and industry*. InTech, 2011.
- [86] D. Silva, M. Sharma, R. Juthani, A. Meola, and G. H. Barnett, "Magnetic Resonance Thermometry and Laser Interstitial Thermal Therapy for Brain Tumors," *Neurosurgery Clinics*, 2017.
- [87] H. Sierra, M. Cordova, K. Nehal, A. Rossi, C.-S. J. Chen, and M. Rajadhyaksha, "Laser ablation of basal cell carcinomas guided by confocal microscopy," in *Proc. of SPIE Vol.*, 2016, vol. 9689, pp. 96890R-1.
- [88] R. Steiner, "Laser-tissue interactions," in *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*: Springer, 2011, pp. 23-36.
- [89] C. Fornaini *et al.*, "Four different diode lasers comparison on soft tissues surgery: a preliminary ex vivo study," *Laser Therapy*, vol. 25, no. 2, pp. 105-114, 02/01/received 04/15/accepted 2016.
- [90] B. Kim and D. Y. Kim, "Enhanced Tissue Ablation Efficiency with a Mid-Infrared Nonlinear Frequency Conversion Laser System and Tissue Interaction Monitoring Using Optical Coherence Tomography," *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 16, no. 5, p. 598, 2016.
- [91] E. Schena, P. Saccomandi, and Y. Fong, "Laser Ablation for Cancer: Past, Present and Future," *Journal of Functional Biomaterials*, vol. 8, no. 2, p. 19, 2017.
- [92] C. M. Pacella and E. Papini, "Ultrasound-Guided Laser Ablation," in *Advanced Thyroid and Parathyroid Ultrasound*: Springer, 2017, pp. 391-401.
- [93] D. Tosi *et al.*, "Fiber-optic combined FPI/FBG sensors for monitoring of radiofrequency thermal ablation of liver tumors: ex vivo experiments," *Applied optics*, vol. 53, no. 10, pp. 2136-2144, 2014.

- [94] R. Gassino, Y. Liu, M. Konstantaki, A. Vallan, S. Pissadakis, and G. Perrone, "A fiber optic probe for tumor laser ablation with integrated temperature measurement capability," *Journal of Lightwave Technology*, vol. 35, no. 16, pp. 3447-3454, 2017.
- [95] A. Landucci, A. Wosny, L. Uetanabaro, A. Moro, and M. Araujo, "Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery," *International journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 45, no. 3, pp. 392-398, 2016.
- [96] M. Zarei, T. C. Wikramanayake, L. Falto-Aizpurua, L. A. Schachner, and J. J. Jimenez, "Low level laser therapy and hair regrowth: an evidence-based review," *Lasers in medical science*, vol. 31, no. 2, pp. 363-371, 2016.
- [97] J. G. Lynn, R. L. Zwemer, A. J. Chick, and A. E. Miller, "A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology," *J. Gen. Physiol.*, 10.1085/jgp.26.2.179 vol. 26, pp. 179-193, // 1942.
- [98] T. J. Dubinsky, C. Cuevas, M. K. Dighe, O. Kolokythas, and J. H. Hwang, "High-Intensity Focused Ultrasound: Current Potential and Oncologic Applications," *American Journal of Roentgenology*, vol. 190, no. 1, pp. 191-199, 2008/01/01 2008.
- [99] B. H.-H. Lang and A. L. H. Wu, "High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules – a systematic review," *Journal of Therapeutic Ultrasound*, journal article vol. 5, no. 1, p. 11, May 17 2017.
- [100] L. Zhang and Z.-B. Wang, "High-intensity focused ultrasound tumor ablation: Review of ten years of clinical experience," *Frontiers of Medicine in China*, journal article vol. 4, no. 3, pp. 294-302, September 01 2010.
- [101] B. Karaboce, "Investigation of thermal effect by focused ultrasound in cancer treatment," *IEEE Instrumentation & Measurement Magazine*, vol. 19, no. 5, pp. 20-64, 2016.
- [102] R. O. Illing *et al.*, "The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population," *British Journal of Cancer*, vol. 93, no. 8, pp. 890-895, 2005.
- [103] L. Poissonnier *et al.*, "Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients," *European urology*, vol. 51, no. 2, pp. 381-387, 2007.
- [104] C. Lafon, D. Melodelima, R. Salomir, and J. Y. Chapelon, "Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 23, no. 2, pp. 153-163, 2007.
- [105] Z. Izadifar, P. Babyn, and D. Chapman, "Applications and Safety of Therapeutic Ultrasound: Current Trends and Future Potential," *Clin Res Open Access*, vol. 3, no. 1, 2016.
- [106] J. Baust, A. Gage, T. B. Johansen, and J. Baust, "Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors," *Cryobiology*, vol. 68, no. 1, pp. 1-11, 2014.
- [107] R. M. Hegg, G. D. Schmit, A. N. Kurup, A. J. Weisbrod, S. A. Boorjian, and T. D. Atwell, "Ultrasound-Guided Transhepatic Radiofrequency Ablation of Renal Tumors: A Safe and Effective Approach," *CardioVascular and Interventional Radiology*, journal article vol. 37, no. 2, pp. 508-512, April 01 2014.
- [108] J. L. Hinshaw, M. G. Lubner, T. J. Ziemlewicz, J. Fred T. Lee, and C. L. Brace, "Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why?," *RadioGraphics*, vol. 34, no. 5, pp. 1344-1362, 2014.

- [109] W. Luo *et al.*, "Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis," *World Journal of Surgical Oncology*, journal article vol. 15, no. 1, p. 126, July 10 2017.
- [110] K. V. Sharma *et al.*, "Comparison of Noninvasive High-Intensity Focused Ultrasound with Radiofrequency Ablation of Osteoid Osteoma," *The Journal of Pediatrics*, 2017/08/17/ 2017.
- [111] N.-E. A. Nour-Eldin *et al.*, "Ablation therapy of non-colorectal cancer lung metastases: retrospective analysis of tumour response post-laser-induced interstitial thermotherapy (LITT), radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA)," *International Journal of Hyperthermia*, pp. 1-10, 2017.
- [112] L. E. Elcock *et al.*, "Tumors in long-term rat studies associated with microchip animal identification devices," *Experimental and Toxicologic Pathology*, vol. 52, no. 6, pp. 483-491, 2001.
- [113] T. Lewan, "Chip implants linked to animal tumors," *Washington Post*, vol. 8, 2007.
- [114] Y. Li *et al.*, "In vivo delivery of BCNU from a MEMS device to a tumor model," *Journal of controlled release*, vol. 106, no. 1, pp. 138-145, 2005.
- [115] M. Derian, "Le métal et la chair: anthropologie des prothèses informatisées," Paris 1, 2013.
- [116] R. Farra *et al.*, "First-in-human testing of a wirelessly controlled drug delivery microchip," *Science translational medicine*, vol. 4, no. 122, pp. 122ra21-122ra21, 2012.
- [117] K. J. Heffernan, F. Vetere, and S. Chang, "Towards insertables: Devices inside the human body," *First Monday*, vol. 22, no. 3, 2017.
- [118] M. Pettersson, "Microchip implants and you: A study of the public perceptions of microchip implants," ed, 2017.
- [119] U. C. Berkeley, "Sprinkling of neural dust opens door to electroceuticals," 2016-08-03 2016.
- [120] K. Yee, "Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media," *IEEE Transactions on antennas and propagation*, vol. 14, no. 3, pp. 302-307, 1966.
- [121] U. S. Inan and R. A. Marshall, *Numerical electromagnetics: the FDTD method*. Cambridge University Press, 2011.
- [122] D. M. Sullivan, *Electromagnetic simulation using the FDTD method*. John Wiley & Sons, 2013.
- [123] Z.-S. Deng and J. Liu, "Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics," *Computers in biology and medicine*, vol. 34, no. 6, pp. 495-521, 2004.
- [124] J. J. Zhao, J. Zhang, N. Kang, and F. Yang, "A two level finite difference scheme for one dimensional Pennes' bioheat equation," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 171, no. 1, pp. 320-331, 2005.
- [125] J. Marek, M. Mehalic, and A. Terzuoli, "A dedicated VLSI architecture for finite-difference time domain calculations," *8th Annual Review of Progress in Applied Computational Electromagnetics*, pp. 546-553, 1992.
- [126] R. N. Schneider, L. E. Turner, and M. M. Okoniewski, "Application of FPGA technology to accelerate the finite-difference time-domain (FDTD) method," in *Proceedings of the 2002 ACM/SIGDA tenth international symposium on Field-programmable gate arrays*, 2002, pp. 97-105: ACM.

- [127] P. Placidi, L. Verducci, G. Matrella, L. Roselli, and P. Ciampolini, "A custom VLSI architecture for the solution of FDTD equations," *IEICE Transactions on Electronics*, vol. 85, no. 3, pp. 572-577, 2002.
- [128] L. Verducci, P. Placidi, P. Ciampolini, A. Scorzoni, and L. Roselli, "A standard cell hardware implementation for finite-difference time domain (FDTD) calculation," in *Microwave Symposium Digest, 2003 IEEE MTT-S International*, 2003, vol. 3, pp. 2085-2088: IEEE.
- [129] J. P. Durbano and F. E. Ortiz, "FPGA-based acceleration of the 3D finite-difference time-domain method," in *Field-Programmable Custom Computing Machines, 2004. FCCM 2004. 12th Annual IEEE Symposium on*, 2004, pp. 156-163: IEEE.
- [130] J. P. Durbano, F. E. Ortiz, J. R. Humphrey, M. S. Mirotznik, and D. W. Prather, "Hardware implementation of a three-dimensional finite-difference time-domain algorithm," *IEEE Antennas and Wireless Propagation Letters*, vol. 2, no. 1, pp. 54-57, 2003.
- [131] J. P. Durbano, F. E. Ortiz, J. R. Humphrey, D. W. Prather, and M. S. Mirotznik, "Implementation of three-dimensional FPGA-based FDTD solvers: An architectural overview," in *Field-Programmable Custom Computing Machines, 2003. FCCM 2003. 11th Annual IEEE Symposium on*, 2003, pp. 269-270: IEEE.
- [132] W. Chen, P. Kosmas, M. Leeser, and C. Rappaport, "An FPGA implementation of the two-dimensional finite-difference time-domain (FDTD) algorithm," in *Proceedings of the 2004 ACM/SIGDA 12th international symposium on Field programmable gate arrays*, 2004, pp. 213-222: ACM.
- [133] R. Culley, A. Desai, S. Gandhi, S. Wu, and K. Tomko, "A prototype FPGA finite-difference time-domain engine for electromagnetics simulation," in *Circuits and Systems, 2005. 48th Midwest Symposium on*, 2005, pp. 663-666: IEEE.
- [134] C. He, W. Zhao, and M. Lu, "FPGA-Based High-Order Finite Difference Algorithm for 2D Acoustic Wave Propagation Problems," in *ERSA*, 2005, pp. 267-273.
- [135] E. Pardo, R. Lopez, D. Cabello, and M. Balsi, "FPGA finite difference time domain solver for thermal simulation," in *Field Programmable Logic and Applications, 2005. International Conference on*, 2005, pp. 721-722: IEEE.
- [136] F. Pardo, P. López, D. Cabello, and M. Balsi, "FPGA implementation of 3-D thermal model simulator," in *Field Programmable Logic and Applications, 2006. FPL'06. International Conference on*, 2006, pp. 1-4: IEEE.
- [137] F. Pardo, P. Lopez, and D. Cabello, "FPGA-based hardware accelerator of the heat equation with applications on infrared thermography," in *Application-Specific Systems, Architectures and Processors, 2008. ASAP 2008. International Conference on*, 2008, pp. 179-184: IEEE.
- [138] F. Pardo, P. López, D. Cabello, and M. Balsi, "FPGA computation of the 3D heat equation," *Computational Geosciences*, vol. 14, no. 4, pp. 649-664, 2010.
- [139] E. Motuk, R. Woods, and S. Bilbao, "FPGA-based hardware for physical modelling sound synthesis by finite difference schemes," in *Field-Programmable Technology, 2005. Proceedings. 2005 IEEE International Conference on*, 2005, pp. 103-110: IEEE.
- [140] K. Sano, F. Kono, N. Nakasato, A. Vazhenin, and S. Sedukhin, "Stream computation of shallow water equation solver for FPGA-based 1D tsunami simulation," *ACM SIGARCH Computer Architecture News*, vol. 43, no. 4, pp. 82-87, 2016.

- [141] K. Nagasu, K. Sano, F. Kono, and N. Nakasato, "FPGA-based tsunami simulation: Performance comparison with GPUs, and roofline model for scalability analysis," *Journal of Parallel and Distributed Computing*, vol. 106, pp. 153-169, 2017.
- [142] C. Microsystems. (2017). *The BEECube Platform*. Available: <https://www.cmc.ca/en/WhatWeOffer/Prototyping/HighPerformance/BEE3.aspx>
- [143] C. Chang and K. Camera, "Exploring Field-Programmable Gate Array (FPGA)-Based Emulation Technologies for Accelerating Computer Architecture Development and Evaluation," BEECUBE INC FREEMONT CA2009.
- [144] G. Chrysos *et al.*, "Opportunities from the use of FPGAs as platforms for bioinformatics algorithms," in *Bioinformatics & Bioengineering (BIBE), 2012 IEEE 12th International Conference on*, 2012, pp. 559-565: IEEE.
- [145] S. Mühlbach and A. Koch, "A scalable multi-FPGA platform for complex networking applications," in *Field-Programmable Custom Computing Machines (FCCM), 2011 IEEE 19th Annual International Symposium on*, 2011, pp. 81-84: IEEE.
- [146] J. D. Davis, C. P. Thacker, C. Chang, C. Thacker, and J. Davis, "BEE3: Revitalizing computer architecture research," *Microsoft Research*, 2009.
- [147] B. NI, "BEECube Platform Studio Version 4.0 User Manual."
- [148] C. Chang *et al.*, "Rapid design and analysis of communication systems using the BEE hardware emulation environment," in *Rapid Systems Prototyping, 2003. Proceedings. 14th IEEE International Workshop on*, 2003, pp. 148-154: IEEE.
- [149] D.-C. Chang, L. Zhang, X. Yang, S.-H. Yen, and W. Yu, "A High-Performance Parallel FDTD Method Enhanced by Using SSE Instruction Set," *International Journal of Antennas and Propagation*, vol. 2012, 2012.

Annexe 1 : Contributions scientifiques

Articles Publiés:

Mellal, I., Oukaira, A., Kengne, E., & Lakhssassi, A. (2017). Thermal Therapy Modalities for Cancer Treatment: A Review and Future Perspectives. *Appl Sci Res Rev*, 4(2), 14.

Mellal, I., Oukaira, A., Kengne, E., & Lakhssassi, A. Implementation of the Bio Heat Transfer Equation on BEECube FPGA Platform. *International Journal of Computer Engineering and Information Technology* VOL. 9, NO. 9, September 2017, 198–202.

Mellal, I., Kengne, E., El Guemhioui, K., & Lakhssassi, A. (2016). 3D modeling using the finite element method for directional removal of a cancerous tumor. *Journal of Biomedical Sciences*, 5(4).

Kengne, E., Mellal, I., Hamouda, M. B., & Lakhssassi, A. (2014). A mathematical model to solve bio-heat transfer problems through a bio-heat transfer equation with quadratic temperature-dependent blood perfusion under a constant spatial heating on skin surface. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 7(09), 721.

Article en rédaction :

Biochip Implant for Real Time Monitoring of a Cancer Thermal therapy.

Conférences :

Kengne, E., Mellal, I., & Lakhssassi, A. (2014, October). Bioheat transfer problems with spatial or transient heating on skin surface or inside biological bodies. In *BMEI* (pp. 792-797).

Annexe 2 : Différents Paramètres physiologiques utilisés

Les paramètres utilisés pour la simulation et la modélisation sont inspirés dans la littérature [17, 19, 40], ils sont rapportés dans les tableaux suivants :

Tableau 1: valeurs des paramètres du sang

Paramètres du sang	Name	Value
Chaleur spécifique	c_b	4180.0 J/(kg·K)
Densité	ρ_b	1000.0 kg/m ³
Perfusion sanguine	ω	0.0064000 /s
Température artérielle du sang	T_a	310.15 K
Température initiale	T_0	310.15 K

Tableau 2: Propriétés thermiques et électriques du système 3D FEM

Nom	Unité	Foie	Électrode	Base
Capacité thermique à pression constante, c_b	J/(kg*K)	3540	840	1045
Densité, ρ	kg/m ³	1079	6450	70
Conductivité thermique, k	W/(m*K)	0.52	18	0.00001
Conductivité électrique, σ	S/m	0.333	0.00000001	0.026
Facteur de fréquence, ξ	1/s (Hz)	7.39*10 ³⁹	--	--
Energie d'activation, E_a	J/mol	2.577*10 ⁵	--	--


```

end if;
end;
function is_power_of_2(inp: std_logic_vector)
    return boolean
is
    constant width: integer := inp'length;
    variable vec: std_logic_vector(width - 1 downto 0);
    variable single_bit_set: boolean;
    variable more_than_one_bit_set: boolean;
    variable result: boolean;
begin
    vec := inp;
    single_bit_set := false;
    more_than_one_bit_set := false;
    -- synopsys translate_off
    if (is_XorU(vec)) then
        return false;
    end if;
    -- synopsys translate_on
    if width > 0 then
        for i in 0 to width - 1 loop
            if vec(i) = '1' then
                if single_bit_set then
                    more_than_one_bit_set := true;
                end if;
                single_bit_set := true;
            end if;
        end loop;
    end if;
    if (single_bit_set and not(more_than_one_bit_set))
then
        result := true;
    else
        result := false;
    end if;
    return result;
end;
function ce_reg_init_val(index, period : integer)
    return integer
is
    variable result: integer;
begin
    result := 0;
    if ((index mod period) = 0) then
        result := 1;
    end if;
    return result;
end;
function remaining_pipe_regs(num_pipeline_regs,
period : integer)
    return integer
is
    variable factor, result: integer;
begin
    factor := (num_pipeline_regs / period);
    result := num_pipeline_regs - (period * factor) + 1;
    return result;
end;
function sg_min(L, R: INTEGER) return INTEGER
is
begin
    if L < R then
        return L;
    else
        return R;
    end if;
end;
constant max_pipeline_regs : integer := 8;
constant pipe_regs : integer := 5;
constant num_pipeline_regs : integer :=
sg_min(pipe_regs, max_pipeline_regs);
constant rem_pipeline_regs : integer :=
remaining_pipe_regs(num_pipeline_regs, period);
constant period_floor: integer := max(2, period);
constant power_of_2_counter: boolean :=
is_power_of_2(integer_to_std_logic_vector(period_floor, 32,
x1Unsigned));
constant cnt_width: integer :=
size_of_uint(period_floor, power_of_2_counter);
constant clk_for_ce_pulse_minus1:
std_logic_vector(cnt_width - 1 downto 0) :=
integer_to_std_logic_vector((period_floor -
2), cnt_width, x1Unsigned);
constant clk_for_ce_pulse_minus2:
std_logic_vector(cnt_width - 1 downto 0) :=

```

```

integer_to_std_logic_vector(max(0,period -
3),cnt_width, x1Unsigned);

constant clk_for_ce_pulse_minus_regs:
std_logic_vector(cnt_width - 1 downto 0) :=

integer_to_std_logic_vector(max(0,period -
rem_pipeline_regs),cnt_width, x1Unsigned);

signal clk_num: unsigned(cnt_width - 1 downto 0) :=
(others => '0');

signal ce_vec : std_logic_vector(num_pipeline_regs
downto 0);

attribute MAX_FANOUT : string;
attribute MAX_FANOUT of ce_vec:signal is
"REDUCE";

signal ce_vec_logic :
std_logic_vector(num_pipeline_regs downto 0);

attribute MAX_FANOUT of ce_vec_logic:signal is
"REDUCE";

signal internal_ce: std_logic_vector(0 downto 0);
signal internal_ce_logic: std_logic_vector(0 downto
0);

signal cnt_clr, cnt_clr_dly: std_logic_vector (0
downto 0);

begin
clk <= sysclk;
clr <= sysclr;
cntr_gen: process(sysclk)
begin
if sysclk'event and sysclk = '1' then
if (sysce = '1') then
if ((cnt_clr_dly(0) = '1') or (sysclr = '1')) then
clk_num <= (others => '0');
else
clk_num <= clk_num + 1;
end if;
end if;
end if;
end process;

clr_gen: process(clk_num, sysclr)
begin
if power_of_2_counter then
cnt_clr(0) <= sysclr;
else
if (unsigned_to_std_logic_vector(clk_num) =
clk_for_ce_pulse_minus1
or sysclr = '1') then
cnt_clr(0) <= '1';

```

```

else
cnt_clr(0) <= '0';
end if;
end if;
end process;

clr_reg: synth_reg_w_init
generic map (
width => 1,
init_index => 0,
init_value => b"0000",
latency => 1
)
port map (
i => cnt_clr,
ce => sysce,
clr => sysclr,
clk => sysclk,
o => cnt_clr_dly
);

pipelined_ce : if period > 1 generate
ce_gen: process(clk_num)
begin
if unsigned_to_std_logic_vector(clk_num) =
clk_for_ce_pulse_minus_regs then
ce_vec(num_pipeline_regs) <= '1';
else
ce_vec(num_pipeline_regs) <= '0';
end if;
end process;

ce_pipeline: for index in num_pipeline_regs
downto 1 generate
ce_reg : synth_reg_w_init
generic map (
width => 1,
init_index => ce_reg_init_val(index,
period),
init_value => b"0000",
latency => 1
)
port map (
i => ce_vec(index downto index),
ce => sysce,
clr => sysclr,

```

```

        clk => sysclk,
        o => ce_vec(index-1 downto index-1)
    );
end generate;
internal_ce <= ce_vec(0 downto 0);
end generate;
pipelined_ce_logic: if period > 1 generate
    ce_gen_logic: process(clk_num)
    begin
        if unsigned_to_std_logic_vector(clk_num) =
clk_for_ce_pulse_minus_regs then
            ce_vec_logic(num_pipeline_regs) <= '1';
        else
            ce_vec_logic(num_pipeline_regs) <= '0';
        end if;
    end process;
    ce_logic_pipeline: for index in num_pipeline_regs
downto 1 generate
        ce_logic_reg : synth_reg_w_init
        generic map (
            width => 1,
            init_index => ce_reg_init_val(index,
period),
            init_value => b"0000",
            latency => 1
        )
        port map (
            i => ce_vec_logic(index downto index),
            ce => sysce,
            clr => sysclr,
            clk => sysclk,
            o => ce_vec_logic(index-1 downto index-
1)
        );
    end generate;
    internal_ce_logic <= ce_vec_logic(0 downto 0);
end generate;
use_bufg_true: if period > 1 and use_bufg = 1
generate
    ce_bufg_inst: bufg
    port map (
        i => internal_ce(0),
        o => ce
    );

```

```

    ce_bufg_inst_logic: bufg
    port map (
        i => internal_ce_logic(0),
        o => ce_logic
    );
end generate;
use_bufg_false: if period > 1 and (use_bufg = 0)
generate
    ce <= internal_ce(0);
    ce_logic <= internal_ce_logic(0);
end generate;
generate_system_clk: if period = 1 generate
    ce <= sysce;
    ce_logic <= sysce;
end generate;
end architecture behavior;
library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use work.conv_pkg.all;

entity default_clock_driver_XBGenA is
    port (
        sysce: in std_logic;
        sysce_clr: in std_logic;
        sysclk: in std_logic;
        ce_1: out std_logic;
        clk_1: out std_logic
    );
end default_clock_driver_XBGenA;

architecture structural of
default_clock_driver_XBGenA is
    attribute syn_noprune: boolean;
    attribute syn_noprune of structural : architecture is
true;
    attribute optimize_primitives: boolean;
    attribute optimize_primitives of structural :
architecture is false;
    attribute dont_touch: boolean;
    attribute dont_touch of structural : architecture is true;

    signal sysce_clr_x0: std_logic;
    signal sysce_x0: std_logic;

```

```

signal sysclk_x0: std_logic;
signal xlclockdriver_1_ce: std_logic;
signal xlclockdriver_1_clk: std_logic;

begin
  sysce_x0 <= sysce;
  sysce_clr_x0 <= sysce_clr;
  sysclk_x0 <= sysclk;
  ce_1 <= xlclockdriver_1_ce;
  clk_1 <= xlclockdriver_1_clk;

  xlclockdriver_1: entity work.xlclockdriver
    generic map (
      log_2_period => 1,
      period => 1,
      use_bufg => 0
    )
    port map (
      sysce => sysce_x0,
      sysclk => sysclk_x0,
      sysclr => sysce_clr_x0,
      ce => xlclockdriver_1_ce,
      clk => xlclockdriver_1_clk
    );
end structural;
library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use work.conv_pkg.all;

entity fpga_a_cw is
  port (
    ce: in std_logic := '1';
    clk: in std_logic; -- clock period = 10.0 ns (100.0
Mhz)
    xbgena_fpga_a_gpio_in2_gateway: in
std_logic_vector(31 downto 0);
    xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out: in
std_logic_vector(31 downto 0);
    gw_in_outport_x0: out std_logic_vector(31 downto
0);
    xbgena_fpga_a_tb_i_1_n_2_gateway: out
std_logic_vector(31 downto 0)
  );

```

```

end fpga_a_cw;

architecture structural of fpga_a_cw is
  component xlpersistentdff
    port (
      clk: in std_logic;
      d: in std_logic;
      q: out std_logic
    );
  end component;
  attribute syn_black_box: boolean;
  attribute syn_black_box of xlpersistentdff:
component is true;
  attribute box_type: string;
  attribute box_type of xlpersistentdff: component is
"black_box";
  attribute syn_noprune: boolean;
  attribute optimize_primitives: boolean;
  attribute dont_touch: boolean;
  attribute syn_noprune of xlpersistentdff: component
is true;
  attribute optimize_primitives of xlpersistentdff:
component is false;
  attribute dont_touch of xlpersistentdff: component is
true;

  signal ce_1_sg_x1: std_logic;
  attribute MAX_FANOUT: string;
  attribute MAX_FANOUT of ce_1_sg_x1: signal is
"REDUCE";
  signal clkNet: std_logic;
  signal clk_1_sg_x1: std_logic;
  signal persistentdff_inst_q: std_logic;
  attribute syn_keep: boolean;
  attribute syn_keep of persistentdff_inst_q: signal is
true;
  attribute keep: boolean;
  attribute keep of persistentdff_inst_q: signal is true;
  attribute preserve_signal: boolean;
  attribute preserve_signal of persistentdff_inst_q:
signal is true;
  signal xbgena_fpga_a_gpio_in2_gateway_net:
std_logic_vector(31 downto 0);
  signal xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x0:
std_logic_vector(31 downto 0);

```

```

        signal xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x1:
std_logic_vector(31 downto 0);

        signal xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x2:
std_logic_vector(31 downto 0);

        signal xbgena_fpga_a_tb_i_1_n_2_gateway_net:
std_logic_vector(31 downto 0);

begin
    clkNet <= clk;

    xbgena_fpga_a_gpio_in2_gateway_net <=
xbgena_fpga_a_gpio_in2_gateway;

    xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x1 <=
xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out;

    gw_in_outport_x0 <=
xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x2;

    xbgena_fpga_a_tb_i_1_n_2_gateway <=
xbgena_fpga_a_tb_i_1_n_2_gateway_net;

    default_clock_driver_xbgena_x0: entity
work.default_clock_driver_XBGenA
    port map (
        sysce => '1',
        sysce_clr => '0',
        sysclk => clkNet,
        ce_1 => ce_1_sg_x1,
        clk_1 => clk_1_sg_x1
    );

    fpga_a_x0: entity work.fpga_a
    port map (
        ce_1 => ce_1_sg_x1,
        clk_1 => clk_1_sg_x1,
        xbgena_fpga_a_gpio_in2_gateway =>
xbgena_fpga_a_gpio_in2_gateway_net,
        xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out =>
xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x1,
        xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_x0 =>
xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x0,
        gw_in_outport_x0 =>
xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x2,
        pulse =>
xbgena_fpga_a_rw12_user_data_out_net_x0,
        xbgena_fpga_a_tb_i_1_n_2_gateway =>
xbgena_fpga_a_tb_i_1_n_2_gateway_net
    );

    persistentdff_inst: xlpersistentdff

```

```

port map (
    clk => clkNet,
    d => persistentdff_inst_q,
    q => persistentdff_inst_q
);

end structural;

```