

Effet photo-thermique de l'inclusion de nanoparticules dans des matériaux fantômes de milieux biologiques

Simon Eibner^{1,2}, Rodrigo Alfredo Oliveira Jaime¹, Bernard Lamien¹, Rodrigo Basto¹, Helcio Rangel Barreto Orlande¹, Olivier Fudym^{2*}

¹PEM/COPPE/UFRJ, Caixa Postal: 68503, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, 21941-972

²Université de Toulouse; Mines Albi; CNRS; Centre RAPSODEE, Campus Jarlard, F-81013 Albi CT cedex 09, France)

* (auteur correspondant : fudym@mines-albi.fr)

Résumé - Cette étude analyse l'effet de l'addition de nanoparticules à des fantômes de tissus biologiques dans le but d'améliorer la thérapie photo-thermique. Divers tissus synthétiques ont été obtenus par insertion de nanoparticules de TiO₂ ou SiO₂ dans du PVC-P. Le tissu synthétique de PVC-P seul est transparent dans le proche infrarouge alors que l'addition de nanoparticules peut modifier ses propriétés optiques et permettre de favoriser un échauffement local.

Nomenclature

a	diffusivité thermique, $m^2.s^{-1}$	T	température, K
c_p	chaleur massique, $J.kg^{-1}.K^{-1}$	<i>Symboles grecs</i>	
e	épaisseur, m	ρ	densité, $kg.m^{-3}$
k	conductivité thermique, $W.m^{-1}.K^{-1}$		

1. Introduction

En médecine, l'hyperthermie désigne l'utilisation de la chaleur pour augmenter la température des tissus humains à des fins thérapeutiques. Par exemple, elle a été utilisée pour le traitement des tumeurs cancéreuses, pour administrer plus rapidement des médicaments dans les tissus cancéreux en augmentant le débit sanguin ou en radiothérapie en sensibilisant les cellules cancéreuses par rayonnement [1]. Les cellules cancéreuses sont naturellement plus sensibles au rayonnement que les cellules normales. C'est pour cela qu'un certain nombre de protocoles, basés sur l'hyperthermie, ont été développés pour détruire les cellules tumorales et ce, de manière irréversible. En effet, des températures allant de 41 à 47°C peuvent rompre la membrane des cellules et en dénaturer les protéines. Diverses méthodes mettant en jeu un laser, des micro-ondes, des fréquences radio et des ultrasons ont été testées pour chauffer localement une région cancéreuse et la détruire. Les principaux inconvénients relatés sont la destruction de tissus sains proches de la tumeur et les difficultés à obtenir un champ uniforme de température dans la tumeur [2]. Afin de mieux viser les tissus cancéreux, certains auteurs [3], [4] ont proposé de placer des agents photo-absorbants dans la région souhaitée avant de l'irradier par rayonnement laser. Cette méthode est non-invasive puisque le laser est placé à l'extérieur des tissus humains. Elle a reçu le nom de thérapie photo-thermique car les agents photo-absorbants convertissent la lumière en chaleur. Lors des premières recherches sur le sujet, des chromophores naturels ou des molécules de colorant ont été utilisés en tant qu'agent photo-absorbant. Mais les chromophores absorbent peu le rayonnement alors que les molécules de colorant se dégradent sous irradiation laser (photo-blanchiment) [2].

Les récentes avancées dans le domaine des nanotechnologies permettent la production de nanoparticules sujettes à la résonance plasmon de surface. Il s'agit d'un phénomène au cours

duquel les photons entrent en résonance avec les électrons libres en surface des nanoparticules métalliques [5]. Ce phénomène dépend de la longueur d'onde du rayonnement incident et des propriétés géométriques des nanoparticules. Une conception appropriée des nanoparticules permet de déplacer la longueur d'onde de ce pic de résonance dans la région spectrale du proche infrarouge. Il s'agit de la région du spectre pour laquelle la pénétration des photons est la plus profonde à cause de la faible absorption de l'eau et de l'hémoglobine. Comparée aux agents photo-absorbants utilisés par le passé, les nanoparticules de métal précieux ne se dégradent pas sous irradiation laser et permettent une réduction importante de la puissance du laser grâce à leur section efficace d'absorption élevée [2]. Enfin, un certain nombre d'expériences in vitro et in vivo reportées par différents groupes de recherche présentent l'utilisation de nanoparticules d'or ou d'argent mais aussi de nanotubes de carbone en tant qu'agents photo-absorbants [5], [6], [7].

Habituellement, dans la recherche biomédicale, les nouvelles technologies sont testées sur des tissus synthétiques avant de l'être sur des animaux et des humains. Les tissus synthétiques – ou « fantômes » – sont des matériaux solides ou liquides conçus pour simuler certaines propriétés spécifiques des tissus humains. Des matériaux comme l'intralipid, le gel polyacrylamide, l'agar gel et le chlorure de polyvinyle – plastisol [8] ont été utilisés lors de la conception de ces tissus synthétiques.

Une analyse expérimentale de l'irradiation laser de tissus synthétiques en PVC-P (chlorure de polyvinyle – plastisol) [8] contenant deux types de nanoparticules est présentée dans ce travail. Deux tissus synthétiques supplémentaires ont été conçus à titre comparatif, l'un ne contenant pas de nanoparticules et l'autre contenant une pâte thermique conférant des propriétés opaques au tissu synthétique. Les caractéristiques optiques et thermiques de tous ces milieux ont été mesurées. Une caméra infrarouge a permis de mesurer les variations de la température de surface des tissus soumis au rayonnement proche infrarouge du laser.

2. Matériaux et méthodes

Nous avons utilisé du PVC-P (polyvinylchloride plastisol, M-F Manufacturing Co., Fort Worth, TX, USA) pour fabriquer nos tissus synthétiques. Le PVC-P est un plastique non toxique habituellement utilisé par les pêcheurs pour fabriquer des leurres. Tout comme les tissus humains, le PVC-P absorbe peu les photons dans la région du proche infrarouge (de 600 à 1200nm) et permet donc de simuler les propriétés optiques des tissus humains. Le PVC-P se présente initialement sous la forme d'un liquide blanc opaque constitué de monomères qui polymérisent quand ils sont chauffés [8]. Le PVC-P devient alors transparent (dans le visible et le proche infrarouge) et ce, de manière irréversible. Les tissus synthétiques de PVC-P peuvent facilement être préparés en chauffant la solution de PVC-P liquide à environ 200°C sous agitation magnétique continue pendant 1 heure. Ensuite, la solution est placée dans un moule cylindrique et se solidifie en refroidissant. Le diamètre du moule est de 25,4 mm et l'épaisseur est d'environ 3mm.

La préparation des tissus synthétiques contenant des nanoparticules est similaire mais cette fois, la solution de PVC-P est mélangée avec un nanofluide avant d'être chauffée. Deux nanofluides commerciaux ont été utilisés provenant de l'USResearchNanomaterials, Inc. Le premier nanofluide est une solution aqueuse contenant des nanoparticules de TiO₂, d'un diamètre de 15nm et de concentration massique de 15%. L'autre nanofluide utilisé est aussi une solution aqueuse contenant des nanoparticules de SiO₂, d'un diamètre de 30nm et de concentration massique de 25%. Le mélange de PVC-P et de nanofluide a été chauffé à 200°C sous agitation magnétique pendant environ 1h30 laissant le temps à l'eau contenue dans le nanofluide de s'évaporer. Puis, la solution a été placée dans le même moule avant de refroidir.

A titre de témoins de comparaison, un tissu synthétique contenant de la pâte thermique et un échantillon uniquement composé de PVC-P ont aussi été fabriqués suivant la même procédure. La pâte thermique est fabriquée par Implastec (Thermal Silver). Elle a été mélangée au PVC-P avant le chauffage. Le Tableau 1 résume les caractéristiques de tissus synthétiques fabriqués, représentés sur la Figure 1.

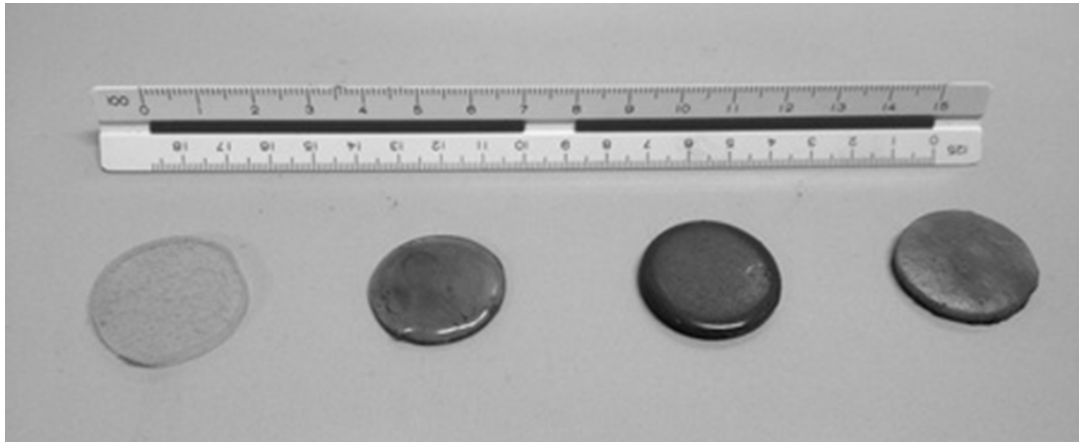


Figure 1 : Tissus synthétiques (de gauche à droite) en PVC-P, PVC-P et SiO₂, PVC-P et pâte thermique, PVC-P et TiO₂

Phantom	Thickness (mm)	Concentration(%w)
PVC-P	2.70	-
PVC-P with SiO ₂ nanoparticles	3.2	3.05
PVC-P with TiO ₂ nanoparticles	2.55	0.69
PVC-P with thermal paste	2.80	10.56

Tableau 1 : Caractéristiques des tissus synthétiques

2.1. Mesure des propriétés optiques et thermiques

Les coefficients d'absorption pour des longueurs d'ondes allant de 500 à 900nm et de 1300 à 2300nm ont été mesurés avec les spectrophotomètres Varian CARY100 et Varian 3100 FT-IR, disponible à l'IMA (Macromolécules Institute, UFRJ, Brasil). Les diffusivités thermiques, densités et chaleurs spécifiques des tissus synthétiques ont été mesurées respectivement avec le LFA 447 NanoFlash, le densimètre Sartorius YDK 01, la balance Marte AM 220 et le calorimètre différentiel NETZSCH - DSC 204 F1 Phoenix.

2.2. Montage expérimental

Nous avons utilisé une diode laser provenant de oclaro, Inc. World Head quarters dont la longueur d'onde est de 829,1nm (proche infrarouge). La diode laser est connectée au collimateur F-H10-NIR-FC de la Newport Corporation par l'intermédiaire d'une fibre optique. La puissance de sortie du laser est contrôlée par un générateur de signaux laser (modèle 525B, Newport Corporation) permettant une puissance de sortie maximale de 600mW. La diode laser était refroidie pour éviter qu'elle ne surchauffe. Dans le but d'éviter que la lumière transmise ne soit réfléchiée par le support du tissu synthétique, ce dernier a été choisi pour ces propriétés opaques (faible réflectivité).

Au cours de l'expérience, la diode laser, placée perpendiculairement à 20 cm au-dessus de l'échantillon, a été réglée pour délivrer une puissance de sortie de 350 mW à travers le collimateur, avec un temps d'irradiation de 180 s. Dans le même temps, la caméra infrarouge (FLIR, Thermacam SC660) placée à 40cm au-dessus de l'échantillon, a été utilisée

pour mesurer sa température de surface. De plus, un thermocouple (type K) placé entre la face arrière du tissu et son support a été utilisé pour mesurer la variation de la température. Le thermocouple a été connecté à une carte d'acquisition de données (AGILENT 34970) communiquant avec un ordinateur. Le montage expérimental est illustré sur la Figure 2.

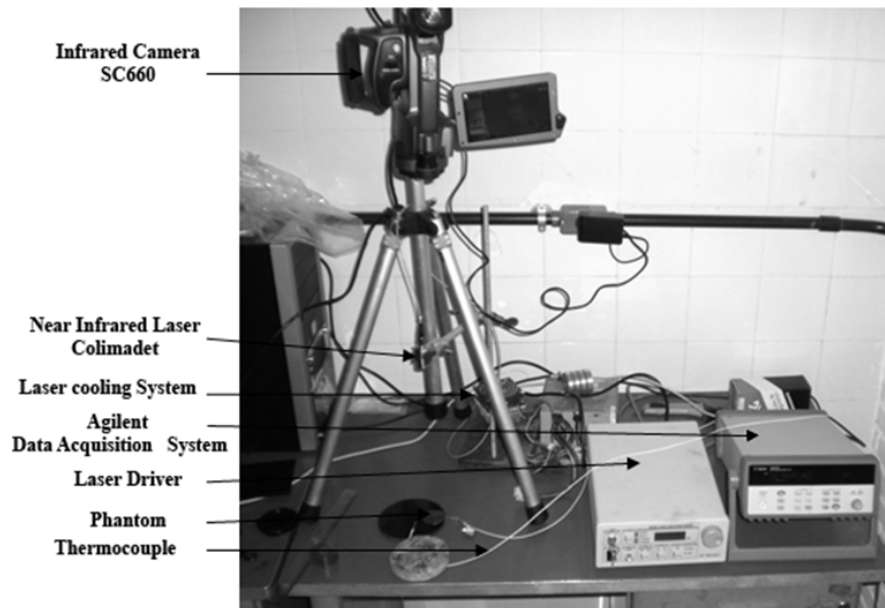


Figure 2 : *Montage expérimental*

3. Résultats et discussions

Les coefficients d'absorption obtenus sont représentés sur la Figure 3. Le coefficient d'absorption du PVC-P est relativement proche de celui de la graisse à ces longueurs d'onde [9], [10]. On observe que l'utilisation des nanoparticules de SiO₂ n'affecte pas le coefficient d'absorption de PVC-P. En revanche, le coefficient d'absorption du tissu contenant des nanoparticules de TiO₂ est environ 6 fois supérieur au tissu de PVC-P pur. Le coefficient d'absorption du tissu synthétique contenant de la pâte thermique n'est présenté que pour des longueurs d'onde supérieures à 800nm à cause des erreurs de mesure commise pour des longueurs d'ondes plus faibles. Il est plus élevé que celui du tissu avec des nanoparticules de TiO₂ mais chute rapidement dans l'intervalle considéré.

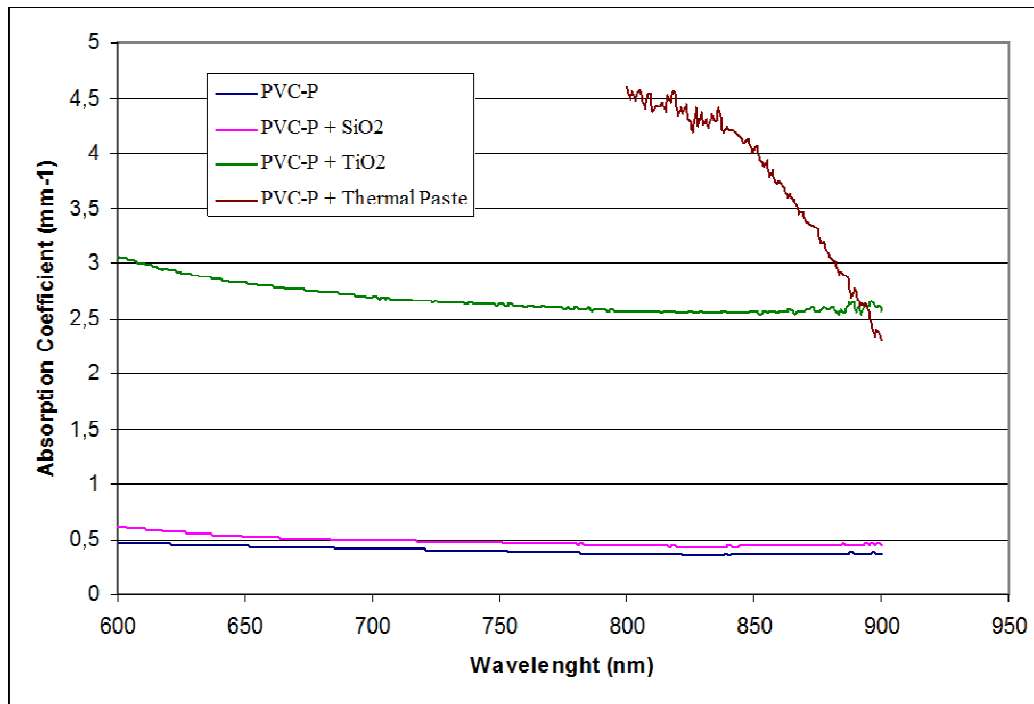


Figure 3 : Coefficients d'absorption des tissus synthétiques

Les propriétés thermo-physiques mesurées sont présentées dans le Tableau 2. Dans le Tableau 3 sont repris quelques résultats de la littérature concernant les valeurs obtenues pour des tissus humains [11]. On observe dans le Tableau 2 que l'addition de nanoparticules ou de pâte thermique modifie les propriétés thermiques en comparaison au PVC-P pur. La densité, la conductivité et la diffusivité thermique du tissu synthétique contenant de la pâte thermique sont plus élevés que celles des tissus PVC-P pur et chargé en nanoparticules. La densité, la conductivité et la diffusivité thermique du tissu synthétique contenant des nanoparticules de TiO₂ sont plus élevés que celui contenant des nanoparticules de SiO₂. L'addition de nanoparticules de SiO₂ ne modifie pas la conductivité thermique du PVC-P pur. Le tissu de PVC-P pur possède néanmoins la capacité thermique la plus élevée. Les densités des tissus contenant des nanoparticules de TiO₂ et de la pâte thermique sont proches de celles de la graisse et de la peau. Les conductivités thermiques de tous les tissus sont proches de celles mesurées sur la graisse et la peau.

Matériaux	Densité (kg/m ³)	Diffusivité thermique (10 ⁻⁸) (m ² /s)	Conductivité thermique (W/m K)	Chaleur massique (J/g K)
PVC-P	995.1±0.1	8.70±0.32	0.150±0.004	1.7900± 0.0094
PVC-P + SiO ₂	989.3±0.1	8.76±0.24	0.150± 0.002	1.7200± 0.0097
PVC-P + TiO ₂	1080.8±0.1	8.80±0.33	0.173±0.001	1.7700± 0.0097
PVC-P + pâte thermique	1094.2±0.1	12.00±0.51	0.24±0.01	1.7500± 0.0049

Tableau 2 : Propriétés thermo-physiques des tissus synthétiques

Types de tissus	Densité (ρ) (Kg/m ³)	Conductivité thermique (k) (W/m °C)	Chaleur massique (c_p) (J/Kg °C)
Graisse	1200	0.203	2678
Muscle	1097	0.529	3684
Peau	1200	0.228	3593
Os	1585	0.735	1785

Tableau 3 : *Propriétés thermo-physiques des tissus biologiques humains*

L'évolution de la température en face arrière des échantillons, mesurée avec un thermocouple placé à l'interface avec le support, est présentée sur la Figure 4. On observe une augmentation de température de l'ordre de 20 °C dans le cas du PVC-P mélangé à la pâte thermique. Le milieu fantôme contenant des nanoparticules de TiO₂ subit une élévation de température d'environ 2,5 °C a été observée. Par contre, aucun échauffement n'est constaté pour les échantillons composés de PVC-P pur et de PVC-P chargé de nanoparticules de SiO₂, ce qui s'explique par le fait que ces fantômes sont pratiquement transparents à l'excitation en lumière proche infrarouge, comme le montre la Figure 3, et la légère augmentation de température mesurée par le thermocouple est due à la diffusion de chaleur à partir du support d'échantillon à travers le fantôme. Contrairement aux nanoparticules de SiO₂, les nanoparticules de TiO₂ ont amélioré le coefficient d'absorption de PVC-P, de sorte que l'énergie en proche infrarouge est absorbée par le milieu.

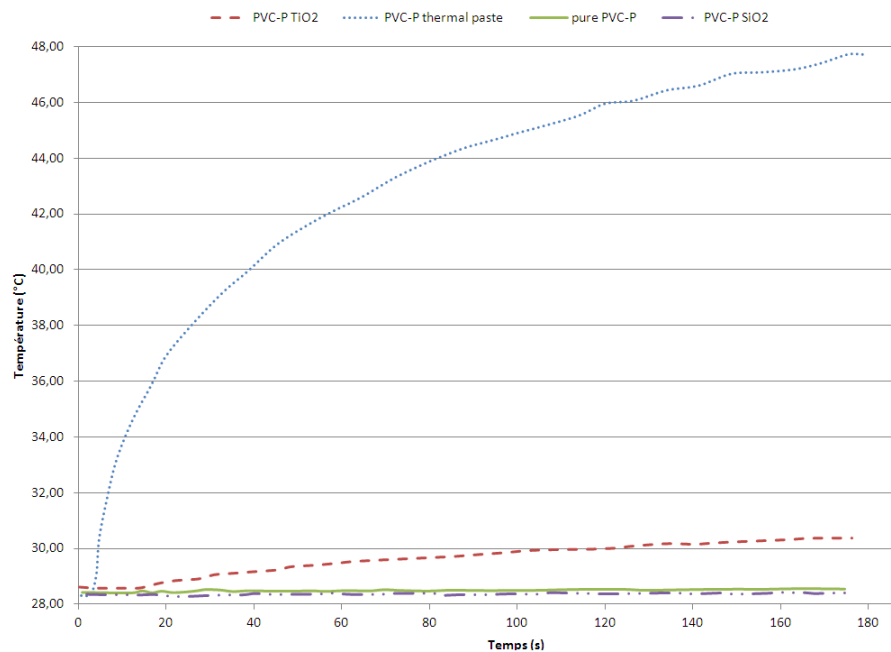


Figure 4 : *Evolution de la température en face arrière des échantillons*

La Figure 5 montre les profils de température obtenus le long d'une ligne de coupe à la surface de l'échantillon contenant des nanoparticules de TiO₂ pour des instants différents. On remarque que la température maximale est atteinte dans un domaine plus large que le diamètre du le spot laser.

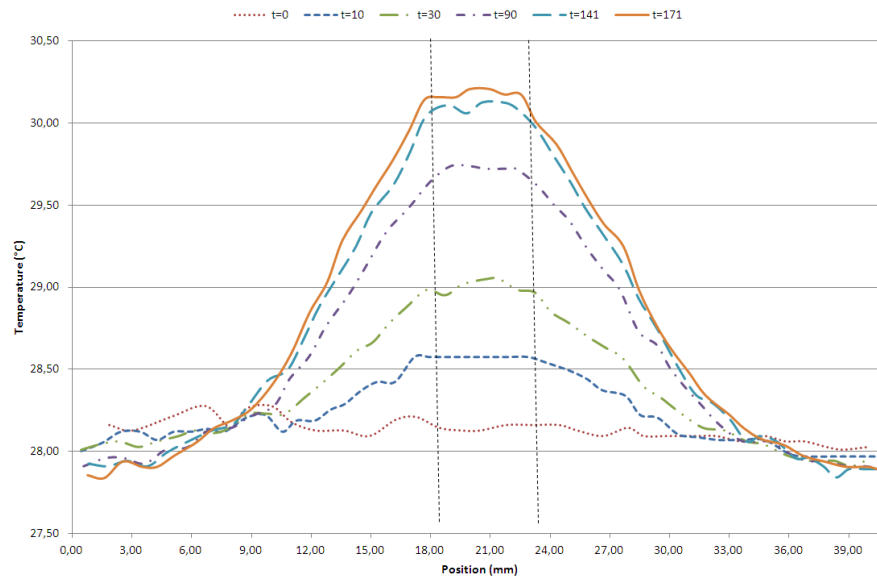


Figure 5 : Profils de température en face avant

4. Conclusion

Cet article présente quelques résultats expérimentaux préliminaires concernant l'absorption de la lumière proche infrarouge par des milieux fantômes de tissus biologiques chargés de nanoparticules, visant au traitement du cancer par hyperthermie. On a préparé des fantômes pur PVC-P, de PVC-P chargé en nanoparticules de SiO₂, de TiO₂, ainsi que en pâte thermique à des fins de comparaison.

Le PVC-P pur a un coefficient d'absorption proche de celui de la graisse humaine. L'utilisation de nanoparticules de SiO₂ n'a pas affecté de façon significative le coefficient d'absorption de PVC-P. On observe par contre une augmentation significative du coefficient d'absorption du milieu contenant des nanoparticules de TiO₂, qui est environ six fois plus grand que celui du PVC-P pur. Les densités restent peu modifiées, et les conductivités thermiques sont toutes du même ordre de grandeur que celles de la graisse et la peau. L'excitation photothermique en proche infrarouge provoque en conséquence un échauffement plus important du PVC-P chargé en TiO₂.

Bien que les résultats de cette étude préliminaire avec le milieu fantôme contenant des nanoparticules de TiO₂ soient prometteurs, d'autres travaux sont nécessaires pour mieux analyser les effets liés à la composition, distribution de tailles, concentration, et répartition spatiale des nanoparticules.

Références

- [1] Chekuri, P., Glazer, E.S., Curley, S.A, Targeted Hyperthermia Using Metal Nanoparticles, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62 (2010), 339–345.
- [2] Huang, X., Jain, P.K., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A., Plasmonic Photothermal Therapy (PPTT) Using Gold Nanoparticles, *Lasers Med Sci*, 23 (2008), 217–228.
- [3] Feng, Y., Fuentes, D., Hawkins, A., Bass, J., Rylander, M.N., Elliott, A., Shetty, A., Stafford, R.J., Oden, J.T., Nanoshell-Mediated Laser Surgery Simulation for Prostate Cancer Treatment, *Engineering with Computers*, 25-1 (2009), 13549–13554.

- [4] Dickerson, E.B., Dreaden, E.C., Huang, X., El-Sayed, I.H., Chu, H., Pushpanketh, S., McDonald, J.F., El-Sayed, M.A., Gold Nanorod Assisted Near-Infrared Plasmonic Photothermal Therapy (PPTT) of Squamous Cell Carcinoma in Mice, *Cancer Letters*, 269 (2008), 57-66.
- [5] Hirsch, L.R., Stafford, R.J., Bankson, J.A., Sershen, S.R., Price, R.E., Hazle, J.D., Halas, N.J., West, J.L., Nanoshell-Mediated Near-Infrared Thermal Therapy of Tumors Under MR Guidance, *Proceedings Natl Acad Sci*, 100 (2003), 13.
- [6] Huff, T.B., Tong, L., Zhao, Y., Hansen, M.N., Cheng, J.X., Wei, A., Hyperthermic Effects of Gold Nanorods on Tumor Cells, *Nanomedicine*, 2-1 (2007), 125–132.
- [7] DasGupta D., von Maltzahn G., Ghosh S., Bhatia S. N., Das S. K., Chakraborty S., Probing Nano antenna-Directed Photothermal Destruction of Tumors using Non-Invasive Laser Irradiation, *Applied Physics Letters*, 95 (2009), 233701.
- [8] Spirou, G.M., Oraevsky, A.A., Vitkin, I.A., Whelan, W.M., Optical and Acoustic Properties at 1064 nm of Polyvinyl Chloride-Plastisol for Use as a Tissue Phantom in Biomedical Optoacoustics, *Phys.Med.Biol.*, 50 (2005), N141-N143.
- [9] Kim, C., Garcia-Uribe, A., Khotapolli, S-R., Wang, L.V., Optical phantoms for ultrasound-modulated optical tomography, *Proc. SPIE*, 6870 (2008), 68700M-1, 68700M-8.
- [10] Siddiqi. *Development of tissue-equivalent heat-sensitive gel for the experimental verification of near infrared (NIR) laser mediated cancer detection and therapy*, Ph.D. thesis, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA (2011).
- [11] Da Silva, Souza, França, A.S., Pinatti, M., Simulação Unidimensional da Transferência de Calor na Articulação do Joelho Canino durante os Processos de Aquecimento e de Resfriamento Terapêuticos, *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, 27-3 (2011), 163-174.

Remerciements

Les auteurs remercient les agences brésiliennes CNPq, CAPES et FAPERJ, ainsi que le CNRS et le ministère français MAEE, ainsi que le programme STIC AmSud pour son support à travers le projet « 11STIC06-I3PE-Inverse Problems in Physical Property Estimation ».