

**ÉCOLE DOCTORALE**  
**MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUES, PHYSIQUES THÉORIQUES ET INGÉNIERIE**  
**DES SYSTÈMES**

LABORATOIRE PRISME

**THÈSE** présentée par :  
**Lyès MELLAL**

Soutenue le 07 Décembre 2016

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**  
Discipline : **Robotique**

**Modélisation et Commande de Microrobots Magnétiques**  
**pour le Traitement Ciblé du Cancer**

**THÈSE** dirigée par :

**Antoine FERREIRA** Professeur des universités, INSA Centre Val de Loire, Bourges

**RAPPORTEURS :**

**Michaël GAUTHIER** Directeur de recherche CNRS, FEMTO-ST/AS2M, Besançon

**Alina VODA** Maître de conférences HDR, Université de Grenoble 1

---

**JURY :**

**Michaël GAUTHIER** Directeur de recherche CNRS, FEMTO-ST/AS2M, Besançon, Rapporteur

**Alina VODA** Maître de conférences HDR, Université de Grenoble 1, Rapporteur

**Laurent ARCESE** Maître de conférences, Université de Reims Champagne-Ardenne, Examineur

**Hichem ARIQUI** Maître de conférences HDR, Université d'Évry Val d'Essonne, Examineur

**Gérard POISSON** Professeur des universités, Université d'Orléans, Examineur

**Karim BELHARET** Enseignant-chercheur, École des Hautes Études d'Ingénieurs, Co-Encadrant

**Antoine FERREIRA** Professeur des universités, INSA Centre Val de Loire, Directeur de thèse

**David FOLIO** Maître de conférences, INSA Centre Val de Loire, Co-Encadrant



---

# Remerciements

---

Cette thèse a été réalisée au sein de l'axe IRAUS du laboratoire PRISME dans les locaux de l'INSA Centre Val de Loire, campus de Bourges. J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse Antoine FERREIRA, Professeur à l'INSA Centre Val de Loire, campus de Bourges, pour m'avoir appris à être plus autonome tout au long de ce travail de recherche. Les moyens matériels qu'il m'a apportés ainsi que la confiance et la liberté qu'il m'a accordées, m'ont permis de mener à bien ce travail et ce dans les meilleures conditions. Il a su m'apporter toute la motivation nécessaire à la bonne réussite de ce projet co-financé par la région Centre et l'agglomération de Bourges plus.

J'adresse mes remerciements à Messieurs Joël ALAIN et Jean Marie Castelain, Directeurs successifs de l'INSA Centre Val de Loire, pour m'avoir accueilli dans leur établissement. Je remercie également mes co-encadrants de thèse David FOLIO, Maître de conférences à l'INSA Centre Val de Loire, campus de Bourges et Karim BELHARET, enseignant chercheur à l'école des Hautes études d'Ingénieurs de Châteauroux pour m'avoir apporté des conseils et des critiques qui ont contribué à la réussite de mon travail de thèse.

Je remercie chaleureusement le jury de ma thèse en commençant par Monsieur Gérard POISSON, Professeur à l'université d'Orléans, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je remercie également Monsieur Michaël GAUTHIER, Directeur de recherche CNRS, et Madame Alina VODA, Maître de conférences HDR à l'université de Grenoble 1, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je n'oublie pas Monsieur Laurent ARCESE, Maîtres de conférences à l'université de Reims Champagne-Ardenne et Monsieur Hichem ARIQUI, Maître de conférences HDR à l'université d'Evry Val d'Essonne de participer au jury en tant qu'examinateurs. Leurs commentaires sur le manuscrit ainsi que leurs questions et critiques au moment de la soutenance m'ont apporté de nouveaux points de vue très enrichissants.

Mes pensées se tournent vers mes amis, Ramdane, Chabane, Oussama, Azzedien, Walid, karim et Nabil, qui m'ont soutenu tout au long de ma thèse par leurs conseils issus de leurs différentes expériences pour surmonter les moments difficiles et de doutes et avec qui j'ai partagé des moments agréables.

Maintenant, je souhaite remercier le personnel de l'INSA Centre Val de Loire, campus de Bourges et l'ensemble des chercheurs du pôle IRAUS. En vrac, je tiens donc à exprimer ma gratitude aux personnes suivantes : Driss BOUTAT, Abderraouf BENALI, Nathalie Maussion et Laure Spina. Je n'oublie pas Emmanuel MENESSON pour son aide à la réalisation des pièces mécaniques nécessaires à la mise en place du banc expérimental.

Enfin, mes dernières pensées se tournent vers ma famille, mes parents et mes grands parents que je remercie pour leur amour et pour m'avoir toujours soutenu tout le long de mon parcours pour m'offrir les meilleures conditions afin d'en être là aujourd'hui. Je remercie également ma soeur Kamelia. Je souhaite également joindre à ces remerciements mes beaux-parents.

Je ne peux terminer mes remerciements que par la personne avec qui je partage ma vie, mon épouse Titi, qui a toujours été près de moi dans les bons et mauvais moments. Merci pour tout l'amour que tu me donnes, merci pour ta patience, merci d'avoir su me rassurer et m'encourager dans les moments difficiles et de doutes, merci pour tout.

A la mémoire de mon grand père Ali...





---

# Table des matières

---

|                                                                         |             |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Table des matières</b>                                               | <b>iii</b>  |
| <b>Liste des figures</b>                                                | <b>ix</b>   |
| <b>Liste des tableaux</b>                                               | <b>xv</b>   |
| <b>Glossaires</b>                                                       | <b>xvii</b> |
| Liste des symboles . . . . .                                            | xviii       |
| Acronymes . . . . .                                                     | xix         |
| <b>Introduction Générale</b>                                            | <b>1</b>    |
| <b>I Revue Critique de l'État de l'Art</b>                              | <b>5</b>    |
| I.1 Le Cancer et ses traitements . . . . .                              | 6           |
| I.1.1 Épidémiologie du Cancer . . . . .                                 | 7           |
| I.1.2 Le cancer du foie . . . . .                                       | 9           |
| I.1.2.1 L'hépatocarcinogénèse . . . . .                                 | 9           |
| I.1.2.2 Diagnostic du cancer du foie . . . . .                          | 9           |
| I.1.3 Les traitements contre le cancer . . . . .                        | 10          |
| I.1.3.1 Les thérapies classiques . . . . .                              | 11          |
| I.1.3.2 Thérapies locorégionales . . . . .                              | 13          |
| I.1.4 Discussions . . . . .                                             | 15          |
| I.2 Apport des technologies microrobotiques . . . . .                   | 16          |
| I.2.1 Les plateformes d'actionnement magnétique . . . . .               | 17          |
| I.2.1.1 Les plateformes à aimants permanents . . . . .                  | 17          |
| I.2.1.2 Dispositifs d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) . . . . . | 19          |
| I.2.1.3 Plateformes à actionnement électromagnétique (EMA) . . . . .    | 21          |
| I.2.2 Les microrobots pour des applications biomédicales . . . . .      | 24          |

|            |                                                                                     |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.2.2.1    | Propriétés des microrobots magnétiques . . . . .                                    | 24        |
| I.2.2.2    | Conception de microrobots magnétiques . . . . .                                     | 25        |
| I.3        | Objectifs de la thèse . . . . .                                                     | 28        |
| I.3.1      | Concept de ciblage magnétique locorégional transartériel . . . . .                  | 28        |
| I.3.2      | Contributions de la thèse . . . . .                                                 | 30        |
| I.3.2.1    | Modélisation du développement de la tumeur . . . . .                                | 30        |
| I.3.2.2    | Modélisation et optimisation des bolus magnétiques . . . . .                        | 32        |
| I.3.2.3    | Commande, injection et guidage magnétique de plusieurs bolus<br>en série . . . . .  | 32        |
| I.3.2.4    | Développement de la plateforme et validation expérimentale . . . . .                | 33        |
| <b>II</b>  | <b>Modélisation du cancer et de ses traitements</b>                                 | <b>35</b> |
| II.1       | Modélisation mathématique du cancer . . . . .                                       | 37        |
| II.1.1     | De la tumeur au modèle mathématique . . . . .                                       | 38        |
| II.1.2     | Lois de croissance tumorale . . . . .                                               | 38        |
| II.1.3     | Modèle de croissance de Stepanova et al. . . . .                                    | 41        |
| II.1.4     | Modèle de croissance de De Pillis et al. . . . .                                    | 42        |
| II.1.5     | Modèle d'angiogenèse de la tumeur . . . . .                                         | 44        |
| II.1.6     | Discussions . . . . .                                                               | 45        |
| II.1.6.1   | Choix d'un modèle de croissance de la tumeur . . . . .                              | 45        |
| II.1.6.2   | Analyse du modèle de croissance de Hahnfeldt et al. . . . .                         | 46        |
| II.2       | Modélisation pharmacologique pour le cancer . . . . .                               | 48        |
| II.2.1     | Modélisation des traitements anti-angiogénèse . . . . .                             | 49        |
| II.2.2     | Modélisation des traitements chimiothérapeutiques . . . . .                         | 51        |
| II.2.3     | Modélisation des traitements de radiothérapie . . . . .                             | 52        |
| II.2.4     | Discussions . . . . .                                                               | 54        |
| II.3       | Contributions à la modélisation de thérapies ciblées optimales . . . . .            | 55        |
| II.3.1     | Méthodologie pour la régulation optimale des traitements contre le cancer . . . . . | 55        |
| II.3.1.1   | L'approche SDRE . . . . .                                                           | 55        |
| II.3.1.2   | Paramétrisation avec des coefficients dépendant de l'état . . . . .                 | 56        |
| II.3.1.3   | Synthèse d'un régulateur optimal SDRE . . . . .                                     | 57        |
| II.3.2     | Contrôle optimal de l'inhibition de l'angiogenèse . . . . .                         | 58        |
| II.3.3     | Contrôle optimal pour la chimiothérapie ciblée . . . . .                            | 60        |
| II.3.4     | Contrôle optimal pour la radiothérapie ciblée . . . . .                             | 62        |
| II.4       | Conclusion . . . . .                                                                | 65        |
| <b>III</b> | <b>Modélisation et optimisation des bolus magnétiques</b>                           | <b>67</b> |
| III.1      | Bolus magnétique en environnement vasculaire . . . . .                              | 69        |
| III.1.1    | Les formes retenues du microrobot magnétique . . . . .                              | 70        |
| III.1.2    | La propulsion magnétique . . . . .                                                  | 71        |
| III.1.2.1  | Propriétés des microrobots magnétiques . . . . .                                    | 71        |
| III.1.2.2  | Actionnement magnétique à la saturation . . . . .                                   | 73        |
| III.1.2.3  | Actionnement magnétique dans la zone linéaire . . . . .                             | 75        |
| III.1.3    | Comportement hydrodynamique des microrobots . . . . .                               | 77        |
| III.1.3.1  | Hydrodynamique du système vasculaire . . . . .                                      | 77        |

---

---

|           |                                                                                         |           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| III.1.3.2 | Hydrodynamique d'un microrobot sphérique . . . . .                                      | 79        |
| III.1.3.3 | Comportement hydrodynamique des microrobots non-sphériques . . . . .                    | 80        |
| III.2     | Structure optimale pour le bolus magnétique . . . . .                                   | 83        |
| III.2.1   | Analyse des effets hydrodynamiques . . . . .                                            | 83        |
| III.2.2   | Bolus magnétique pour la délivrance optimale de médicament . . . . .                    | 84        |
| III.2.2.1 | Analyse du bolus magnétique à la saturation . . . . .                                   | 85        |
| III.2.2.2 | Analyse du bolus magnétique en zone d'aimantation linéaire . . . . .                    | 88        |
| III.2.3   | Discussions . . . . .                                                                   | 91        |
| III.3     | Optimisation du nombre de bolus magnétiques pour traiter un cancer . . . . .            | 93        |
| III.3.1   | Constitution du bolus magnétique . . . . .                                              | 93        |
| III.3.2   | Nombre optimal de bolus magnétiques à la saturation . . . . .                           | 94        |
| III.3.2.1 | Inhibition de l'angiogenèse . . . . .                                                   | 94        |
| III.3.2.2 | Médicament cytotoxique . . . . .                                                        | 94        |
| III.3.2.3 | Radioisotope . . . . .                                                                  | 95        |
| III.3.3   | Nombre optimal pour des bolus magnétiques en zone linéaire . . . . .                    | 95        |
| III.3.3.1 | Inhibition de l'angiogenèse . . . . .                                                   | 95        |
| III.3.3.2 | Chimiothérapie ciblée . . . . .                                                         | 96        |
| III.3.3.3 | Radiothérapie ciblée . . . . .                                                          | 96        |
| III.4     | Conclusion . . . . .                                                                    | 96        |
| <b>IV</b> | <b>Commande optimale de bolus magnétiques</b>                                           | <b>99</b> |
| IV.1      | Théorie de la commande . . . . .                                                        | 102       |
| IV.1.1    | La représentation d'état . . . . .                                                      | 102       |
| IV.1.1.1  | Les systèmes linéaires à temps invariant (LTI) . . . . .                                | 102       |
| IV.1.1.2  | Les systèmes non-linéaires . . . . .                                                    | 102       |
| IV.1.2    | Stabilité des systèmes . . . . .                                                        | 103       |
| IV.1.2.1  | Stabilité des systèmes linéaires . . . . .                                              | 103       |
| IV.1.2.2  | Stabilité des systèmes non-linéaires . . . . .                                          | 104       |
| IV.1.3    | Commandabilité et stabilisabilité des systèmes . . . . .                                | 104       |
| IV.1.3.1  | Commandabilité . . . . .                                                                | 104       |
| IV.1.3.2  | Stabilisabilité . . . . .                                                               | 105       |
| IV.1.3.3  | Système non-commandable . . . . .                                                       | 106       |
| IV.2      | Contrôle d'un bolus magnétique . . . . .                                                | 106       |
| IV.2.1    | Dynamique d'un bolus magnétique . . . . .                                               | 106       |
| IV.2.1.1  | Dynamique d'un bolus magnétique à la saturation . . . . .                               | 108       |
| IV.2.1.2  | Dynamique d'un bolus magnétique en zone linéaire . . . . .                              | 110       |
| IV.2.1.3  | Discussion . . . . .                                                                    | 113       |
| IV.2.2    | Commande optimale d'un bolus magnétique non-saturé . . . . .                            | 114       |
| IV.2.2.1  | Contrôle linéaire quadratique avec action intégrale (LQI) dépendant de l'état . . . . . | 115       |
| IV.2.2.2  | Architecture de commande et implémentation . . . . .                                    | 116       |
| IV.3      | Contrôle d'un groupe de bolus magnétiques . . . . .                                     | 119       |
| IV.3.1    | Modélisation d'un groupe de bolus magnétiques . . . . .                                 | 119       |
| IV.3.2    | Forces d'interaction . . . . .                                                          | 120       |
| IV.3.2.1  | L'interaction magnétique . . . . .                                                      | 120       |

---

|          |                                                                                               |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| IV.3.2.2 | Autres forces d'interaction . . . . .                                                         | 121        |
| IV.3.3   | Dynamique d'un groupe de bolus magnétiques . . . . .                                          | 122        |
| IV.3.3.1 | Dynamique de bolus magnétiques sans les interactions . . . . .                                | 122        |
| IV.3.3.2 | Dynamique des bolus magnétiques avec interactions . . . . .                                   | 124        |
| IV.3.3.3 | Analyse du système . . . . .                                                                  | 125        |
| IV.3.4   | Contrôle optimal d'un groupe de bolus magnétiques . . . . .                                   | 127        |
| IV.3.4.1 | Contrôle linéaire quadratique avec action intégrale (LQI) . . . . .                           | 127        |
| IV.3.4.2 | Simulations et implémentations . . . . .                                                      | 128        |
| IV.4     | Conclusion . . . . .                                                                          | 130        |
| <b>V</b> | <b>Validation expérimentale</b>                                                               | <b>133</b> |
| V.1      | Plateforme magnétique de prototypage . . . . .                                                | 134        |
| V.1.1    | Plateforme magnétique de prototypage . . . . .                                                | 134        |
| V.1.2    | Injecteur magnétique de bolus . . . . .                                                       | 137        |
| V.2      | Microrobot magnétique sous forme d'un bolus . . . . .                                         | 139        |
| V.2.1    | Caractérisation du bolus en l'absence d'un champ magnétique externe . . . . .                 | 141        |
| V.2.2    | Comportement du bolus en présence d'un champ magnétique uniforme . . . . .                    | 142        |
| V.2.3    | Étude de la forme et des propriétés du bolus . . . . .                                        | 144        |
| V.2.4    | Comportement du bolus magnétique sous un champ magnétique tournant . . . . .                  | 147        |
| V.3      | Validation de la stratégie de contrôle d'un bolus magnétique . . . . .                        | 149        |
| V.3.1    | Contrôle du bolus magnétique en environnement non contraint . . . . .                         | 149        |
| V.3.1.1  | Contrôle du bolus magnétique sur un chemin linéaire . . . . .                                 | 150        |
| V.3.1.2  | Contrôle du bolus magnétique sur un chemin en spirale . . . . .                               | 151        |
| V.3.1.3  | Contrôle du bolus magnétique sur un chemin carré . . . . .                                    | 152        |
| V.3.2    | Contrôle du bolus magnétique dans un canal microfluidique . . . . .                           | 154        |
| V.4      | Validation préliminaire de la stratégie de contrôle de plusieurs bolus magnétiques . . . . .  | 159        |
| V.4.1    | Contrôle de deux bolus en matériau magnétique doux $\mathbf{M} \neq M_{\text{sat}}$ . . . . . | 159        |
| V.4.1.1  | Estimation de la force d'interaction magnétique . . . . .                                     | 159        |
| V.4.1.2  | Stabilisation de deux bolus magnétiques . . . . .                                             | 161        |
| V.4.2    | Contrôle de deux bolus en matériau magnétique dur $\mathbf{M} = M_{\text{sat}}$ . . . . .     | 161        |
| V.4.2.1  | Contrôle de deux microsphères magnétiques suivant une direction . . . . .                     | 162        |
| V.4.2.2  | Contrôle de deux microsphères magnétiques navigant dans deux sens opposés . . . . .           | 163        |
| V.5      | Conclusion . . . . .                                                                          | 165        |
|          | <b>Conclusion Générale</b>                                                                    | <b>167</b> |
|          | <b>Liste de publications</b>                                                                  | <b>171</b> |
|          | <b>Bibliographie</b>                                                                          | <b>173</b> |
| <b>A</b> | <b>Bolus magnétique en environnement vasculaire</b>                                           | <b>191</b> |
| A.1      | Le poids apparent . . . . .                                                                   | 192        |
| A.2      | Forces surfaciques . . . . .                                                                  | 192        |
| A.2.1    | Force électrostatique . . . . .                                                               | 193        |
| A.2.2    | Force de van der Waals . . . . .                                                              | 195        |

|          |                                                                           |            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| A.2.3    | Bilan des forces d'interaction endovasculaires . . . . .                  | 196        |
| <b>B</b> | <b>La plateforme d'actionnement électromagnétique</b>                     | <b>197</b> |
| B.1      | Champ et gradient magnétique généré par des bobines circulaires . . . . . | 197        |
| B.1.1    | Modélisation des bobines d'Helmholtz . . . . .                            | 199        |
| B.1.2    | Modélisation des bobines de Maxwell . . . . .                             | 200        |
| B.1.3    | Discussions . . . . .                                                     | 201        |
| B.2      | Le système d'actionnement électromagnétique de la plateforme . . . . .    | 201        |
| B.2.1    | Caractérisation du système d'EMA . . . . .                                | 202        |
| B.2.2    | Calibration du système d'EMA . . . . .                                    | 204        |



---

## Liste des figures

---

|       |                                                                                                                  |    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.1   | Taux de mortalité lié au cancer dans le monde durant l'année 2012. . . . .                                       | 8  |
| I.2   | Représentation des stades de croissance du cancer du foie. . . . .                                               | 10 |
| I.3   | Classification des traitements selon l'algorithme de classification BCLC . . . .                                 | 11 |
| I.4   | Représentation schématique du principe thérapeutique locorégional pour le cancer du foie . . . . .               | 13 |
| I.5   | Le système développé à l'Institut de BioRobotics (Pise, Italie) . . . . .                                        | 18 |
| I.6   | Plateforme d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) . . . . .                                                   | 19 |
| I.7   | Plateforme IRM améliorée proposée par S. Martel et al. . . . .                                                   | 20 |
| I.8   | Différents systèmes d'actionnement électromagnétique (EMA) . . . . .                                             | 21 |
| I.9   | Plateformes d'actionnement électromagnétique commercialisées . . . . .                                           | 23 |
| I.10  | Différents microrobots développés dans la littérature . . . . .                                                  | 26 |
| I.11  | Le microrobot nageur hélicoïdal et de type bead pulling . . . . .                                                | 27 |
| I.12  | Schéma représentatif de la navigation magnétique de bolus dans un réseau cardiovasculaire . . . . .              | 28 |
| I.13  | Exemple de procédure locorégionale. . . . .                                                                      | 29 |
| II.1  | Comparaison de l'évolution de la quantité de cellules cancéreuses selon différentes lois de croissance . . . . . | 40 |
| II.2  | Données expérimentales de l'évolution de différentes tumeurs . . . . .                                           | 40 |
| II.3  | Le portrait de phase du modèle de Stepanova et al. . . . .                                                       | 42 |
| II.4  | Evolution de la population de cellules normales, immunitaires et tumorales . .                                   | 43 |
| II.6  | Évolution de la croissance de la tumeur à différents stades du cancer du foie. .                                 | 46 |
| II.7  | Analyse de la croissance du volume tumoral et endothelial . . . . .                                              | 47 |
| II.8  | Schématisation de la relation entre la dose-concentration-effet d'un vecteur thérapeutique. . . . .              | 48 |
| II.9  | Traitement anti-angionénèse d'un cancer . . . . .                                                                | 50 |
| II.10 | Simulation d'un traitement chimiothérapeutique d'un cancer . . . . .                                             | 52 |

---



|        |                                                                                                                                                                                                                   |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| II.11  | Simulation d'un traitement par radiothérapie d'un cancer . . . . .                                                                                                                                                | 53  |
| II.12  | Simulation d'une perfusion continue d'un traitement anti-angiogénèse ciblé . .                                                                                                                                    | 59  |
| II.13  | Traitement anti-angiogénique optimal . . . . .                                                                                                                                                                    | 61  |
| II.14  | Simulation d'un traitement chimiothérapeutique ciblé optimal . . . . .                                                                                                                                            | 63  |
| II.15  | Délivrance directe de radioisotopes : décroissance des volumes tumoral et endothélial en fonction du temps. . . . .                                                                                               | 64  |
| III.1  | Représentation d'un microrobot magnétique naviguant dans un vaisseau sanguin.                                                                                                                                     | 69  |
| III.2  | Évolution des forces d'interactions vasculaires exercées sur un microrobot magnétique. . . . .                                                                                                                    | 70  |
| III.3  | Les différentes formes de microrobots magnétiques considérées . . . . .                                                                                                                                           | 70  |
| III.4  | Courbes d'aimantation des matériaux paramagnétiques, diamagnétiques, et ferromagnétiques. . . . .                                                                                                                 | 72  |
| III.5  | Comportement des matériaux ferromagnétiques et superparamagnétiques . . .                                                                                                                                         | 73  |
| III.6  | Les formes géométriques simples considérées . . . . .                                                                                                                                                             | 76  |
| III.7  | Microrobots non-sphériques dans un environnement vasculaire. . . . .                                                                                                                                              | 82  |
| III.9  | Le nombre magnétophorétique $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$ en fonction du rayon $r_e$ et de taux de magnétisation $\tau_m$ pour un microrobot magnétique sphérique. . . . .                                           | 85  |
| III.10 | Évaluation (a) du taux de magnétisation $\tau_m$ et (b) du volume d'agent thérapeutique, en fonction du rayon $r_e$ pour un bolus magnétique sphérique et un nombre magnétophorétique $C_{mt} = 1$ . . . . .      | 86  |
| III.11 | Évolution du nombre magnétophorétique $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$ pour un microrobot ellipsoïdal lorsqu'il navigue dans la direction (a)-(b) parallèle et (c)-(d) orthogonale à l'axe du vaisseau sanguin. . . . . | 87  |
| III.12 | Le volume d'agent thérapeutique en fonction du rayon équivalent $r_e$ pour un nombre magnétophorétique $C_{mt} = 1$ . . . . .                                                                                     | 88  |
| III.13 | Le nombre magnétophorétique $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$ en fonction du taux de magnétisation $\tau_m$ et du rayon $r_e$ du bolus sphérique possédant un moment magnétique non saturé. . . . .                      | 89  |
| III.14 | Le taux de magnétisation en fonction du rayon d'un bolus magnétique sphérique                                                                                                                                     | 89  |
| III.15 | La charge de médicament en fonction du rayon $r_e$ pour un bolus magnétique sphérique possédant un nombre magnétophorétique $C_{mt} = 1$ . . . . .                                                                | 90  |
| III.16 | Le nombre magnétophorétique $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$ pour un bolus sphéroïdal lorsqu'il navigue dans la direction (a) parallèle et (b) orthogonale à l'axe du vaisseau. .                                       | 90  |
| III.17 | Le taux de magnétisation en fonction du rayon équivalent d'une sphère d'un bolus magnétique sphéroïdal . . . . .                                                                                                  | 91  |
| III.18 | Le volume d'agent thérapeutique $V_\delta$ en fonction du rayon équivalent $r_e$ lorsque $C_{mt} = 1$ pour un bolus sphéroïdal. . . . .                                                                           | 91  |
| III.19 | Représentation d'un bolus magnétique constitué d'agrégats de particules en oxyde de fer . . . . .                                                                                                                 | 93  |
| IV.1   | Injection contrôlée de bolus magnétiques en sortie du cathéter . . . . .                                                                                                                                          | 100 |
| IV.2   | Schématisation d'un bolus magnétique sphéroïdale dans le plan . . . . .                                                                                                                                           | 107 |
| IV.3   | Configuration des paires de bobines d'actionnement des plateformes électromagnétiques . . . . .                                                                                                                   | 108 |

---

---

|       |                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| IV.4  | Diagramme de Bode de la dynamique du bolus magnétique à la saturation. . .                                                                                                                                                                                 | 109 |
| IV.5  | Diagramme de Bode de la dynamique du bolus magnétique en zone linéaire . .                                                                                                                                                                                 | 114 |
| IV.6  | Schéma du contrôle LQI d'un bolus magnétique. . . . .                                                                                                                                                                                                      | 117 |
| IV.7  | La stabilisation optimale de la position 2D d'un bolus magnétique . . . . .                                                                                                                                                                                | 118 |
| IV.8  | Contrôle optimal d'un bolus magnétique . . . . .                                                                                                                                                                                                           | 118 |
| IV.9  | Groupe de bolus magnétiques naviguant dans un environnement microfluidique.                                                                                                                                                                                | 120 |
| IV.10 | Amplitude de la force d'interaction magnétique entre les deux bolus en fonction<br>de la distance de séparation. . . . .                                                                                                                                   | 122 |
| IV.11 | Portrait de phase de $(x_k, v_{kx})$ d'un bolus magnétique naviguant dans un groupe<br>de $n$ bolus. . . . .                                                                                                                                               | 126 |
| IV.12 | Diagramme de Bode du système dynamique $(S_k)$ pour deux bolus magnétiques.                                                                                                                                                                                | 127 |
| IV.14 | Stabilisation optimale des positions 2D de deux bolus magnétique . . . . .                                                                                                                                                                                 | 130 |
|       |                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| V.1   | La plateforme de guidage magnétique . . . . .                                                                                                                                                                                                              | 135 |
| V.2   | Système d'actionnement électromagnétique EMA de la plateforme $\mu$ -IRM' . . .                                                                                                                                                                            | 136 |
| V.3   | Schéma de l'injecteur magnétique comportant deux blocs de mini-bobines en-<br>roulées autour du tube d'injection : le bloc de capture et le bloc de détection<br>des bolus. . . . .                                                                        | 137 |
| V.4   | Les différentes parties du micro-injecteur . . . . .                                                                                                                                                                                                       | 138 |
| V.5   | (a) Prototype et (b) schéma électronique de commande des mini-bobines des<br>capture (4 voies). . . . .                                                                                                                                                    | 139 |
| V.6   | Différents types de bolus magnétiques stabilisés dans divers environnements<br>sans la présence du champ magnétique . . . . .                                                                                                                              | 140 |
| V.7   | Propriété du bolus magnétique . . . . .                                                                                                                                                                                                                    | 141 |
| V.8   | Courbes de magnétisation . . . . .                                                                                                                                                                                                                         | 142 |
| V.9   | Susceptibilité magnétique récupérée à partir du modèle et des mesures sur les<br>bolus magnétiques #A et #B. . . . .                                                                                                                                       | 143 |
| V.10  | Exemple de déformation du bolus sous un champ magnétique . . . . .                                                                                                                                                                                         | 144 |
| V.11  | Le rapport de forme $a/b$ du bolus . . . . .                                                                                                                                                                                                               | 145 |
| V.12  | La tension interfaciale $\sigma$ du bolus en fonction du champ magnétique dans dif-<br>férentes solutions aqueuses de glycérine . . . . .                                                                                                                  | 145 |
| V.13  | Le rapport de forme du bolus $\Lambda$ en fonction du nombre magnétique de Bond<br>pour différentes viscosités des solution aqueuses. . . . .                                                                                                              | 146 |
| V.14  | La rotation de $90^\circ$ du bolus magnétique dans une solution aqueuse avec 50<br>% de glycérine (solution-#3) : (haut) rotation instantanée du bolus et (bas)<br>distribution du champ magnétique $\mathbf{b}$ au niveau de l'espace de travail. . . . . | 147 |
| V.15  | Évaluation des angles du Bolus-#B dans le cas d'une solution-#3 (+50%-<br>l'eau+50%glycérine) . . . . .                                                                                                                                                    | 148 |
| V.16  | Circuit microfluidique imitant une petite artère avec double bifurcation (cir-<br>cuit 'W'). . . . .                                                                                                                                                       | 149 |
| V.17  | Contrôle du bolus magnétique de type #B pour suivre un chemin de référence<br>linéaire . . . . .                                                                                                                                                           | 150 |
| V.18  | Variation de l'orientation $\theta$ et des courants pour suivre le chemin de référence<br>linéaire. . . . .                                                                                                                                                | 150 |

---

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| V.19 | Contrôle d'un bolus magnétique de type #B pour suivre un chemin de référence en spirale . . . . .                                                                                                                                                                                                  | 151 |
| V.20 | Variation de l'orientation $\theta$ et des courants pour suivre le chemin de référence en spirale . . . . .                                                                                                                                                                                        | 152 |
| V.22 | Contrôle d'un bolus magnétique de type #B pour suivre un chemin de référence en carré. . . . .                                                                                                                                                                                                     | 153 |
| V.23 | Variation de l'orientation et des courant pour suivre le chemin de référence en carré . . . . .                                                                                                                                                                                                    | 153 |
| V.24 | Expériences réalisées sur un bolus de type #B (rayon $r=600\mu\text{m}$ ) par Benjamin Shapiro [212] pour le suivi de différentes trajectoires : (a) linéaire, (b) carrée et (c) spirale. . . . .                                                                                                  | 154 |
| V.25 | Injection contrôlée de bolus magnétiques de type #A dans un canal microfluidique                                                                                                                                                                                                                   | 155 |
| V.26 | Embolisation d'une branche mineure (diamètre : 0.9mm) avec un bolus-#B de rayon $r=750\mu\text{m}$ sous flux pulsatile $\mathbf{v}_f = 3\text{mm/s}$ . (a) Erreur de position et (b) gradients de champs magnétiques de commande suivant les axes- $x$ et $-y$ . . . . .                           | 155 |
| V.27 | Évolution des vitesses linéaires suivant les axes $x$ - $y$ lors de l'embolisation d'une branche mineure avec un bolus-#B de rayon $r=750\mu\text{m}$ sous flux pulsatile $\mathbf{v}_f = 3\text{mm/s}$ . . . . .                                                                                  | 156 |
| V.28 | Evolution du suivi de chemin d'un bolus magnétique de type A pour créer une embolie au niveau d'une bifurcation avec une branche mineure . . . . .                                                                                                                                                 | 157 |
| V.29 | Desagrégation progressive réalisée sur un bolus au cours de la navigation sous l'effet des contraintes de cisaillement. . . . .                                                                                                                                                                    | 158 |
| V.30 | (a) Évolution de la fraction volumique de particules perdues en fonction de la vitesse de navigation; (b) Evolution du volume d'agrégats en fonction de la distance à la paroi du vaisseau. . . . .                                                                                                | 158 |
| V.31 | Deux bolus magnétiques immergés dans un réservoir constitué d'un mélange eau/glycérine . . . . .                                                                                                                                                                                                   | 160 |
| V.32 | Évolution de la (a) force magnétique d'interaction en fonction de la distance $d$ et(b) de la force d'interaction non-magnétique entre les deux bolus en fonction de la distance de séparation. . . . .                                                                                            | 160 |
| V.33 | Deux bolus magnétiques immergés dans un réservoir constitué d'un milieu oléagineux . . . . .                                                                                                                                                                                                       | 161 |
| V.34 | Stabilisation de bolus magnétiques $B_1$ et $B_2$ dans les états désirés (Ref1 et Ref2) selon l'axe $y$ . (a) Evolution de la position et (b) des entrées de commande en fonction du temps. . . . .                                                                                                | 162 |
| V.35 | Contrôle du mouvement de deux microsphères magnétiques suivant l'axe $x$ . (a) : Conditions expérimentales, (b) : microsphères à leurs positions initiales, et (c) : microsphères aux positions désirées dans la branche mère du canal microfluidique en 'W'. . . . .                              | 162 |
| V.36 | (a) Stabilisation expérimentale des deux positions de microsphères à l'état désiré et (b) gradients de champ magnétiques appliqués. . . . .                                                                                                                                                        | 163 |
| V.37 | Contrôle du mouvement de deux bolus magnétiques dans le sens inverse le long de l'axe- $x$ . (a) : Conditions expérimentales,(b) : microrobots à leurs positions initiales, et (c) : microrobots magnétiques aux positions souhaitées dans la branche mère du canal microfluidique en 'W'. . . . . | 164 |

---

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| V.38 | Stabilisation expérimentale des deux positions de microrobots à l'état désiré suivant l'axe $x$ : (a) Sens direct et (b) sens inverse. Le rapport de taille entre les deux bolus est égal à 2. . . . .                                                                                        | 164 |
| A.1  | Représentation d'un bolus magnétique naviguant dans un vaisseau sanguin. . .                                                                                                                                                                                                                  | 191 |
| A.2  | Évolution du poids apparent pour un bolus dans un vaisseau sanguin. . . . .                                                                                                                                                                                                                   | 193 |
| A.3  | Représentation des forces surfaciques . . . . .                                                                                                                                                                                                                                               | 193 |
| A.4  | Évolution de la force électrostatique $\mathbf{f}_{el}$ . . . . .                                                                                                                                                                                                                             | 194 |
| A.5  | Évolution de la force de van der Waals $\mathbf{f}_{vdw}$ . . . . .                                                                                                                                                                                                                           | 195 |
| B.1  | Champ magnétique créé par une spire circulaire sur son axe. . . . .                                                                                                                                                                                                                           | 198 |
| B.2  | Schéma représentant les différentes configurations de bobines circulaires. . . . .                                                                                                                                                                                                            | 199 |
| B.3  | Champ et gradient magnétique axial induit par des bobines d'Helmholtz. . . . .                                                                                                                                                                                                                | 200 |
| B.4  | Champ et gradient magnétique axial induit par des bobines Maxwell. . . . .                                                                                                                                                                                                                    | 201 |
| B.5  | Le système d'actionnement électromagnétique de la plateforme $\mu$ -IRM' du Laboratoire PRISME. . . . .                                                                                                                                                                                       | 202 |
| B.6  | Simulation des champs et gradients de champ magnétique de (a) la paire de Helmholtz ; (b) la paire de Maxwell selon l'axe $x$ ; (c) la paire de Maxwell selon l'axe $y$ ; et (d) la paire de Maxwell selon l'axe $z$ , lorsqu'elles sont toutes traversées par un courant $I = 20$ A. . . . . | 203 |



---

# Liste des tableaux

---

|       |                                                                                                                                                                           |     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I.1   | Nombre de décès des principaux types de cancer en 2012. . . . .                                                                                                           | 7   |
| II.1  | Les paramètres du modèle de de Pillis et al. . . . .                                                                                                                      | 43  |
| II.2  | Paramètres de la croissance tumorale par angiogénèse selon les observations de Hahnfeldt et al. d'une tumeur chez la souris. . . . .                                      | 45  |
| II.3  | Paramètres pharmacologiques pour un traitement par radiothérapie. . . . .                                                                                                 | 54  |
| II.4  | Les paramètres PK-PD de l'endostatine pour une thérapie ciblé . . . . .                                                                                                   | 58  |
| II.5  | Paramètres PK-PD pour le traitement chimiothérapeutique ciblé. . . . .                                                                                                    | 62  |
| III.1 | Propriétés magnétiques de quelques matériaux ferromagnétiques. . . . .                                                                                                    | 72  |
| III.2 | Paramètres physiologiques de la circulation sanguine. . . . .                                                                                                             | 84  |
| III.3 | Bolus magnétiques requis pour réaliser l'inhibition de l'angiogénèse d'un patient d'un poids moyen $m = 60$ kg. . . . .                                                   | 94  |
| III.4 | Bolus magnétiques requis pour réaliser l'inhibition de l'angiogénèse d'un patient d'un poids moyen $m = 60$ kg quand le bolus magnétique n'est pas en saturation. . . . . | 96  |
| V.1   | Caractéristiques du système d'actionnement électromagnétique (EMA) du système $\mu$ -IRM'. . . . .                                                                        | 136 |
| V.2   | Les propriétés physiques des différents environnements liquides (at <sup>†</sup> $T = 20$ °C). . . . .                                                                    | 140 |
| V.3   | Propriétés des bolus magnétiques. . . . .                                                                                                                                 | 140 |
| V.4   | Évaluation de la susceptibilité magnétique du bolus. . . . .                                                                                                              | 143 |
| V.5   | Paramètres de la modélisation CFD. . . . .                                                                                                                                | 156 |
| V.6   | Paramètres du modèle. . . . .                                                                                                                                             | 161 |
| B.1   | Caractéristiques de l'ensemble des bobines de la plateforme $\mu$ -IRM'. . . . .                                                                                          | 202 |
| B.2   | Mesures du champs magnétiques du système d'EMA au centre de l'espace de travail. . . . .                                                                                  | 204 |

---



---

# Glossaires

---

## Règles générales

| Notation                    | Description                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| $x$ miniscule               | scalaire                                                                    |
| $\mathbf{v}$ minuscule gras | vecteur                                                                     |
| $\mathbf{M}$ majuscule gras | matrice                                                                     |
| $\hat{x}$                   | valeur estimée de $x$                                                       |
| $x^\star$                   | grandeur de référence pour $x$                                              |
| $\mathbf{f}$                | vecteur force                                                               |
| $dx$                        | variation infinitésimale de $x$ entre deux itérations                       |
| $\mathbf{M}_{ij}$           | élément de la $i$ -ème ligne et $j$ -ème colonne de la matrice $\mathbf{M}$ |
| $\mathbf{M}^\top$           | matrice transposée de $\mathbf{M}$                                          |
| $\mathbf{M}^{-1}$           | matrice inverse de $\mathbf{M}$                                             |
| $\mathbf{M}^+$              | matrice pseudo-inverse de $\mathbf{M}$                                      |
| $\mathbf{0}_{n \times m}$   | matrice de zéros de dimension $n \times m$                                  |
| $\mathbf{1}_{n \times m}$   | matrice identité de dimension $n \times m$                                  |



## Liste des symboles

| Notation            | Description                                                                                                                       | Unité                  |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| $\mathbf{b}$        | Champ magnétique                                                                                                                  | [ T ]                  |
| $\nabla \mathbf{b}$ | Gradient de champ magnétique                                                                                                      | [ T · m ]              |
| $\mathbf{M}$        | Aimantation (ou magnétisation) d'un matériau magnétique qui correspond à la densité volumique de moment magnétique $\mathbf{m}$ . | [ A/m ]                |
| $\mathbf{m}$        | Moment magnétique qui permet de mesurer l'intensité d'une source magnétique.                                                      | [ A · m <sup>2</sup> ] |
| $\mu$               | Perméabilité magnétique                                                                                                           | [ H/m ]                |
| $\chi$              | Susceptibilité magnétique                                                                                                         | –                      |
| $\mu_0$             | Perméabilité du vide: $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ H/m                                                                           | [ H/m ]                |
| $V_\delta$          | Volume des agents thérapeutiques                                                                                                  | [ m <sup>3</sup> ]     |
| $V_m$               | Volume magnétique du microrobot                                                                                                   | [ m <sup>3</sup> ]     |
| $V_{Bolus}$         | Volume du microrobot                                                                                                              | [ m <sup>3</sup> ]     |
| $C_{mt}$            | Nombre magnétophorétique défini par $C_{mt} = \mathbf{f}_m/\mathbf{f}_d$                                                          | –                      |
| $\tau_m$            | Taux de magnétisation volumique défini par $V_m = \tau_m V$                                                                       | [ % ]                  |
| $\rho_f$            | Masse volumique du fluide                                                                                                         | [ kg/m <sup>3</sup> ]  |
| $\rho_{Bolus}$      | Masse volumique du microrobot                                                                                                     | [ kg/m <sup>3</sup> ]  |
| $r$                 | Rayon du microrobot                                                                                                               | [ m ]                  |
| $\eta_f$            | Viscosité du fluide                                                                                                               | [ Pa · s ]             |
| $R$                 | Rayon des vaisseaux sanguins                                                                                                      | [ m ]                  |
| $\delta$            | Distance à la paroi sanguine                                                                                                      | [ m ]                  |
| $Re$                | Nombre de Reynolds                                                                                                                | –                      |
| $\mathbf{f}_{vasc}$ | Forces d'interactions extérieures ou vasculaires                                                                                  | [ N ]                  |
| $\mathbf{t}_{vasc}$ | Couples d'interactions extérieures ou vasculaires                                                                                 | [ N · m ]              |
| $\mathbf{f}_m$      | Force motrice ou magnétique                                                                                                       | [ N ]                  |
| $\mathbf{t}_m$      | Couple magnétique                                                                                                                 | [ N · m ]              |
| $C_d$               | Coefficient de trainée hydrodynamique                                                                                             | –                      |
| $\mathbf{f}_d$      | Force de trainée hydrodynamique                                                                                                   | [ N ]                  |
| $\mathbf{t}_d$      | Couple de trainée hydrodynamique                                                                                                  | [ N · m ]              |
| $\mathbf{f}_{el}$   | Force électrostatique                                                                                                             | [ N ]                  |
| $\mathbf{f}_g$      | Force liée au poids apparent                                                                                                      | [ N ]                  |
| $\mathbf{f}_{vdw}$  | Force de van der Waals                                                                                                            | [ N ]                  |
| $\mathbf{g}$        | Vecteur orienté de l'accélération gravitationnelle ( $\ \mathbf{g}\  = 9.81 \text{ m/s}^2$ )                                      | [ m/s <sup>2</sup> ]   |
| $\mathbf{n}$        | Vecteur unitaire normal                                                                                                           | –                      |
| $I$                 | Population de cellule immunitaires                                                                                                | [ cell ]               |

| Notation         | Description                                                           | Unité                         |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| $C$              | Population de cellules cancéreuses                                    | [ cell ]                      |
| $e$              | Volume de cellules endothéliales                                      | [ mm <sup>3</sup> ]           |
| $c$              | Volume des cellules cancéreuses                                       | [ mm <sup>3</sup> ]           |
| $b$              | Taux de natalité des cellules endothéliales                           | [ 1/jour ]                    |
| $d$              | Taux de mortalité des cellules endothéliales                          | [ 1/(jour mm <sup>2</sup> ) ] |
| $\lambda_c$      | Taux de croissance de la tumeur                                       | [ 1/jour ]                    |
| $\lambda_\delta$ | Taux d'élimination ou <i>clearance</i>                                | [ 1/jour ]                    |
| $\delta$         | Taux d'administration de l'agent thérapeutique                        | [ conc ]                      |
| $u$              | Taux d'administration de l'agent thérapeutique                        | [ conc/jour ]                 |
| $\mathbf{u}$     | Vecteur de commande à $m$ entrées: $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$      | –                             |
| $\mathcal{C}$    | Matrice de contrôlabilité                                             | –                             |
| $\mathbf{d}$     | Vecteur de perturbations à $p$ sorties: $\mathbf{d} \in \mathbb{R}^n$ | –                             |
| $\mathbf{x}$     | Vecteur d'états à $n$ variables: $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$        | –                             |
| $\mathbf{y}$     | Vecteur de mesures à $p$ sorties: $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^p$       | –                             |

## Acronymes

**Bolus** Le terme bolus, ou bol, désigne une dose de médicament que l'on doit administrer au complet d'un seul coup..

**CHC** carcinome hépatocellulaire.

**Clairance** La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme à débarrasser un fluide (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée..

**DDL** degrés de liberté.

**EDO** équations différentielles ordinaires.

**EDP** équations différentielles aux dérivées partielles.

**EMA** actionnement électromagnétique.

**ETH** Institut Fédéral de Technologie de Zurich (Suisse), <http://www.ethz.ch>.

**GPC** *Generalized Predictive Controller*.

**IRIS** Institut de Robotique et des Systèmes Intelligents, <http://www.iris.ethz.ch>.

**IRM** imagerie par résonance magnétique.

**LQ** linéaire quadratique.

**LQI** linéaire quadratique intégral.

**MRN** *magnetic resonance navigation*.

**PD** pharmacodynamique.

**PK** pharmacocinétique.

**PRISME** Laboratoire Pluridisciplinaire de Recherche en Ingénierie des Systèmes, Mécanique, Énergétique, <http://www.univ-orleans.fr/PRISME>.

**SDC** *State-dependent coefficients.*

**SDRE** *State-dependent Riccati equations.*

**SMPC** *State-space based Model Predictive Controller.*

**SPIO** *superparamagnetic particles iron oxide.*

**TACE** chimioembolisation transartérielle.

**TARE** radioembolisation transartérielle.

**TMMC** *Therapeutic magnetic microcarriers.*

---

# Introduction Générale

---

**L**E cancer est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée des cellules. Le nombre de personnes atteintes par le [carcinome hépatocellulaire \(CHC\)](#), un type de cancer du foie, est en progression croissante. Au niveau mondial, le [CHC](#) est la troisième cause de mortalité chez les patients atteints par le cancer, à cause du taux de survie extrêmement faible. Au moment du diagnostic, les médecins étudient précisément l'étendue du cancer et l'état du foie pour proposer le ou les traitements les mieux adaptés. Pour les personnes atteintes d'un cancer à un stade très avancé, les traitements possibles sont très limités. Citons la [chimioembolisation transartérielle \(TACE\)](#) qui vise à diminuer la taille de la tumeur et à ralentir le développement de la maladie par injection, de manière localisée (traitement locorégional), de microparticules médicamenteuses dans le foie. Par exemple, le traitement par chimioembolisation transartérielle comprend : i) un médicament de chimiothérapie qui, amené par le sang, agit au plus près de la tumeur ; ii) des agents d'embolisation, appelés aussi bolus, qui forment un barrage dans les vaisseaux sanguins. L'action mécanique des bolus bloque le passage du sang vers la tumeur qui est ainsi privée d'alimentation et asphyxiée. La [radioembolisation transartérielle \(TARE\)](#) est basée sur la même procédure locorégionale mais utilise, *a contrario*, les rayonnements ionisants pour détruire l'ADN des cellules cancéreuses ou affaiblir leur capacité à se reproduire. Cependant, ce traitement touche aussi les tissus sains voisins et par conséquent, l'efficacité de la radiothérapie dépend du choix de la planification du traitement et de la dose totale de microparticules ionisantes à appliquer, prenant en compte : i) la dose efficace capable de détruire la tumeur ; ii) la dose de tolérance des tissus sains (qui est la plus grande quantité des radiations n'entraînant pas d'effets défavorables ou nuisibles) ; et iii) la nature et la gravité des complications qui peuvent se produire. Généralement, on cherche à atteindre le meilleur contrôle tumoral avec le minimum de complications des tissus sains. Dans les deux cas cités, en absence de tout contrôle, ces agents thérapeutiques migrent vers d'autres organes sains par l'intermédiaire de la circulation sanguine systémique. Les approches microrobotiques peuvent apporter des solutions au problème du ciblage thérapeutique. Une solution consiste à contrôler la direction de transporteurs thérapeutiques (appelés *bolus magnétiques*), composés de microparticules magnétiques et d'agents anti-cancéreux, à l'intérieur des vaisseaux sanguins vers la zone tumorale. Des champs

magnétiques extérieurs sont alors utilisés pour propulser, guider et naviguer une flottille de bolus magnétiques au travers du réseau artériel. Le couplage entre les procédures locorégionales trans-artérielles, dites classiques, et les technologies microrobotisées, dites avancées, peut apporter une solution technologique prometteuse au problème du ciblage thérapeutique.

Cette thèse propose donc une méthodologie globale à mettre en place afin de rendre les procédures locorégionales transartérielles robotisées plus ciblées et plus localisées. Plusieurs verrous scientifiques sont abordés dans cette thèse.

Le Chapitre II décrit les différents modèles d'évolution de la tumeur en fonction de chaque type de traitement. Pour cela, nous considérons les mathématiques comme point de départ pour modéliser la croissance de tumeurs cancéreuses, dans le but principal d'optimiser le traitement en augmentant l'efficacité antitumorale et en diminuant la toxicité sur les cellules saines. Cet objet est atteint en transportant le médicament à l'aide de micro/nanoparticules actionnées magnétiquement. Trois types de thérapies transartérielles sont considérées : i) la radioembolisation (*TransArterial RadioEmbolization* : TARE) ; ii) la chimioembolisation (*TransArterial ChemoEmbolization* : TACE) ; et iii) la thérapie anti-angiogénique. La réponse à toute thérapie est très variable d'un individu à un autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité recherchée) que sur le plan des toxicités (effets indésirables à réduire). Cette variabilité de réponse, souvent difficile à prévoir, devient une problématique majeure en cancérologie compte tenu d'une fenêtre thérapeutique étroite (croissance rapide de la tumeur), avec un risque vital potentiellement engagé pour le malade. Parallèlement, un schéma de traitement insuffisamment efficace (vecteurs thérapeutiques utilisés, posologies, rythme d'administration, etc.) engage à plus ou moins long terme le pronostic de survie du patient du fait d'un contrôle insuffisant de la tumeur. La rationalisation des thérapies et des vecteurs thérapeutiques est donc cruciale pour lutter efficacement contre le cancer. Nous avons développé un contrôle optimal (SDRE) qui permet d'optimiser la quantité de médicament à administrer pour chaque type de traitement.

Nous cherchons ensuite, dans le Chapitre III, à optimiser les caractéristiques géométriques et physiques des bolus magnétiques à injecter en fonction de la quantité d'agents thérapeutiques à administrer. Avant la réalisation d'un premier vecteur, une étude de conception des bolus a été réalisée en considérant les contraintes de la thérapie (chimioembolisation, radioembolisation et anti-angiogénique) et de la propulsion magnétique. Pour cela différentes structures géométriques de bolus magnétiques sont modélisées et simulées, e.g, des structures sphériques, ellipsoïdales et en chainettes. Finalement, une structure de bolus est optimisée en vue d'assurer d'une part, la navigation optimale à l'intérieur des vaisseaux (réduction des forces de trainée, de cisaillement) et d'autre part, d'offrir la possibilité d'embarquer une quantité d'agents thérapeutiques plus importante. À partir de l'optimisation de la taille des bolus, nous avons déterminé le nombre optimal d'agents thérapeutiques à administrer, la séquence d'injection ainsi que la durée de la procédure.

Le Chapitre IV est dédié au développement de la loi de commande optimale qui assure la navigation des bolus délivrés par un cathéter vers la zone ciblée. Il est donc indispensable de pouvoir guider les bolus magnétiques au travers du réseau artériel comportant de multiples bifurcations. De plus, il est aussi nécessaire de synchroniser correctement l'injection de ce bolus avec l'application des gradients magnétiques le long de la trajectoire sous peine de guider un bolus dans la mauvaise bifurcation. Pour cela, un modèle d'état a été développé en vue de calculer la commande optimale qui assure l'objectif de poursuite de chemin d'un seul bolus sur plusieurs

vaisseaux consécutifs. Une extension de ce modèle d'état au cas du contrôle de plusieurs bolus a été développée. Compte tenu des fortes perturbations engendrées par le caractère pulsatile du flot sanguin ainsi que l'effet d'agrégation magnétique entre plusieurs bolus (interaction dipôle-dipôle), nous avons opté pour une loi de commande de type [linéaire quadratique intégral \(LQI\)](#). Les résultats de simulation nous ont permis d'optimiser l'ensemble des paramètres du modèle d'état assurant un bon compromis robustesse et stabilité.

Le Chapitre [V](#) présente le développement de la plateforme magnétique robotisée ainsi que les essais expérimentaux menés sur des fantômes vasculaires du type circuits microfluidiques. Les bolus considérés sont réalisés en mélangeant les microparticules magnétiques avec un agent opaque huileux sous forme d'émulsion. La plateforme comprend un injecteur magnétique permettant d'injecter de façon répétable, et de manière séquentielle, une multitude de bolus magnétiques à l'intérieur des fantômes vasculaires. Le nombre de particules par bolus, et donc par extension la dose thérapeutique, peut ainsi être ajusté selon les paramètres physiques de l'injecteur. Le guidage et le contrôle des bolus injectés est réalisé par une plateforme électromagnétique composée de paires de bobines de Maxwell et de Helmholtz. L'emphasis sera mise sur la validation complète d'une expérience *in-vitro* de type [TACE](#) (injection, guidage et embolie) ainsi que sur les performances minimales du système attendues afin de garantir un taux de succès des expériences acceptable. La validation expérimentale du concept d'injection et de guidage contrôlé de plusieurs bolus magnétiques au travers de plusieurs bifurcations est démontrée.



# CHAPITRE I

## Revue Critique de l'État de l'Art

### Contenu du chapitre

|            |                                                          |           |
|------------|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I.1</b> | <b>Le Cancer et ses traitements</b>                      | <b>6</b>  |
| I.1.1      | Épidémiologie du Cancer                                  | 7         |
| I.1.2      | Le cancer du foie                                        | 9         |
| I.1.3      | Les traitements contre le cancer                         | 10        |
| I.1.4      | Discussions                                              | 15        |
| <b>I.2</b> | <b>Apport des technologies microrobotiques</b>           | <b>16</b> |
| I.2.1      | Les plateformes d'actionnement magnétique                | 17        |
| I.2.2      | Les microrobots pour des applications biomédicales       | 24        |
| <b>I.3</b> | <b>Objectifs de la thèse</b>                             | <b>28</b> |
| I.3.1      | Concept de ciblage magnétique locorégional transartériel | 28        |
| I.3.2      | Contributions de la thèse                                | 30        |



# Introduction

**N**OS travaux de recherche ont pour ambition de proposer des solutions afin d'améliorer l'efficacité des traitements thérapeutiques des cancers. En effet, le cancer est un terme générique désignant une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur(s). Selon leur origine (tissus mous, squelettes, lignées sanguines ou autres) les cancers entraînent des symptômes et des complications très différents. Il n'y a donc pas un, mais de multiples formes de cancer avec des évolutions et des pronostics variables. Ainsi, presque tous les tissus d'un organisme peuvent être affectés par un cancer dont les causes, les évolutions et les conséquences sont très diverses. Les traitements classiques développés jusqu'à présent, tels que : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie l'anti-angiogénèse présentent tous certaines limitations. D'une part, celles-ci correspondent à la diffusion d'un médicament non seulement au niveau de la tumeur, mais l'ensemble du corps humain peut également subir les effets du traitement, entraînant des risques néfastes sur des organes sains. D'autre part, il est généralement très difficile d'atteindre des tumeurs profondément enfouies dans le corps humain. C'est pourquoi, nos travaux de recherche visent à proposer des solutions innovantes basées sur l'exploitation de l'actionnement magnétique pour permettre à des microrobots magnétiques de naviguer dans le corps humain jusqu'à la zone à traiter (c'est-à-dire la tumeur). Afin de pouvoir exploiter pleinement ces nouveaux dispositifs, il est nécessaire de bien appréhender l'application considérée. De ce fait, dans ce chapitre, nous proposons dans un premier temps d'apporter quelques précisions sur la nature des cancers, avec une attention particulière à celui du foie. Nous décrirons également les procédures existantes pour traiter un cancer. Puis, dans un second temps, nous présentons un état de l'art sur les différentes solutions envisageables avant de déterminer les axes retenus dans notre étude.

## I.1 Le Cancer et ses traitements

Le cancer est un groupe de maladies impliquant une prolifération cellulaire anormale (néoplasie). Avec plus d'une centaine de différentes formes connues pouvant affecter tous les organes humains, le cancer n'est pas une pathologie unique. Les cancers sont généralement classés en fonction du type de cellules malignes, comme le blastome<sup>1</sup>, le carcinome<sup>2</sup>, le sarcome<sup>3</sup>, le lymphome<sup>4</sup> et la leucémie<sup>5</sup>. Par conséquent, de nombreux traitements contre le cancer existent, dont notamment la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, ou les soins palliatifs. Le ou les traitement(s) choisi(s) dépendent du type, de l'emplacement, et du stade de développement du cancer, ainsi que de l'état du patient.

Dans cette section, nous présentons quelques données statistiques sur les cancers, avant d'introduire le cas particulier du cancer du foie. Enfin, les différentes thérapies actuellement employées en oncologie seront décrites.

---

1. Le blastome est une tumeur maligne d'origine embryonnaire.

2. Le carcinome ou épithélioma est un cancer développé à partir d'un tissu épithélial.

3. Le sarcome est une tumeur résultant de tissu conjonctif comme les os, le cartilage, la graisse, les nerfs, etc.

4. Le lymphome ou cancer des nœuds lymphatiques est un cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes.

5. La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse.

### I.1.1 Épidémiologie du Cancer

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les cancers sont considérés comme étant une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. En 2012, on comptait approximativement 14 millions de cas et 8.2 millions de décès liés aux cancers [1, 2]. Le Tableau I.1 présente les nombres de décès associés aux principaux cancers dans le monde en 2012. La Figure I.1 illustre la répartition des taux de mortalité des cancers dans les différentes régions du monde pour l'année 2012.

Tableau I.1 – Nombre de décès des principaux types de cancer en 2012.

| Type de cancer       | Nombre de décès |
|----------------------|-----------------|
| Cancer du poumon     | 1 590 000       |
| Cancer du foie       | 745 000         |
| Cancer de l'estomac  | 723 000         |
| Cancer colorectal    | 694 000         |
| Cancer du sein       | 521 000         |
| Cancer de l'œsophage | 400 000         |

Selon ces différentes données, il apparaît que les cancers du poumon, du foie, de l'estomac et de l'intestin constituent près de la moitié des causes de décès [1]. En particulier, le cancer du foie est le sixième cancer le plus répandu dans le monde avec plus de 500 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, mais il représente la deuxième cause de mortalité pour les patients atteints d'un cancer [3, 4]. Son incidence en Europe est de 10.6/100 000 personnes [5], et monte à 16/100 000 personnes dans le monde [4, 6]. D'autre part, selon la société américaine du cancer, le cancer du foie est l'un des rares cancers dont le taux d'incidence n'a fait que croître durant la dernière décennie [7]. Les facteurs de risque liés au cancer du foie sont multiples et différents en fonction des régions du monde, comme l'illustre la Figure I.1. Dans les pays développés, les principaux facteurs de risque sont la cirrhose alcoolique et la stéatose hépatique non alcoolique. Tandis que, dans les pays moins développés de l'Asie et l'Afrique subsaharienne, les principaux facteurs du cancer du foie sont les hépatites B et C [8]. D'une manière globale, le taux de mortalité reste élevé, où seulement 5% des patients survivent au-delà de 5 ans après un diagnostic d'un cancer du foie. Ce taux de mortalité très élevé s'explique par le fait que les symptômes externes n'apparaissent qu'à un stade très avancé de la maladie. Cela induit alors un diagnostic souvent trop tardif, quand le volume et le nombre de tumeurs sont déjà trop importants pour envisager des traitements curatifs [9]. En effet, seulement 15% des patients sont éligibles pour des interventions chirurgicales (telles que la résection et la transplantation du foie), 50% pour les thérapies non-chirurgicales (comme la chimiothérapie et la radiothérapie) et 35% ou plus pour les soins de support<sup>6</sup> [6].

Pour ces diverses raisons, nous avons choisi de considérer plus particulièrement le traitement du cancer du foie dans le cadre de notre étude.

6. Les soins de supports sont définis comme "Les soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques lorsqu'il y en a".

# Worldwide Cancer Mortality

There were an estimated 8.2 million deaths from cancer in the world in 2012. These deaths were not spread evenly across the globe and the reliability of cancer statistics available for each country varies.

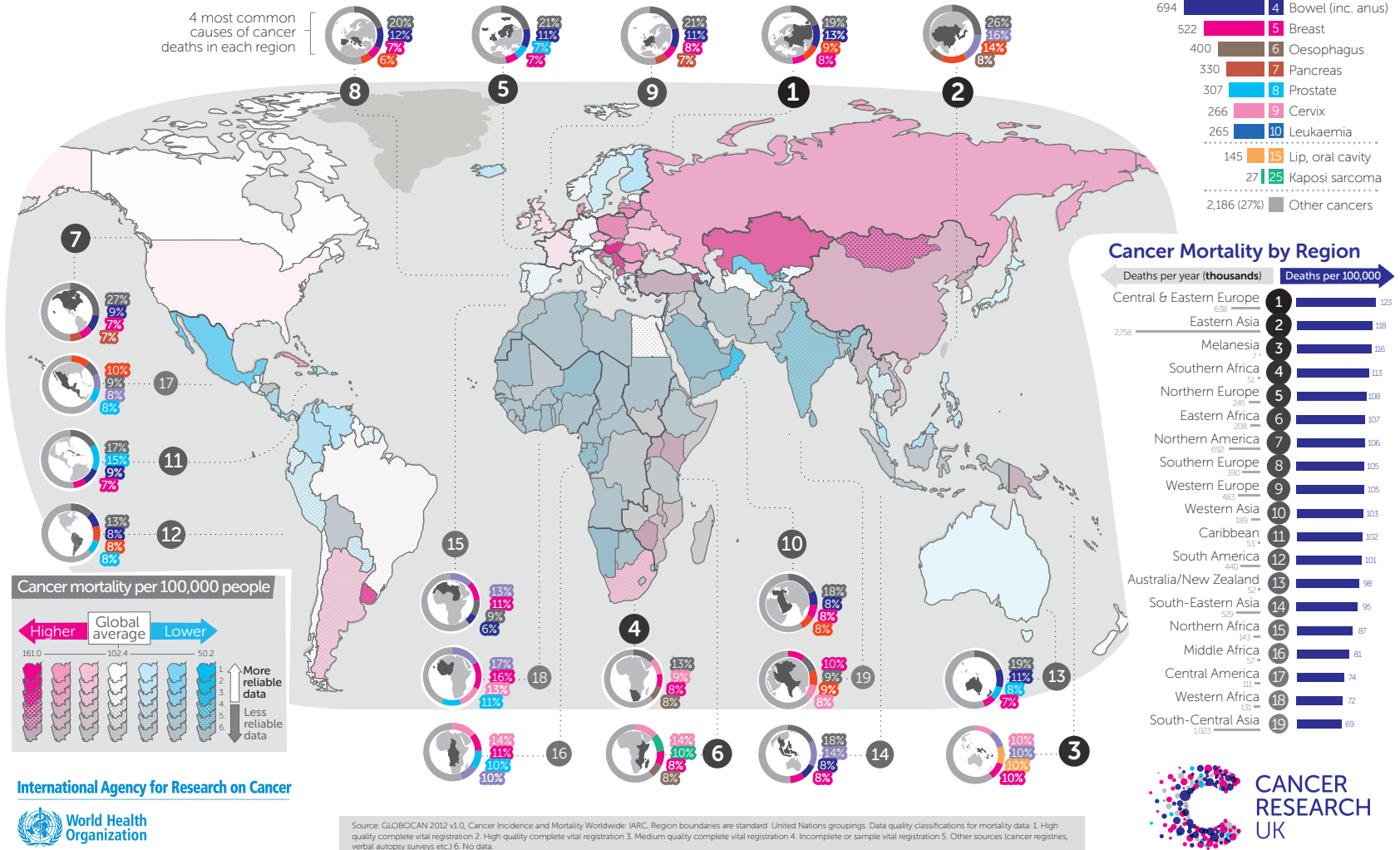


Figure I.1 – Taux de mortalité lié au cancer dans le monde durant l'année 2012 (Figure issue de [2]).

### I.1.2 Le cancer du foie

Le cancer du foie est lui aussi une pathologie qui n'est pas unique. Parmi les différentes formes de cancer du foie, on distingue :

- le **carcinome hépatocellulaire (CHC)** qui compte pour près de 90% des cancers du foie [10], et qui est donc principalement considéré dans ce manuscrit ;
- le **cholangiocarcinome** qui se développe aux dépens des voies biliaires ;
- le **carcinome fibrolamellaire** qui est rare, et atteint plutôt les femmes ;
- l'**hépatome** qui correspond à un terme générique pour les tumeurs bénignes du foie, etc.

En raison d'un manque de donneurs, il est rarement possible d'effectuer des transplantations du foie ou d'envisager des procédures chirurgicales [11, 12]. De ce fait, les thérapies non-chirurgicales (comme la chimiothérapie et la radiothérapie) ou minimalement invasives (e.g., interventions locorégionales) sont les principales alternatives [11, 12, 13]. Afin de pouvoir traiter efficacement un cancer, il est important de bien comprendre l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse (i.e. la cancérogenèse).

#### I.1.2.1 L'hépto-cancérogenèse

L'hépto-cancérogenèse est considérée comme un procédé complexe ayant plusieurs étapes. La dégradation des hépatocytes entraîne le développement d'une quantité exagérée de tissus fibreux. L'ensemble du processus conduit à la formation d'amas d'hépatocytes (néoplasie) ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales [14]. Cette masse constitue alors la *tumeur* initiale. Classiquement, l'évolution de cette tumeur peut se décrire simplement à travers trois étapes. La Figure I.2 décrit ces différentes phases de croissance de la tumeur. Le stade initial, sans connexion vasculaire, est appelé stade de croissance *avasculaire*. À ce stade, il est généralement très difficile de détecter la tumeur. Ensuite, en puisant les ressources de son environnement, un cycle non restreint de prolifération/régénération se produit jusqu'à l'apparition d'un réseau de hypervascularisation artérielle autour de la tumeur. En effet, les nodules tumoraux s'alimentent en dérivant le flux sanguin de l'artère hépatique, et les cellules endothéliales migrent dans la tumeur afin de former de nouveaux réseaux de microvasculature. La croissance tumorale est alors liée au flux artériel [15, 16]. La tumeur est alors dans la seconde phase dite de croissance *vasculaire*. À ce stade, le **CHC** provoque une détérioration du foie, car les cellules de l'organe sont progressivement remplacées par les cellules cancéreuses. Des symptômes commencent à apparaître, et la tumeur devient détectable. Si rien n'est fait, le **CHC** peut ensuite évoluer vers la troisième étape et former des métastases. À cette étape, les cellules tumorales se propagent à d'autres organes, et il devient plus difficile de les traiter.

#### I.1.2.2 Diagnostic du cancer du foie

Lorsque des caractéristiques cliniques de type perte de poids, douleur, aggravation de la fonction hépatique chez un patient connu pour avoir une cirrhose, des pathologies abdominales aiguës, et quelques manifestations extra-hépatiques rares, le dépistage d'un cancer du foie doit être établi [8]. L'imagerie médicale joue alors un rôle clé dans le diagnostic d'un **CHC**. Dans les années 80, la tomographie par émission de positrons (TEP) été très utilisée pour déceler la présence de masses intrahépatiques. Cependant, le TEP manque de sensibilité, en particulier pour les petites tumeurs. Par la suite, l'angiographie a permis d'améliorer la détection des **CHC**, principalement quand la tumeur a atteint le stade vasculaire. Néanmoins, sa sensibilité dans la détection de petites tumeurs de moins de 2 cm de diamètre a été remise en question [17].

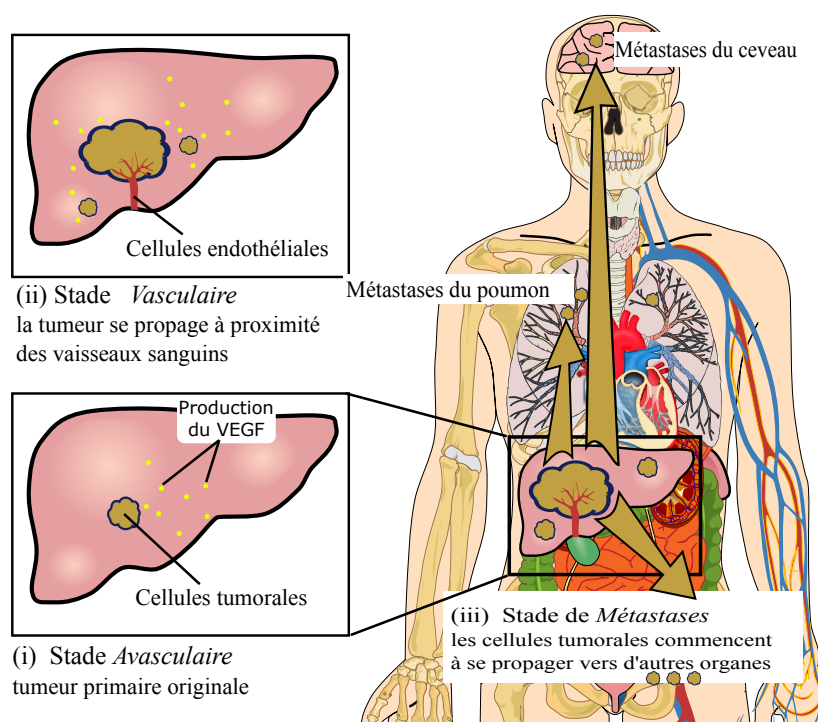


Figure I.2 – Représentation des stades de croissance du cancer du foie : i) stade avasculaire : la tumeur est trop petite et elle se trouve dans une partie du foie sans qu'elle ait de connexion avec des vaisseaux sanguins ou les ganglions lymphatiques ; ii) stade vasculaire : la tumeur a connu une forte croissance dans les vaisseaux sanguins du foie ; iii) stade de métastases : la tumeur s'est répandue dans différents organes du corps humain.

L'angiographie n'est plus pratiquée pour le diagnostic, mais constitue la première partie du geste thérapeutique lorsqu'une procédure locorégionale est indiquée. De nos jours, un premier diagnostic peut être établi à l'aide d'une échographie abdominale, capable de détecter de très petites lésions dans le foie. Par la suite, une **imagerie par résonance magnétique (IRM)** ou une tomodensitométrie (ou *computed tomography*, CT-scan) est nécessaire pour classifier l'avancée de la maladie et les critères de résécabilité [8].

Une fois un **CHC** diagnostiqué à partir de l'imagerie médicale, le radiologue peut ensuite évaluer le nombre et le volume des zones tumorales, en vue de prendre une décision sur le traitement adéquat. À cet effet, des stratégies de classification ont été mises en place en fonction de l'état du patient. La stratégie qui est la plus utilisée est le *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) [18], présentée sur la Fig. I.3.

### I.1.3 Les traitements contre le cancer

Il existe de très nombreuses formes de traitement des cancers. Le choix d'une thérapie nécessite d'avoir un diagnostic de certitude et de connaître le type de cancer ; et d'évaluer l'état général du patient (e.g., âge, fonctions cardiaque et rénale, présence d'autres maladies, etc.). Dans le cas particulier d'un **CHC**, l'algorithme de classification et de choix de traitement qui est le plus utilisé est le *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) [18] (voir la Fig. I.3).

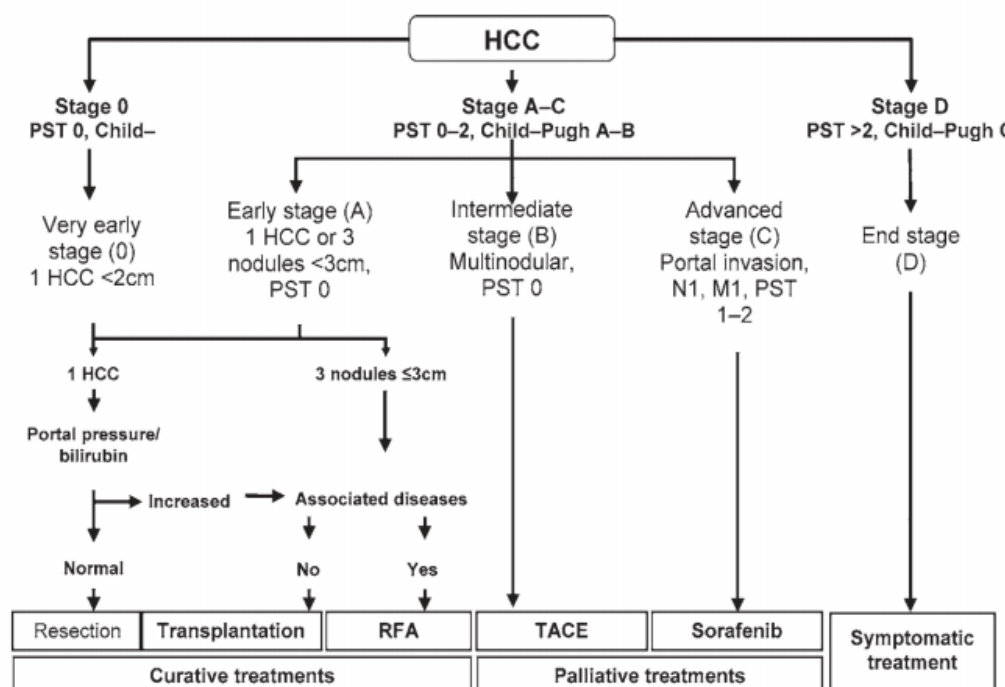


Figure I.3 – Classification des traitements selon l'algorithme de classification BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). Image extraite de [18].

PST : performance status (état de santé du patient) ; RFA : radiofrequency ablation (ablation radiofréquence) ; TACE : transarterial chemoembolization (chimioembolisation transartérielle).

Nous présentons ci-après les principales thérapies généralement employées dans le traitement des cancers.

### I.1.3.1 Les thérapies classiques

#### A) La chirurgie

Les procédures chirurgicales sont les principales techniques de traitement de la plupart des cancers solides isolés. Elles reposent soit sur l'ablation de la tumeur quand cela est possible, ou soit sur la transplantation d'un nouveau foie. Cependant, seulement quelques tumeurs sont appropriées pour ces interventions chirurgicales [11, 19]. Dans le cas du cancer du foie, cette technique est adaptée uniquement lorsque ce cancer est détecté à un stade précoce (initial). Néanmoins, la plupart des patients sont diagnostiqués à un stade intermédiaire-avancé. En outre, le manque de donneurs réduit considérablement les possibilités de transplantation.

#### B) L'ablation par radio-fréquence (radiofrequency ablation, RFA)

L'ablation par radio-fréquence est une technique médicale consistant à éliminer les tumeurs par un échauffement local en utilisant des ondes radio de haute fréquence [20]. Des électrodes sont insérées dans la tumeur du foie en utilisant des voies percutanées, laparoscopique ou des procédures chirurgicales. Cette approche est adaptée uniquement pour de petites tumeurs (<5 cm, stade A). La RFA offre de bons résultats chez des patients ayant une tumeur unique [21]. Comme il s'agit d'une procédure locale, elle induit qu'un minimum d'effets secondaires sur les tissus sains. Toutefois, des sensations de brûlures sont souvent pénibles et peuvent nécessiter l'emploi d'an-

talgiques majeurs. Des complications thrombo-emboliques sont également possibles (formation d'un caillot sur le lieu de la brûlure). Enfin, il peut exister une réaction péricardique par brûlure trop profonde.

### **C) La chimiothérapie**

La chimiothérapie est l'une des grandes catégories de traitement du cancer qui utilise des substances chimiques. Généralement, les agents chimiothérapeutiques utilisent un ou plusieurs agents cytotoxiques (comme la doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, etc.) destinés à éliminer les cellules qui se comportent comme des cellules tumorales (par exemple les cellules qui se divisent rapidement). Cependant, la chimiothérapie nuit également aux cellules qui se divisent rapidement dans des circonstances normales, telles que les cellules osseuses (myélosuppression), du tube digestif (mucite) ou des follicules pileux (alopécie). Pour éviter de tels effets sur les cellules saines, les agents chimiothérapeutiques doivent être administrés à proximité de la tumeur et leurs doses doivent être déterminées avec soin. Notamment, l'utilisation de certains médicaments peut provoquer la chute partielle ou totale des cheveux, et la peau peut devenir beaucoup plus sensible au soleil (e.g., rougeurs, gonflements). Les produits employés peuvent aussi donner des nausées et vomissements, et les gencives peuvent être fragilisées.

### **D) La thérapie anti-angiogénique**

L'anti-angiogénèse est une forme particulière de la chimiothérapie. Elle est appliquée pour limiter la croissance de la tumeur lorsqu'elle a atteint le stade vasculaire. Les inhibiteurs de l'angiogénèse empêchent la croissance des vaisseaux sanguins (angiogénèse) qui fournissent des nutriments à la tumeur. Contrairement à la chimiothérapie classique, les agents de l'anti-angiogénèse (tels que l'endostatine, angiostatin, prolactin, etc.) ont l'avantage i) de ne pas développer de résistance tumorale ; ii) de posséder des effets relativement peu toxiques ; et donc iii) de présenter des effets secondaires limités. Néanmoins, ils ne peuvent cibler qu'un facteur (l'angiogénèse) et n'élimine pas efficacement la tumeur.

### **E) La radiothérapie**

La radiothérapie implique l'utilisation d'un rayonnement ionisant, dans le but de tuer les cellules malignes. Il fonctionne en endommageant l'ADN des tumeurs conduisant à leur mort cellulaire. On distingue quatre grandes techniques de radiothérapie que sont la radiothérapie externe, la radiochirurgie, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique. Chacune d'elles possède ses indications selon le type de tumeur et sa localisation. La radiothérapie externe est la plus connue et la plus utilisée, la source de rayonnement est à l'extérieur du patient. Dans la curiethérapie une source scellée radioactive est placée à l'intérieur du corps pendant une durée limitée (le plus souvent quelques heures) ou définitivement. La radiothérapie métabolique repose sur l'administration d'un radioisotope sous forme liquide ou de gélule qui va se fixer préférentiellement sur les cellules cibles malades. Cependant, selon le stade du **CHC**, et des doses radiologiques employées, la radiotoxicité aiguë et tardive peuvent induire des effets secondaires importants [22]. Les effets pouvant survenir pendant et après le traitement sont, entre autres, la fatigue, les nausées et vomissements, la perte de cheveux, l'inflammation des muqueuses, les maux de tête, diarrhée, le manque d'appétit, les irritations et démangeaisons.

### **F) Limitations des thérapies classiques**

L'analyse des thérapies dites classiques montre qu'il existe certaines limitations à leur utilisation. En effet, de nombreux effets secondaires peuvent apparaître, voir dégrader la santé et la



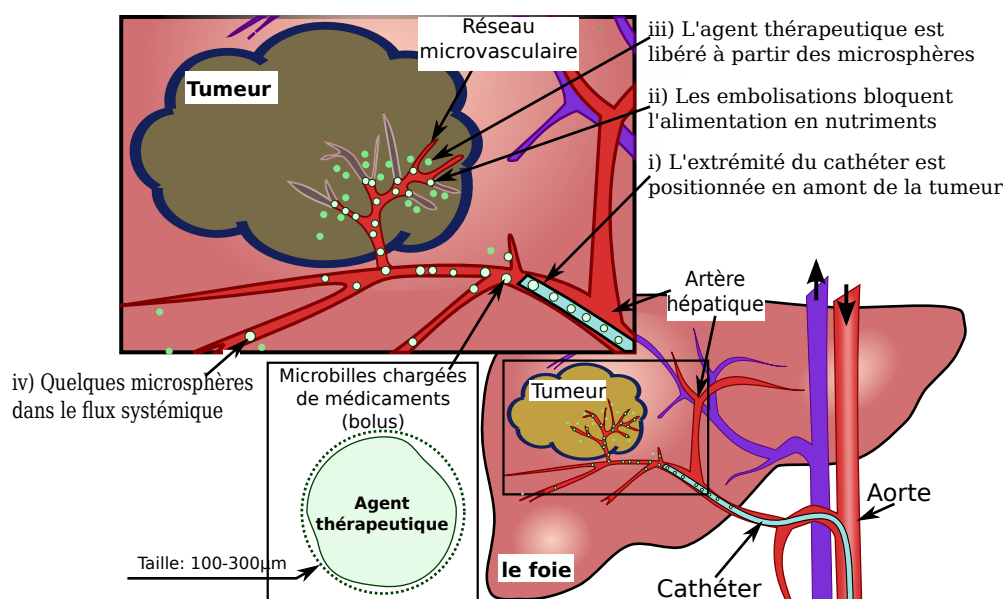


Figure I.4 – Représentation schématique du principe thérapeutique locorégional pour le cancer du foie. L'accès se fait à partir de l'artère fémorale et le cathéter passe à travers l'aorte abdominale jusqu'à l'artère hépatique (foie) pour délivrer des agents thérapeutiques (microsphères à élution médicamenteuse) à proximité de la tumeur. Ensuite, les microsphères viennent bloquer l'alimentation en sang de la tumeur (embolisation), et délivrent les agents thérapeutiques au cœur de la tumeur par chimiothérapie ou radiothérapie. Sans une administration contrôlée des agents thérapeutiques, ces derniers peuvent se retrouver rapidement dans le flux systémique et provoquer ainsi des effets secondaires indésirables.

vie du patient. Dans le but de réduire les différents effets secondaires et améliorer l'efficacité des traitements, des thérapies locorégionales ont été développées et proposées ces dernières années.

### I.1.3.2 Thérapies locorégionales

En raison d'un manque de donneurs, il est encore rarement possible d'envisager des interventions chirurgicales [11]. Par conséquent, les interventions locorégionales transartérielles, telles que la **chimioembolisation transartérielle (TACE)** ou la **radioembolisation transartérielle (TARE)**, sont des procédures qui garantissent un avantage significatif pour les traitements palliatifs du **CHC** [11, 13, 23]. Ces interventions minimalement invasives ont pour but de limiter l'alimentation en sang de la tumeur (embolisation), ainsi qu'une distribution de vecteurs thérapeutiques (radioembolisation ou chimioembolisation), comme illustré sur la Fig. I.4.

#### A) La chimioembolisation transartérielle (TACE)

La chimioembolisation transartérielle conventionnelle est une technique endovasculaire qui a pour but le traitement palliatif des **CHC** de stades avancés [24]. Cette technique consiste à administrer le médicament d'une manière sélective vers les zones tumorales via l'artère hépatique. Son principe est basé sur différentes étapes : i) une phase de cathétérisme sélectif, ii) une phase d'administration du médicament et iii) une phase d'embolisation.

Le cathétérisme consiste en l'insertion d'un cathéter depuis l'artère fémorale jusqu'au foie sous fluoroscopie (voir Fig. I.4). Le point de l'injection du cathéter est choisi par le radiologue et l'on-



cologue, généralement à partir des images réalisées par angiographie [25]. Dans le cas de petits nodules profondément enfouis, un microcathéter est utilisé pour atteindre les zones les plus profondes du foie. Ensuite, des agents chimiothérapeutiques sont administrés par le (micro)cathéter afin de détruire les zones malades. Parmi les molécules thérapeutiques utilisées contre le **CHC**, on trouve le cisplatine et la mitomycine pour les cancers au stade secondaire (métastases dans le foie) [26]. La doxorubicine est, à l'heure actuelle, préférée pour les **CHC** primaires, [27, 28]. Les vecteurs thérapeutiques administrés sont constitués de l'agent chimiothérapeutique qui est généralement émulsionné avec un agent opaque huileux tel que le Lipiodol<sup>7</sup> [24]. Après l'administration du médicament, une embolisation est créée grâce à l'injection des particules embolisantes qui peuvent être des fragements de gélatine résorbables (Gelfoam) ou des microsphères. L'embolisation a pour effet d'appauvrir l'apport en nutriments et en oxygène (ischémie) à la tumeur, et de prolonger la durée d'exposition de la tumeur aux agents cytotoxiques, provoquant la nécrose de la tumeur [24, 29].

Pour améliorer l'efficacité du traitement contre la tumeur, il est nécessaire de réaliser de multiples procédures **TACE** selon la taille, le nombre et la localisation des tumeurs dans l'organe (présence de nodules satellites), la réponse des lésions au traitement, et la santé du patient, surtout dans le cas où les deux lobes du foie sont touchés. Récemment, une nouvelle technique a vu le jour sous le nom de chimio-embolisation transartérielle par billes chargées (**DEB-TACE**). Elle consiste à injecter des microparticules sphériques emboligènes (100 à 300  $\mu\text{m}$ ) chargées d'un agent chimiothérapeutique. Cette procédure qui combine le double effet embolisant et chimiothérapeutique présente certains avantages par rapport à la procédure **TACE** conventionnelle [26, 28]. Ces avantages résident dans l'amélioration de l'efficacité du traitement en faisant augmenter la cytotoxicité intratumorale et de la réduction de la toxicité systémique [30, 31]. L'agent thérapeutique est ensuite relargué progressivement par les microsphères au sein de la tumeur pendant une semaine. La nécrose de la tumeur atteint son seuil maximal de sept à quatorze jours après le traitement [24]. La taille des microparticules à injecter influence grandement le taux de concentration finale de médicaments à l'intérieur et autour de la tumeur. Le diamètre généralement utilisé approche la valeur de 100 à 300  $\mu\text{m}$  car ce diamètre a montré une meilleure pénétration intra-tumorale [32, 33, 34]. La procédure **TACE** peut être combinée dans certains cas avec les autres traitements comme l'ablation, la greffe ou une thérapie moléculaire [35, 36, 36].

**Limitations de la chimioembolisation transartérielle (TACE)** : La chimioembolisation est fréquemment utilisée pour traiter les tumeurs malignes du foie. Cependant celle-ci présente des complications post-opératoires fréquentes telles que l'apparition de pseudo-cirrhoses, d'infarctus du foie, la stimulation de crises carcinoïdes, le développement de syndromes hépatiques ainsi que la rupture du foie [36, 37]. Le succès de la procédure **TACE** dépend du mode opératoire utilisé. D'une part, les techniques d'imagerie médicale utilisées pour détecter le **CHC**, telles que l'échographie, la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (**IRM**) et la tomographie par émission de positons (TEP) ne permettent pas à elles seules d'apporter un diagnostic clair sur l'évolution de la zone tumorale. En effet, il est difficile de visualiser l'apparition d'une néovascularisation à partir de branches artérielles solitaires compte tenu des faibles dimensions et de la multitudes des micronodules de régénération. L'analyse des images obtenues peuvent induire un mauvais diagnostic sur l'évolution réelle du **CHC** [36]. D'autre part, le transport des agents thérapeutiques vers la zone tumorale n'étant pas contrôlé,

---

7. Le Lipiodol un produit de contraste lipophile servant de vecteur à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

l'efficacité de la procédure **TACE** diminue fortement car i) un grand nombre d'agents thérapeutiques se retrouve dans le flux systémique du réseau vasculaire (toxicité systémique), et ii) l'hypoxie cellulaire tumorale par obstruction des artères nourricières grâce aux agents emboligènes est rendue difficile.

Finalement, le nombre répétitif d'interventions **TACE** devant être appliquées sur le patient pour traiter complètement la zone tumorale nécessite des interventions lourdes (ouverture fémorale, cathétérisation, fluoroscopie, etc.) augmentant de ce fait l'état de stress du patient ainsi que l'apparition de complications post-opératoires [29].

### **B) La radioembolisation transartérielle (TARE)**

Le carcinome hépatocellulaire (**CHC**) est une tumeur radiosensible mais les techniques conventionnelles de radiothérapie sont limitées du fait de la mauvaise tolérance du parenchyme hépatique non tumoral dès le seuil de 30 Gy [24]. Pour améliorer les procédures de radiothérapie, la radioembolisation transartérielle (**TARE**) a été proposée. Cette procédure consiste à administrer des substances radioactives, telles que les émulsions de Lipiodol avec de l'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) ou encore des microsphères chargées d'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) [24]. L'injection se fait à l'aide d'un cathéter en sélectionnant la branche de l'artère hépatique vascularisant la tumeur. Le principe des microsphères se base sur l'émission d'un rayonnement ionisant bêta formé d'électrons toxiques pour les cellules tumorales. Notamment, la pénétration dans les tissus ne dépasse pas 11 mm (2.5 mm en moyenne), ce qui correspond à environ 50 à 200 diamètres cellulaires [24]. Avant d'initier la procédure, une phase préparatoire est réalisée pour évaluer l'activité totale d'yttrium-90 qui devra être administrée lors du traitement [24]. La taille des microsphères à injecter varie de 20 à 60  $\mu\text{m}$ , ce qui a pour avantage de réduire l'effet de thrombose de la veine porte chez le patient [38]. Ces microsphères restent dans le compartiment artériel tumoral et irradient pendant plusieurs jours. Par exemple, l'yttrium 90 possède une demi-vie physique d'environ 64 h, et une activité biologique de 11 jours [39]. Cette forme de traitement a été admise en 2003 en Europe comme procédé thérapeutique avec certification CE. Plus de 10 000 patients ont déjà été traités avec succès selon cette technique dans le monde entier.

**Limitations de la radioembolisation transartérielle (TARE) :** Cette thérapie locorégionale présente des complications très graves lors du passage des microsphères dans la circulation pulmonaire lors de l'ouverture accidentelle du shunt hépato-pulmonaire. Ces complications comprennent des pneumopathies, et fibroses pulmonaires radiques. De plus, le reflux des microsphères vers la circulation viscérale peut provoquer des ulcères digestifs, des pancréatites, et des cholangites [39]. Des effets secondaires peuvent également se produire après le déroulement de la thérapie telles que diarrhée, fièvre de faible intensité, frissons, lymphopénie, thrombocytopénie, baisse de l'hémoglobine et une cytolyse hépatique. Parfois, une insuffisance hépatocellulaire peut survenir dans les 30 à 90 jours après le traitement [39].

## **I.1.4 Discussions**

Plusieurs limitations des procédures tant classiques que locorégionales peuvent être constatées. Tout d'abord, l'absence de tout contrôle sur les vecteurs thérapeutiques injectés rend ces procédures moins efficaces et augmente le risque de complications post-opératoires [36]. Pour les procédures locorégionales, ces complications peuvent venir soit de la cathétérisation, soit de l'embolisation non-sélective de vaisseaux collatéraux qui alimentent les cellules hépatiques ou les

organes voisins [37]. De plus, les procédures doivent en général être répétées plusieurs fois selon l'avancée et la progression de la maladie (nombre et taille de tumeurs satellites), de la réponse des lésions au traitement et de l'état de santé du patient [29].

Pour rendre les interventions médicales moins invasives et moins lourdes pour le patient, des recherches actuellement menées en robotique visent à proposer des stratégies de contrôle de l'administration des vecteurs thérapeutiques vers la zone tumorale à traiter. Dans ce cadre, le développement de microrobots médicaux offre des solutions prometteuses pour la délivrance ciblée d'agents anticancéreux [40].

## I.2 Apport des technologies microrobotiques

Ces dernières années, les microrobots médicaux ont permis d'améliorer d'une part les soins apportés aux patients, et d'autre part de renforcer leur acceptabilité par les mêmes patients. Motivés par l'apparition de capsules endoscopiques pour le système gastrique déjà disponibles en clinique [41], les chercheurs ont exploré un certain nombre de technologies pour étendre les capacités de ces dispositifs à l'ensemble du corps humain [40]. En effet, les dispositifs commercialisés ont des dimensions de l'ordre de quelques centimètres, et seul le tube digestif leur est accessible. Si nous parvenons à miniaturiser aux échelles micrométriques la taille de ces robots, l'accès à d'autres emplacements, tel que le système vasculaire, devient alors possible pour des interventions biomédicales minimalement invasives. Cependant, intégrer une source énergétique suffisamment petite sur le microrobot représente un challenge en raison de la contrainte dimensionnelle. Par conséquent, différentes méthodes d'actionnement à distance ont été mises en œuvre, comme par exemple : l'actionnement par des forces diélectrophorétiques générées grâce à la présence d'un champ électrique [42], l'actionnement piézo-électrique [43], l'actionnement thermique [44], la propulsion par électroérosion-osmotique [44], l'actionnement exploitant des bactéries biologiques [45, 46], ou encore les microrobots catalytiques qui puisent leur énergie dans leur environnement chimique [47]. Ces microdispositifs contrôlés et alimentés par une source d'énergie externe permettent de réaliser des procédures thérapeutiques et de diagnostic minimalement invasives. Le développement de ces systèmes microrobotiques, permet non seulement de réduire le traumatisme et le temps de récupération post-opératoire du patient, mais également d'améliorer et de réaliser des thérapies innovantes difficilement envisageables auparavant. En particulier, l'actionnement magnétique est actuellement privilégié pour la manipulation de microrobots sans-fil à l'intérieur du corps humain (appareil digestif, réseau artério-vasculaire, implant intra-oculaire... ). Les champs magnétiques ont en effet l'énorme avantage de traverser facilement les tissus biologiques et n'induisent aucun effet physiologique nocif permanent [48, 49, 50]. Citons par exemple, les travaux récents de l'équipe du Professeur Sylvain Martel de l'École Polytechnique de Montréal (Canada), qui est parvenue à guider magnétiquement au travers d'un scanner **IRM** des microparticules magnétiques dans la carotide d'un porc [51] et dans le foie d'un lapin [52] pour l'administration d'agents thérapeutiques. Pour ces diverses raisons, nous avons choisi de privilégier l'actionnement magnétique, dans le cadre de ce travail de thèse pour réaliser le transport contrôlé d'agents thérapeutiques évoluant dans un environnement microfluidique.

## I.2.1 Les plateformes d'actionnement magnétique

L'actionnement magnétique consiste essentiellement à générer des champs et gradients magnétiques sur des particules constituées de matériaux ferromagnétiques. En effet, l'amplitude des forces  $\mathbf{f}_m$  et des couples  $\mathbf{t}_m$  est directement proportionnelle à l'intensité du champ magnétique  $\mathbf{b}$  appliqué, à la magnétisation  $\mathbf{M}$  du microrobot et à son volume magnétique  $V_m$  :

$$\mathbf{f}_m = V_m (\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{b} \quad (\text{I.1})$$

$$\mathbf{t}_m = V_m (\mathbf{M} \wedge \mathbf{b}) \quad (\text{I.2})$$

Notamment, selon la nature des matériaux employés (e.g. matériaux ferromagnétiques durs ou doux), différentes magnétisations peuvent être envisagées en fonction de l'application. Ainsi, différents modes de locomotion de microrobots magnétiques sont alors proposés dans la littérature, dont une synthèse est résumée dans [40, 50]. Il s'agit alors principalement de convertir la puissance magnétique en mouvement de translation et/ou de rotation d'un corps rigide ou flexible. Les mouvements obtenus sont différents selon que l'on exploite les champs magnétiques, les gradients de champ magnétique ou une combinaison des deux. Ces champs et gradients magnétiques peuvent être créés soit à l'aide d'un aimant permanent, soit grâce à des courants électriques circulant dans des bobines (électroaimant) avec ou sans noyau ferromagnétique.

### I.2.1.1 Les plateformes à aimants permanents

Les premières démonstrations de ciblage thérapeutique par aimant permanent ont été initiées à la fin les années 1970 [53, 54]. La stratégie consistait alors à placer l'aimant permanent sur la peau, à proximité de la zone à cibler. Il est alors possible de stopper des agents magnétiques à proximité de l'aimant permanent. Cependant, l'absence d'imagerie médicale rendait la localisation des microrobots presque impossible. De nos jours, les plateformes à aimants permanents possèdent des commandes motorisées et des modalités d'imagerie médicale. Parmi ces systèmes, on peut citer le prototype de l'équipe du Professeur Paolo Dario de l'Institut de BioRobotics (Pise, Italie) qui est composé de deux bras robotisés [55]. Cette plateforme, illustré sur la Fig. I.5, comprend un bras pour manipuler l'aimant permanent, tandis que l'autre bras manipule une sonde échographique. Ce système est utilisé pour suivre et contrôler des capsules de 5.1 cm de diamètre et de 1.1 cm de longueur, avec une amplitude du champ magnétique rémanent de 1.48 T.

Il existe également des plateformes commerciales à aimants permanents. Par exemple, la société Stereotaxis (Saint-Louis, MO, États-Unis) propose la plateforme Niobe®. Le système Niobe® est constitué d'un bras robotisé, qui embarque deux aimants permanents capables de créer un champ uniforme de 80 mT, dans une sphère de travail de 20 cm de diamètre. Le suivi d'un outil d'intervention ou d'agents thérapeutiques magnétiques est assuré par un système de fluoroscopie [56].

#### A) Avantages et inconvénients

Les systèmes d'actionnement par aimant permanent possèdent certains avantages. Leurs coûts restent limités, et ils offrent moins d'encombrement. En effet, ils n'ont pas besoin de dispositifs supplémentaires pour faire fonctionner les aimants, et ne nécessitent pas de système de refroidissement. En outre, les forces magnétiques générées sont très élevées à proximité de l'aimant permanent. Cependant, ces systèmes à aimants permanents présentent plusieurs limitations pour

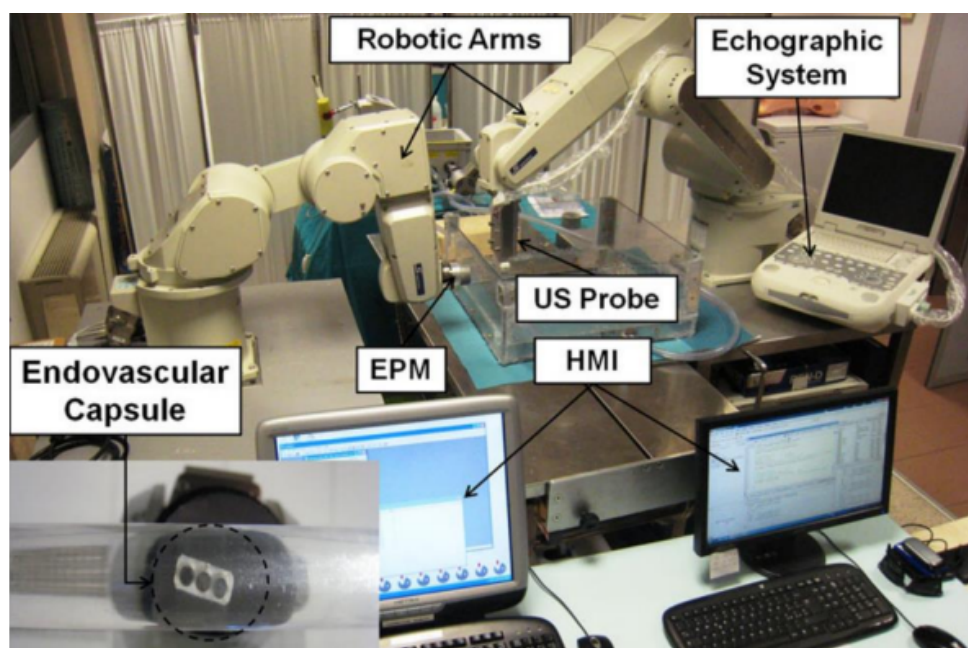


Figure I.5 – Capsule endoscopique robotisée de l'Institut de BioRobotics (Pise, Italie) composé de deux bras robotisés de manipulation. Un bras manipulateur contrôle les mouvements de la capsule à l'aide d'un aimant permanent. L'autre bras manipulateur visualise la position de la capsule à l'aide d'une sonde échographique. La capsule endovasculaire est téléopérée par le chirurgien à travers une interface haptique à retour d'effort [55].

le contrôle de microrobots magnétiques. Loin de l'aimant permanent, les forces magnétiques deviennent rapidement très faibles. Pour un aimant permanent, le gradient du champ magnétique décroît en  $1/L^3$ , où  $L$  représente la distance entre l'aimant et le microrobot. Par conséquent, il est difficile de pouvoir actionner magnétiquement dans des zones profondes du corps humain. De plus, dans la mesure où la force magnétique est toujours plus importante proche de l'aimant, son utilisation ne permet pas de cibler de façon sélective. Enfin, les vitesses et les inerties des bras robotisés manipulant l'aimant ne permettent pas de contrôler avec une résolution micrométrique les déplacements des microrobots.

### B) Domaines d'application

Le ciblage magnétique par aimant permanent constitue une voie intéressante pour améliorer les différents traitements du **CHC**. Il est à noter cependant, que les expériences réalisées dans ce domaine se limitent à des tumeurs soit sous-cutanées, ou alors implantées dans de petits modèles d'animaux afin que l'aimant soit très près de la zone ciblée. Du fait de ces limitations, l'actionnement à aimants permanents est appliqué aux robots dont les dimensions sont supérieures à quelques millimètres [57], et qui ne nécessitent pas de déplacements rapides et précis. Ce type d'actionnement est donc principalement employé pour contrôler la navigation des capsules gastro-intestinales, endoscopiques des voies urinaires et du colon ou encore la déflexion d'extrémités magnétiques de (micro)cathéters sous **IRM** [55, 58]. Ces plateformes semblent donc mal adaptées pour des applications biomédicales telles que la délivrance de vecteurs thérapeutiques dans le foie.



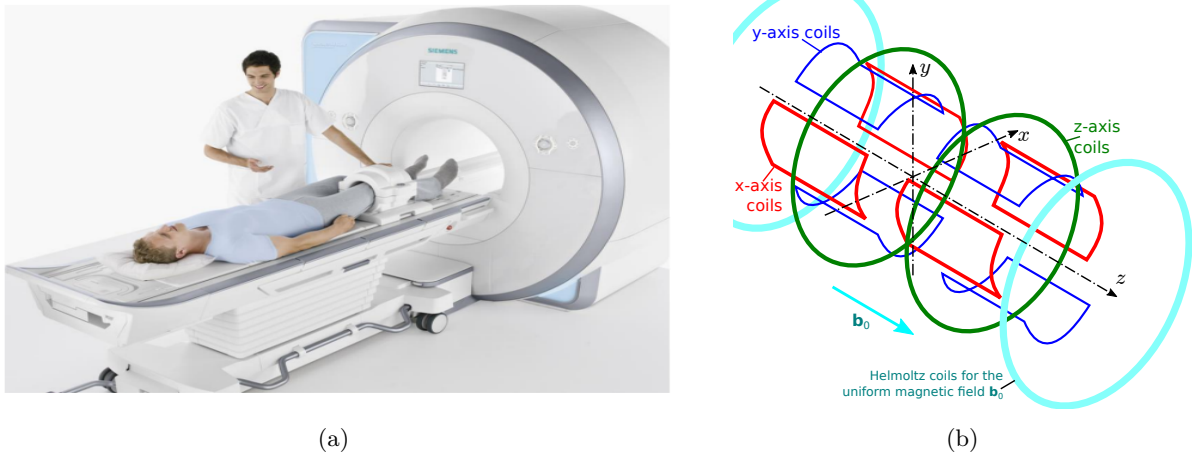


Figure I.6 – Plateforme d’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) : (a) l’IRM MAGNETOM Skyra proposée par Siemens (Erlangen, Allemagne) ; et (b) l’arrangement classique des bobines électromagnétique d’un IRM.

### I.2.1.2 Dispositifs d’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Parmi les dispositifs magnétiques existants dans de nombreux hôpitaux et cliniques, nous pouvons citer le scanner d’**imagerie par résonance magnétique (IRM)** (voir la Fig. I.6.a) qui est une technique d’imagerie médicale permettant d’obtenir des vues en deux ou en trois dimensions (2D ou 3D), de l’intérieur du corps humain en utilisant la résonance magnétique nucléaire. Pour cela, l’**IRM** a besoin d’un champ magnétique puissant et stable produit généralement par un aimant supraconducteur [59]. Ce puissant aimant permet la création d’un champ magnétique uniforme important (jusqu’à 3 T pour les **IRM** conventionnels), assurant la magnétisation des tissus par l’alignement des moments magnétiques de spin des cellules biologiques. De plus, un ensemble de trois paires de bobines de gradients, comme représenté sur la Fig. I.6.b, permet la génération de gradients de champ magnétique d’amplitude de l’ordre de 40 mT/m à 80 mT/m.

L’exploitation d’un système d’**IRM** paraît être ainsi la stratégie la plus naturelle pour générer des champs ou gradients magnétiques pour le contrôle de microrobots magnétiques [40, 60, 61]. En particulier, l’équipe du professeur Sylvain Martel [60, 62] a proposé une approche d’actionnement magnétique exploitant un scanner **IRM** (voir figure I.7). La navigation par résonance magnétique, ou **magnetic resonance navigation (MRN)**, permet de propulser et de suivre la position d’un microrobot par la répétition d’une phase de localisation et de propulsion. Ils ont ainsi démontré que les bobines électromagnétiques disponibles dans un **IRM** clinique peuvent être utilisées pour positionner des billes ferromagnétiques de 1.5 mm de diamètre [63]. Dans [51], des expérimentations ont permis de valider *in vivo* l’embolisation d’une artère hépatique d’un cochon avec un débit sanguin réduit.

#### A) Avantages et inconvénients

L’avantage de l’approche par **IRM** est de pouvoir contrôler la navigation endovasculaire de microrobots de petites tailles grâce au puissant champ magnétique généré ( $B_0 = 3\text{ T}$ ). À l’intérieur du tunnel d’un **IRM**, le microrobot magnétique va donc se magnétiser jusqu’à sa valeur de saturation, produisant ainsi une force magnétique de propulsion,  $f_m$ , pouvant atteindre quelques centaines de micronewtons. D’autre part, grâce aux champs et gradients magnétiques possédant

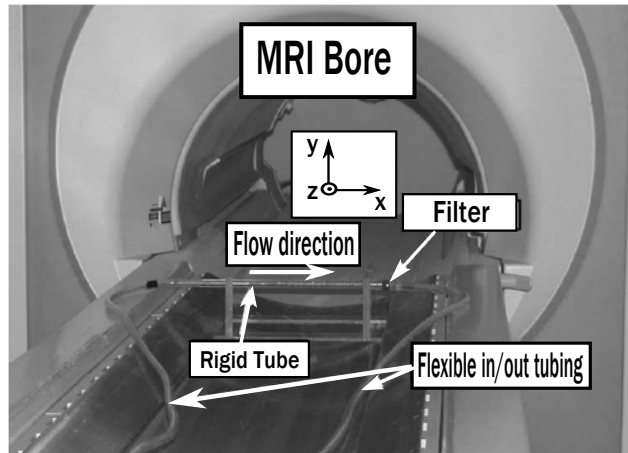


Figure I.7 – Plateforme d’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) améliorée proposée dans [60].

une bonne uniformité spatiale à l’intérieur du tunnel de l’IRM, il sera possible de contrôler le microrobot sur un volume important pouvant atteindre  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$ . Enfin, la présence de scanners IRM dans la plupart des hôpitaux permet d’une part d’éliminer la nécessité de concevoir un système dédié, et d’autre part, de faciliter l’acceptation des techniques de navigation par MRN par les cliniciens. Toutefois, les IRM restent des dispositifs coûteux et peu disponibles pour la recherche en vue de réaliser des expériences. La faiblesse des gradients des champs magnétiques limite le gain en forces magnétiques induites. Le gain en miniaturisation ne sera donc pas important, et en pratique, la taille des microrobots devra être supérieure au micromètre [64]. De plus, l’amplitude élevée du champ magnétique ne permet pas d’exercer des mouvements de rotation du microrobot car son aimantation  $\mathbf{M}$  restera toujours colinéaire avec la direction du champ magnétique  $\mathbf{b}_0$ . Le nombre de degrés de libertés disponibles restera donc limité aux trois mouvements de translation dans l’espace  $(x-y-z)$ . En outre, le fort courant électrique circulant dans les bobines génère une élévation du gradient de température par effet Joule au sein même des enroulements magnétiques. Sans système de refroidissement adéquat, il faut prévoir des phases d’arrêt pour permettre au scanner de se refroidir.

## B) Domaines d’application

L’IRM possède des caractéristiques idéales pour le guidage de vecteurs thérapeutiques endovasculaires. Tout d’abord, il permet de réaliser le diagnostic et le suivi du CHC. Ce système d’imagerie est préféré car il minimise l’irradiation des patients. Il permet aussi de suivre l’accumulation en temps réel dans le foie de microparticules magnétiques. Cependant, les paramètres d’imagerie spécifiques aux microparticules doivent être correctement déterminés. De plus, la navigation est améliorée : i) le volume de travail important est compatible avec l’anatomie de la zone à traiter, ii) la force appliquée ne dépend pas de la profondeur dans les tissus et enfin, iii) la forte magnétisation produite par la bobine du champ  $\mathbf{b}_0$ , permet de miniaturiser le volume magnétique du microrobot dans des dimensions micrométriques. D’autres applications sont également envisagées, comme la déflexion de (micro)cathéters magnétiques [65], ou le contrôle de navigation de capsules endoscopiques [66].

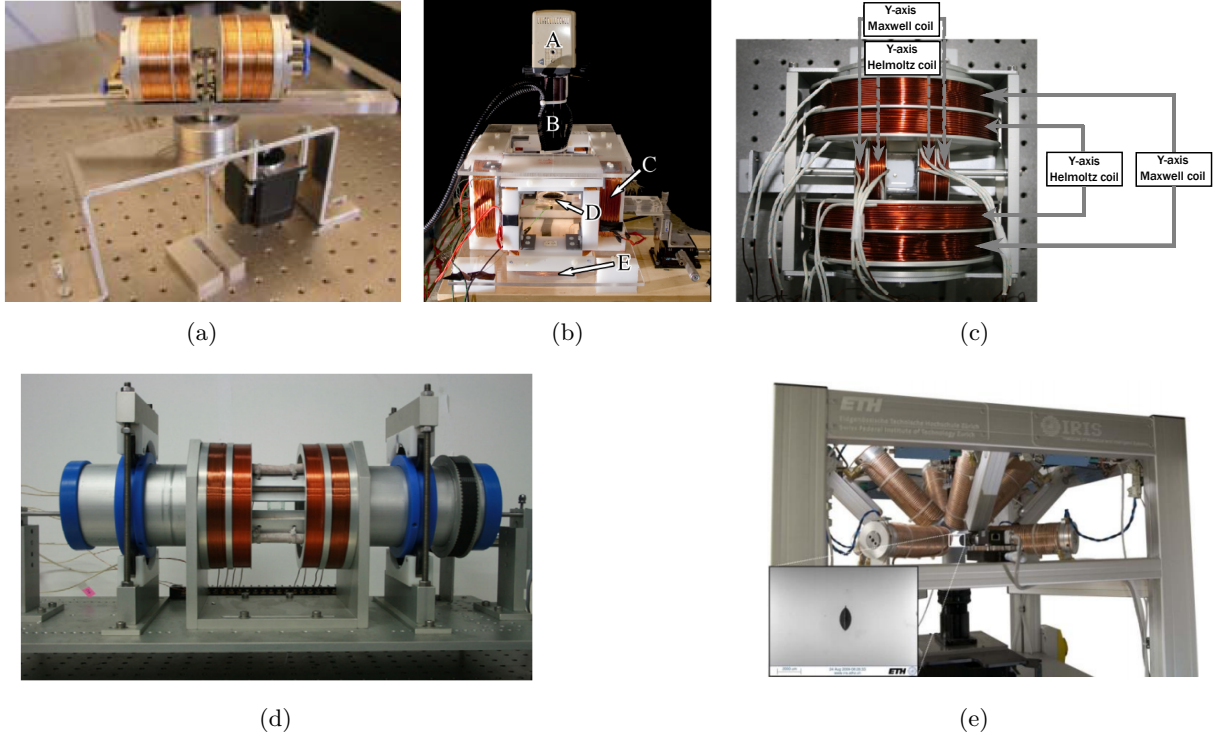


Figure I.8 – Différents systèmes d'actionnement électromagnétique (EMA) comprenant 2 à 8 axes magnétiques, développés (a) par Yesin et al. [67], (b) par Floyd et al. [68], (c) par Choi et al. [69]; (d) par Yu et al. [70]; et (e) la plateforme OctoMag proposé par [71].

### I.2.1.3 Plateformes à actionnement électromagnétique (EMA)

Une solution alternative consiste à s'inspirer de la configuration géométrique des bobines électromagnétiques des IRM, pour réaliser des plateformes à actionnement électromagnétique (EMA) dans des échelles dimensionnelles plus petites. Il est ainsi possible de réaliser des plateformes comportant plusieurs axes magnétiques (2 à 8 pôles), capables de générer des forces  $\mathbf{f}_m$  et des couples  $\mathbf{t}_m$  magnétiques dans plusieurs directions de l'espace. Pour cela, il est nécessaire de contrôler précisément l'orientation et l'amplitude des champs et gradients magnétiques générés dans l'espace de travail. Par exemple, l'équipe de recherche du Professeur Bradley Nelson de l'IRIS<sup>8</sup> à l'ETH<sup>9</sup> de Zurich a développé une plateforme constituée de paires de bobines de Helmholtz et de Maxwell (voir Fig. I.8.a). La paire de bobines de Helmholtz permet de générer un champ magnétique uniforme, et la paire de bobines de Maxwell induit un gradient de champ magnétique uniforme. La rotation des deux paires, assurée par un moteur rotatif à courant continu, permet d'orienter le microrobot puis de le diriger suivant un plan bidimensionnel. Néanmoins, la rotation de ce système d'EMA présente des limitations pour des applications biomédicales en contexte clinique [61].

L'équipe du professeur M. Sitti du laboratoire NanoRobotics<sup>10</sup> a mené des expériences dans lesquelles un microrobot magnétique est manipulé à l'aide de cinq bobines rectangulaires, suffi-

8. Institut de Robotique et des Systèmes Intelligents, <http://www.iris.ethz.ch> (IRIS)

9. Institut Fédéral de Technologie de Zurich (Suisse), <http://www.ethz.ch> (ETH)

10. NanoRobotics Lab, de l'université de Carnegie Mellon, États-Unis, <http://nanolab.me.cmu.edu>.



samment importantes pour manipuler un objet dans un volume de l'ordre de  $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$  [68]. Quatre de ces bobines sont positionnées verticalement, afin de contrôler la direction et le gradient du champ magnétique horizontal, et la dernière est placée en dessous du plan de travail pour contrôler la force de contact du microrobot avec son support (cf. Fig. I.8.b).

Choi et al. [69] ont proposé un système de génération de champs électromagnétiques qui se compose de deux paires de bobines d'Helmholtz et de Maxwell fixées perpendiculairement (voir la Fig. I.8.c). Tout comme la plateforme de l'IRIS précédente, les bobines d'Helmholtz sont utilisées pour générer un champ magnétique uniforme qui permet d'orienter le microrobot, et les bobines de Maxwell sont utilisées pour générer un gradient uniforme permettant de propulser le microrobot. Avec le contrôle du courant dans chaque bobine, le flux magnétique dans la zone d'intérêt peut être contrôlé. Par conséquent, ce système peut manipuler efficacement un microrobot dans la zone de travail. Puis, un autre dispositif d'EMA est présenté dans [70]. Cette plateforme, illustrée sur la Fig. I.8.d, contient comme précédemment des paires de bobines de Helmholtz et Maxwell, mais également une paire de bobine de Golay (aussi appelée bobine en "selle") pour augmenter l'espace de travail.

Le prototype d'EMA intitulé OctoMag (cf. Fig. I.8.e) développé à l'IRIS possède 5 degrés de liberté (DDL) : 3-DDL pour le positionnement, 2-DDL pour l'orientation [71]. Ce système a été conçu principalement pour contrôler des microrobots intra-oculaires pour des procédures rétinienues délicates. À cet effet, le système respecte la géométrie de la tête humaine pour l'injection, la propulsion, le guidage et l'administration de médicaments par l'intermédiaire de microrobots magnétiques. Mais il a également des utilisations potentielles dans d'autres applications médicales ou de micromanipulation sous microscopie optique [71].

Récemment, plusieurs dispositifs EMA de grandes dimensions ont été commercialisés pour le guidage magnétique d'instruments chirurgicaux. Une application phare concerne le traitement des troubles du rythme cardiaque (*Catheter Guidance, Control and Imaging*, CGCI)). Le tissu à l'origine des battements cardiaques irréguliers chez l'humain est cicatrisé (sclérosé) de manière ciblée par l'intermédiaire d'une ablation par cathéter. Compte tenu de la complexité de la procédure chirurgicale, l'extrémité du cathéter d'ablation est magnétisé afin d'être guidé magnétiquement avec plusieurs degrés de liberté  $x-y-z$ . Citons par exemple la société Aeon Scientific (Zurich, Suisse) qui a conçu le système *Aeon Phocus* présenté sur la Fig. I.9.a. La zone de travail de ce système est plus grande comparée à celle de l'*Octomag*, et il génère un champ magnétique d'amplitude de 80 mT, ce qui correspond à un gradient de champ magnétique d'amplitude de 300 mT/m. La société Magnetecs (Inglewood, CA, États-Unis) commercialise une plateforme magnétique illustrée sur la Fig. I.9.c [64, 72, 73]. C'est un système semblable au système Niobe<sup>TM</sup> par aimant permanent proposé par la société Stereotaxis (Saint-Louis, États-Unis). Il comprend 8 électroaimants pouvant créer des champs magnétiques complexes autour du torse d'un patient. Le CGCI est ainsi capable d'induire un champ magnétique de 140 mT et des gradients de champ magnétique de 700 mT/m dans un volume de travail de  $15 \text{ cm}^3$  [72].

Enfin, les sociétés Olympus Medical Systems Corporation et Siemens Healthcare se sont associées pour développer une plateforme pour le guidage magnétique de capsules endoscopiques (MGCE) [75]. Ce système, présenté sur la Fig. I.9.b, possède six paires de bobines électromagnétiques offrant 5 DDL. Il est capable de générer un champ magnétique d'amplitude de 100 mT [76]. La capsule endoscopique peut ainsi naviguer dans un volume de travail correspondant à l'estomac humain. Les capsules utilisées ont des tailles de 3.1 cm de longueur et 1.1 cm de diamètre.

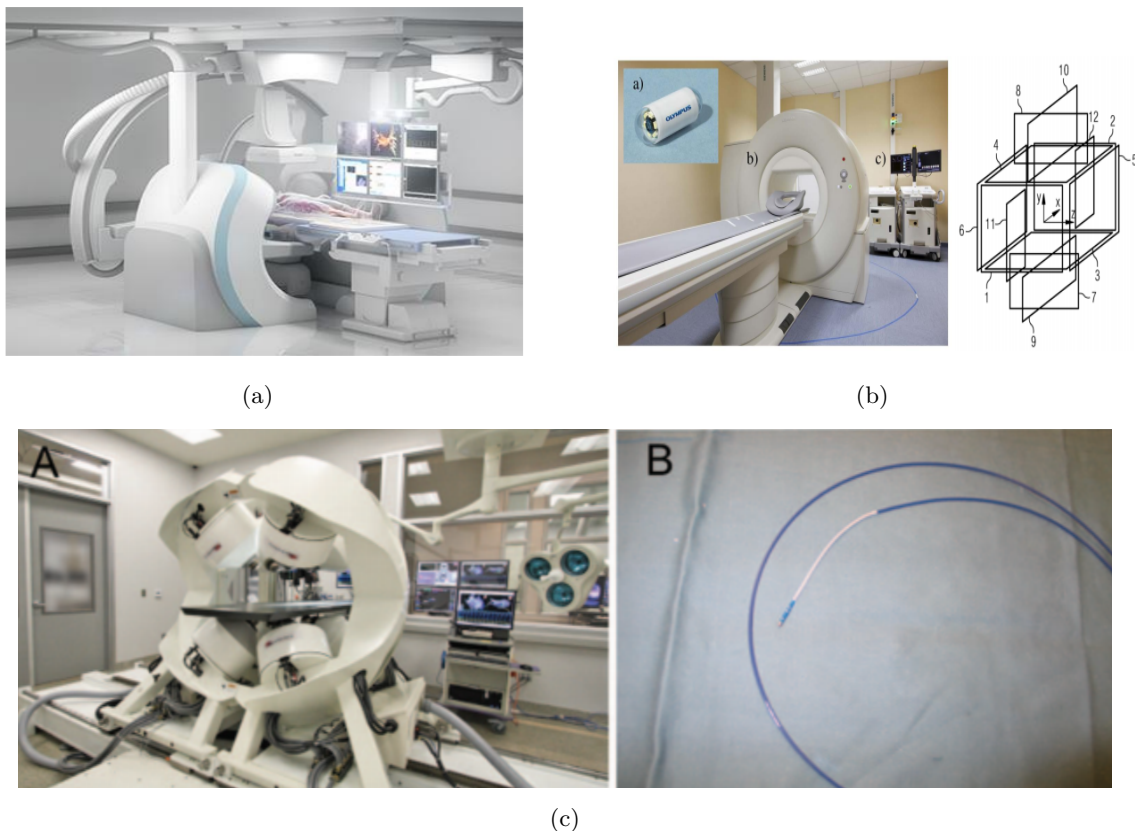


Figure I.9 – Plateformes d'actionnement électromagnétique commercialisées : (a) le dispositif Aeon Phocus développé par Aeon Scientific (Zurich, Suisse) permettant de guider un cathéter magnétique [74] ; (b) le système proposé par Olympus Medical Systems Corporation et Siemens Healthcare pour le guidage de capsules endoscopiques [75, 76] ; et (c) la plateforme *Catheter Guidance, Control and Imaging* (CGCI) conçue par la société Magnetecs [64, 72, 73].

### A) Avantages et inconvénients

La combinaison de plusieurs électroaimants permet plus facilement de contrôler l'orientation et l'amplitude des champs magnétiques dans l'espace de travail et ainsi, d'obtenir un actionnement plus précis des microrobots magnétiques. En outre, la possibilité d'éteindre le courant électrique, permettant l'arrêt du champ magnétique, offre une sécurité plus importante par rapport aux autres plateformes d'actionnement magnétique (IRM et à aimants permanents).

Cependant, tout comme pour les systèmes à aimants permanents, les champs magnétiques induits restent relativement faibles (eg. de l'ordre de quelques centaines de mT). De ce fait, la magnétisation engendrée reste généralement bien en deçà de la valeur de saturation, limitant la miniaturisation des microrobots magnétiques. D'autre part, les volumes de travail sont relativement petits (eg. de l'ordre de quelques dizaines de cm<sup>3</sup>), et les applications biomédicales ne peuvent donc concerner que les petits animaux. Enfin, à l'instar des aimants permanents, le contrôle des courants électriques circulant dans les bobines électromagnétiques nécessite une électronique spécifique. Il faut également prévoir un système de refroidissement lorsque de très forts courants sont employés.

### B) Domaines d'application

Du fait de la similarité entre les systèmes exploitant des aimants permanents et des bobines électromagnétiques, les applications privilégiées sont similaires : le contrôle de la navigation des capusles endoscopiques, le guidage magnétique de cathéter et le contrôle de microrobots magnétiques. Néanmoins, les dispositifs d'EMA se démarquent par un contrôle plus précis sur les translations et les rotations des microrobots magnétiques, et permettent par conséquent de réaliser des procédures très délicates.

## I.2.2 Les microrobots pour des applications biomédicales

Motivés par l'apparition de capsules endoscopiques pour le système gastrique déjà disponibles en clinique [41], les chercheurs ont exploré un certain nombre de technologies pour étendre les capacités de ces dispositifs à l'ensemble du corps humain [40]. Ainsi, de nombreux travaux de recherche ont été menés dans la conception de microrobots magnétiques pour des applications biomédicales [40]. La majorité des microrobots développés sont des objets artificiels. Seules les bactéries magnétotactiques ont été utilisées comme microrobots biologiques. En effet, les bactéries magnétotactiques minéralisent des magnétosomes, à partir d'oxydes de fer, ce qui leur confère la possibilité de se propulser le long de lignes de champ magnétique. L'équipe du professeur S. Martel a ainsi contrôlé les déplacements de telles bactéries, au moyen de champs magnétiques externes [45] créés par les bobines d'un IRM clinique. Dans le cadre de nos travaux de recherche, nous avons privilégié les microrobots artificiels comme convoyeurs d'agents thérapeutiques. Un bref état de l'art est proposé dans le paragraphe suivant présentant les différents prototypes de microrobots magnétiques, réalisés à partir de différentes technologies de microfabrication.

### I.2.2.1 Propriétés des microrobots magnétiques

Classiquement, les spécificités d'un microrobot magnétique résident dans sa géométrie, la nature des matériaux utilisés (eg. polystyrène, silice, fer...), ses propriétés de surface, et surtout de ses propriétés magnétiques. Notamment, les amplitudes des forces et couples magnétiques induits sur un corps magnétique, sont directement proportionnels à l'intensité du champ magnétique  $\mathbf{b}$  appliqué, à la magnétisation  $\mathbf{M}$  du microrobot et à son volume magnétique,  $V_m$ . Selon la nature des matériaux employés, différents comportements magnétiques peuvent être envisagés en fonction de l'application considérée.

De ce fait, la nature des matériaux magnétiques employés influence grandement les comportements du microrobot magnétique. Il existe une grande diversité des matériaux magnétiques, et ils sont généralement regroupés au sein de trois classes : les matériaux *paramagnétiques*, *diamagnétiques*, ou *ferromagnétiques*. Chaque comportement est principalement régi par la susceptibilité magnétique,  $\chi$ , du matériau. Cette susceptibilité magnétique correspond à la faculté du matériau à s'aimanter plus ou moins sous l'action d'un champ magnétique. Pour la plupart des matériaux, il n'y a presque pas d'effets magnétiques qui apparaissent, et leurs susceptibilités magnétiques correspondantes sont très faibles : de l'ordre de  $-10^{-5}$  pour les matériaux diamagnétiques ; et de l'ordre de  $+10^{-3}$  pour les paramagnétiques. Pour les matériaux ferromagnétiques, les mouvements d'une grande partie des électrons s'alignent, produisant une aimantation relativement importante, et leurs susceptibilités sont de l'ordre de  $10^5$ . Par conséquent, pour pouvoir propulser un microrobot magnétique, il est nécessaire d'incorporer dans le corps du robot des matériaux ferromagnétiques. Cette solution permet d'offrir une forte valeur d'aimantation  $\mathbf{M}$ , par rapport

aux autres classes de matériaux. Il s'agit alors principalement de convertir la puissance magnétique en mouvement de translation et/ou rotation d'un corps rigide ou flexible. Les mouvements obtenus sont différents selon que l'on exploite les champs magnétiques, les gradients magnétiques ou une combinaison des deux. Ainsi, différents modes de locomotion de microrobots magnétiques sont proposés dans la littérature, dont une synthèse est résumée dans [40, 77].

### I.2.2.2 Conception de microrobots magnétiques

Plusieurs procédés de fabrication sont reportés dans la littérature [78]. Contrairement aux procédés de fabrication traditionnels, tels que l'usinage ou l'assemblage de composants, la microfabrication est basée sur la conception de nombreuses microstructures identiques en parallèle. Ce parallélisme permet la production d'un grand nombre de microrobots pour un coût de revient relativement bas. Les techniques de microfabrication s'inspirent grandement des domaines de la microélectronique, comme la lithographie et l'électroformage. Cependant, avec le développement croissant des microsystèmes électromécaniques (*microelectromechanical systems*, MEMS), de nouveaux procédés et matériaux sont recherchés.

Nous présentons ci-après les principaux microrobots magnétiques développés dans la littérature.

#### A) Microrobots spécifiques

**Microrobots à structure ellipsoïdale** La plateforme Octomag (cf. Fig. I.8.e) a été initialement développée pour des interventions chirurgicales intra-oculaires [79]. À cet effet, le microrobot ellipsoïdal de la Fig. I.10.a a été développé par des procédés de microassemblage de deux structures magnétiques planes de forme ellipsoïdale. Ces structures sont fabriquées par électrodéposition de nickel-cobalt en utilisant un procédé de photolithographie et de découpe au laser [67]. Les dimensions du microrobot sont  $2.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 42 \text{ }\mu\text{m}$ . Sa structure magnétique axi-symétrique permet de générer 3 mouvements de translation ( $x$ - $y$ - $z$ ) et 2 de rotation ( $\theta_x$  et  $\theta_y$ ). Un micro-effecteur permet de réaliser des tâches ciblées de ponction en chirurgie ophtalmique (aiguille de type  $23\text{G} \times 1 \frac{1}{4}$ "). Les mouvements du microrobot sont observés à travers un microscope optique de type BIOM (*binocular indirect ophthalmomicroscope*).

**Microrobots à structure plane de type Mag- $\mu$ Bot** L'équipe du professeur M. Sitti a conçu un microrobot magnétique composé d'un aimant au néodyme ( $\text{NdFeB}$ ), présenté sur la Fig. I.10.b [68]. Sa structure géométrique complexe est réalisée à partir de procédé de micro-usinage laser. Les dimensions sont de l'ordre de  $300 \times 300 \times 300 \text{ }\mu\text{m}^3$ . Un champ magnétique oscillant non-uniforme permet de générer une conversion de mouvement de type "*stick-slip*" à l'interface microrobot/support. En faisant varier la fréquence et la forme du champ magnétique, le microrobot peut atteindre des vitesses de translation de l'ordre de  $50 \text{ mm/s}$  à l'air ambiant, et de l'ordre de  $20 \text{ mm/s}$  lorsque ce dernier est immergé dans un fluide. Les applications potentielles de ces microrobots magnétiques à structure plane sont essentiellement destinés à des applications de micromanipulation et de microassemblage des microsystèmes [82].

**Microrobots à structure plane de type MagPol** Similaire au Mag- $\mu$ Bot, le MagPol (*Magnetic Polarizable*) est un microrobot polarisable de forme concave fabriqué par électrodéposition de nickel [80]. La Fig. I.10.c présente une image du MagPol en présence de microsphères de  $50 \text{ }\mu\text{m}$  de diamètre réalisée par microscopie électronique à balayage (MEB). Sa structure magnétique peut être polarisée pour générer deux principes de locomotion, par frottement, de type "*stick-slip*" (champ magnétique uniforme), ou par roulement (champ magnétique oscillant). Les vitesses linéaires du microrobot varient entre  $20 \text{ mm/s}$  à  $1 \text{ m/s}$ . Le MagPol est un microrobot

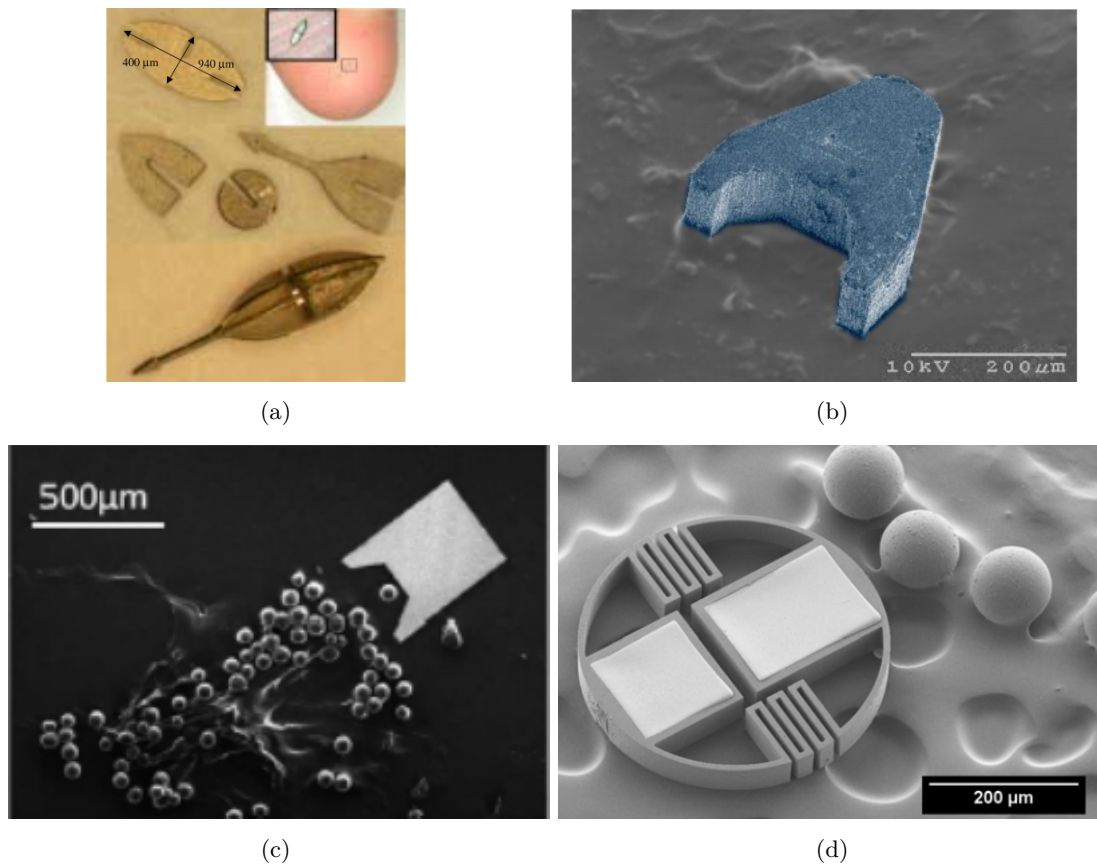


Figure I.10 – Des différents microrobots développés dans la littérature : (a) le microrobot développé pour l’Octomag [79], (b) le Mag- $\mu$ Bot [68] ; (c) le MagPol [80] ; et (d) le MagMite [81].

magnétique conçu au Laboratoire de Photonique et de Nanostructures<sup>11</sup> (LPN, Paris, France) pour des puces microfluidiques en vue d’applications biomédicales [83].

**Microrobots à structure planaire de type MagMites** Développé par l’équipe de recherche du professeur Brad Nelson de l’IRIS à l’ETH de Zurich (Suisse), le MagMite est un microrobot magnétique résonant, capable de transporter des objets dans des environnements microfluidiques [81]. Le principe de fonctionnement du MagMite est basé sur la conversion de l’énergie vibratoire, stockée dans un résonateur, en un mouvement de corps rigide en utilisant des interactions de contact (impacts). Les vitesses linéaires sont de l’ordre de 12.5 mm/s. Le résonateur mécanique (masse + ressort) est réalisé à partir de deux masses en nickel attachées par un ressort en or ou en polymère [81, 84] (voir Fig. I.10.d). La structure annulaire du MagMite est fabriquée à partir de techniques de photolithographie, de gravure ionique et d’électrodéposition de nickel-cobalt. Les dimensions des MagMites sont inférieures à  $7.5 \times 5.0 \times 2.0 \mu\text{m}^3$ .

11. LPN : Laboratoire de Photonique et de Nanostructures est une unité propre du Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), <http://www.lpn.cnrs.fr/>



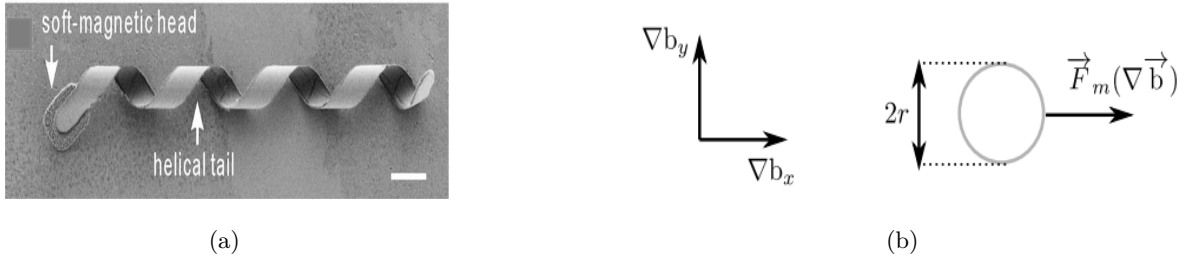


Figure I.11 – (a) Le microrobot nageur hélicoïdal [89] ; et (b) microrobot de type *bead pulling*, propulsé par la force magnétique induite par des gradients [88].

## B) Microrobots nageurs

En s'inspirant des microorganismes à flagelles, différentes versions de microrobots dit "*nageurs*" ont été réalisées, notamment par le groupe du professeur Metin Sitti du Carnegie Mellon University [85]. Par biomimétisme avec de nombreuses bactéries (*S. Marcescens*) et spermatozoïdes, le battement d'une ou plusieurs flagelles est utilisé comme moyen de propulsion. Ce concept est appliqué à des microrobots nageurs, où le battement propulsif de la flagelle est causé par l'oscillation de la particule à laquelle elle est attachée. Cependant, la conception d'une véritable flagelle élastique similaire aux bactéries est difficile en termes de fabrication, de modélisation et de contrôle [40, 86, 87, 88].

D'autres microrobots nageurs dotés d'une ou plusieurs hélices hélicoïdales ont été développés. Le premier robot hélicoïdal a été développé en 1996 et possède une dimension de quelques millimètres [90]. Avec le progrès des techniques de microfabrication, des robots hélicoïdaux de plus en plus petits ont été conçus. L'équipe de recherche du Professeur B. Nelson de l'ETH de Zurich a ainsi développé le microrobot dénommé *Artificial Bacterial Flagella* (ABF) [89, 91, 92], présenté à la Fig. I.11.a. Les microrobots hélicoïdaux sont ainsi destinés à des applications biomédicales en milieu visqueux (nombre de Reynolds,  $Re < 1$ ). Les performances en vitesse de ces particules, dépendent de la forme de la tête et de l'hélice, ainsi que la nature du matériau qui les compose [88, 93].

## C) Microrobots de type "*bead pulling*"

L'énergie magnétique peut aussi fournir un mode d'actionnement qui n'a aucune analogie directe avec les micro-organismes, et cela, en utilisant les gradients de champs magnétiques. En effet, les gradients de champs magnétiques ont été utilisés pour appliquer des forces et des couples sur des objets magnétiques dans les applications médicales [94]. Ce mode de propulsion par gradient magnétique est communément dénommé dans la littérature par *bead pulling*. La force magnétique générée sur le corps magnétique est exploitée afin de *pousser* le microrobot dans une direction privilégiée (Fig. I.11.b) [90]. Ce microrobot est composé d'une partie magnétique, et éventuellement d'une charge (agent anticancéreux, capteur embarqué, source radioactive, etc...). Cette charge utile est quantifiée à travers le ratio  $\tau_m = V_m/V$ , avec  $V_m$  le volume magnétique et  $V$  le volume total du microrobot. En outre, contrairement aux microrobots magnétiques précédents, les microrobots conçus pour du *bead pulling* ont généralement des formes géométriques très simples (eg. sphéroïde, ellipsoïde, cylindrique...).

## I.3 Objectifs de la thèse

### I.3.1 Concept de ciblage magnétique locorégional transartériel

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'injection intra-artérielle automatisée de microcargos thérapeutiques au travers de plusieurs bifurcations compatibles avec la navigation magnétique. Ces microcargos sont représentés par un agrégat de microparticules magnétiques, formant un *bolus magnétique*<sup>12</sup>, fonctionnalisé avec un agent anticancéreux. L'application médicale visée concerne le ciblage des tumeurs du foie (CHC) en raison de leur vascularisation artérielle complexe (multi-bifurcations). L'objectif, à long terme, est de guider en temps réel ces vecteurs pour emboliser seulement les vaisseaux sanguins tumoraux. Une représentation schématique de la navigation magnétique locorégionale transartérielle est illustrée sur la Fig. I.12. Nous avons montré précédemment, que les procédures transartérielles locorégionales (TACE ou TARE) sont des procédures qui garantissent un avantage significatif pour les traitements palliatifs du CHC [11, 13, 23], mais que l'absence de tout contrôle sur les vecteurs thérapeutiques injectés diminue l'efficacité de ces procédures, et augmente les risques de complications post-opératoires [36].

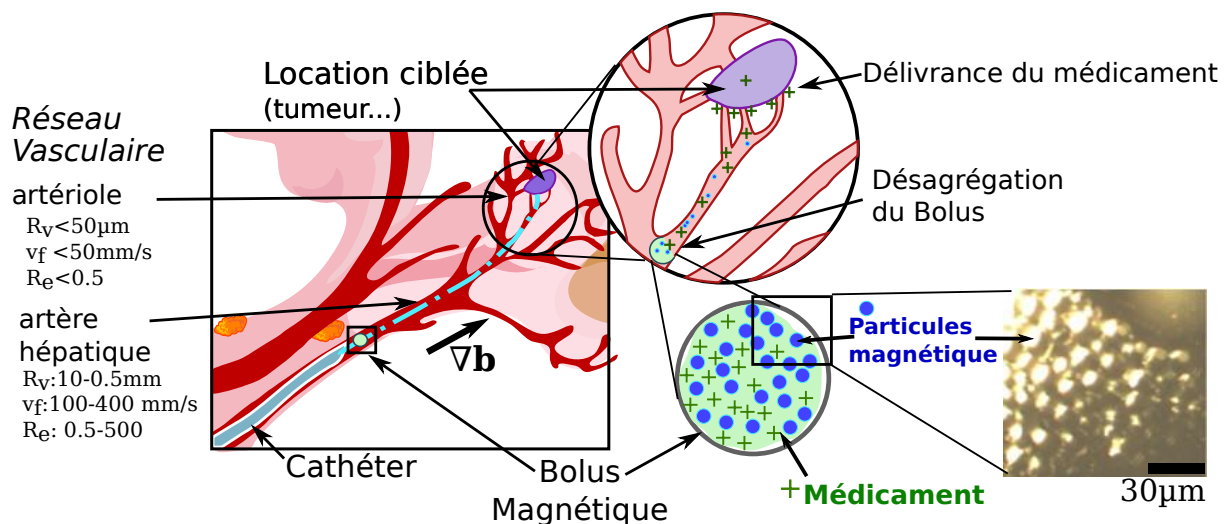


Figure I.12 – Schéma représentatif de la navigation magnétique de bolus dans un réseau cardiovasculaire. Les microrobots magnétiques sont injectés via un cathéter dans le réseau artériel. En appliquant correctement les gradients magnétiques  $\nabla b$ , les bolus injectés suivent une trajectoire pré-planifiée et naviguent uniquement vers le site de la tumeur, en préservant les tissus sains. L'image agrandie illustre une section transversale de bolus magnétiques auto-assemblée chargés de médicaments et de nanoparticules magnétiques.

Pour réaliser un ciblage magnétique du CHC, des premières expériences ont été réalisées par la compagnie FeRx (San Diego, Etats Unis) en utilisant un champ magnétique externe (aimant permanent externe)[198]. Dans ce projet, des microparticules de fer ( $0.5$  à  $5\mu m$ ) avec de la doxorubicine adsorbée à la surface ont été utilisées. La procédure chirurgicale consistait à placer le cathéter le plus près possible du CHC afin que le maximum de microparticules soit retenu [64].

12. Dans l'ensemble du manuscrit on utilise de manière équivalente les termes de bolus magnétique et de microrobot magnétique.

Ainsi, le cathéter devait être placé dans chaque branche alimentant la tumeur et l'aimant devait être ainsi repositionné à chaque fois. Néanmoins, si le cathéter n'était pas placé correctement, la quantité de tissu sain affecté par le traitement augmentait. De plus, la durée de la procédure chez un patient était entre 3 à 6 heures (maintien de l'aimant pendant 30 min, positionnement du cathéter, et placement de l'aimant) [95]. La Fig. I.13.a présente une angiographie montrant une tumeur hypervascularisée avec des vaisseaux anormaux (à gauche) et un cathéter (à droite, en blanc) placé de façon très distale de la tumeur pour le largage des microparticules magnétiques. La Fig. I.13.b montre l'accumulation progressive, au bout de 24 s, des microparticules radioactives magnétiques dans la tumeur du foie (flèches blanches), suivie en IRM avec une séquence <sup>13</sup> GRE T2\*. Les flèches rouges indiquent l'accumulation des microparticules sur d'autres organes non ciblés. Afin de réduire la cytotoxicité des organes sains, le guidage magnétique contrôlé des vecteurs thérapeutiques est alors primordial.

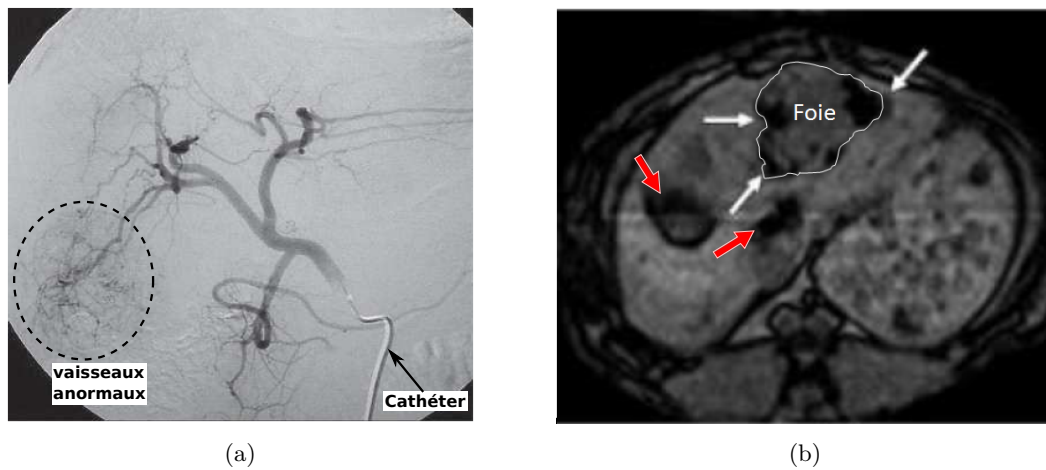


Figure I.13 – Exemple de procédure locorégionale : (a) Angiographie montrant une tumeur hypervascularisée avec des vaisseaux anormaux et un cathéter (à droite, en blanc) placé de façon très distale de la tumeur[37]. (b) IRM montrant l'accumulation des microparticules radioactives magnétiques dans la tumeur du foie (flèches blanches), mais aussi sur des tissus sains (flèches rouges)[37].

Une première voie d'amélioration, consiste à utiliser des plateformes EMA pour la génération de champs magnétiques capables de contrôler le guidage des microparticules. Bien que des gradients magnétiques puissent atteindre des amplitudes élevées — 1.5 T/m pour l'Octomag —, la faible magnétisation et la décroissance rapide du champ magnétique limitent leurs applications à la délivrance de médicaments chez le petit animal (souris, lapin) [36]. En effet, les zones accessibles sont restreintes à quelques cm<sup>3</sup> (Octomag : 15 × 15 × 15 mm<sup>3</sup> ; CGCI : 15 × 15 × 15 cm<sup>3</sup>), limitant l'accès aux tumeurs profondes.

Une deuxième voie consiste à utiliser la navigation par résonance magnétique (MRN) proposée par l'équipe du professeur S. Martel. Les vecteurs thérapeutiques sont constitués d'agrégats de microparticules magnétiques embolisantes et d'un agent anticancéreux. Ces agrégats de

13. GRE T2\* sont des séquences d'IRM de type gradient écho (GRE) ayant un long temps d'écho ( $T_E$ ) un angle de bascule réduit et un long temps de répétition ( $T_R$ ).



microparticules sont maintenus en cohésion par l'intermédiaire d'une couche de polymère biodégradable [96, 97], ou encore par les forces de cohésion inter-particules (microforces stériques et magnétiques) [95]. Les propriétés magnétiques des bolus doivent être suffisantes pour la MRN au niveau de l'artère hépatique. Comme le montre la Fig. I.12, l'artère hépatique est caractérisée par un débit sanguin très élevé, de l'ordre de plusieurs dizaines de centimètres par seconde. De plus, l'agent anticancéreux doit être libéré progressivement dans le temps par une désagrégation progressive du bolus (voir encadré en haut de la Fig. I.12). Les premières expériences réalisées en MRN ont montré qu'il était possible de guider un bolus, constitué de microparticules magnétiques fonctionnalisées avec de la doxorubicine, dans une branche de l'artère hépatique chez le lapin [52]. La libération progressive de l'agent thérapeutique une fois l'embolisation effectuée, a permis d'augmenter la rétention de l'agent anticancéreux au niveau de la tumeur, et de minimiser sa concentration dans la circulation systémique. Des bobines de gradients unidirectionnelles ont été spécialement conçues afin d'obtenir une amplitude de gradient magnétique de 400 mT/m (10 fois supérieurs aux gradients d'un IRM classique). Les auteurs montrent cependant, pour que la technique soit efficace, il est très important d'optimiser la forme et la taille du bolus magnétique ; de déterminer les propriétés physiques et le diamètre des microparticules. En effet, si le nombre de particules qui constituent un bolus n'est pas contrôlé, et est trop grand, une embolisation trop distale peut détériorer une large partie de l'organe. De plus, la quantité d'agents anticancéreux à larguer pouvant atteindre plusieurs millilitres, il sera nécessaire d'injecter des centaines, voire des milliers, de bolus afin de cibler la zone tumorale au travers du réseau cardiovasculaire. Dans Pouponneau et al. [52], les auteurs ont montré que pour des tumeurs très localisées — difficiles d'accès à cause de la physiologie du patient — il était alors nécessaire de guider en série les bolus le long de plusieurs bifurcations successives (voir la Fig. I.12). Ces différentes contraintes font que la durée de la procédure d'administration limite son application dans le domaine clinique.

## I.3.2 Contributions de la thèse

Pour répondre à ces différentes problématiques scientifiques, les principales contributions de nos travaux consistent à proposer une méthodologie "globale", pour l'optimisation de l'injection intra-artérielle de bolus magnétiques pour le traitement du CHC. Cette méthodologie, illustrée à la Fig. I.14, sera le fil conducteur des travaux présentés dans cette thèse.

Le point d'entrée de la méthodologie proposée est le diagnostic donné par le praticien hospitalier, sur l'état général de l'évolution de la tumeur. Notamment, la taille de la tumeur (stades de A à D de l'algorithme du BCLC, Fig. I.3), ainsi que son développement (multinodulaire, métastatique ou invasion), va induire un traitement thérapeutique spécifique.

### I.3.2.1 Modélisation du développement de la tumeur

Un traitement efficace, au moyen de ces nouveaux agents thérapeutiques conduit donc à connaître précisément l'évolution de la tumeur cancéreuse (vasculaire, avasculaire et métastatique), pour déterminer la procédure locorégionale à mettre en œuvre (TACE, TARE, anti-angiogénèse) à l'issue du diagnostic médical. Plusieurs modèles de croissance naturelle d'une population de cellules ont été proposés dans la littérature. Certains sont décrits par des équations différentielles et stipulent une modélisation indépendante/dépendante du cycle cellulaire. Ces modèles s'intéressent principalement au taux de croissance et de mortalité de la population

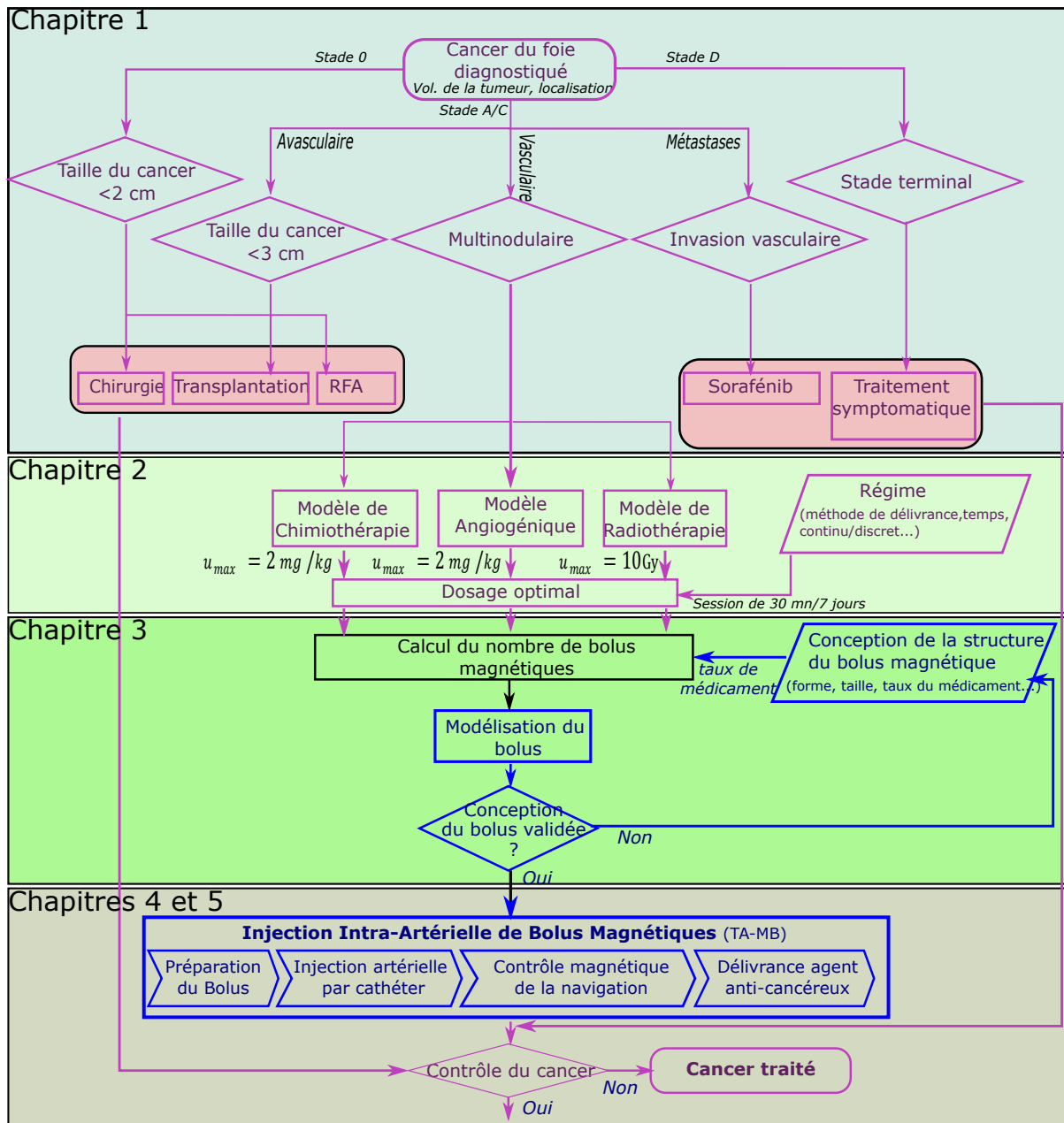


Figure I.14 – Diagramme générale de la procédure thérapeutique proposée.

cellulaire. Contrôler la croissance d'une tumeur nécessite la modélisation de la réponse cellulaire durant la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore la thérapie angiogénique. Pour ces différents types de traitement, une succession de fractions de dose sont délivrées quotidiennement sur la région à traiter. Cependant, plusieurs millilitres d'agents anticancéreux doivent être injectés pour atteindre la dose de médicament requise. Par conséquent, pour être efficace, la procédure locorégionale nécessite l'injection, consécutive de milliers de bolus devant être guidés magnétiquement à partir du site d'injection jusqu'à la zone tumorale, comme illustré sur la Fig. I.12. Il est alors important de déterminer précisément la fréquence, la durée et la quantité de médica-

ment à administrer à chaque séance avec le patient. Un problème d'optimisation sous contraintes se pose. L'objectif est d'augmenter la concentration du médicament dans la zone de la tumeur et de réduire la destruction des tissus sains. Après avoir adapté les modèles de croissance tumorale, nous avons développé un contrôle optimal basé sur les équations de Riccati dépendantes de l'état, ou *State-dependent Riccati equations* (SDRE), qui permet d'optimiser la quantité de médicament à administrer pour chaque type de traitement. Ces différents développements sont présentés au Chapitre II.

### I.3.2.2 Modélisation et optimisation des bolus magnétiques

Le Chapitre III présente l'optimisation de la taille et de la forme des bolus pour embarquer la quantité de médicament prescrite. Différents types de transporteurs magnétiques peuvent être considérés pour véhiculer la dose déterminée en fonction de la nature de la tumeur. Sur ces bases, il s'agit d'établir les stratégies de navigation dans le corps humain tenant compte de la complexité de l'environnement physiologique. Les agents anticancéreux doivent être alors transportés dans un bolus magnétique, dont le nombre et les caractéristiques (eg. géométrie, propriétés magnétiques, etc.) doivent également être optimisées. En effet, la structure des bolus magnétiques doit être optimisée en vue d'assurer la navigation à l'intérieur du système cardiovasculaire pour réduire les forces de trainée et de cisaillement ainsi que les vitesses magnétophorétiques, tout en maximisant la charge de médicament à embarquer. Différentes configurations géométriques d'agrégats de bolus sont modélisées, simulées et optimisées (sphérique, ellipsoïdale, chaînette). Une fois la quantité adéquate de bolus déterminée ceux-ci peuvent être ensuite injectés via un microcathéter dans le réseau cardiovasculaire.

### I.3.2.3 Commande, injection et guidage magnétique de plusieurs bolus en série

Afin d'administrer le nombre requis de bolus magnétiques, il est tout d'abord important d'éviter leurs agrégations non-désirées. En effet, l'agrégation de bolus peut provoquer des effets délétères sur l'intervention :

- l'obstruction du cathéter par des agrégats pouvant conduire à l'arrêt total du flot d'injection ;
- la réduction de l'efficacité du ciblage thérapeutique en raison de la formation d'agrégats de formes et de volumes différents ;
- le risque de créer une embolie à un emplacement loin de la tumeur, pouvant provoquer une ischémie complète d'une zone saine.

Dans le cadre de nos travaux, la solution proposée est de concevoir un injecteur magnétique robotisé. Cet injecteur permet ainsi d'administrer de façon répétable, et sérielle, les bolus magnétiques, et de les détecter à la sortie du cathéter pour lancer la séquence de propulsion, durant laquelle le bolus magnétique devra suivre un chemin vers la cible (la tumeur). Pour cela, une stratégie de navigation assurant le contrôle des bolus magnétiques le long d'un chemin prédéfini doit être développée. Le Chapitre IV est dédié au développement de la loi de commande optimale qui assure la navigation, d'un ou de plusieurs bolus, suivant un chemin prédéfini dans un canal microfluidique. Tout d'abord, un modèle d'état pour un bolus élémentaire a été développé en vue de calculer la commande optimale qui assure l'objectif de poursuite de chemin. Ensuite, nous nous sommes intéressés au contrôle du mouvement de plusieurs bolus magnétiques, à partir d'un état initial jusqu'à un état final suivant une trajectoire prédéfinie. Le contrôle est assuré par la loi de commande LQI, sur la base d'un modèle d'état décrivant la dynamique du mouvement des bolus magnétiques dans un canal microfluidique.

#### I.3.2.4 Développement de la plateforme et validation expérimentale

Une validation expérimentale de l'injection automatisée est présentée au Chapitre V. Nous avons développé un injecteur magnétique robotisé qui a été intégré sur une plateforme électromagnétique de type EMA développée au Laboratoire PRISME<sup>14</sup>. Différents scénarii simulant les procédures TACE et TARE sont expérimentés. Les expériences menées permettent d'assurer le contrôle de l'injection séquentielle de plusieurs bolus, tout en évitant la formation d'agrégats le long du microcathéter et des canaux microfluidiques. Une fois l'injection réalisée, nous avons démontré que la loi de commande LQI permet d'assurer la propulsion et le suivi de chemin de plusieurs bolus élémentaires. Une fois la cible atteinte, une embolie est créée par l'opérateur simulant ainsi l'arrêt de la circulation systémique du fluide vers la tumeur. La désagrégation progressive des microparticules magnétiques transportant les agents thérapeutiques est réalisée au bout de quelques heures dans le cas des petites artères (diamètre <1mm). On montre ainsi, que les microparticules permettraient une meilleure rétention de l'agent anticancéreux au niveau de la tumeur, car l'occlusion des vaisseaux sanguins est réalisée de manière ciblée et contrôlée.

---

14. Laboratoire Pluridisciplinaire de Recherche en Ingénierie des Systèmes, Mécanique, Énergétique, <http://www.univ-orleans.fr/PRISME> (PRISME)

---

---

CHAPITRE

II

## Modélisation du cancer et de ses traitements

### Contenu du chapitre

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>II.1 Modélisation mathématique du cancer</b>                                  | <b>37</b> |
| II.1.1 De la tumeur au modèle mathématique                                       | 38        |
| II.1.2 Lois de croissance tumorale                                               | 38        |
| II.1.3 Modèle de croissance de Stepanova et al.                                  | 41        |
| II.1.4 Modèle de croissance de De Pillis et al.                                  | 42        |
| II.1.5 Modèle d'angiogenèse de la tumeur                                         | 44        |
| II.1.6 Discussions                                                               | 45        |
| <b>II.2 Modélisation pharmacologique pour le cancer</b>                          | <b>48</b> |
| II.2.1 Modélisation des traitements anti-angiogénèse                             | 49        |
| II.2.2 Modélisation des traitements chimiothérapeutiques                         | 51        |
| II.2.3 Modélisation des traitements de radiothérapie                             | 52        |
| II.2.4 Discussions                                                               | 54        |
| <b>II.3 Contributions à la modélisation de thérapies ciblées optimales</b>       | <b>55</b> |
| II.3.1 Méthodologie pour la régulation optimale des traitements contre le cancer | 55        |
| II.3.2 Contrôle optimal de l'inhibition de l'angiogenèse                         | 58        |
| II.3.3 Contrôle optimal pour la chimiothérapie ciblée                            | 60        |
| II.3.4 Contrôle optimal pour la radiothérapie ciblée                             | 62        |
| <b>II.4 Conclusion</b>                                                           | <b>65</b> |

# Introduction

LE CANCER est l'une des premières causes de mortalité en France et à travers le monde [1, 2]. En particulier, les différents traitements proposés aujourd'hui n'offrent que des solutions partiellement satisfaisantes, et présentent globalement des effets secondaires dégradant la santé et la vie des patients. En effet, cette pathologie se caractérise principalement par une prolifération incontrôlée et anarchique de cellules d'un tissu pour former une masse tumorale. Ces cellules cancéreuses sont alors capables d'envahir et asphyxier les organes environnants. Celles-ci peuvent se répandre dans l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine et/ou lymphatique pour former des tumeurs distantes appelées métastases. Avec plus d'une centaine de formes connues, pouvant affecter tous les organes humains, le cancer n'est pas une pathologie unique. De nombreux travaux de recherche dans divers domaines (dont la biologie, la médecine, les mathématiques, l'ingénierie...) sont menés afin de mieux comprendre les mécanismes intervenant dans le développement de cette pathologie. L'ambition finale étant d'optimiser les traitements existants, voire d'en développer de nouveaux. Cependant, la complexité des processus du vivant rend la compréhension de l'ensemble des mécanismes biologiques sous-jacents très difficiles à appréhender [98]. En intégrant les connaissances médicales au sein d'une modélisation mathématique et en utilisant celle-ci pour simuler la croissance tumorale, il est possible d'approfondir nos connaissances des ressorts de la maladie. Les mathématiques offrent ainsi une approche complémentaire aux approches empiriques traditionnelles. À cet effet, ces dernières décennies, de nombreux modèles décrivant différents mécanismes à l'œuvre au niveau de la tumeur ont été développés afin d'aider à la compréhension des processus biologiques impliqués [99, 100, 101, 102, 103]. Notamment, les sciences de l'ingénieur, avec en particulier l'automatique, ont contribué à fournir les formalismes et méthodes pour la compréhension de l'évolution des tumeurs [99].

En parallèle, un nouveau domaine issu de l'interaction entre les mathématiques et la biologie a vu le jour. Celui-ci se réfère à la modélisation et l'optimisation des traitements spécifiques, tels que l'activation du système immunitaire ou le contrôle des phénomènes d'angiogenèse [102]. L'intérêt de ces modèles réside dans l'étude, l'analyse et l'optimisation de la quantité de médicaments à injecter en vue de réduire le volume de la tumeur, tout en minimisant les effets indésirables de ces médicaments sur le patient. Par exemple, les radiothérapies sont plus efficaces sur les cellules proliférantes que sur les cellules quiescentes. De même, dans les traitements anti-angiogéniques, il est apparu que tout en ralentissant la croissance tumorale, ils limitaient aussi l'accès des chimiothérapies à la tumeur. Il devient alors envisageable selon la forme et le stade de la tumeur de privilégier l'usage des médicaments anti-angiogéniques ou d'opter pour une chimiothérapie [103, 104, 105]. Il est aussi possible de prédire la croissance d'une tumeur en cas de résection chirurgicale [106] ou d'irradiation [107], et ainsi d'orienter l'innovation thérapeutique vers les stratégies les plus prometteuses.

Parmi les différents modèles proposés deux catégories peuvent être distinguées : les modèles continus et les modèles discrets. La principale différence entre ces deux catégories réside dans la manière de considérer le système tumoral. Les modèles discrets considèrent individuellement chaque cellule impliquée dans le processus. La description de l'évolution et de la structure du réseau est ainsi plus précise qu'avec les modèles continus. Les modèles continus décrivent principalement l'évolution de la densité des cellules en fonction des concentrations en substances

chimiques intervenant dans le processus. Dans le cadre de notre étude, les modèles continus ont été plus particulièrement privilégiés.

Dans ce second chapitre, nous présentons dans un premier temps des modèles d'évolution de la tumeur proposés dans la littérature. Puis, nous décrivons les modèles associés aux principales thérapies introduites dans le Chapitre I. Enfin, nous présentons nos contributions pour l'application des différents modèles thérapeutiques aux procédures ciblées, telles que la [chimioembolisation transartérielle \(TACE\)](#) et la [radioembolisation transartérielle \(TARE\)](#). Une attention particulière sera portée sur la détermination de la quantité optimale d'agents thérapeutiques pour assurer d'une part, l'élimination de la tumeur, et d'autre part, de limiter les effets secondaires pour le patient.

## II.1 Modélisation mathématique du cancer

La modélisation mathématique propose des outils innovants qui aident à améliorer la compréhension et le contrôle de différents problèmes cliniques encore ouverts. Différentes approches sont utilisées dans la modélisation mathématique du cancer et son contrôle [99, 100, 101, 102, 103, 108]. Chacune possédant ses qualités et ses défauts. Par exemple, des automates cellulaires ont été utilisés pour décrire la croissance tumorale [108, 109, 110]. L'automate peut correspondre à des caractéristiques très spécifiques de la tumeur, du patient, ou de l'efficacité du médicament dans le modèle. Il s'agit d'outils performants pour l'étude des aspects microscopiques, de la description des différents phénotypes et de l'échelle cellulaire. La mobilité des cellules et leurs mouvements sont par contre plus délicats à reproduire. Pour pallier ce problème, des modèles d'agents ont été développés [108, 111]. Les agents sont semblables aux automates, mais capables de se mouvoir. Cependant, ces modèles discrets ne retranscrivent que l'influence du voisinage immédiat sur une cellule et empêchent de décrire les interactions à plus grande échelle. Par ailleurs, certaines interactions avec l'environnement, comme l'apport en nutriments et en oxygène, doivent être décrites de façon continue.

A *contrario*, les modèles continus décrivent le comportement moyen de grandes quantités de cellules. Dans ce cadre, la plupart des formulations mathématiques sont principalement construites en utilisant des [équations différentielles ordinaires \(EDO\)](#), ou des [équations différentielles aux dérivées partielles \(EDP\)](#), pour décrire la dynamique de différentes populations de cellules ou d'agents thérapeutiques [112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120]. Il devient aussi plus aisé de prendre en considération les interactions, et autres effets à l'échelle macroscopique, tel que l'apport en nutriments et les effets pharmacologiques. Ainsi, la modélisation des traitements de la tumeur est réalisée pour la chimiothérapie [117, 119], l'immunothérapie [116], la thérapie anti-angiogénique [112, 113, 114], la radiothérapie [113] ainsi qu'une combinaison des traitements précédents [113, 115, 120]. En outre, contrairement aux approches discrètes, les modèles continus sont les seuls à permettre la conservation des temps de calcul raisonnables pour simuler l'évolution de la masse tumorale qui comprend généralement de très nombreuses cellules<sup>1</sup>. C'est pourquoi les modèles continus sont principalement considérés dans le cadre de nos travaux de recherche.

---

1. Au stade avasculaire, une tumeur compte déjà plusieurs millions de cellules [121].



### II.1.1 De la tumeur au modèle mathématique

Les mathématiciens ont d'ores et déjà introduit un certain nombre de modèles génériques de croissance tumorale, se complexifiant de plus en plus afin d'apporter une description toujours plus précise des tumeurs. Ils ont permis l'étude qualitative des principaux aspects d'une tumeur et une première compréhension de quelques interactions [100, 102, 103, 118]. Aujourd'hui le challenge consiste à parvenir à appliquer le modèle mathématique à des situations réelles (cas cliniques). Pour cela, il faut être capable d'estimer les nombreux paramètres intervenant dans le modèle. En effet, les formulations basées sur des EDP, ou des EDO, font souvent intervenir de très nombreux coefficients. Le plus souvent, leurs valeurs ne sont pas directement accessibles à l'aide de données médicales, et une grande variabilité est observée non seulement entre les mesures *in vivo* et *in vitro*, mais aussi entre les individus. Par ailleurs, les diverses formes de cancer n'ont pas toutes les mêmes comportements. Cependant, la grande majorité des tumeurs se caractérisent par trois étapes de croissance :

1. Le stade avasculaire, où la tumeur consomme les nutriments présents dans son environnement immédiat.
2. Le stage vasculaire, où la tumeur va accroître son apport en nutriments via la création d'un réseau microvasculaire. Ce processus de création de nouveaux vaisseaux est appelé *angiogenèse*.
3. Le stade métastatique, où la tumeur se propage au reste de l'organisme. Le cancer est alors généralisé et finit par menacer le fonctionnement de nombreux organes vitaux du patient.

Les cellules cancéreuses vont se multiplier de manière incohérente, allant envahir les tissus voisins. Ces derniers sont asphyxiés et meurent. À chaque étape de l'évolution d'une tumeur, celle-ci va ainsi croître de manière significative. L'observation de la manière dont les tumeurs se comportent a conduit à la formulation de divers modèles [99, 100, 101, 102, 103, 108]. Dans les paragraphes suivants, nous présentons les principaux modèles mathématiques de croissance des tumeurs.

### II.1.2 Lois de croissance tumorale

Pour modéliser la croissance tumorale, la manière la plus adaptée est de considérer le taux de croissance de la tumeur. Dans la première moitié du 20ème siècle, une croissance exponentielle de la tumeur a été considérée à partir de l'analyse d'observations expérimentales animales et de données de populations humaines [122]. L'évolution de la tumeur est alors approximée par la dynamique suivante :

$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= \lambda_c c(t) \\ c(t) &= c_0 \exp(\lambda_c t) \end{cases} \quad (\text{II.1})$$

où  $c(t)$  représente la loi d'évolution de la quantité de cellules cancéreuses (voir Remarque II.1) ;  $c_0 = c(t = 0)$  est la quantité initiale ; et  $\lambda_c > 0$  définit le taux de croissance de la tumeur. La croissance tumorale dans ce modèle est considérée non limitée par aucun facteur.

Or, pour continuer à croître la tumeur a besoin de puiser des nutriments dans son environnement. Pour prendre en compte ces contraintes de croissance liées au manque de ressources, le

modèle de croissance logistique a été proposé :

$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= \lambda_c c \left(1 - \frac{c}{c_\infty}\right) \\ c(t) &= \frac{c_\infty c_0 \exp(\lambda_c t)}{c_\infty + c_0(\exp(\lambda_c t) - 1)} \end{cases} \quad (\text{II.2})$$

où  $c_\infty = c(t \rightarrow \infty)$  représente l'état d'équilibre de la tumeur. Initialement, la croissance de la tumeur est exponentielle avec un taux  $\lambda_c$ . Puis, elle converge vers l'état d'équilibre  $c_\infty$ . Cependant, la fonction logistique ne correspond pas fidèlement aux observations expérimentales des évolutions des tumeurs.

Dans les années 1960, A.K. Laird et al. [123] ont réussi à ajuster des données expérimentales de croissance tumorale au moyen d'une fonction de Gompertz [124]. L'évolution Gompertzienne de la tumeur est alors décrite par la dynamique suivante :

$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= \lambda_c c \exp(-kt) \\ c(t) &= c_0 \exp\left(\frac{\lambda_c}{k} (1 - \exp(-kt))\right) \end{cases} \quad (\text{II.3})$$

où  $k$  est une constante positive.

Une autre loi de croissance de la tumeur, portant le nom de loi universelle, a été proposée par West et al. [125]. Ce modèle se base sur les principes de conservation de l'énergie métabolique, du taux métabolique et du coût énergétique de la production et le maintien des cellules. La loi universelle de West et al. est donnée suivant la relation suivante :

$$\dot{c}(t) = a c^{3/4} \left(1 - \left(\frac{c}{C}\right)^{1/4}\right) \quad (\text{II.4})$$

avec  $a$  le taux de croissance de la tumeur,  $C$  le volume asymptotique de l'organe malade.

La Fig. II.1 illustre la croissance tumorale selon les diverses lois de croissance brièvement introduites ci-dessus. La loi exponentielle permet de simuler une croissance tumorale illimitée. Selon la loi logistique, la croissance tumorale est initialement très rapide (exponentielle), pour ensuite converger vers un état d'équilibre. En revanche, les croissances selon la fonction de Gompertz et la loi universelle de West et al. restent bornées à une valeur de saturation, et elles se font d'une manière plus ou moins lente selon les valeurs données aux divers paramètres (e.g.  $\lambda_c$ ,  $k$ ,  $a$  et  $C$ ). La Fig. II.2 présente des données expérimentales de l'évolution de divers cancers [112, 126]. Ces mesures montrent que ce sont les fonctions de Gompertz et la loi universelle qui décrivent le mieux la croissance réelle des tumeurs généralement observées.

Toutefois, les lois de croissance précédentes ne tiennent compte que de la présence des cellules cancéreuses. D'autres types de population présentes dans l'organisme peuvent interagir avec la tumeur pour favoriser ou restreindre son développement. En particulier, la réponse du système immunitaire due à la présence de la tumeur a été très largement investiguée [100]. De même, d'autres mécanismes, tel que l'angiogenèse, peuvent décrire l'évolution d'une tumeur [112, 127, 128, 129, 130]. Ces modèles de croissance plus "riches" sont introduits ci-après.

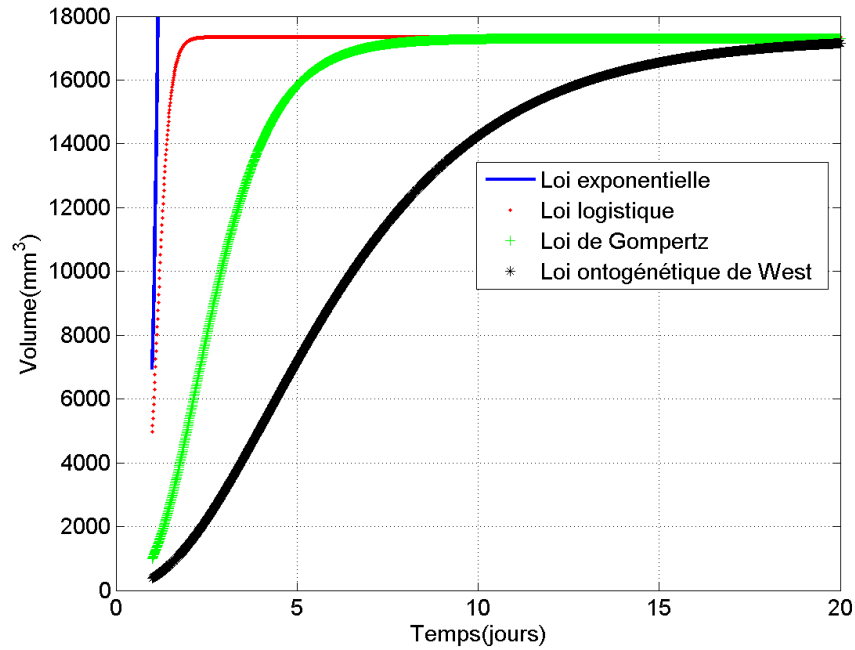


Figure II.1 – Comparaison de l'évolution de la quantité de cellules cancéreuses selon différentes lois de croissance : exponentielle, logistique, Gompertzienne et ontogénétique de West.

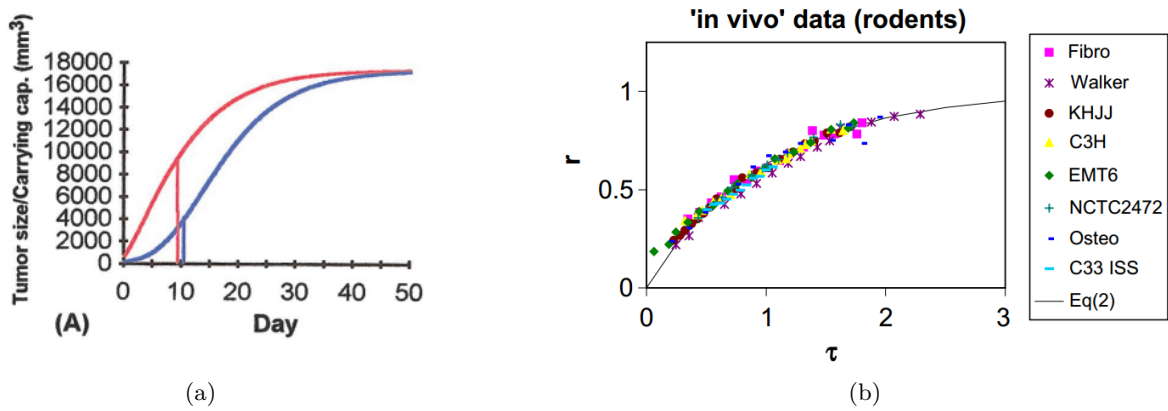


Figure II.2 – Données expérimentales de l'évolution de différentes tumeurs : (a) évolution d'un carcinome pulmonaire de Lewis avec en rouge le volume de la tumeur et en bleu le volume endothélial qui suivent une courbe Gompertzienne [112]; (b) données *in vivo* de divers cancers chez le rongeur sur une échelle de temps normalisée suivant la loi de West [126].

**Remarque II.1 (Unités normalisées)** Parmi les modèles de cancer proposés, les unités et méthodes de mesure varient considérablement. Fondamentalement, certains auteurs, tel que Stepanova et al. [131, 132] ou de Pillis et al. [116] utilisent comme unité la population, ou le nombre de cellules (cell), qui sont réévaluées de sorte qu'une unité représente la capacité de charge des cellules normales dans la région de la tumeur. D'autres travaux considèrent le volume comme unité de base [112, 126].

Dans la suite de ce manuscrit, les modèles considérés privilégieront le volume comme unité de référence à des fins de comparaison entre les divers modèles présentés. Pour cela, on peut généralement supposer qu'il y'a  $3 \times 10^4$  cellules par  $\text{mm}^3$ . Par exemple, si on considère une tumeur sphérique de  $0.1695 \times 10^4$  cell, cela correspond à un volume de  $V = 0.0565 \text{ mm}^3$ , pour un rayon équivalent de  $r_e = 0.238 \text{ mm}$ .

### II.1.3 Modèle de croissance de Stepanova et al.

En 1980, Stepanova et al. ont développé un modèle mathématique qui prend en compte les interactions entre deux populations de cellules : la population de cellules immunitaires et la population de cellules tumorales [131, 132]. Ce modèle mathématique se présente sous la forme suivante :

$$\dot{C}(t) = \mu_C C(t) G(C) - \gamma C(t) I(t) \quad (\text{II.5})$$

$$\dot{I}(t) = \mu_I (C(t) - \beta C^2(t)) I - \sigma I + s \quad (\text{II.6})$$

où  $C(t)$  et  $I(t)$  représentent les deux populations de cellules (cell) tumorales et immunitaires respectivement (voir la Remarque II.1).

La relation (II.5) modélise la croissance de la tumeur. Le coefficient  $\gamma$  désigne la vitesse avec laquelle les cellules cancéreuses sont éliminées par l'activité des cellules immunitaires; et  $\mu_C$  est le taux de croissance des cellules cancéreuses.  $G(C)$  est un paramètre fonctionnel qui permet de spécifier la loi de croissance des cellules tumorales, tel que les équations (II.1)–(II.4). Généralement, la fonction Gompertzienne suivante est privilégiée [131, 132] :

$$G(C) = -\ln\left(\frac{C(t)}{C_\infty}\right) \quad (\text{II.7})$$

avec  $C_\infty = C(t \rightarrow \infty)$  la capacité maximale que la tumeur peut atteindre.

L'équation (II.6) regroupe les principales caractéristiques de la réaction du système immunitaire contre l'évolution de la tumeur. Le coefficient constant  $s$  modélise le taux de cellules immunitaires générées par les principaux organes, et  $\sigma$  représente le taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires. Le premier terme de cette équation, modélise la prolifération des cellules immunitaires (e.g. les lymphocytes). Pour les tumeurs de petite taille, ils sont stimulées par l'antigène anti-tumoral qui peut être considéré comme étant proportionnel à la population des cellules de la tumeur  $C(t)$ . Mais les grosses tumeurs ont l'aptitude de supprimer l'activité du système immunitaire, ce qui se traduit par l'inclusion du terme  $-\beta C^2$ . Ainsi,  $1/\beta$  correspond au coefficient à partir duquel le système immunitaire est perturbé par la tumeur grandissante. Les coefficients  $\mu_I, \beta$  sont utilisés pour calibrer ces interactions.

Stepanova et al. [131, 132] proposent les valeurs suivantes pour son modèle :  $\mu_C = 0.5618$ ,  $C_\infty = 780$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\mu_I = 0.00484$ ,  $\sigma = 0.37451$ ,  $\beta = 0.00264$ ,  $s = 0.1181$ . La Fig. II.3 représente le portrait de phase correspondant aux EDO (II.5)–(II.6). Nous constatons que le système non contrôlé admet 3 points d'équilibre : un accent stable, le point A situé en  $(72.961, 1.327)$  ; un point selle, le point B situé en  $(356.174, 0.439)$  ; et un nœud stable, le point C situé en  $(737.278, 0.032)$ . La région d'attraction de l'accent stable A représente la zone bénigne tandis que la région d'attraction du nœud stable C représente la zone maligne. La variété stable de la selle sépare ces deux régions.

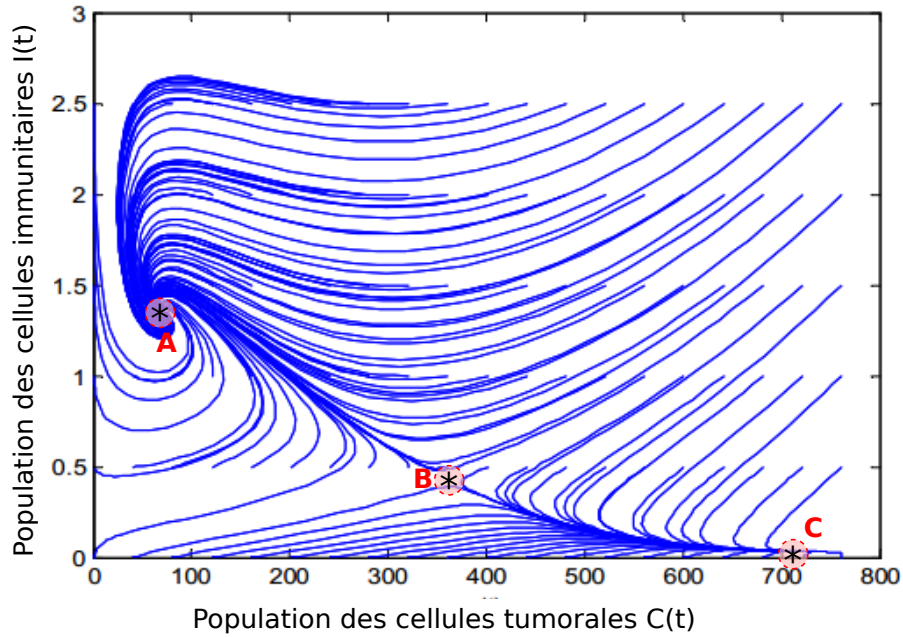


Figure II.3 – Le portrait de phase du modèle de Stepanova et al. [131, 132].

### II.1.4 Modèle de croissance de De Pillis et al.

Au début des années 2000, De Pillis et al. ont développé un modèle encore plus évolué que celui de Stepanova et al., qui prend en compte les interactions entre les cellules normales, tumorales et immunitaires [116, 133]. Certaines extensions et validations de ce modèle existent [134, 135], mais elles restent proches de la formulation originale de De Pillis et al. [116, 133]. La croissance tumorale est décrite par le système d'équations différentielles ordinaires (EDO) suivant [116] :

$$\dot{N}(t) = r_2 N(t) (1 - b_2 N(t)) - k_4 C(t) N(t) \quad (\text{II.8})$$

$$\dot{C}(t) = r_1 C (1 - b_1 C(t)) - k_2 I(t) C(t) - k_3 C(t) N(t) \quad (\text{II.9})$$

$$\dot{I}(t) = s + \frac{\rho I(t) C(t)}{\alpha + C(t)} - k_1 I(t) C(t) - d_1 I(t) \quad (\text{II.10})$$

avec  $N(t)$  la population des cellules normales (cell) ;  $C(t)$  la population de cellules tumorales (cell) ;  $I(t)$  la population de cellules immunitaires (cell). Le paramètre  $d_1$  correspond aux taux de mortalité des cellules ;  $r_i$  ( $i = 1$  associé à la tumeur, et  $i = 2$  aux cellules normales) désignent les taux de croissance ;  $b_i$  sont les capacités de charge ; et  $k_j$  les taux de destruction des différentes cellules.

La présence de cellules tumorales stimule la réponse immunitaire, représentée par le terme de croissance pour les cellules immunitaires (II.10) :  $\frac{\rho I(t) C(t)}{\alpha + C(t)}$ , où  $\rho$  et  $\alpha$  sont des constantes positives. Ce type de réponse est similaire à ceux proposés dans [136, 137]. D'autre part, les interactions entre les cellules immunitaires et tumorales peuvent entraîner, soit la mort des cellules tumorales, ou encore l'inactivation des cellules immunitaires, représentées par les termes de concurrence liés aux paramètres  $k_i$ .

Pour leur modèle de croissance de la tumeur, De Pillis et al. ont proposé l'ensemble des paramètres regroupés dans le Tableau II.1 [116]. La Fig. II.4 représente l'évolution des populations

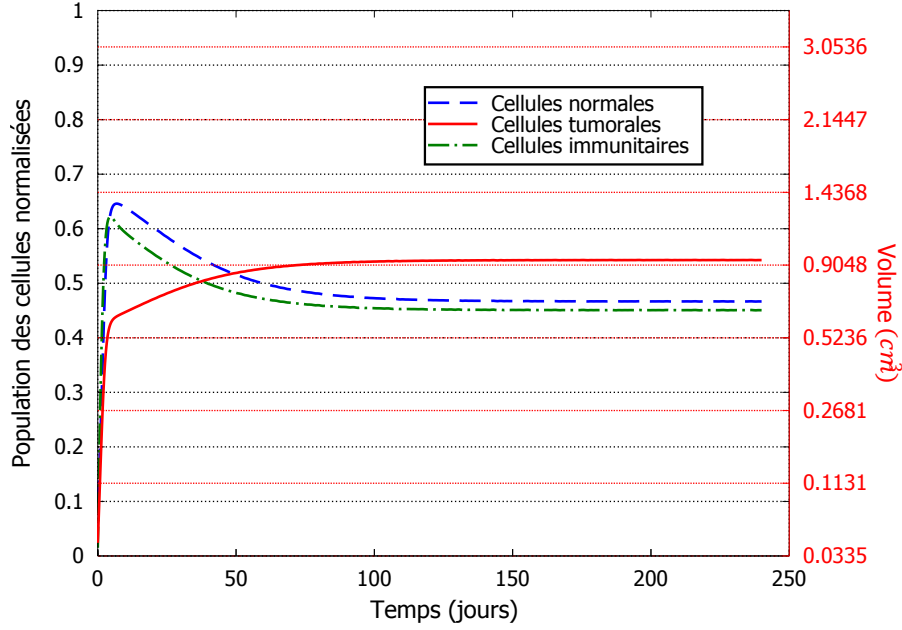


Figure II.4 – Évolution de la population de cellules normales, immunitaires et tumorales. L'axe de droite montre le rayon sphérique équivalent correspondant aux dimensions de la tumeur.

des cellules normales, immunitaires et tumorales, lorsque le système d'EDO (II.8)-(II.10) est initialisé avec les dimensions suivantes :  $N_0 = 3.46$  mm,  $C_0 = 2.18$  mm, et  $I_0 = 1.4$  mm (voir la Remarque II.1). Au delà de 100 jours, le système converge vers un état stable, où la tumeur atteint une population normalisée de  $C_\infty = 0.57$  cell. Plus précisément, la tumeur commence par augmenter rapidement au cours des premiers jours. Par conséquent, la population des cellules immunitaires est fortement stimulée et atteint une valeur maximale de  $I_{\max} = 0.538$  cell. La présence concurrente de la tumeur et le taux de mortalité des cellules immunitaires  $d_1$  impliquent la diminution à  $I_\infty = 0.44$  cell. Ainsi, la tumeur peut tendre vers un volume d'équilibre  $C_\infty = 0.91$  cm<sup>3</sup>, tout à fait indésirable.

Tableau II.1 – Les paramètres du modèle de De Pillis et al. [116].

| Param. | Value | Units           | Param.   | Value | Units     |
|--------|-------|-----------------|----------|-------|-----------|
| $b_1$  | 1     | 1/cell          | $r_1$    | 1.5   | 1/jour    |
| $b_2$  | 1     | 1/cell          | $r_2$    | 1     | 1/jour    |
| $k_1$  | 1     | 1/(cell · jour) | $d_1$    | 0.2   | 1/jour    |
| $k_2$  | 0.5   | 1/(cell · jour) | $s$      | 0.33  | cell/jour |
| $k_3$  | 1     | 1/(cell · jour) | $\alpha$ | 0.3   | cell      |
| $k_4$  | 1     | 1/(cell · jour) | $\rho$   | 0.01  | 1/jour    |

### II.1.5 Modèle d'angiogenèse de la tumeur

Un des aspects clés dans l'évolution d'un cancer est le processus de l'angiogenèse [112, 127, 128]. Les différents modèles proposés sont basés soit sur des équations aux dérivées partielles décrivant l'évolution spatio-temporelle de la tumeur [129, 130] ; ou soit encore sur des équations aux dérivées ordinaires qui ne décrivent que la dynamique de la croissance du cancer [112]. Dans le cadre de nos travaux de recherche, nous avons principalement considéré les formulations basées sur des EDO.

Dans ce contexte, le modèle de croissance tumorale de Hahnfeldt et al. [112] est généralement privilégié. En effet, la formulation de Hahnfeldt et al. est basée sur des observations expérimentales (voir la Fig. II.2.a), et peut facilement intégrer les effets thérapeutiques. Différentes extensions du modèle de Hahnfeldt et al. ont été également développées [113, 114, 115, 120].

Le modèle d'angiogenèse de la tumeur selon Hahnfeldt et al. se formalise comme suit. Soit  $c(t)$  le volume des cellules cancéreuses, et  $e(t)$  le volume des cellules endothéliales<sup>2</sup> qui alimentent la tumeur en oxygène et nutriments. L'évolution angiogénétique tumorale se décrit par le système d'EDO suivant :

$$\dot{c}(t) = -\lambda_c c(t) \log \left( \frac{c(t)}{e(t)} \right) \quad (\text{II.11})$$

$$\dot{e}(t) = b e(t) - d c(t)^{2/3} e(t) \quad (\text{II.12})$$

avec  $\lambda_c$  le taux de croissance de la tumeur ;  $b$  le taux de natalité des cellules endothéliales vasculaires ; et  $d$  le taux de mortalité des cellules endothéliales.

En particulier, la tumeur suit une fonction Gompertzienne impliquant que sa croissance se sature à un volume maximal. À partir des équations (II.11) et (II.12), l'état d'équilibre s'obtient simplement comme suit :

$$c_\infty = e_\infty = \left( \frac{b}{d} \right)^{3/2} \quad (\text{II.13})$$

Les taux de natalité ( $b$ ) et de mortalité ( $d$ ) des cellules endothéliales dépendent principalement du type de tumeur et du patient.

Le modèle original des données physiologiques de Hahnfeldt et al. a été initialement établi pour décrire le stade vasculaire de la tumeur. Les auteurs ont put valider leur formulation après l'observation de carcinome pulmonaire de Lewis sur des souris [112], comme présenté à la Fig. II.2.a. Ils ont alors identifié les paramètres  $\{\lambda_c, b, d\}$  de leur modèle à partir de données expérimentales. Les valeurs identifiées sont résumées dans le Tableau II.2.

La Fig. II.5 montre l'évolution de la croissance du volume tumoral et endothélial pour le stade vasculaire. Le volume de la tumeur augmente selon une courbe Gompertzienne et au bout de 100 jours, elle atteint la valeur d'équilibre :  $c_\infty = e_\infty = 17\,346.5 \text{ mm}^3$  prédite par l'équation (II.13).

---

2. Les cellules endothéliales sont celles qui tapissent la face interne des vaisseaux. Ce sont les cellules qui sont en contact direct avec le sang et qui assurent l'intégrité des vaisseaux. Dans les capillaires, elles forment les petits canaux à l'intérieur duquel le sang circule alimentant les tissus.

---

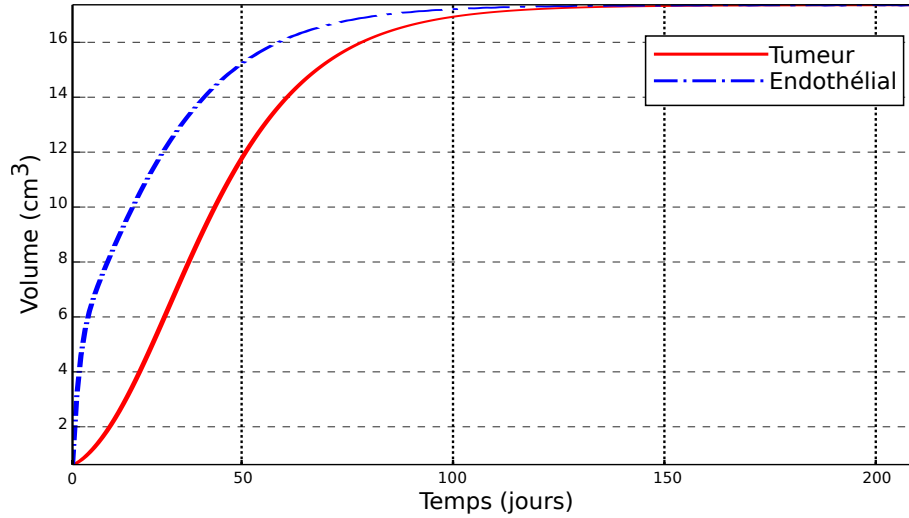


Figure II.5 – Évolution des volumes de la tumeur et des cellules endothéliales.

Tableau II.2 – Paramètres de la croissance tumorale par angiogénèse selon les observations de Hahnfeldt et al. d'une tumeur chez la souris.

| Param.      | Value [112]           | Units                       |
|-------------|-----------------------|-----------------------------|
| $\lambda_c$ | $0.192/\log(10)$      | 1/jour                      |
| $d$         | $8.73 \times 10^{-3}$ | 1/(jour · mm <sup>2</sup> ) |
| $b$         | 0.585                 | 1/jour                      |

## II.1.6 Discussions

### II.1.6.1 Choix d'un modèle de croissance de la tumeur

Dans les paragraphes précédents, nous avons présenté différents modèles qui décrivent la croissance de la tumeur en fonction du temps basé sur des EDO. Les formulations basées uniquement sur la population, ou le volume de la tumeur, ne permettent pas de prendre en compte le cancer dans son environnement.

En l'absence de validations expérimentales, le modèle de Stepanova et al., qui tient compte des interactions entre les cellules tumorales et immunitaires, reste principalement théorique.

de Pillis et al. ont proposé une amélioration qui intègre les cellules normales. Les auteurs ont intensivement analysé et validé leur formulation d'interaction entre les différentes populations de cellules tumorales, immunitaires et normales [116, 133, 134]. Cependant, le modèle simple proposé possède un nombre très important de paramètres, ce qui complexifie grandement leurs identifications, ainsi que l'analyse de leurs influences sur la dynamique du cancer.

En revanche, le modèle développé par Hahnfeldt et al. possède un nombre réduit de paramètres qui ont été identifiés et validés à partir de données expérimentales [112]. En particulier, selon la valeur du taux de natalité,  $b$ , ce modèle permet également de modéliser les différents stades (avasculaire, vasculaire et métastatique) d'une tumeur, comme l'illustre la Fig. II.6. Pour ces diverses raisons, nous avons choisi d'exploiter la formulation de Hahnfeldt et al. pour décrire la croissance d'une tumeur, dans la suite de ce manuscrit.



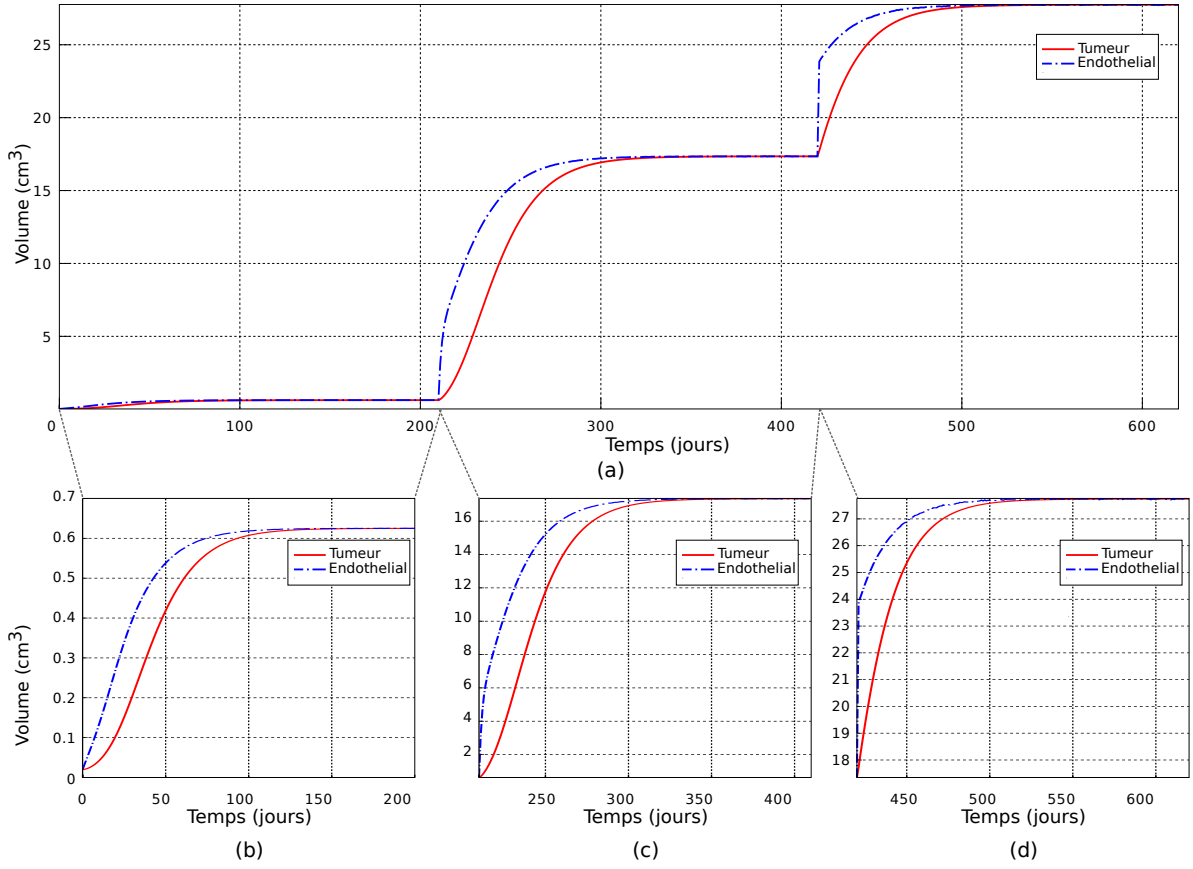


Figure II.6 – (a) Taux d'évolution de la croissance de la tumeur à différents stades du cancer du foie. Évolution du volume de croissance tumoral et des cellules endothéliales sans administration d'agents anticancéreux : (b) croissance du volume tumoral depuis  $c_0 = 20 \text{ mm}^3$  et  $e^0 = 20 \text{ mm}^3$  au stade vasculaire ; (c) étape intermédiaire de croissance du volume tumoral jusqu'à atteindre la valeur d'équilibre  $c_\infty = e_\infty = 17\,347 \text{ mm}^3$  au stade avasculaire ; et (d) étape finale de croissance du volume tumoral jusqu'à atteindre la valeur d'équilibre  $c_\infty = e_\infty = 27\,000 \text{ mm}^3$  au stade métastatique.

Avant d'introduire les effets des différentes thérapies dans la Section II.2, nous présentons ci-après une brève analyse du modèle de croissance choisi.

### II.1.6.2 Analyse du modèle de croissance de Hahnfeldt et al.

Le monde du vivant, et en particulier celui des cancers, est sujet à une grande variabilité selon leur nature et leur stade d'évolution (voir la Fig. II.6), mais également selon l'état de santé du patient. Pour cela, nous proposons dans ce paragraphe d'analyser les paramètres du modèle de croissance de Hahnfeldt et al. que nous avons choisi.

À ce titre, nous faisons varier les paramètres du modèle de Hahnfeldt et al. du Tableau II.2 d'une valeur de  $\pm 10\%$ . Les résultats obtenus sont illustrés sur les courbes de la Fig. II.7. En premier lieu, le taux de croissance de la tumeur  $\lambda_c$  (Fig. II.7-a et b) n'influe que de manière modérée sur le temps que met la tumeur à atteindre son état d'équilibre. Comme prévu, une variation sur les taux de natalité  $b$  et de mortalité  $d$  induit un changement de l'état d'équilibre des

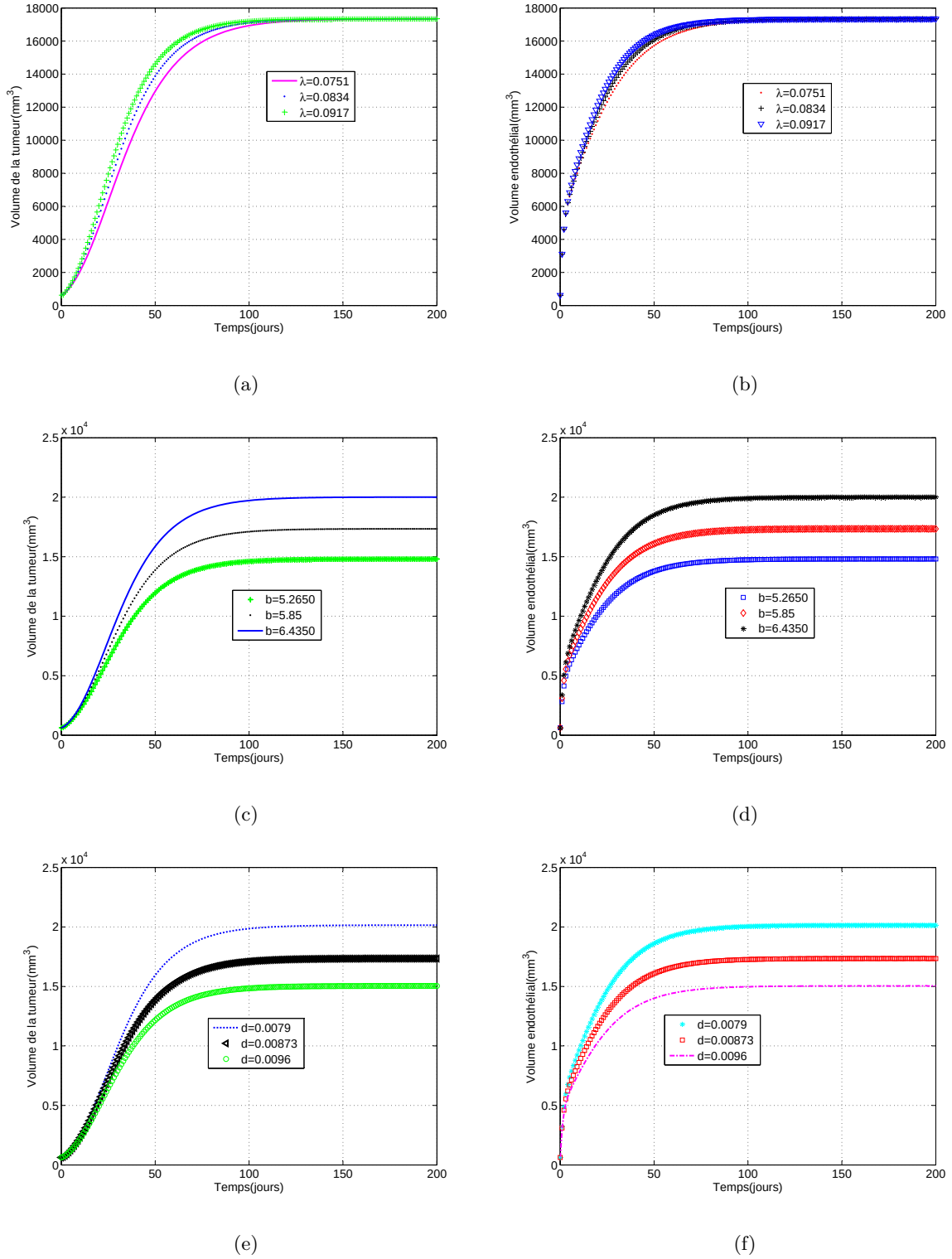


Figure II.7 – Analyse de la croissance du volume (a,c,d) tumoral et (b,e,f) endothélial en fonction de la variation de 10% des taux (a-b) de croissance de la tumeur  $\lambda_c$ ; (c-d) de natalité  $b$ ; et (e-f) de mortalité  $d$ .

volumes des cellules tumorales (Fig. II.7-c et e) et endothéliales (Fig. II.7-d et f). En pratique, le taux de mortalité  $d$  ne varie guère. En revanche, le taux de natalité  $b$  évolue selon le stade de la tumeur. En définitive une bonne connaissance, et une bonne maîtrise du taux de natalité, est réellement nécessaire pour la description du modèle de croissance de la tumeur.

Finalement, sans aucune intervention sur la tumeur, celle-ci va évoluer d'un stade à un autre (i.e. d'un stade avasculaire, puis vasculaire, pour ensuite se répandre en métastases), tout en ne cessant de croître et d'envahir les tissus sains au voisinage de la tumeur. Il est donc important d'agir rapidement, en employant la thérapie la plus adaptée suivant l'état de développement de la tumeur, et de l'état de santé du patient. Dans ce cadre d'étude, il faut pouvoir intégrer au modèle mathématique d'évolution du cancer, les effets thérapeutiques de la stratégie choisie. Dans la section suivante, nous proposons de répondre à cette problématique.

## II.2 Modélisation pharmacologique pour le cancer

La réponse à toute thérapie est très variable d'un individu à un autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité recherchée) que sur le plan des toxicités (effets indésirables à réduire). Cette variabilité de réponse, souvent difficile à prévoir, devient une problématique majeure en cancérologie compte tenu d'une fenêtre thérapeutique étroite (croissance rapide de la tumeur), avec un risque vital potentiellement engagé pour le malade. Parallèlement, un schéma de traitement insuffisamment efficace (vecteurs thérapeutiques utilisés, posologies, rythme d'administration, etc.) engage à plus ou moins long terme le pronostic de survie du patient du fait d'un contrôle insuffisant de la tumeur. La rationalisation des thérapies et des vecteurs thérapeutiques est donc cruciale pour lutter efficacement contre le cancer.

Les différents mécanismes intervenant *in vivo* entre l'administration d'un vecteur thérapeutique et son effet sur l'organisme peuvent être décrits de façon quantitative. En effet, lorsqu'un vecteur thérapeutique est délivré à un hôte, deux types de procédés différents vont se produire : la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD). Plus spécifiquement, la relation entre la dose et l'effet est généralement décrite en deux étapes, qui sont respectivement (cf. Fig. II.8) :

1. la relation entre la dose et la concentration, ou pharmacocinétique (PK) ;
2. la relation entre la concentration et l'effet du médicament *in vivo*, ou relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD).

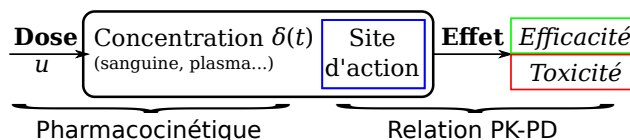


Figure II.8 – Schématisation de la relation entre la dose-concentration-effet d'un vecteur thérapeutique.

La pharmacocinétique (PK) est définie comme l'étude du sort des vecteurs thérapeutiques dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination [138]. Le modèle PK caractérise donc ce que le corps fait avec l'agent, et il est couramment modélisé par la concentration

des agents thérapeutiques  $\delta(t)$  dans l'organisme (e.g. le plasma ou le sang). L'expression de la concentration de l'agent peut s'exprimer sous la forme suivante [112, 138, 139] :

$$\delta(t) = \int_0^t u(s) \exp(-\lambda_\delta(t-s)) ds \quad (\text{II.14})$$

où  $u$  (conc/jour) est le taux d'administration de l'agent thérapeutique (voir la Remarque II.2),  $\lambda_\delta$  (1/jour) est le taux d'élimination de l'agent, parfois appelé clairance<sup>3</sup>.

La pharmacodynamique (PD) s'intéresse à l'effet d'une substance étrangère introduite dans l'organisme (un xénobiotique). Le vecteur thérapeutique va en effet agir dans un organisme sur une ou plusieurs cibles d'action, qui peuvent être plus ou moins bien identifiées. L'interaction du vecteur avec sa cible se traduit par un ou plusieurs effets souhaités ou non. Le modèle PD permet ainsi de décrire les effets de l'agent sur le corps, et elle est liée à la concentration  $\delta(t)$  fournie par le modèle PK. Classiquement, une loi de type "Log-Kill" est considérée [112, 116, 138, 139], dont la forme générale est la suivante :

$$\dot{x} = f(x) - k_a \delta \quad (\text{II.15})$$

où  $x$  représente la population ou le volume des cellules (tumorales, immunitaires et endothéliales). La fonction  $f(x)$  est la loi d'évolution des cellules (cf. Section II.1), et  $k_a$  (1/(jour · conc)) un gain positif correspondant à l'effet PD.

Au Chapitre I, nous avons introduit les différentes thérapies couramment employées dans le traitement des cancers. Sur la base du modèle de croissance choisi, nous présentons ci-après les formulations mathématiques de ces différents traitements en lien avec les modèles PK-PD ci-dessus.

**Remarque II.2** L'unité de concentration (conc), qui correspond à la dose d'agent administré, est mesurée par le rapport entre la masse du vecteur thérapeutique et la masse du patient : conc=mg/kg. Par exemple, une dose de 10 conc appliquée à une personne pesant 50 kg, correspond à une quantité de médicament de 500 mg.

## II.2.1 Modélisation des traitements anti-angiogénèse

Le traitement anti-angiogénèse est une forme particulière de la chimiothérapie. Elle est appliquée pour limiter la croissance de la tumeur, en réduisant sa vascularisation, et donc son apport en nutriments. De ce fait, pour un tel traitement, seule la croissance des cellules endothéliales (II.12) sera limitée par un agent anti-angiogénique, telle que l'endostatine, dont la concentration plasmatique est noté  $\delta_a(t)$ . La formulation d'un traitement anti-angiogénèse selon le modèle de croissance tumorale considéré peut ainsi s'exprimer par le système d'EDO suivant [112] :

$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= -\lambda_c c(t) \log\left(\frac{c(t)}{e(t)}\right) \\ \dot{e}(t) &= bc(t) - dc(t)^{2/3}e(t) - k_a \delta_a(t)e(t) \\ \dot{\delta}_a(t) &= u - \lambda_\delta \delta_a(t) \end{cases} \quad (\text{II.16})$$

3. La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme à débarrasser un fluide (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée. (Clairance)

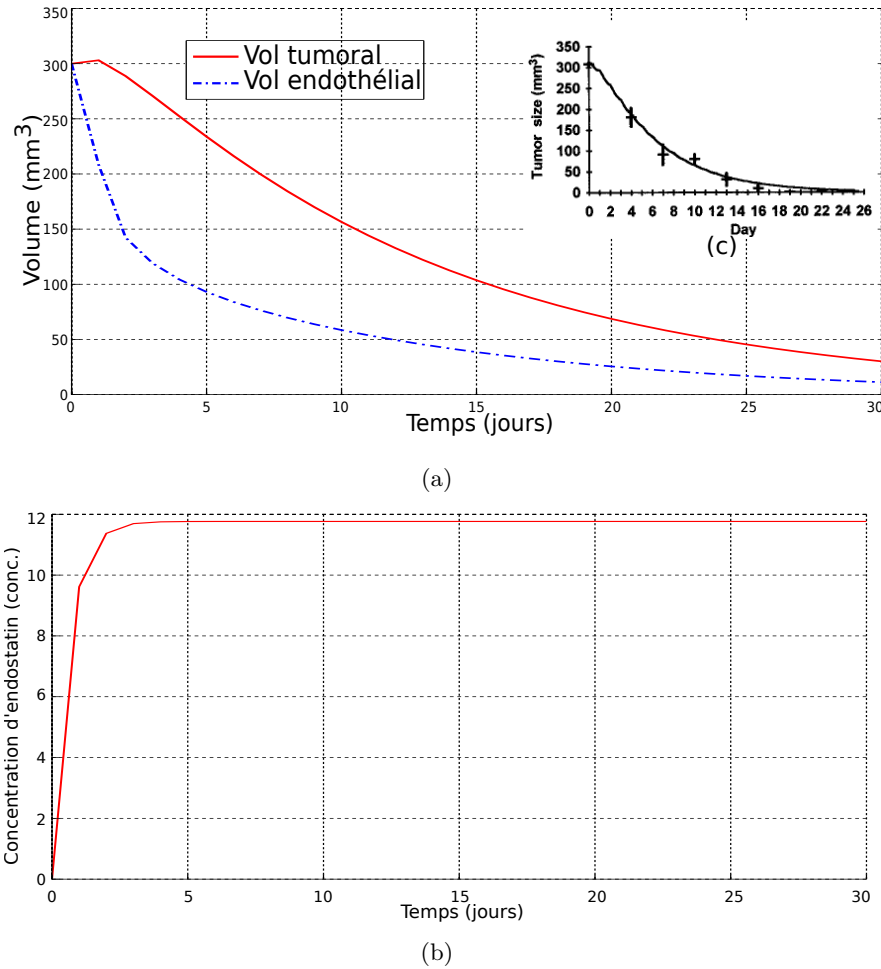


Figure II.9 – Traitement anti-angionénèse d’un cancer : simulation de l’évolution (a) du volume tumoral et des cellules endothéliales, et (b) de la concentration de l’agent anti-angiogénique (ici de l’endostatine). La courbe (c) illustre l’évolution du volume d’une tumeur extraite des données expérimentales de Hahnfeldt et al. [112].

avec  $k_a$  le paramètre définissant l’efficacité de l’agent anti-angiogénique qui inhibe la vascularisation de la tumeur.

Le modèle (II.16) correspond pleinement à la formulation originale proposée par Hahnfeldt et al. [112]. En particulier, à partir de leurs observations expérimentales, les auteurs ont identifié les valeurs suivantes pour les paramètres de la partie PK-PD du modèle pour l’administration d’endostatine<sup>4</sup> :  $k_a = 0.66/(\text{jour} \cdot \text{conc})$  et  $\lambda_\delta = 1.7/\text{jour}$  (voir le Tableau II.2 pour les autres valeurs des paramètres du modèle). La Fig. II.9 simule le traitement anti-angiogénèse d’une tumeur d’un volume initial de  $c_0 = 300 \text{ mm}^3$ , et pour un volume de cellules endothéliales de  $e_0 = 300 \text{ mm}^3$ , traitée avec une administration continue (e.g. par voie intraveineuse) de  $u = 20 \text{ conc/jour}$  d’endostatine. Cette simulation correspond aux expérimentations réalisées par

4. L’endostatine est un type de cytokine produite par les cellules du système immunitaire. C’est un vecteur thérapeutique couramment employé dans les traitements anti-angiogénique.

Hahnfeldt et al. [112]. Comme nous pouvons le constater le volume des cellules endothéliales commence par diminuer, limitant ainsi l'apport en nutriments à la tumeur. Par conséquent le volume de celle-ci diminue et devient quasi-négligeable. Ce résultat montre l'intérêt des traitements anti-angiogénèse pour limiter le développement des cancers. Il est important de noter que les résultats de simulation obtenus par le système d'EDO (II.16) coïncident parfaitement avec les observations expérimentales de Hahnfeldt et al. [112], représentés sur la Fig. II.9.c. Cependant, nous pouvons également observer sur la courbe de la Fig. II.9.b que la concentration d'endostatine reste importante.

## II.2.2 Modélisation des traitements chimiothérapeutiques

La chimiothérapie est l'une des grandes catégories de traitement du cancer qui utilise des substances chimiques. Généralement, les agents chimiothérapeutiques utilisent un ou plusieurs agents cytotoxiques (comme la doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, etc.) destinés à tuer les cellules qui se comportent comme des cellules tumorales (par exemple les cellules qui se divisent rapidement). Dans la littérature, il existe différentes formulations mathématiques sur le fonctionnement de la tumeur et sur sa réponse au traitement chimiothérapeutique [115, 117, 119]. Dans notre contexte, pour modéliser l'effet d'un agent chimiothérapeutique cytotoxique de concentration  $\delta_x(t)$ , sur la croissance d'une tumeur, l'approximation suivante est considérée [115] :

$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= -\lambda_c c(t) \log\left(\frac{c(t)}{e(t)}\right) - k_{cx} c(t) \delta_x(t) \\ \dot{e}(t) &= bc(t) - dc(t)^{2/3} e(t) - k_{ex} e(t) \delta_x(t) \\ \dot{\delta}_x(t) &= u - \lambda_\delta \delta_x(t) \end{cases} \quad (\text{II.17})$$

avec  $k_{cx}$  et  $k_{ex}$  les paramètres du modèle PD. En particulier, le cas où  $k_{ex} = 0$  signifie que le médicament cytotoxique n'a pas d'effets sur les cellules endothéliales.

Contrairement au modèle d'inhibition de l'angiogénèse précédent, à notre connaissance, la littérature ne propose aucune valeur issue de données expérimentales pour les paramètres du modèle PK-PD  $\{k_{cx}, k_{ex}, \lambda_\delta\}$ . Cependant, de nombreux travaux de recherche ont proposé des valeurs théoriques pour ces paramètres. Par exemple, d'Onofrio et al. ont proposé les valeurs suivantes [115] :  $k_{cx} = 0.1$  conc/jour et  $k_{ex} = 0-0.1$  conc/jour, tout en exploitant les données proposées par Hahnfeldt et al. [112]. La Fig. II.10 illustre un traitement chimiothérapeutique d'une tumeur d'un volume initial de  $c_0 = 300 \text{ mm}^3$  et un volume de cellules endothéliales de  $e_0 = 300 \text{ mm}^3$ . La tumeur est traitée avec une administration continue d'une substance cytotoxique de  $u = 3$  conc/jour (tel que la doxorubicine, la daunorubicine, la vincristine, la vinblastine, etc.). Nous pouvons constater qu'en moins de 5 jours, le volume de la tumeur décroît rapidement, et peut être considéré comme étant éliminée. En effet, l'agent cytotoxique va agir directement sur les cellules de la tumeur pour les détruire. Ce résultat illustre le fait que la chimiothérapie est bien plus efficace qu'un traitement anti-angiogénique pour éradiquer un cancer. Toutefois, la courbe de la Fig. II.10.b montre que la concentration de l'agent cytotoxique reste très importante. Ce vecteur va ainsi non seulement s'attaquer aux cellules de la tumeur, mais également aux cellules osseuses (myélosuppression), du tube digestif (mucite) ou des follicules pileux (alopécie). Pour limiter l'impact sur les cellules saines, la dose médicamenteuse doit être établie judicieusement.

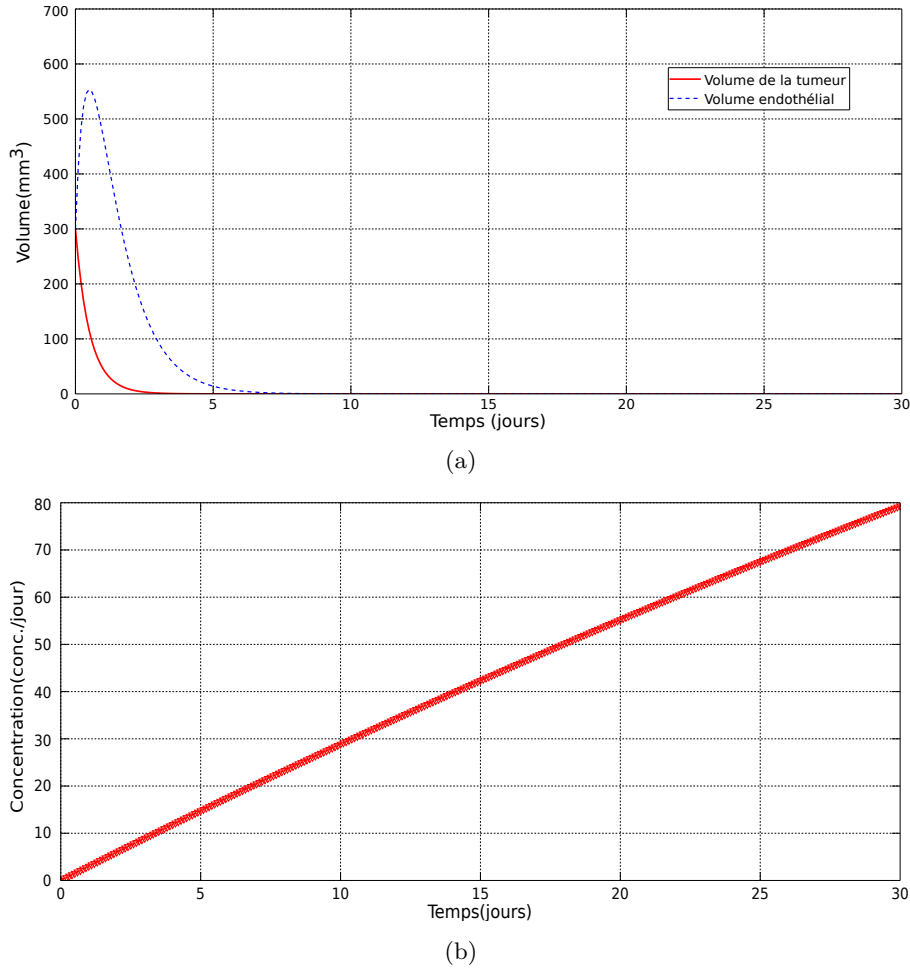


Figure II.10 – Simulation d'un traitement chimiothérapeutique d'un cancer avec (a) le volume de la tumeur et des cellules endothéliales ; et (b) évolution de la concentration de l'agent cytotoxique (e.g. la doxorubicine).

### II.2.3 Modélisation des traitements de radiothérapie

La radiothérapie implique l'utilisation d'un rayonnement ionisant, dans le but de tuer les cellules malignes. Pour cela, classiquement les radioisotopes, tels que l'iode-131 ( $^{131}\text{I}$ ) ou l'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), sont administrés pour éliminer la tumeur. En ce sens, la modélisation PK-PD de la radiothérapie diffère de la formulation précédemment introduite. Généralement, un modèle **linéaire quadratique (LQ)** de la tumeur est utilisé pour caractériser les effets des rayonnements ionisants sur la tumeur et sur les cellules endothéliales [113, 120, 140]. Plus précisément, les effets des radiations sur une cellule  $x$  sont modélisés sous la forme suivante [120, 140] :

$$-x(t) \left( \alpha_x + \beta_x \int_0^t \left( u(s) \exp(-\mu(t-s)) ds \right) \right) u(t) \quad (\text{II.18})$$

où  $u(t)$  représente, ici, le taux d'administration de la dose de rayonnement ;  $\alpha_x$  et  $\beta_x$  sont des gains positifs liés aux paramètres LQ de la tumeur ; et  $\mu$  est le taux de réparation des cellules. Quand une tumeur est exposée à un rayonnement radioactif, les cellules de la tumeur

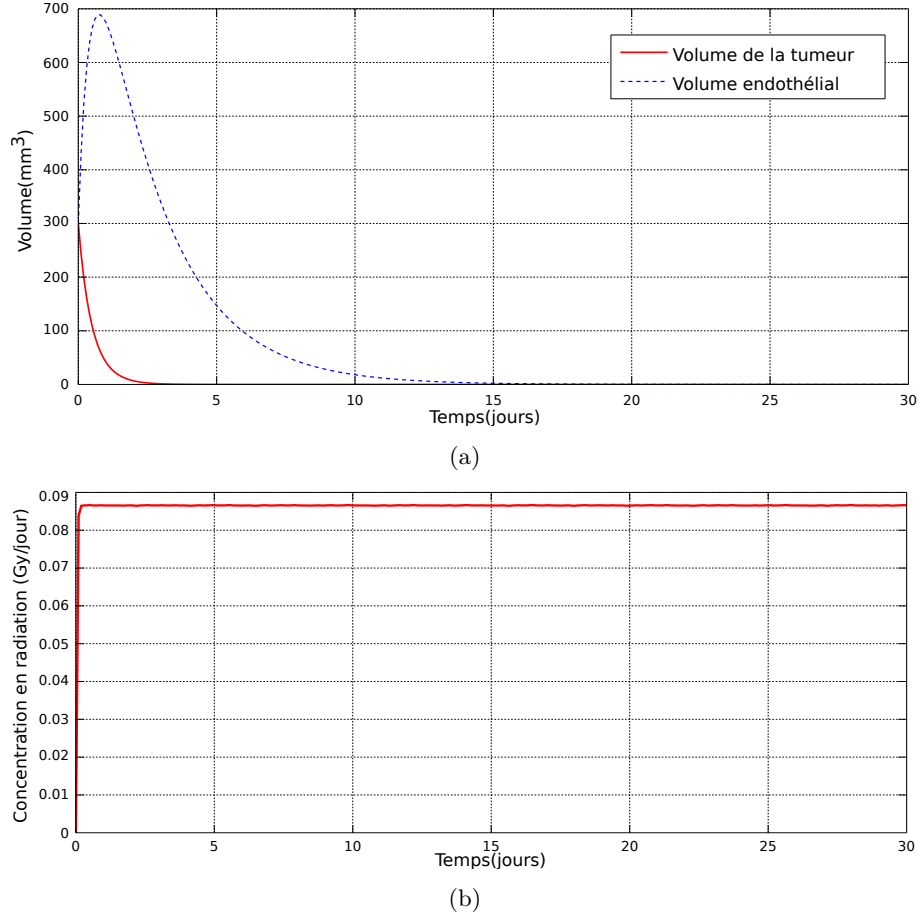


Figure II.11 – Simulation d’un traitement par radiothérapie d’un cancer avec (a) le volume de la tumeur et des cellules endothéliales ; (b) évolution de la concentration des radiations.

et endothéliales vont subir un endommagement de leur ADN. Sur cette base, le modèle de la radiothérapie qui tient compte de cet effet s’exprime par un ensemble d’EDO [120] :

$$\begin{cases} \dot{c}(t) &= -c \left( \lambda_c \log \left( \frac{c}{e} \right) + (\alpha_c + \beta_c r) u \right) \\ \dot{e}(t) &= bc - e \left( dc^{2/3} + (\alpha_e + \beta_e r) u \right) \\ \dot{r}(t) &= u - \mu r \end{cases} \quad (\text{II.19})$$

avec  $r(t)$  la concentration des radiations.

Peu de travaux de recherche ont directement identifié les paramètres du modèle PK-PD d’un traitement par radiothérapie. Ergun et al. proposent toutefois un ensemble de valeurs regroupées dans le Tableau II.3, issues des données cliniques de Brenner et al. [141] et de Bertrand et al. [142]. La Fig. II.11 présente une simulation d’un traitement de radiothérapie d’une tumeur d’un volume initial de  $c_0 = 300 \text{ mm}^3$  et un volume de cellules endothéliales de  $e_0 = 300 \text{ mm}^3$ . Cette tumeur est traitée avec une administration continue d’un radioisotope avec  $u = 3 \text{ Gy/jour}$ . Tout comme pour la chimiothérapie, la radiothérapie parvient à vaincre en moins de 5 jours la tumeur.



En radiothérapie, les radiations liées aux radioisotopes vont endommager l'ADN des cellules tumorales pour effectivement les détruire. Cependant, les radiations vont également s'attaquer aux tissus sains, et la radiotoxicité induit généralement des effets secondaires importants [22].

Tableau II.3 – Paramètres pharmacologiques pour un traitement par radiothérapie.

| Param.     | Valeur | Unité  | Param.    | Valeur         | Unité             |
|------------|--------|--------|-----------|----------------|-------------------|
| $\alpha_c$ | 0.7    | 1/Gy   | $\beta_c$ | $\alpha_c/10$  | 1/Gy <sup>2</sup> |
| $\alpha_e$ | 0.136  | 1/Gy   | $\beta_e$ | $\alpha_e/2.5$ | 1/Gy <sup>2</sup> |
| $\mu$      | 34.657 | 1/jour |           |                |                   |

## II.2.4 Discussions

Premièrement, les modèles thérapeutiques précédents permettent de simuler la réponse d'un cancer suite à l'administration continue (e.g. perfusion par voie intraveineuse) d'un vecteur thérapeutique (agent anti-angiogénique, cytotoxique ou radioisotope). Cependant, ce mode d'administration continue, sur plusieurs jours, n'est pas forcément compatible avec les posologies ou les rythmes d'administration traditionnellement pratiqués en oncologie. En effet, généralement, les thérapies sont appliquées sur des séances de 30 min à quelques heures, souvent espacées de plusieurs jours, des semaines, voir de quelques mois. Toutefois, certains travaux de recherche ont proposé des solutions pour simuler des modes d'administration périodiques des agents thérapeutiques [113, 114, 115, 120]. De même, il convient de définir la quantité adéquate d'agent thérapeutique qui permet à la fois de réduire ou d'éliminer la tumeur, tout en limitant les effets secondaires ou encore les surdoses. Notamment, les doses thérapeutiques dépendent fortement du patient et de son état de santé. Il est donc impératif de pouvoir déterminer la dose adéquate en fonction du stade du cancer (avasculaire, vasculaire ou métastatique) et de l'état du patient.

Deuxièmement, les formulations mathématiques précédentes pré-supposent une administration systémique des vecteurs pour des thérapies classiques à travers le réseau vasculaire. Ces procédures traditionnelles ne traitent pas seulement la tumeur, mais elles vont également avoir un impact négatif significatif sur les tissus sains. La détérioration des organes sains entraîne alors généralement des effets secondaires indésirables. En outre, une part non négligeable des vecteurs thérapeutiques vont se disperser le long du réseau vasculaire pour se retrouver dans le flux systémique. Ces différentes pertes d'agents vont donc limiter la quantité de médicament arrivant effectivement sur la zone tumorale à traiter, réduisant d'autant l'efficacité thérapeutique. Il convient donc de pouvoir s'assurer que la quasi-totalité des agents thérapeutiques arrivent effectivement sur la tumeur. Dans ce cadre, les thérapies locorégionales, telles que la **TACE** et la **TARE**, offrent des solutions prometteuses. Pour ces diverses raisons nous avons privilégié ce type de procédure. Cependant, les modèles thérapeutiques classiques ne prennent pas en considération les procédures locorégionales. D'autant qu'à notre connaissance, aucun travail de recherche n'a développé de modèle pour décrire ce type de thérapie ciblée, et aucune donnée basée sur des considérations cliniques n'est proposée dans la littérature.

Nous proposons dans la Section II.3 une formulation mathématique des thérapies locorégionales. En particulier, nous décrirons une stratégie d'administration des vecteurs thérapeutiques

qui permet d'optimiser le traitement en limitant le développement du cancer, tout en minimisant les effets secondaires pour le patient.

## II.3 Contributions à la modélisation de thérapies ciblées optimales

Pour répondre à ces différentes problématiques, nous nous proposons d'une part d'étendre les modèles thérapeutiques classiques aux procédures locorégionales, et d'autre part, d'optimiser la quantité de vecteurs thérapeutiques à administrer. Dans ce contexte, les techniques issues de l'automatique offrent des outils prometteurs [99]. En particulier, les techniques de contrôle optimal ont été appliquées pour la thérapie anti-angiogénique [113, 114], la chimiothérapie [116, 117, 143] ou la radiothérapie [113] pour définir le traitement et la dose optimale du médicament.

Avant de proposer une adaptation des formulations des thérapies conventionnelles [112, 113, 115, 120] pour le cas des procédures locorégionales (telles que la [TACE](#) et la [TARE](#)), nous introduisons ci-après quelques notions pour la conception d'un contrôle optimal pour l'administration des vecteurs thérapeutiques.

### II.3.1 Méthodologie pour la régulation optimale des traitements contre le cancer

La théorie du contrôle optimal permet de construire un régulateur d'un système à travers la minimisation d'un critère de performance [144, 145]. Dans notre contexte, il s'agit de déterminer la quantité minimale de vecteurs thérapeutiques qui permet de réduire le volume de la tumeur tout en limitant les effets indésirables. Il s'agit donc de contrôler le taux d'administration d'agents thérapeutiques  $u(t)$ , à travers la synthèse d'une stratégie de commande optimale<sup>5</sup>. Cependant, les différents modèles de thérapie présentent un caractère fortement non-linéaire et complexe. Différentes techniques d'optimisation ont été adoptées pour la stabilisation de la croissance tumorale, tout en minimisant l'agent thérapeutique administré [115, 117, 143, 146]. Parmi les nombreuses approches de contrôle optimal des systèmes non-linéaires, les stratégies basées sur les équations de Riccati dépendant de l'état, ou *State-dependent Riccati equations* (SDRE), offrent un formalisme adéquat et adapté à notre problématique [145, 147, 148]. En effet, les SDRE apparaissent comme une stratégie intéressante pour la synthèse directe des contrôleurs non-linéaires [145, 148]. Notamment, cette stratégie de contrôle optimal a été appliquée par De Pillis et al. sur leur modèle de cancer [116] dans [143]. Toutefois, à notre connaissance, cette approche de commande optimale n'a pas été appliquée au modèle de croissance tumorale proposée par Hahnfeldt et al. [112] ou ses extensions [113, 114, 115, 120].

#### II.3.1.1 L'approche SDRE

Les stratégies de commande via les équations de Riccati dépendant de l'état (SDRE) permettent d'avoir une approche effective pour la synthèse de lois de commande non-linéaires. Notamment, l'approche SDRE permet de considérer des non-linéarités sur les états du système, et une grande flexibilité due à l'utilisation de matrices de pondération elles-mêmes dépendantes

---

5. Des éléments sur la théorie de la commande sont présentés au Chapitre IV

de l'état. À l'origine cette méthode a été proposée par Pearson en 1962 [149], et a depuis connu un très grand essor [147]. Il s'agit d'une commande optimale non-linéaire à horizon infini où le système est totalement observable, non-linéaire en l'état et affine en l'entrée. Ce genre de système non-linéaire peut être décrit par la dynamique à temps continu suivante :

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}) + g(\mathbf{x})\mathbf{u}(t), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0 \quad (\text{II.20})$$

où  $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$  est le vecteur d'états à  $n$  variables ;  $\mathbf{u}(t) \in \mathbb{R}^m$  est le vecteur de commande à  $m$  entrées ; avec  $f(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continûment différentiable (i.e. de classe  $C^1$ ) ; et  $g(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times m}$  une fonction telle que  $g(\mathbf{x}) \neq 0, \forall \mathbf{x}$ . Dans ce contexte, le problème d'optimisation consiste à minimiser le critère de performance quadratique à horizon infini suivant [144, 145, 147] :

$$\mathbf{J}(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}) = \frac{1}{2} \int_0^\infty (\mathbf{x}^\top(t) \mathbf{Q}(\mathbf{x}) \mathbf{x}(t) + \mathbf{u}^\top(t) \mathbf{R}(\mathbf{x}) \mathbf{u}(t)) dt \quad (\text{II.21})$$

où les matrices de pondération sont dépendantes de l'état  $\mathbf{x}$ , telles que  $\mathbf{Q}(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times n}$  et  $\mathbf{R}(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$ . Ces matrices sont définies positives :  $\mathbf{Q}(\mathbf{x}) \geq 0$  et  $\mathbf{R}(\mathbf{x}) > 0, \forall \mathbf{x}$ . Ainsi, la loi de commande optimale qui minimise ce critère est donnée par :

$$\mathbf{u} = -\mathbf{K}(\mathbf{x}) \mathbf{x} \quad (\text{II.22})$$

avec le gain de retour d'état  $\mathbf{K}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^n$ , de classe  $C^1$ . Le gain  $\mathbf{K}(\mathbf{x})$  doit alors être recherché de manière à minimiser le critère de performance (II.21) sous la contrainte différentielle non-linéaire (II.20). Ce problème constitue la base de la méthode de contrôle **SDRE** pour le problème de minimisation sans contrainte pour la régulation d'un système non-linéaire. Pour résoudre ce type de problème non-linéaire, il existe une multitude de méthodes [150]. Dans le cadre de l'approche **SDRE**, la paramétrisation avec des coefficients dépendant de l'état, ou *State-dependent coefficients* (**SDC**), est employée [145, 151], elle est également connue sous le terme de linéarisation étendue [152], de linéarisation apparente [153] ou de pseudo-linéarisation [143].

### II.3.1.2 Paramétrisation avec des coefficients dépendant de l'état (**SDC**)

Pour pouvoir mettre en œuvre l'approche **SDRE**, le système non-linéaire (II.20) doit être réécrit sous une forme *pseudo-linéaire*, où les coefficients sont dépendant de l'état (**SDC**). Pour cela, sous l'hypothèse que  $f(0) = 0$  et qu'elle soit de classe  $C^1$ , il existe toujours une matrice non-linéaire dépendant de l'état, tel que :

$$f(\mathbf{x}) = \mathbf{A}(\mathbf{x}) \mathbf{x} \quad (\text{II.23})$$

où la matrice  $\mathbf{A}(\mathbf{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times n}$  est obtenue par factorisation algébrique. Il est important de noter que cette factorisation n'est clairement pas unique lorsque  $n > 1$  [145, 151].

Ainsi, en notant  $\mathbf{B}(\mathbf{x}) = g(\mathbf{x})$ , l'équation différentielle ordinaire (ODE) non-linéaire (II.20) peut se réécrire sous la paramétrisation **SDC** suivante :

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}(\mathbf{x}) \mathbf{x}(t) + \mathbf{B}(\mathbf{x}) \mathbf{u}(t) \quad (\text{II.24})$$

qui présente une structure de forme linéaire où les coefficients  $\mathbf{A}(\mathbf{x})$  et  $\mathbf{B}(\mathbf{x})$  sont dépendant de l'état  $\mathbf{x}$ . À partir de cette formulation les méthodes de synthèse de commande optimale linéaire classiques peuvent être employées pour résoudre le problème d'optimisation.

Pour appliquer la méthode **SDRE**, la forme pseudo-linéarisée (II.24) du système non-linéaire (II.20) doit être établie. Plus précisément, la matrice d'état  $\mathbf{A}(\mathbf{x})\mathbf{x} = f(\mathbf{x})$  est obtenue par factorisation mathématique. Notamment, cette paramétrisation dépendant de l'état du système non-linéaire n'est pas unique [145, 151].

Parmi les différentes solutions possibles, le choix de la paramétrisation **SDC** doit assurer la condition de commandabilité du système non-linéaire (II.24). Pour cela, comme dans le cas linéaire, la matrice de commandabilité  $\mathcal{C}(\mathbf{x})$  dépendante de l'état, donné au Chapitre IV dans le Théorème IV.2, doit être de rang plein :  $\text{rank}(\mathcal{C}(\mathbf{x})) = n$ , pour tout  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ .

Dans le cadre de la paramétrisation **SDC**, on propose également les définitions suivantes (voir aussi la Section IV.1 du Chapitre IV).

**Définition II.1 (Paramétrisation **SDC** stabilisable)** La matrice  $\mathbf{A}(\mathbf{x})$  est une paramétrisation stabilisable du système non-linéaire, si la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  est stabilisable,  $\forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ .

**Définition II.2 (Paramétrisation **SDC** contrôlable)** La matrice  $\mathbf{A}(\mathbf{x})$  est une paramétrisation contrôlable du système non-linéaire, si la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  est contrôlable,  $\forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ .

**Remarque II.3** Notons que de manière analogue, les définitions ci-dessus peuvent être étendues à la théorie des observateurs en considérant la matrice d'observabilité dépendante de l'état. Cependant, ces définitions restent en-dehors des considérations nécessaires à nos travaux de recherche.

### II.3.1.3 Synthèse d'un régulateur optimal **SDRE**

L'approche **SDRE** exploite la forme pseudo-linéaire (II.24), où les outils du contrôle optimal classique peuvent être appliqués. Une des techniques de contrôle optimal fréquemment utilisée repose sur la méthodologie des régulateurs linéaire quadratique (**LQ**). Dans ce cadre, le gain de retour d'état  $\mathbf{K}(\mathbf{x})$  (II.22) est obtenu à partir de la relation suivante :

$$\mathbf{K}(\mathbf{x}) = -\mathbf{R}^{-1}(\mathbf{x}) \mathbf{B}^\top(\mathbf{x}) \mathbf{P}(\mathbf{x}) \quad (\text{II.25})$$

où la matrice  $\mathbf{P}(\mathbf{x})$  est définie symétrique positive, et est l'unique solution de l'équation algébrique de Ricatti dépendant de l'état (**SDRE**) [145, 148] :

$$\mathbf{P}(\mathbf{x}) \mathbf{A}(\mathbf{x}) + \mathbf{A}^\top(\mathbf{x}) \mathbf{P}(\mathbf{x}) - \mathbf{P}(\mathbf{x}) \mathbf{B}(\mathbf{x}) \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{x}) \mathbf{B}^\top(\mathbf{x}) \mathbf{P}(\mathbf{x}) + \mathbf{Q}(\mathbf{x}) = 0 \quad (\text{II.26})$$

Il est intéressant de noter que la méthodologie de commande optimale **SDRE** pour les systèmes non-linéaires reste très proche des approches employées pour les systèmes linéaires à temps invariant (**LTI**), mais avec une paramétrisation dépendante de l'état.

Une fois que la paramétrisation **SDC** pour l'approche **SDRE** est établie, l'un des aspects clés pour le régulateur optimal réside dans le choix des matrices de pondération  $\mathbf{R}(\mathbf{x})$  et  $\mathbf{Q}(\mathbf{x})$ . En particulier, la matrice  $\mathbf{R}(\mathbf{x})$  permet d'établir l'importance relative de la commande (i.e. du taux de médicament  $u$  dans notre cas) ; tandis que la matrice  $\mathbf{Q}(\mathbf{x})$  fixe les effets du régulateur sur l'état ainsi que son amplitude. Dans cette section, ces matrices de pondération sont considérées ici comme des matrices diagonales, soit :

$$\begin{cases} \mathbf{Q}(\mathbf{x}) &= \text{diag}(q_1, q_2, \dots, q_n), \quad q_i \geq 0 \\ \mathbf{R}(\mathbf{x}) &= r > 0 \end{cases} \quad (\text{II.27})$$

où les  $q_i$  et  $r$  sont des gains scalaires positifs.

### II.3.2 Contrôle optimal de l'inhibition de l'angiogenèse

L'objectif ici est d'appliquer la stratégie de contrôle optimal **SDRE** pour réduire la croissance d'une tumeur par l'administration de la dose appropriée d'agents anti-angiogéniques. Pour cela, il convient d'exprimer le système d'**EDO** non-linéaire (II.16) à travers une paramétrisation **SDC** (II.24). Pour y parvenir, nous proposons le vecteur d'état suivant [154] :

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c - c_\infty \\ e - e_\infty \\ \delta_a \end{bmatrix} \quad (\text{II.28})$$

où  $c_\infty = e_\infty = x_\infty$  sont les volumes d'équilibre du modèle de Hahnfeldt et al. [112] sans application de médicament donnés par la relation (II.13). Ce décalage est introduit de manière à ce que le régulateur optimal **SDRE** converge vers un point d'équilibre situé à l'origine. Sur cette base, une paramétrisation **SDC** (II.24) d'un traitement anti-angiogenèse est donnée par :

$$\mathbf{A}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} a_{11} & \lambda_c \frac{x_1}{x_2} & 0 \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & 0 & -\lambda_\delta \end{bmatrix}, \text{ et } \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (\text{II.29})$$

avec

$$\begin{cases} a_{11} &= -\lambda_c \left( 1 + \log \left( \frac{x_1 + x_\infty}{x_2 + x_\infty} \right) \left( 1 + \frac{x_\infty}{x_1} \right) \right) \\ a_{21} &= b \left( 1 + \frac{x_\infty}{x_1} \right) - \frac{x_\infty}{x_1} d (x_1 + x_\infty)^{2/3} \\ a_{22} &= -d (x_1 + x_\infty)^{2/3} - k_a x_3 \\ a_{23} &= -k_a x_\infty \end{cases} \quad (\text{II.30})$$

Ce choix de paramétrisation du traitement anti-angiogenèse permet d'avoir la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  contrôlable,  $\forall \mathbf{x} \neq (x_1, 0, x_3)^\top$ , et donc d'obtenir une paramétrisation **SDC** contrôlable.

À partir de cette paramétrisation **SDC**, les matrices de pondération sont définies de sorte à éviter des doses trop importantes de médicament et de réguler le volume de la tumeur à zéro. Un choix satisfaisant est alors le suivant :  $\mathbf{R} = 10^3$  et  $\mathbf{Q} = \text{diag}(50, 0, 0)$ . Enfin, pour éviter les risques de surdose, l'entrée de commande  $u(t)$  est saturée à une limite supérieure  $u_{\max}$  (cf. Tableau II.4).

Tableau II.4 – Les paramètres PK-PD de l'endostatine pour une thérapie ciblé [112, 155].

| Param.      | Unit            |      |      |      |      |      |       |
|-------------|-----------------|------|------|------|------|------|-------|
| $k_a$       | 1/(jour · conc) | 0.66 |      |      |      |      |       |
| $\lambda_g$ | 1/jour          | 1.7  | 1.37 | 0.97 | 0.57 | 0.17 | 0.017 |
| $u_{\max}$  | conc/jour       | 15   | 13   | 11   | 8    | 5    | 2     |

La Fig. II.12 illustre un traitement optimal d'un cancer d'un volume initial de  $c_0 = 600 \text{ mm}^3$  pour un volume de cellules endothéliales de  $e_0 = 600 \text{ mm}^3$ . En particulier, les courbes II.12.a présentent les taux d'administration d'agents anti-angiogéniques optimaux,  $u(t)$ , obtenus avec l'approche **SDRE**. L'agent anticancéreux considéré ici est l'endostatine.

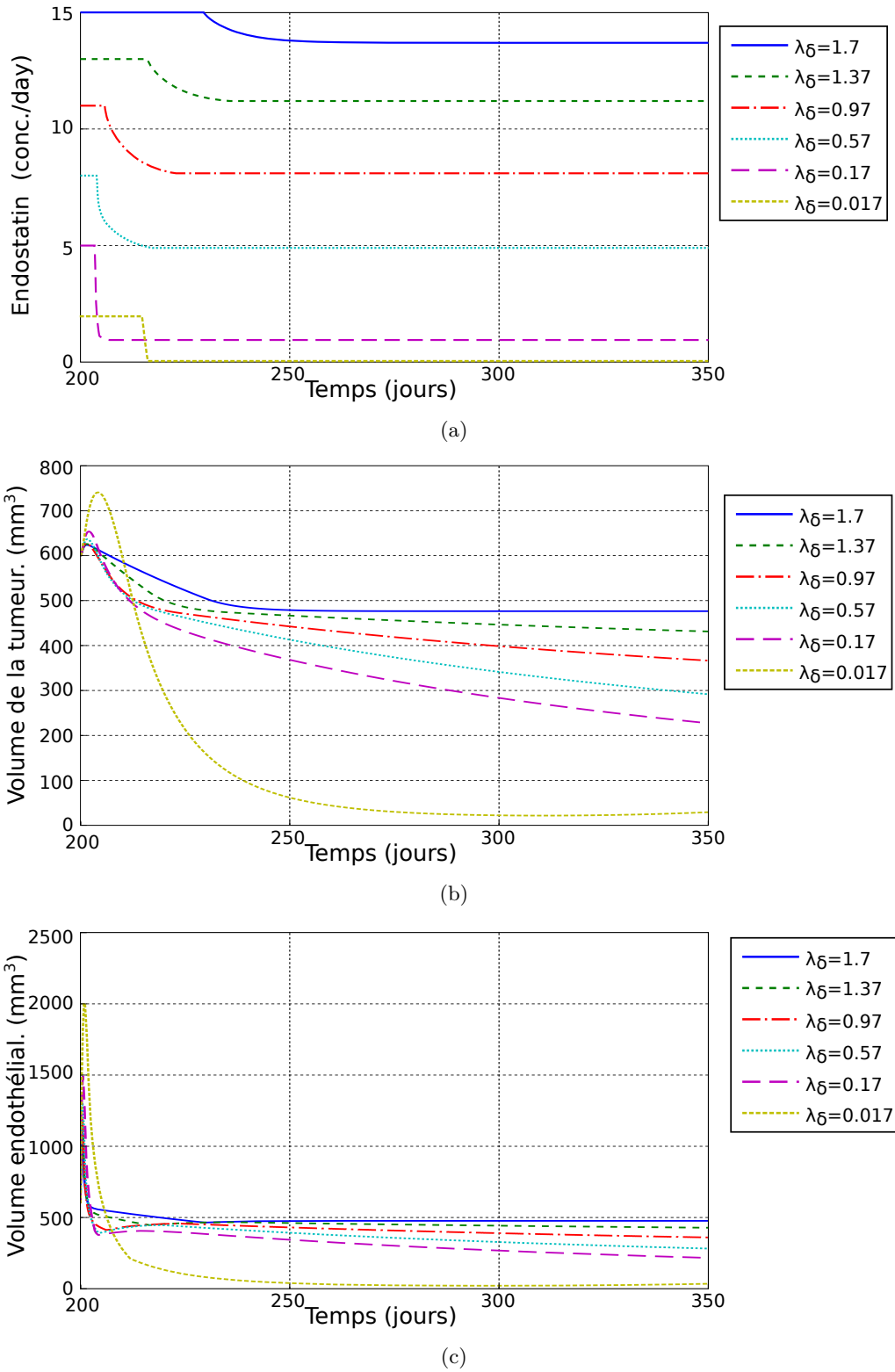


Figure II.12 – Simulation d’une perfusion continue d’un traitement anti-angiogenèse ciblé : (a) taux d’agent anti-angionénique optimal  $u(t)$  ; (b) volume de la tumeur et (c) volume des cellules endothéliales.

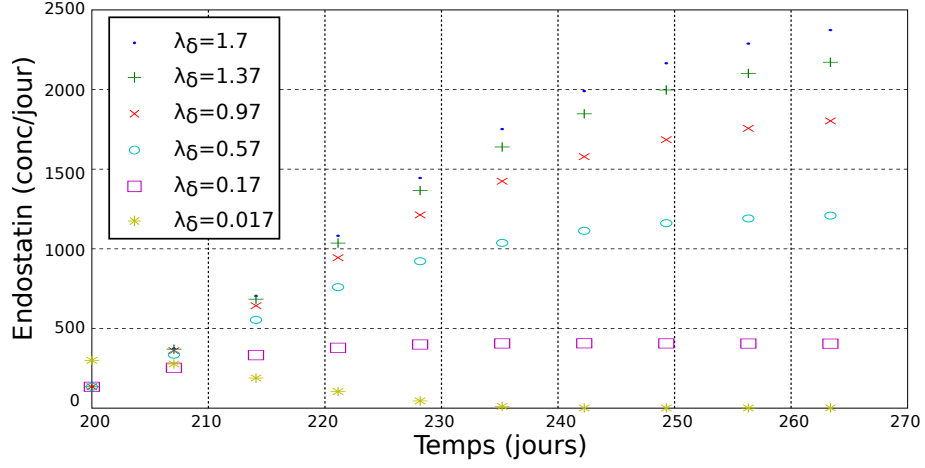
D'autre part, notre ambition est de pouvoir étendre la formulation originale (II.16) de Hahnfeldt et al. [112] pour pouvoir adresser des thérapies ciblées exploitant une procédure locorégionale. À cet effet, parmi les différents paramètres du modèle, la clairance,  $\lambda_\delta$ , correspond à la capacité d'un tissu à se débarrasser d'une substance donnée, en l'occurrence ici de l'agent anti-angiogénique. Ainsi, en faisant décroître la valeur de  $\lambda_\delta$ , la quantité d'agent qui ne sera pas filtrée, ou perdue le long du réseau cardiovasculaire, diminuera. Sur la base des travaux de Hahnfeldt et al. [112] et de Shin et al. [155], le taux d'élimination de l'endostatine varie ici de 1.7/jour pour une traitement classique, jusqu'à 0.017/jour correspondant à la clairance d'une procédure ciblée. Le contrôle optimal du taux d'administration d'endostatine a été déterminé pour différentes valeurs de  $\lambda_\delta$  indiquées dans le Tableau II.4. Les courbes des volumes de la tumeur (Fig. II.12.b) et des cellules endothéliales (Fig. II.12.c) montrent que plus la valeur de la clairance est faible, plus la tumeur est réduite efficacement. En effet, pour  $\lambda_\delta = 1.7/\text{jour}$  les volumes atteignent un état d'équilibre de  $c_\infty = e_\infty = 476.5 \text{ mm}^3$  au bout d'environ 50 jours ; tandis que pour  $\lambda_\delta = 0.017/\text{jour}$  les volumes deviennent quasiment nuls après environ 60 jours. En outre, le taux d'administration d'endostatine  $u(t)$  peut être considérablement diminué (voir la Fig. II.12.a). Ces résultats montrent l'importance du ciblage thérapeutique pour l'amélioration du traitement anti-angiogénique.

Cependant, les résultats de la Fig. II.12 considèrent toujours une administration continue d'endostatine, sur plus d'une centaine de jours. Ce rythme d'administration se poursuivant sur une très longue période est rarement pratiqué en oncologie. Une procédure plus compatible avec les stratégies cliniquement employées serait de faire des sessions de 30 min tous les 7 jours. Néanmoins, en raison de la limite,  $u_{\max}$ , de la dose d'endostatine à administrer (cf. Tableau II.4), il n'est pas possible de parvenir à éliminer la tumeur avec une telle séquence de traitement. En effet, la Fig. II.13 illustre l'évolution du taux d'administration d'endostatine optimal,  $u(t)$ , et la réponse du volume de la tumeur sans limite de saturation. Nous pouvons constater que seule une faible clairance,  $\lambda_\delta = 0.017/\text{jour}$ , permet une diminution notable du volume de la tumeur. Ces résultats montrent bien que l'inhibition de l'angiogénèse peut être améliorée de manière significative grâce au ciblage direct.

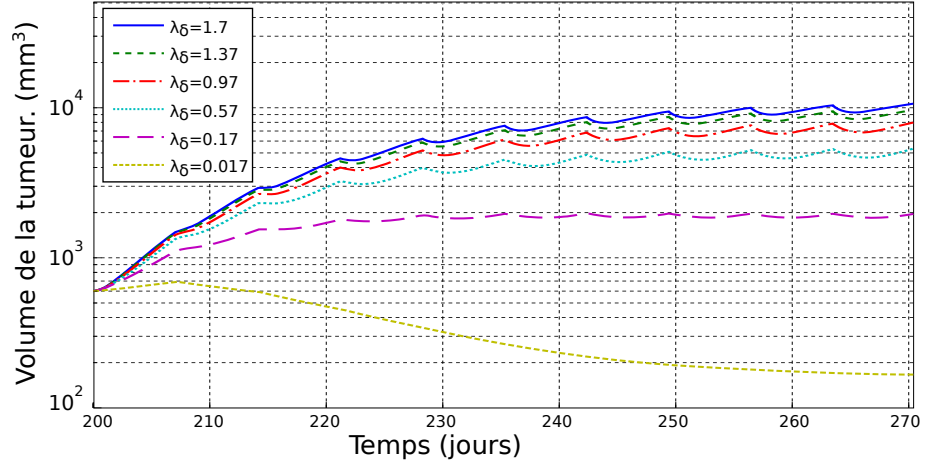
### II.3.3 Contrôle optimal pour la chimiothérapie ciblée

L'objectif est à présent d'appliquer la stratégie de contrôle optimal basé sur les SDRE, pour éliminer une tumeur, par l'administration de la dose appropriée d'agents cytotoxiques dans le cadre d'une chimiothérapie ciblée, se rapprochant d'une procédure TACE. Le modèle d'un traitement chimiothérapeutique (II.17) est très proche du traitement anti-angiogénèse (II.16). De ce fait, les mêmes raisonnements peuvent être employés. Ainsi, le même vecteur d'état (II.28) peut être considéré, et un choix de paramétrisation SDC semblable peut être effectué, soit [154] :

$$\mathbf{A}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} a_{11} & \lambda_c \frac{x_1}{x_2} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & 0 & -\lambda_\delta \end{bmatrix}, \text{ et } \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (\text{II.31})$$



(a)



(b)

Figure II.13 – Traitement anti-angiogénique optimal pendant une durée de 30 min tous les 7 jours : (a) taux d'agent anti-angiogénique optimal  $u(t)$  ; et (b) évolution du volume de la tumeur.

avec à présent :

$$\begin{cases} a_{11} &= -\lambda_c \left( 1 + \log \left( \frac{x_1 + x_\infty}{x_2 + x_\infty} \right) \left( 1 + \frac{x_\infty}{x_1} \right) \right) \\ a_{21} &= b \left( 1 + \frac{x_\infty}{x_1} \right) - \frac{x_\infty}{x_1} d (x_1 + x_\infty)^{2/3} \\ a_{13} &= -k_{ex} (x_1 + x_\infty) \\ a_{22} &= -d (x_1 + x_\infty)^{2/3} - k_{ex} x_3 \\ a_{23} &= -k_{ex} x_\infty \end{cases} \quad (\text{II.32})$$

De nouveau, le choix de factorisation du traitement chimiothérapeutique permet d'avoir la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  contrôlable,  $\forall \mathbf{x}$ , et donc d'obtenir une paramétrisation **SDC** contrôlable. La méthodologie **SDRE** est ensuite appliquée pour contrôler la quantité de médicament cytotoxique



Tableau II.5 – Paramètres PK-PD pour le traitement chimiothérapeutique ciblé.

| Param.           | Valeur | Unité           |
|------------------|--------|-----------------|
| $\lambda_\delta$ | 0.009  | 1/jour          |
| $k_{cx}$         | 2      | 1/(jour · conc) |
| $k_{ex}$         | 1      | 1/(jour · conc) |

pour détruire la tumeur tout en limitant les effets secondaires. Pour cela, les paramètres de régulation optimaux sont définis ici comme :  $\mathbf{R} = 10^4$  et  $\mathbf{Q} = \text{diag}(1, 0, 0)$ .

Contrairement au modèle anti-angiogénique, il n'y a pas à notre connaissance de paramètres PK-PD basés sur des données expérimentales pour le modèle de traitement chimiothérapeutique présenté au paragraphe II.2.2. Cependant, de nombreux travaux de recherche ont proposé des valeurs théoriques pour ces paramètres [113, 114, 115]. Dans le cadre de nos travaux de recherche, les paramètres PK-PD indiqués dans le Tableau II.5 sont proposés sur la base de l'analyse d'Onofrio et al. [115] pour s'adapter à une procédure locorégionale de type TACE [19]. Ce choix permet d'aborder le ciblage direct (faible clairance) avec un médicament hautement cytotoxique (par exemple, la doxorubicine) combiné avec l'embolisation du réseau microvasculaire d'alimentation de la tumeur en nutriments ( $k_{ex} > 0$ ).

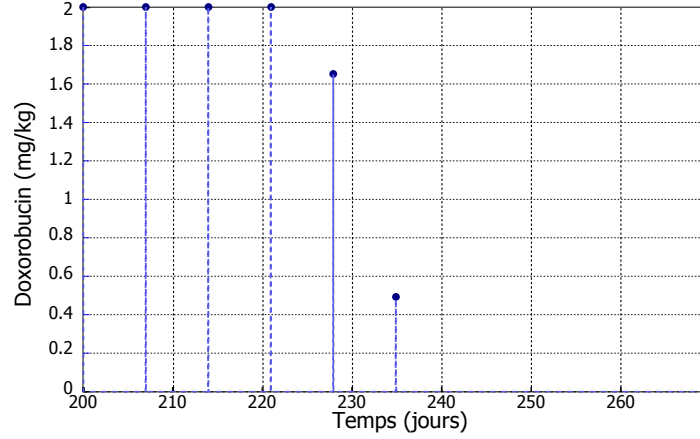
Une tumeur au stade vasculaire d'un volume initial de  $c_0 = 600 \text{ mm}^3$  est ensuite traitée grâce à l'administration de la doxorubicine. Les résultats sont représentés sur la Fig. II.14. Le contrôle optimal SDRE du taux d'administration,  $u(t)$ , du médicament cytotoxique est ensuite déterminé afin d'éliminer la tumeur. En particulier, le programme thérapeutique correspond à une session de 30 min tous les 7 jours. Pour limiter la quantité de médicament cytotoxique ainsi que les risques de surdose, le taux d'administration est saturé à  $u_{\max} = 2.5 \text{ conc/jour}$ , soit  $0.0417 \text{ mg/(kg} \cdot \text{jour)}$  par session. Ainsi, après 6 séances de chimiothérapie la tumeur disparaît sous un volume de  $c_\infty = 12.67 \text{ mm}^3$ . Ce résultat démontre l'efficacité de l'administration ciblée d'agents cytotoxiques en adéquation avec les pratiques cliniques.

### II.3.4 Contrôle optimal pour la radiothérapie ciblée

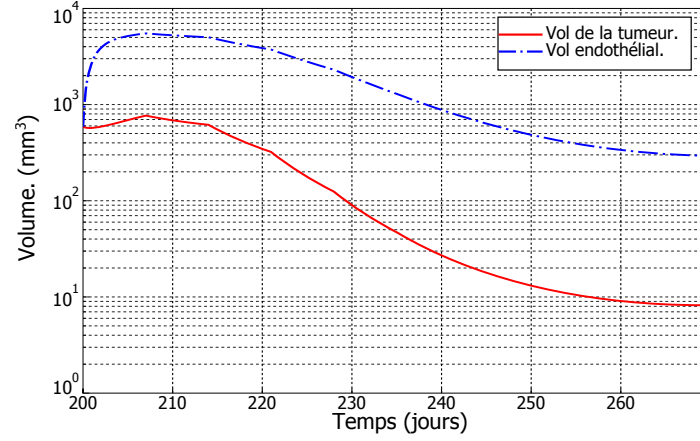
L'objectif est à présent d'appliquer la stratégie de contrôle optimal SDRE pour détruire l'ADN d'une tumeur par l'administration de la dose appropriée de radioisotope dans le cadre d'une radiothérapie ciblée, se rapprochant d'une procédure TARE. Le modèle d'un traitement radiothérapeutique (II.19) est globalement proche des traitements anti-angiogénique (II.16) et chimiothérapeutique (II.17). De ce fait, les mêmes bases de raisonnement peuvent être employées. Ainsi, un vecteur d'état similaire à (II.28) peut être considéré, soit ici :

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c - c_\infty \\ e - e_\infty \\ r \end{bmatrix} \quad (\text{II.33})$$

De même, un choix de paramétrisation SDC semblable aux propositions précédentes peut être effectué. Cependant, la matrice de commande dépendante de l'état  $\mathbf{B}(\mathbf{x})$  doit intégrer les effets des radiations sur les cellules tumorales et endothéliales. Ainsi, les expressions des matrices



(a)



(b)

Figure II.14 – Simulation d'un traitement chimiothérapeutique ciblé optimal : (a) taux d'administration optimale d'un agent cytotoxique, tel que la doxorubicine ; et (b) décroissance des volumes de la tumeur et des cellules endothéliales.

dépendantes de l'état suivant sont proposées [154] :

$$\mathbf{A}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} a_{11} & \lambda_c \frac{x_1}{x_2} & 0 \\ a_{21} & a_{22} & 0 \\ 0 & 0 & -\mu \end{bmatrix}, \text{ et } \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} -(\alpha_c + \beta_c r)(x_1 + x_\infty) \\ -(\alpha_e + \beta_e r)(x_2 + x_\infty) \\ 1 \end{bmatrix} \quad (\text{II.34})$$

avec ici :

$$\begin{cases} a_{11} &= -\lambda_c \left( 1 + \log \left( \frac{x_1 + x_\infty}{x_2 + x_\infty} \right) \left( 1 + \frac{x_\infty}{x_1} \right) \right) \\ a_{21} &= b \left( 1 + \frac{x_\infty}{x_1} \right) - \frac{x_\infty}{x_1} d (x_1 + x_\infty)^{2/3} \\ a_{22} &= -d (x_1 + x_\infty)^{2/3} \end{cases} \quad (\text{II.35})$$

Ce choix de factorisation permet d'obtenir une paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  contrôlable,  $\forall \mathbf{x}$ , assurant la contrôlabilité du régulateur **SDRE**. Sur cette base, la quantité optimale de radioisotopes est calculée en utilisant les matrices de pondération suivantes :  $\mathbf{Q} = \text{diag}(1, 0, 1)$  et  $\mathbf{R} = 10^3$ .

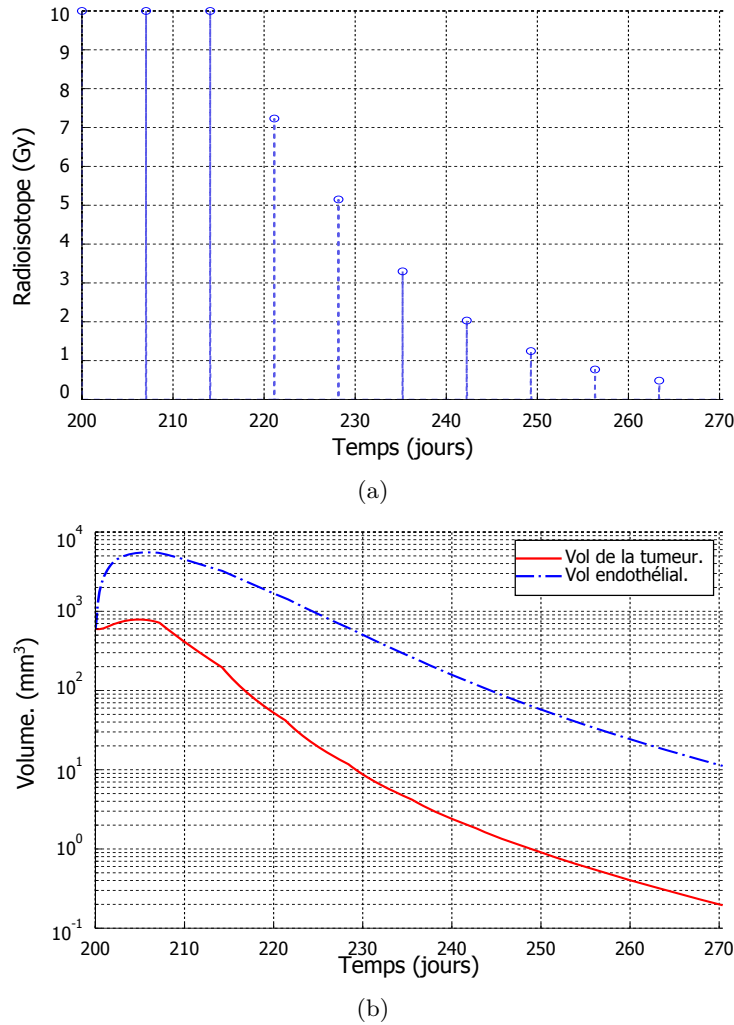


Figure II.15 – Délivrance directe de radioisotopes : décroissance des volumes tumoral et endothélial en fonction du temps.

À notre connaissance, la littérature ne propose pas de paramètres pharmacologiques [LQ](#) ([II.18](#)) directement basés sur des mesures expérimentales. Cependant, certains auteurs ont proposé des paramètres pour caractériser les effets des rayonnements sur la tumeur et les cellules endothéliales [113, 120, 140]. Les valeurs rassemblées dans le [Tableau II.3](#) peuvent être ainsi considérées. Toutefois, pour appliquer la formulation d'un traitement radiothérapeutique classique à une procédure ciblée telle que la [TARE](#), le taux de réparation cellulaire,  $\mu$ , doit être changé. En particulier, une faible valeur de  $\mu$  implique une plus grande absorption des radiations au niveau de la tumeur [13, 113]. Pour ces différentes raisons, nous proposons ici un taux de réparation cellulaire de  $\mu = 11/\text{jour}$ . Cette valeur permet de se rapprocher de l'administration de microparticules chargé de radioisotopes, tel que l'yttrium-90 [13, 156].

Comme précédemment, nous considérons un cancer ayant un volume initial de  $c_0 = 600 \text{ mm}^3$ . La [Fig. II.15](#) illustre le traitement de radiothérapie optimal correspondant. Pour limiter la quantité de rayonnement, la dose de radioisotopes est saturée à  $u_{\max} = 10 \text{ Gy/jour}$ . Encore une fois, le rythme d'administration des radioisotopes est une session de 30 min tous les 7 jours. La courbe

de la Fig. II.15.b montre qu'à l'issue d'une dizaine de séances, la tumeur disparaît sous un volume de  $c_\infty = 0.195 \text{ mm}^3$ .

## II.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons dans un premier temps décrit et comparé les différentes lois de croissance de la tumeur. Nous avons effectué une étude sur les différents modèles qui décrivent la croissance de la tumeur sans présence de traitement. Le modèle de Hahnfeldt a été choisi pour son nombre réduit de paramètres déjà identifiés à partir des données expérimentales. Ce modèle générique de Hahnfeldt a été considéré dans notre étude comme référence pour la comparaison entre les différentes thérapies locorégionales (chimioembolisation, radioembolisation et traitement anti-angiogénèse). Dans un premier temps, nous avons effectué l'analyse de la réponse du cancer au traitement non optimal. Nous avons remarqué que le volume de la tumeur va diminuer, mais au détriment de la santé du patient causé par les effets secondaires du traitement. Pour réduire ces effets secondaires, nous avons opté pour l'application d'un contrôle d'état optimal, pour déterminer la quantité de médicament à administrer pour chaque type de thérapie. Dans la synthèse de la commande optimale, la saturation  $u_{\max}$  n'a pas été considérée comme contrainte pour des raisons de simplification de calcul de la commande. Après application du traitement, et à partir des résultats de simulation obtenus, nous pouvons conclure que le traitement radioembolisant fournit de bonnes performances en terme de réduction du volume de la tumeur. Cependant, ce dernier nécessite une durée de traitement plus lente que la chimioembolisation. Nous faisons le même constat pour le traitement anti-angiogénèse, si ce n'est que le volume minimal atteint, reste bien inférieur aux traitements par radioembolisation ou chimioembolisation. Une fois la dose optimale de médicament obtenue, cette dernière va être encapsulée (ou fonctionnalisée) sur de multiples bolus magnétiques, qui seront ensuite injectés dans les vaisseaux suivant la posologie du type de traitement retenu. La Chapitre III traite donc de l'optimisation du bolus magnétique dont il faudra étudier la forme, la nombre, les dimensions ainsi que les propriétés magnétiques en vue de transporter la dose d'agent anticancéreux nécessaire.

---

# CHAPITRE III

## Modélisation et optimisation des bolus magnétiques

### Contenu du chapitre

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>III.1 Bolus magnétique en environnement vasculaire . . . . .</b>                       | <b>69</b> |
| III.1.1 Les formes retenues du microrobot magnétique . . . . .                            | 70        |
| III.1.2 La propulsion magnétique . . . . .                                                | 71        |
| III.1.3 Comportement hydrodynamique des microrobots . . . . .                             | 77        |
| <b>III.2 Structure optimale pour le bolus magnétique . . . . .</b>                        | <b>83</b> |
| III.2.1 Analyse des effets hydrodynamiques . . . . .                                      | 83        |
| III.2.2 Bolus magnétique pour la délivrance optimale de médicament . . . . .              | 84        |
| III.2.3 Discussions . . . . .                                                             | 91        |
| <b>III.3 Optimisation du nombre de bolus magnétiques pour traiter un cancer . . . . .</b> | <b>93</b> |
| III.3.1 Constitution du bolus magnétique . . . . .                                        | 93        |
| III.3.2 Nombre optimal de bolus magnétiques à la saturation . . . . .                     | 94        |
| III.3.3 Nombre optimal pour des bolus magnétiques en zone linéaire . . . . .              | 95        |
| <b>III.4 Conclusion . . . . .</b>                                                         | <b>96</b> |

# Introduction

L'UTILISATION de microrobots pour la thérapie ciblée en naviguant dans le système cardiovasculaire est un domaine de recherche aujourd'hui en plein essor [40]. Ayant la particularité d'être actionnés à distance, et d'offrir une perception souvent déportée, les microrobots sont susceptibles de fournir des solutions innovantes dans le traitement des cancers. Parmi les différentes approches proposées, le guidage magnétique est l'une des méthodes les plus avancées. En effet, l'actionnement magnétique permet d'améliorer la concentration des micro/nano-agents thérapeutiques, ainsi que leur guidage vers la zone à traiter (i.e. la tumeur dans notre cas) [52, 157, 158]. Cependant, le ciblage magnétique des tissus profonds, et la navigation dans les microvasculatures reste difficile [159]. Une nouvelle approche basée sur l'IRM a été proposée, pour améliorer le guidage des vecteurs thérapeutiques dans les tissus profonds, et maintenir la distribution systémique de ces vecteurs thérapeutiques sous contrôle [52, 158, 160]. Par exemple, des particules en polymère chargées de doxorubicine ont été synthétisées et guidées avec succès dans le foie d'un lapin en utilisant un gradient de champ magnétique unidirectionnel d'amplitude de 400 mT/m [52]. Cependant, en général, plusieurs millilitres d'agents thérapeutiques doivent être injectés pour atteindre la dose de médicament requise. Afin de bénéficier d'une grande force motrice dans les artères, une approche prometteuse consiste à constituer des agrégats de micro/nano-particules. Ces agrégats de microparticules magnétiques associés aux vecteurs thérapeutiques forment alors un *bolus magnétique*<sup>1</sup> correspondant à notre microrobot magnétique. Ainsi, pour être efficace, la procédure thérapeutique nécessite l'injection consécutive de bolus magnétiques, qui doivent être pilotés en série, à partir du site d'injection jusqu'à la zone tumorale, comme illustré sur la Fig. I.12. Afin de proposer une nouvelle procédure efficace au moyen de ces nouveaux agents thérapeutiques, nous devons donc connaître précisément les propriétés du bolus magnétique, leur nombre, leur taille, et leur forme.

Dans ce chapitre, nous proposons une méthodologie permettant de déterminer les propriétés adéquates des bolus magnétiques pour traiter efficacement un cancer. Les bolus magnétiques devront être injectés à partir d'un microcathéter dans le système artériel pour atteindre la zone tumorale à traiter (voir la Fig. I.12). Pour y parvenir, il est nécessaire de caractériser au préalable le comportement magnétique du microrobot ainsi que l'influence qu'exerce l'environnement vasculaire sur celui-ci. Une première étape consiste donc à développer un *modèle simple* décrivant la dynamique du microrobot magnétique naviguant à l'intérieur d'un vaisseau sanguin. Plusieurs domaines de la physique doivent ainsi être explorés dans ce travail. En effet, la détermination de ce modèle s'obtient tout d'abord par la caractérisation des performances motrices du microrobot magnétique. Pour cela, les différents effets magnétiques induits par la plateforme d'actionnement sont introduits. Puis, dans un second temps nous analysons l'influence de l'environnement vasculaire sur la dynamique du microrobot. D'autre part, différentes formes de bolus magnétiques sont considérées. En effet, selon la nature des matériaux et l'amplitude des champs magnétiques employés, l'agrégat peut adopter différentes formes (eg. sphéroïde, ellipsoïde ou chaînette). L'analyse de la forme adéquate du bolus magnétique pour la délivrance de la quantité optimale des doses thérapeutiques est proposée.

---

1. Dans l'ensemble du manuscrit on utilise de manière équivalente les termes de bolus magnétique et de microrobot magnétique.

### III.1 Bolus magnétique en environnement vasculaire

Afin d'établir d'une part la forme optimale du microrobot magnétique, et d'autre part concevoir des stratégies de navigation efficaces, il est important d'analyser les différentes interactions existantes entre le microrobot magnétique et son environnement vasculaire. À cet effet, le domaine fluide peut être simplement modélisé par un cylindre de section variable, comme représenté sur la Fig. III.1. Le microrobot magnétique est alors soumis à plusieurs forces d'interaction vasculaires,  $\mathbf{f}_{\text{vasc}}$ . Sur cette base, le modèle dynamique d'un microrobot magnétique à l'intérieur du système vasculaire peut être exprimé sous la forme suivante :

$$m\dot{\mathbf{v}} = \mathbf{f}_m + \mathbf{f}_{\text{vasc}} \quad (\text{III.1})$$

$$J\dot{\omega} = \mathbf{t}_m + \mathbf{t}_{\text{vasc}} \quad (\text{III.2})$$

où  $\mathbf{v}$  et  $\omega$  sont les vitesses linéaires et angulaires du microrobot ;  $m$  sa masse et  $J$  son moment d'inertie.  $\mathbf{f}_m$  et  $\mathbf{t}_m$  sont la force et le couple magnétique induits par le contrôle des champs et gradients magnétiques.  $\mathbf{f}_{\text{vasc}}$  et  $\mathbf{t}_{\text{vasc}}$  représentent les forces et couples d'interaction vasculaires ainsi que du couplage particules/fluide.

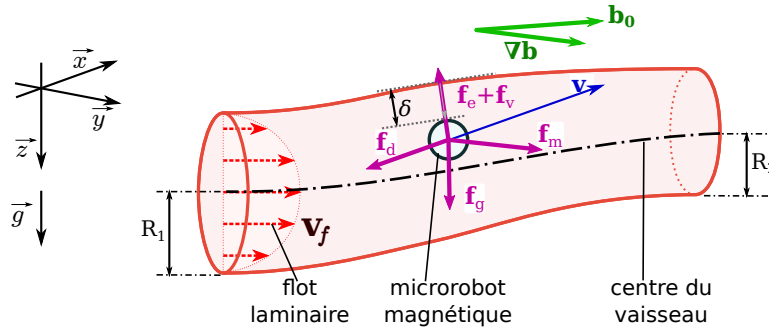


Figure III.1 – Représentation d'un microrobot magnétique naviguant dans un vaisseau sanguin.

Différents comportements dynamiques cardiovasculaires peuvent être pris en compte dans le modèle ci-dessus [61, 88]. Les forces d'interaction vasculaires généralement considérées sont la force hydrodynamique,  $\mathbf{f}_d$ , la force gravitationnelle,  $\mathbf{f}_g$ , ainsi que les forces surfaciques qui comprennent principalement la force électrostatique,  $\mathbf{f}_{\text{el}}$ , et celle de van der Waals,  $\mathbf{f}_{\text{vdw}}$  [161, 162, 163]. Le détail de l'expression de ces forces vasculaires est présenté dans l'Annexe A.

La Fig. III.2 décrit l'évolution des différentes forces vasculaires exercées sur un microrobot magnétique sphérique de rayon  $r = 1$  mm en néodymium soumis à un gradient de champ magnétique de  $\|\nabla \mathbf{b}\| = 200$  mT/m, en fonction de sa distance  $\delta$  à la paroi des vaisseaux [61]. Ce résultat montre que loin des parois les forces surfaciques ( $\mathbf{f}_{\text{el}}$  et  $\mathbf{f}_{\text{vdw}}$ ) deviennent rapidement négligeables, alors que la force hydrodynamique  $\mathbf{f}_d$  est prépondérante. Ainsi, en faisant l'hypothèse que le microrobot magnétique navigue loin des parois, la dynamique d'interaction vasculaire peut se simplifier comme suit :

$$\begin{cases} \mathbf{f}_{\text{vasc}} & \approx \mathbf{f}_d \\ \mathbf{t}_{\text{vasc}} & \approx \mathbf{t}_d \end{cases} \quad (\text{III.3})$$



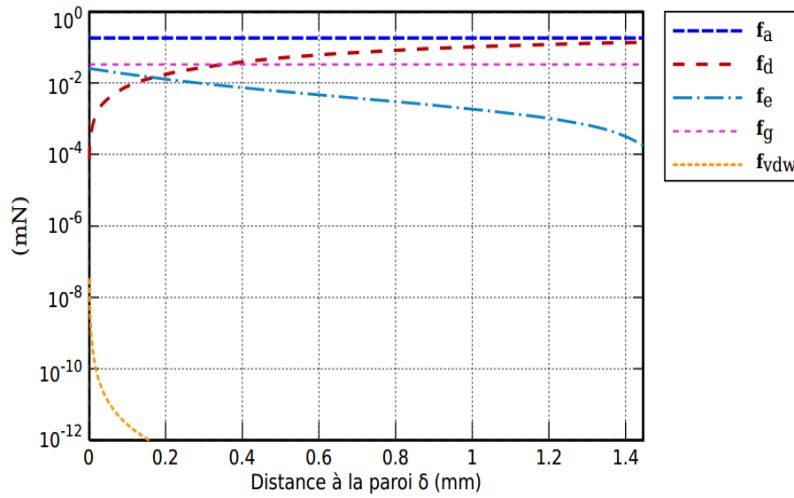


Figure III.2 – Évolution des forces d'interaction vasculaires exercées sur un microrobot magnétique de rayon  $r = 1$  mm en néodymium [61].

### III.1.1 Les formes retenues du microrobot magnétique

Pour faire face aux forces vasculaires externes (III.3), nous considérons dans notre étude un microrobot magnétique possédant différentes formes géométriques simples. Nous avons ainsi choisi d'étudier la forme sphéroïdale (i.e. ellipsoïde de révolution), comme représentée sur les Fig. III.3.b et III.6.b-c ; ainsi que l'agrégation de  $N$ -sphères en forme de chaînette, comme illustrée sur la Fig. III.3.c. Chaque agrégat forme un vecteur thérapeutique magnétique, ou *Therapeutic magnetic microcarriers* (TMMC). Chaque TMMC comprend donc l'agent thérapeutique permettant de traiter la tumeur ; ainsi que des particules magnétiques. Le volume magnétique du bolus est alors une fraction du volume total, soit :

$$V_m = \tau_m V \quad (\text{III.4})$$

où  $\tau_m$  correspond au taux de matériau magnétique. La Fig. III.3 présente les différentes formes que nous considérons dans la suite de ce manuscrit.

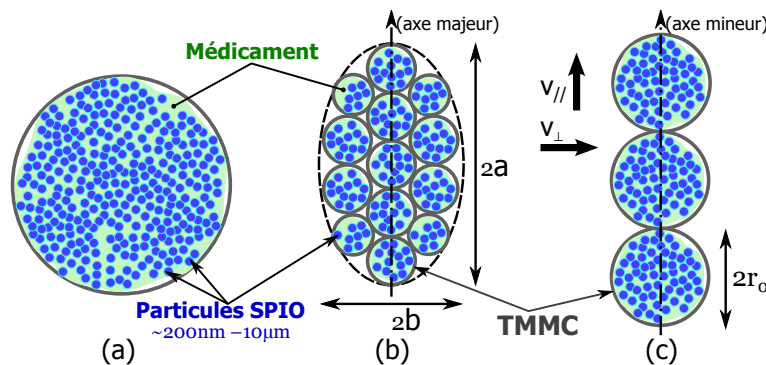


Figure III.3 – Les différentes formes de microrobots magnétiques considérées : un seul vecteur thérapeutique (TMMC) sphérique (a) ou sphéroïdale (b), et (c) un agglomérat de TMMC sous forme de chaînette linéaire.

Dans les paragraphes suivants, nous présentons les principales dynamiques agissant sur un microrobot magnétique, c'est-à-dire les dynamiques associées aux effets magnétiques et hydrodynamiques.

### III.1.2 La propulsion magnétique

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi de privilégier l'actionnement par poussée magnétique dite de *bead pulling*. Ce mode d'actionnement magnétique consiste à induire des forces magnétiques,  $\mathbf{f}_m$ , par l'intermédiaire de gradients de champ magnétiques,  $\nabla \mathbf{b}$ . En effet, en présence d'un champ magnétique,  $\mathbf{b}$ , un dipôle magnétique est soumis à une force magnétique  $\mathbf{f}_m$  et à un couple magnétique  $\mathbf{t}_m$  donnés par :

$$\mathbf{f}_m = V_m (\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{b} \quad (\text{III.5})$$

$$\mathbf{t}_m = V_m (\mathbf{M} \wedge \mathbf{b}) \quad (\text{III.6})$$

où  $\nabla$  définit l'opérateur gradient,  $\mathbf{M}$  est l'aimantation (ou magnétisation) du corps magnétique, et  $V_m$  son volume magnétique. Notamment, la force,  $\mathbf{f}_m$ , et le couple magnétique,  $\mathbf{t}_m$ , dépendent de la valeur de la magnétisation  $\mathbf{M}$  du microrobot magnétique. Cette aimantation correspond au champ de vecteurs qui exprime la densité volumique des moments dipolaires magnétiques,  $\mathbf{m}$ , permanente ou induite dans le matériau, soit :

$$\mathbf{M} = \frac{d\mathbf{m}}{dV_m} \quad (\text{III.7})$$

où  $dV_m$  est un volume élémentaire du matériau magnétique. En particulier, ces matériaux sont généralement caractérisés par la façon dont leur aimantation dépend du champ magnétique qui leur est appliqué. Il est donc important d'étudier les propriétés magnétiques et les phénomènes agissant sur le microrobot afin de pouvoir établir un actionnement magnétique efficace.

#### III.1.2.1 Propriétés des microrobots magnétiques

Classiquement, la spécificité d'un microrobot magnétique réside dans sa géométrie, la nature du matériau utilisé, ainsi que de ses propriétés magnétiques. Trois principales classes de matériaux magnétiques peuvent être distinguées : les matériaux *paramagnétiques*, *diamagnétiques*, ou *ferromagnétiques*. La Fig. III.4 présente les courbes d'aimantation représentatives de ces différents matériaux. Dans la mesure où la susceptibilité magnétique,  $\chi$ , des matériaux diamagnétique (de l'ordre de  $-10^{-5}$ ) et paramagnétique (de l'ordre de  $10^{-3}$ ) sont très faibles, leurs magnétisations correspondantes restent faibles, et à la température ambiante il est difficile d'atteindre la saturation  $M_{\text{sat}}$ . En revanche, lorsqu'un corps ferromagnétique est aimanté pour la première fois, son aimantation croît selon sa courbe de première aimantation jusqu'à sa valeur de saturation  $M_{\text{sat}}$ . De plus, seuls les matériaux ferromagnétiques possèdent une forte susceptibilité (de l'ordre de  $10^5$ ), ainsi qu'une aimantation résiduelle, dite aimantation de rémanence  $\mathbf{M}_r$ , en l'absence de champ magnétique ( $\mathbf{b}_0 = 0$ ). Un champ coercitif négatif  $\mathbf{b}_c$  doit alors être appliqué pour annuler l'aimantation du matériau. Les paramètres  $\{M_{\text{sat}}, \mathbf{M}_r, \mathbf{b}_c\}$  décrivent le comportement des matériaux ferromagnétiques en présence d'un champ magnétique externe. Le Tableau III.1 présente les paramètres magnétiques de certains matériaux ferromagnétiques couramment considérés. Ainsi, si l'on cherche à obtenir un maximum de force ou de

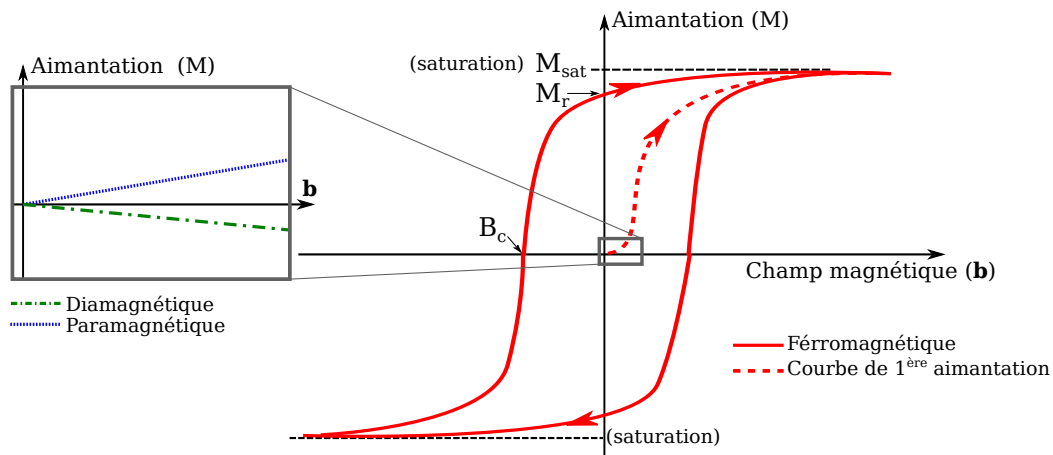


Figure III.4 – Courbes d'aimantation des matériaux paramagnétiques, diamagnétiques, et ferromagnétiques.

|                           | Saturation<br>(A/m) | Rémanence<br>(T) | Champ coercitif<br>(A/m) | Densité<br>(kg/m <sup>3</sup> ) |
|---------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Néodymium (NdFeB)         | $1.23 \times 10^6$  | 1.3              | $960 \times 10^3$        | 7500                            |
| Samarium-cobalt<br>(SmCo) | $56.2 \times 10^3$  | 0.90             | $680 \times 10^3$        | 8400                            |
| Acier au carbone          | $1.72 \times 10^6$  | 1.3              | 600                      | 7850                            |
| Permendur 49 (FeCo)       | $1.95 \times 10^6$  | 1.5              | 140                      | 8200                            |

(a)

|             |                    |     |      |      |
|-------------|--------------------|-----|------|------|
| Fer (Fe)    | $3.15 \times 10^6$ | 1.3 | 79.5 | 7874 |
| Nickel (Ni) | $5.1 \times 10^5$  | 0.5 | 2.4  | 8908 |
| Cobalt (Co) | $2.4 \times 10^6$  | 0.7 | 55   | 890  |

(b)

Tableau III.1 – Propriétés magnétiques de quelques matériaux ferromagnétiques (a) durs (ou aimant permanent) et (b) doux. (Sources : adaptées de [164, 165])

couple magnétique, seuls les matériaux ferromagnétiques permettent d'obtenir une aimantation suffisamment importante permettant de vaincre les forces d'interaction vasculaires [61].

Parmi les matériaux ferromagnétiques, on distingue deux sous-catégories : les ferromagnétiques durs (que l'on appelle aimants permanents) et les ferromagnétiques doux. Les aimants permanents ont une aimantation rémanente  $\mathbf{M}_r$  et un champ coercitif  $\mathbf{b}_c$  élevés (cf. le Tableau III.1). Les matériaux ferromagnétiques doux ont quant-à eux un champ coercitif très faible et une très forte susceptibilité. Comme le représente la Fig. III.5.a, le cycle d'hystérésis des matériaux ferromagnétiques doux est bien plus étroit que ceux des aimants permanents. D'autre part, le comportement magnétique macroscopique et microscopique des matériaux ferromagnétiques diffèrent également. En effet, aux petites échelles, les matériaux ferromagnétiques font apparaître un comportement de type superparamagnétique. En effet, pour les nanoparticules l'aimantation peut se renverser spontanément sous l'influence de la température. Un champ magnétique extérieur,  $\mathbf{b}_0$ , peut alors aimanter les particules, comme dans un matériau para-

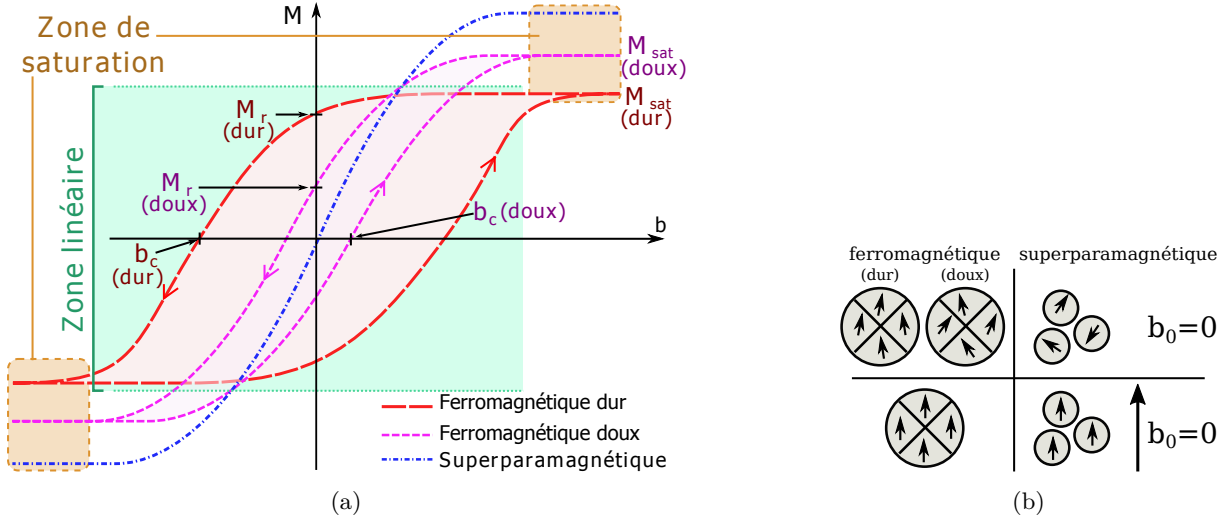


Figure III.5 – Comportement des matériaux ferromagnétiques et superparamagnétiques : (a) cycle d'hystérésis d'aimantation. (b) en présence d'un champ magnétique, les moments magnétiques des matériaux ferromagnétiques et les particules superparamagnétiques s'alignent. En l'absence de champ magnétique, seuls les matériaux ferromagnétiques maintiennent une aimantation de rémanence  $M_r$ .

magnétique. Néanmoins, la susceptibilité magnétique des particules superparamagnétiques reste importante, proche (voir supérieure), de celle des matériaux ferromagnétiques. Ainsi, leurs moments magnétiques tendent à s'aligner avec  $b_0$  comme pour les matériaux ferromagnétiques (voir aussi la Fig. III.5.b).

Lorsqu'on utilise des matériaux ferromagnétiques ou superparamagnétiques, leurs moments magnétiques  $\mathbf{m}$  ont tendance à s'aligner le long du champ magnétique appliqué  $b_0$  (cf. Fig. III.5.b). Par conséquent, pour actionner un microrobot, le champ magnétique doit soit varier spatialement (par exemple grâce à un gradient de champ), ou temporellement (par exemple en utilisant un champ tournant ou oscillant). La propulsion hélicoïdale [92], ou le battement de la flagelle [166, 167] exploitent typiquement des champs magnétiques variants temporellement de manière à contrôler le couple de propulsion (III.6). L'actionnement magnétique par *bead pulling* exploite quant-à lui le gradient de champ magnétique,  $\nabla \mathbf{b}$ , pour exercer une force magnétique (III.5) de poussée [168]. En outre, la courbe d'aimantation des matériaux ferromagnétiques ou superparamagnétiques peut se décomposer en deux zones : une zone quasi-linéaire, et une zone de saturation, tel que représenté sur la Fig. III.5.a. Selon l'amplitude du champ magnétique  $b$ , l'aimantation  $M$  sera soit fonction de  $b$  dans la zone linéaire, soit constante à la saturation  $\|\mathbf{M}\| = M_{sat}$ . Les paragraphes suivants présentent l'importance de ces domaines pour l'actionnement magnétique par *bead pulling*.

### III.1.2.2 Actionnement magnétique à la saturation

Pour actionner magnétiquement un microrobot par *bead pulling*, la force magnétique  $\mathbf{f}_m = (f_{mx}, f_{my}, f_{mz})^T$  est utilisée pour le pousser. Cette force magnétique (III.5) induite par la

présence d'un champ magnétique  $\mathbf{b} = (b_x, b_y, b_z)^\top$ , se développe comme suit :

$$\begin{pmatrix} f_{mx} \\ f_{my} \\ f_{mz} \end{pmatrix} = V_m \begin{pmatrix} M_x \frac{\partial b_x}{\partial x} + M_y \frac{\partial b_x}{\partial y} + M_z \frac{\partial b_x}{\partial z} \\ M_x \frac{\partial b_y}{\partial x} + M_y \frac{\partial b_y}{\partial y} + M_z \frac{\partial b_y}{\partial z} \\ M_x \frac{\partial b_z}{\partial x} + M_y \frac{\partial b_z}{\partial y} + M_z \frac{\partial b_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (\text{III.8})$$

avec  $\mathbf{M} = (M_x, M_y, M_z)^\top$  la magnétisation du microrobot ferromagnétique, et  $V_m$  son volume magnétique.

Un premier mode de fonctionnement, dit à *saturation magnétique*, apparaît lorsque le micro-robot est placé dans un **IRM**, ou un système d'actionnement de type **EMA**, capable de générer un champ magnétique uniforme  $\mathbf{b}_0$  de forte amplitude dans une direction donnée. Dans de tels systèmes, le champ magnétique global s'exprime alors par :

$$\mathbf{b} = \mathbf{b}_0 + \mathbf{b}_g \quad (\text{III.9})$$

où  $\mathbf{b}_g$  correspond au champ magnétique généré par les bobines de gradient magnétique de l'**IRM**, ou du système d'**EMA**. Le couple magnétique  $\mathbf{t}_m$  (III.6) induit tend alors à aligner le moment magnétique  $\mathbf{m}$  avec le champ magnétique  $\mathbf{b}$  appliqué. D'autre part, si le champ magnétique uniforme est suffisamment élevé ( $\mathbf{b}_0 \gg \mathbf{b}_g$ ), l'aimantation atteint sa saturation  $M_{\text{sat}}$  (cf. Fig III.5). Dans ce cas, il vient :

$$\mathbf{M} = M_{\text{sat}} \frac{\mathbf{b}_0}{\|\mathbf{b}_0\|} \quad (\text{III.10})$$

Par exemple, si  $\mathbf{b}_0$  est orienté selon l'axe  $z$  :  $\mathbf{b}_0 = (0, 0, b_0)^\top$ , les termes  $M_x$  et  $M_y$  sont alors nuls, soit :  $\mathbf{M} = (0, 0, M_{\text{sat}})$ . La force magnétique de l'Éq. (III.8) se simplifie alors :

$$\begin{pmatrix} f_{mx} \\ f_{my} \\ f_{mz} \end{pmatrix} = V_m M_{\text{sat}} \begin{pmatrix} \frac{\partial b_x}{\partial z} \\ \frac{\partial b_y}{\partial z} \\ \frac{\partial b_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (\text{III.11})$$

La saturation magnétique peut aussi être obtenue en utilisant des aimants permanents. En effet, une fois magnétisés, les matériaux ferromagnétiques durs peuvent facilement atteindre leur magnétisation de saturation, même en présence d'un faible champ magnétique. Ici aussi, l'aimantation du microrobot magnétique est alors donné par la relation (III.10). Placé dans une plateforme d'actionnement magnétique telle qu'un **IRM**, la force magnétique est alors définie par la relation (III.8). En revanche, si la plateforme d'**EMA** ne dispose pas d'un champ magnétique  $\mathbf{b}_0$  suffisamment important, les matériaux ferromagnétiques durs restent à leur saturation ( $\|\mathbf{M}\| = M_{\text{sat}}$ ). Notamment, lorsque les champs magnétiques et les gradients de champs magnétiques sont générés, à partir des paires de bobines de Helmholtz et de Maxwell, il peut être admis qu'il n'y a pas d'interaction magnétique entre elles (voir aussi l'Annexe B) :

$$\frac{\partial b_x}{\partial y} = \frac{\partial b_x}{\partial z} = \frac{\partial b_y}{\partial x} = \frac{\partial b_y}{\partial z} = \frac{\partial b_z}{\partial x} = \frac{\partial b_z}{\partial y} = 0 \quad (\text{III.12})$$

Les composantes de la force magnétique (III.8) d'un bolus magnétique peuvent s'exprimer par :

$$\begin{pmatrix} f_{mx} \\ f_{my} \\ f_{mz} \end{pmatrix} = V_m M_{\text{sat}} \begin{pmatrix} \frac{\partial b_x}{\partial x} \\ \frac{\partial b_y}{\partial y} \\ \frac{\partial b_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (\text{III.13})$$

Cette expression reste similaire à la précédente (III.11), et est validé expérimentalement (cf. Chapitre V). D'autre part, de toute évidence, l'optimisation de la force motrice est alors liée au volume magnétique disponible ( $V_m$ ), à l'amplitude du gradient de champ magnétique ( $\nabla \mathbf{b}$ ), ainsi qu'aux propriétés de magnétisation ( $M_{\text{sat}}$ ).

### III.1.2.3 Actionnement magnétique dans la zone linéaire

Si le dispositif d'actionnement magnétique ne produit pas un champ magnétique uniforme  $\mathbf{b}_0$ , suffisamment important pour permettre la saturation magnétique, on peut considérer que le corps magnétique évolue dans son domaine linéaire (voir la Fig. III.5.a). Dans ce cas, l'aimantation  $\mathbf{M}$  n'atteint jamais la saturation ( $\|\mathbf{M}\| \ll M_{\text{sat}}$ ), et dépend principalement de l'intensité du champ magnétique  $\mathbf{b}$  suivant la relation [169] :

$$\mathbf{M} = \frac{\chi_a}{\mu_0(1 + \chi)} \mathbf{b} \quad (\text{III.14})$$

où  $\mu = \mu_0(1 + \chi)$  est la perméabilité magnétique du microrobot avec  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ T} \cdot \text{m/A}$ .  $\chi$  correspond à la susceptibilité magnétique du matériau, et  $\chi_a \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  est le tenseur de susceptibilité apparente lié à la forme du microrobot magnétique. Pour des formes géométriques présentant des symétries axiales, le tenseur de susceptibilité est exprimé comme suit [79] :

$$\chi_a = \text{diag} \left( \frac{\chi}{1 + n_a \chi}, \frac{\chi}{1 + n_b \chi}, \frac{\chi}{1 + n_c \chi} \right) \quad (\text{III.15})$$

où  $\{n_a, n_b, n_c\} > 0$  sont des facteurs de démagnétisation dans le référentiel de l'objet. Ces facteurs de démagnétisation permettent de prendre en considération les anisotropies liés à la forme géométrique du microrobot. Dans le cadre de notre étude, nous nous limitons aux microrobots magnétiques possédant une forme géométrique simple de type ellipsoïdale ou sphéroïdale (cf. Fig. III.6). Dans le cas général des ellipsoïdes, les facteurs de démagnétisation sont contraints par la relation [79, 170] :

$$n_a + n_b + n_c = 1 \quad (\text{III.16})$$

Pour les ellipsoïdes, les indices  $\{a, b, c\}$  correspondent aux demi-axes de symétrie, comme représenté sur la Fig. III.6.a. Dans le cas d'un microrobot sphérique, les facteurs de démagnétisation sont simplifiés  $n_a = n_b = n_c = \frac{1}{3}$ . Par soucis de simplicité, nous nous limitons ici aux sphéroïdes (i.e. ellipsoïdes de révolution). Ainsi, pour le sphéroïde allongé illustré sur la Fig. III.6.b, les facteurs de démagnétisation sont déterminés à partir de [79, 170] :

$$\begin{cases} 1 &= 2n_a + n_c \\ n_a &= \frac{1 - \varepsilon^2}{2\varepsilon^3} \left( \ln \left( \frac{1 + \varepsilon}{1 - \varepsilon} \right) - 2\varepsilon \right) \end{cases} \quad (\text{III.17})$$

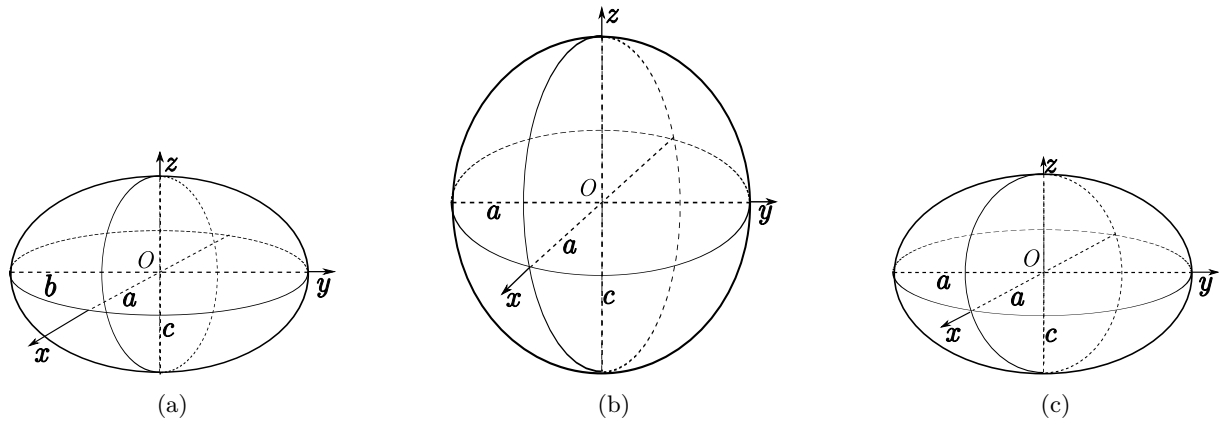


Figure III.6 – Les formes géométriques simples considérées : (a) ellipsoïde de demi-axes  $a \geq b \geq c$  ; (c) sphéroïde allongé de demi-axes  $a = b < c$  ; et (c) sphéroïde aplati de demi-axes  $a = b > c$ .

et pour le sphéroïde aplati illustré sur la Fig. III.6.c, ils sont calculés à partir de :

$$\begin{cases} 1 &= 2n_a + n_c \\ n_a &= \frac{\Lambda^2}{\varepsilon^2} \left( 1 - \frac{1}{\varepsilon} \arcsin \left( \frac{\varepsilon}{\Lambda} \right) - 2\varepsilon \right) \end{cases} \quad (\text{III.18})$$

avec  $\varepsilon = \sqrt{1 - \Lambda^{-2}}$  l'excentricité, et  $\Lambda > 1$  le rapport de forme (ou facteur de forme) entre les demi-axes majeur et mineur.

D'autre part, la plupart des plateformes d'EMA sont constituées de paires de bobines de Helmholtz et de Maxwell. Il peut être considéré qu'il n'y a pas d'interaction magnétique entre les différents gradients magnétiques, et nous pouvons considérer la relation (III.12). Sur la base de ces différentes considérations, dans le domaine de magnétisation linéaire, la force magnétique (III.8) poussant un microrobot de forme ellipsoïdale peut s'écrire comme suit :

$$\begin{pmatrix} f_{mx} \\ f_{my} \\ f_{mz} \end{pmatrix} = \frac{\chi V_m}{\mu} \begin{pmatrix} \frac{b_x}{1 + n_a \chi} \frac{\partial b_x}{\partial x} \\ \frac{b_y}{1 + n_b \chi} \frac{\partial b_y}{\partial y} \\ \frac{b_z}{1 + n_c \chi} \frac{\partial b_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (\text{III.19})$$

En posant  $\nabla \mathbf{b} = \text{diag} \left( \frac{\partial b_x}{\partial x}, \frac{\partial b_y}{\partial y}, \frac{\partial b_z}{\partial z} \right)$ , l'expression de la force magnétique devient :

$$\mathbf{f}_m = \frac{\chi V_m}{\mu} \nabla \mathbf{b} \begin{pmatrix} \frac{b_x}{1 + n_a \chi} \\ \frac{b_y}{1 + n_b \chi} \\ \frac{b_z}{1 + n_c \chi} \end{pmatrix} \quad (\text{III.20})$$

De plus, l'Eq. (III.6) montre que le couple  $\mathbf{t}_m$  tend à aligner le vecteur d'aimantation  $\mathbf{M}$  avec celui du champ magnétique  $\mathbf{b}$  appliqué. Comme pour la force magnétique, à partir des relations

(III.6), (III.14) et (III.15), le couple magnétique est déterminé pour un microrobot ellipsoïdal ayant une aimantation dans le domaine linéaire, par la relation :

$$\mathbf{t}_m = \frac{V_m \chi^2}{\mu} \begin{pmatrix} \frac{b_y b_z (n_c - n_b)}{(1 + n_b \chi)(1 + n_c \chi)} \\ \frac{b_x b_z (n_a - n_c)}{(1 + n_a \chi)(1 + n_c \chi)} \\ \frac{b_x b_y (n_b - n_a)}{(1 + n_a \chi)(1 + n_b \chi)} \end{pmatrix} \quad (\text{III.21})$$

L'analyse des équations Eq. (III.19) et Eq. (III.21) montre que l'obtention d'une force et d'un couple moteur suffisant dépend essentiellement des trois aspects considérés précédemment, à savoir :

- i) les facteurs de démagnétisation  $\{n_a, n_b, n_c\}$  selon la forme considérée : (a) allongée (III.17) ou (b) aplatie (III.18) ;
- ii) le volume du matériau magnétique  $V_m$  ;
- iii) le champ magnétique  $\mathbf{b}$  et le gradient de champ magnétique  $\nabla \mathbf{b}$  (dans le cas de la force motrice).

### III.1.3 Comportement hydrodynamique des microrobots

Après avoir présenté les phénomènes magnétiques, nous nous intéressons aux forces d'interaction vasculaires, soit plus spécifiquement les aspects hydrodynamiques (III.3). Dans le cadre de notre étude, différentes formes géométriques simples sont considérées (e.g. sphéroïde et chaîne). Pour cela, nous commençons par rappeler les principes de base à l'origine des effets hydrodynamiques. Puis, nous exprimons ces aspects hydrodynamiques tout d'abord dans le cas simple d'une sphère, avant de l'étendre aux autres formes géométriques.

#### III.1.3.1 Hydrodynamique du système vasculaire

Le corps humain et son système cardiovasculaire représentent un environnement complexe et changeant. Notamment, selon les dimensions des vaisseaux sanguins, le comportement hydrodynamique du flot varie [61] :

- i) de nature newtonienne dans le système artériel pour apparaître de plus en plus non-newtonienne dans les microvasculatures ;
- ii) d'un flot pulsatile turbulent proche de l'aorte pour devenir rapidement laminaire dans les artères et microvasculatures ;
- iii) des écoulements de l'ordre de quelques centaines de mm/s dans le système artériel à quelques dizaine de  $\mu\text{m/s}$  dans les microvasculatures.

Définir une stratégie globale de navigation assurant de bonnes performances sur l'ensemble du parcours est *a priori* un problème difficile. C'est pour ces raisons, que nous considérons ici que le cas simple d'un microrobot magnétique injecté dans l'artère hépatique (rayon de l'ordre de  $R = 1.4\text{mm}$ ) et devant naviguer jusqu'aux microvasculatures alimentant la tumeur (rayon de l'ordre de  $R = 100\mu\text{m}$ ). Sur l'ensemble de ce parcours, le système vasculaire peut ainsi être considéré comme un fluide à écoulement laminaire.



### A) Mécanique du flot sanguin

Classiquement, pour décrire le comportement hydrodynamique d'un microrobot magnétique dans un fluide incompressible (i.e.  $\nabla \cdot \mathbf{v}_f = 0$ ) newtonien, l'équation de Navier-Stokes est considérée, soit :

$$\rho_f \left( \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial t} + (\mathbf{v}_f \cdot \nabla) \mathbf{v}_f \right) = \rho_f \mathbf{f}_{f,\text{ext}} - \nabla p + \eta_f \nabla^2 \mathbf{v}_f \quad (\text{III.22})$$

où  $\rho_f$  représente la masse volumique du fluide,  $\eta_f$  définit sa viscosité dynamique,  $\mathbf{v}_f$  sa vitesse,  $t$  le temps,  $\mathbf{f}_{f,\text{ext}}$  une force volumique agissant sur le fluide (e.g. la gravité), et  $p$  la pression dans le fluide.  $\nabla$  et  $\nabla^2$  sont respectivement les opérateurs gradient et laplacien. L'équation de Navier-Stokes correspond donc à une équation aux dérivées partielles (EDP) du second ordre et non-linéaire. Dans le cas d'un écoulement laminaire, les forces visqueuses (le terme  $\eta_f \nabla^2 \mathbf{v}_f$ ) deviennent prépondérantes devant les forces d'inertie (les termes  $\rho_f \left( \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial t} + (\mathbf{v}_f \cdot \nabla) \mathbf{v}_f \right)$ ). Ce ratio entre ces deux types de forces s'appréhende généralement à travers le nombre de Reynolds (noté  $R_e$ ). Dans un canal de section circulaire, ce paramètre sans dimension se définit par :

$$R_e = \frac{\text{Forces d'inerties}}{\text{Forces visqueuses}} = \frac{\rho_f \mathbf{v} R}{\eta_f} \quad (\text{III.23})$$

avec  $\mathbf{v}$  une vitesse caractéristique, et  $R$  le rayon du canal. Aux échelles considérées, l'écoulement laminaire présente généralement un nombre de Reynolds de l'ordre de  $R_e \sim 10^{-3}$  à 30. Le flot sanguin est alors essentiellement gouverné par la viscosité, et l'équation de Navier-Stokes (III.22) devient alors linéaire :

$$\rho_f \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial t} = \rho_f \mathbf{f}_{f,\text{ext}} - \nabla p + \eta_f \nabla^2 \mathbf{v}_f \quad (\text{III.24})$$

Cette équation permet ainsi de décrire le mouvement du flot sanguin.

### B) Hydrodynamique

L'écoulement du flot sanguin, ou le mouvement du microrobot magnétique dans celui-ci, va induire une force de traînée  $\mathbf{f}_d$  et un couple  $\mathbf{t}_d$  de traînée. Dans le cas général la traînée hydrodynamique subie par le microrobot magnétique peut s'exprimer comme suit [86, 171] :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{f}_d \\ \mathbf{t}_d \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{B}^T & \mathbf{C} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{v} \\ \boldsymbol{\omega} \end{pmatrix}, \quad (\text{III.25})$$

avec  $\mathbf{v}$  la vitesse linéaire, et  $\boldsymbol{\omega}$  la vitesse angulaire du microrobot par rapport au flux du fluide. Les matrices de résistance définies par  $\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{B}$  et  $\mathbf{C}$  sont fonction des propriétés de l'écoulement sanguin et du microrobot. En particulier, ces matrices ont des propriétés symétriques en relation avec la géométrie de microrobot. Notamment, si la forme du microrobot possède trois plans de symétrie orthogonaux (tels que pour les sphéroïdes, cuboïdes, ou des arrangements analogues aux chaînettes) alors  $\mathbf{B} = 0$ . Par conséquent, la force et le couple de traînée peuvent se définir comme suit :

$$\mathbf{f}_d = -\mathbf{A}\mathbf{v} = -\rho_f C_{dt} \cdot \|\mathbf{v}\| \mathbf{v} \quad (\text{III.26})$$

$$\mathbf{t}_d = -\mathbf{C}\boldsymbol{\omega} = -\rho_f C_{dr} \cdot \|\boldsymbol{\omega}\| \boldsymbol{\omega} \quad (\text{III.27})$$

où  $\mathbf{v}$  et  $\boldsymbol{\omega}$  sont respectivement les vitesses de translation et de rotation du microrobot par rapport à l'écoulement du fluide ;  $C_{dt}$  et  $C_{dr}$  sont des coefficients de traînée de translation et de rotation. Ces coefficients sans dimensions sont classiquement liés au nombre de Reynolds  $R_e$  et à la géométrie du microrobot [171, 172].

### III.1.3.2 Hydrodynamique d'un microrobot sphérique

Le comportement hydrodynamique de particules sphériques a été validé par de nombreuses études numériques et expérimentales [173, 174, 175, 176]. Par exemple, pour un nombre de Reynolds faible (i.e.  $R_e \ll 1$ ), on obtient classiquement :

$$C_{dt,Stokes} = \frac{24}{R_e}, \quad (\text{III.28})$$

où  $A = 2\pi r^2$  est l'aire de référence hydrodynamique du microrobot sphérique de rayon  $r$ . Dans ce contexte, la force de traînée conduit à la loi de Stokes d'un écoulement rampant. Ainsi, pour un microrobot sphérique avec un rayon  $r$ , l'équation (III.26) devient :

$$\mathbf{f}_{d,Stokes} = -6\pi\eta_f r \mathbf{v} \quad (\text{III.29})$$

En suivant le même raisonnement pour le couple de traînée, nous pouvons réécrire l'équation (III.27) comme suit :

$$\mathbf{t}_{d,Stokes} = -8\pi\eta_f r^3 \boldsymbol{\omega} \quad (\text{III.30})$$

L'approximation de Stokes est généralement suffisante dans les artérioles, mais reste imprécise dans le système artériel où le nombre de Reynolds est de l'ordre de  $R_e \sim 0.5-30$ . Une expression plus précise du coefficient de traînée pour un corps sphérique avec un nombre de Reynolds jusqu'à  $R_e < 2.5 \times 10^5$  a été proposée par White et Corfield [172] :

$$C_{d,\infty} = \frac{24}{R_e} + \frac{6}{1 + \sqrt{R_e}} + 0.4 \quad (\text{III.31})$$

Il existe d'autres formulations des coefficients de traînée pour le cas sphérique [88]. Mais pour un nombre de Reynolds inférieur à  $R_e < 100$  (comme c'est le cas dans nos travaux) l'approximation de White et Corfield [172] reste suffisante.

En outre, l'approximation de Stokes (III.29) et (III.30) néglige également l'effet de paroi  $\beta$ . Dans les applications endovasculaires où la taille des vaisseaux sanguins se rapproche de celle du microrobot, les effets de bord sur la force de traînée doivent être prises en compte. En effet, le comportement hydrodynamique n'est pas le même entre un milieu ouvert et un milieu confiné. Plus le microrobot magnétique va évoluer dans un environnement étroit, et plus il faut tenir compte des interactions entre le microrobot, le fluide et les parois. Pour cela, l'effet de bord se définit par un facteur de correction, qui caractérise la variation relative du comportement hydrodynamique en milieu confiné ( $\mathbf{f}_d$ ), par rapport à l'équivalent dans un environnement sans limite ( $\mathbf{f}_{d\infty}$ ). Par conséquent, cette correction d'effet de bord est généralement définie comme le rapport entre la vitesse  $\mathbf{v}$  dans un milieu borné et la vitesse  $\mathbf{v}_\infty$  dans un fluide infini, soit :

$$\beta \equiv \frac{\mathbf{v}}{\mathbf{v}_\infty} \quad (\text{III.32})$$

De nombreuses études ont montré que ce ratio est principalement une fonction de  $R_e$ , ainsi que du rapport entre le rayon de la sphère et le rayon du vaisseau sanguin,  $\lambda = r/R$  [177]. Pour un corps sphérique dans un écoulement rampant de Stokes (i.e.  $R_e \ll 1$ ), l'expression proposée par Haberman et Sayre [175] est la plus fiable lorsque  $\lambda \leq 0.9$  :

$$\beta(\lambda) = \frac{1 - 2.1050\lambda + 2.0865\lambda^3 - 1.7068\lambda^5 + 0.72603\lambda^6}{1 - 0.75857\lambda^5} \quad (\text{III.33})$$

Pour des écoulements possédant un nombre de Reynolds intermédiaire de l'ordre de  $0.01 < \mathbf{R}_e < 35$ , le facteur de correction proposé par Kehlenbeck et Felice [176] est alors privilégié pour  $\lambda \leq 0.85$  :

$$\beta(\lambda, \mathbf{R}_e) = \frac{1 - \lambda^p}{1 + \left(\frac{\lambda}{\lambda_0}\right)^p} \quad (\text{III.34})$$

où  $p$  et  $\lambda_0$  sont des fonctions de  $\mathbf{R}_e$ , définies comme suit :

$$\lambda_0 = \frac{0.283 + 0.0492\mathbf{R}_e^{0.524}}{1 + 0.041\mathbf{R}_e^{0.524}} \quad (\text{III.35})$$

$$p = 1.44 + 0.5466 \mathbf{R}_e^{0.524} \quad (\text{III.36})$$

### III.1.3.3 Comportement hydrodynamique des microrobots non-sphériques

La force de traînée agissant sur un objet non-sphérique a également été investiguée pour des structures, telles que des sphéroïdes, des cylindres, des chaînettes, ou des parallélépipèdes [178, 179, 180, 181]. L'idée principale est de considérer que la force de traînée subie par un microrobot non-sphérique agit dans le même sens que la vitesse  $\mathbf{v}$ , et peut être liée à la *force de traînée équivalente d'une sphère*, soit :

$$\mathbf{f}_{d\infty} = \kappa \cdot \mathbf{f}_{ds\infty}(r_e) \quad (\text{III.37})$$

où  $\kappa$  est le facteur de forme qui est principalement relié à la géométrie du microrobot ; et  $\mathbf{f}_{ds\infty}(r_e)$  est la force de traînée équivalente calculée pour un corps sphérique ayant un rayon équivalent  $r_e$ , dans un environnement sans limite. Ce rayon  $r_e$  est défini comme le rayon d'une sphère équivalente en volume au microrobot non-sphérique. Dans la mesure où il est difficilement envisageable de réaliser des expérimentations sur un large éventail de microrobots de géométrie ou de rapport de forme  $\Lambda$  différents, un modèle approximant le facteur de forme  $\kappa$  est nécessaire.

En outre, l'effet des parois joue ici encore un rôle crucial dans les phénomènes de traînée agissant sur un objet non-sphérique. Divers travaux de recherche ont été menés pour déterminer expérimentalement, et numériquement, ce facteur de correction de traînée pour différentes formes d'objets et de canaux [171, 178, 182, 183]. Par analogie avec les corps sphériques, la correction associée à l'effet de bord est liée au rapport entre la taille de l'objet et le rayon du vaisseau ( $\lambda$ ), au nombre de Reynolds ( $\mathbf{R}_e$ ), et au rapport de forme du microrobot ( $\Lambda$ ). Généralement, le facteur associé à l'effet de bord  $\beta$  se définit à partir de la correction de Faxén's [171], et peut être exprimé sous la forme générale suivante :

$$\beta(\lambda, \mathbf{R}_e, \Lambda) = 1 - f(\lambda, \mathbf{R}_e, \Lambda) \quad (\text{III.38})$$

où  $f$  est une fonction du rapport  $\lambda = a/R$ , avec  $a$  la longueur caractéristique de l'objet et  $R$  la rayon du vaisseau sanguin.

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi d'étudier la forme sphéroïdale (i.e. ellipsoïde de révolution), comme représentée sur les Fig. III.6.b-c ; ainsi que l'agrégation de  $N$ -sphères en forme de chaînette, comme illustrée sur la Fig. III.3.c. Dans les paragraphes suivants, nous présentons les différentes corrections à apporter aux modèles hydrodynamiques des microrobots non-sphériques pour les formes retenues.

### A) Hydrodynamique des microrobots sphéroïdaux

Pour des microrobots de forme sphéroïdale (non-sphérique), la direction du mouvement joue un rôle majeur dans la définition du facteur de correction de forme,  $\kappa$ . En effet, selon la direction du mouvement, la surface de référence  $A$  exposée au flot n'est pas la même, et donc l'importance de la traînée sera différente. Ainsi, si la direction du mouvement est transversale selon son axe principal (i.e., direction  $\mathbf{v}_\perp$  dans la Fig. III.3.b), l'approximation suivante est proposée [178] :

$${}^e\kappa_\perp = \frac{8}{3} \frac{(\Lambda^2 - 1)}{\left( \frac{(2\Lambda^2 - 3)}{\sqrt{\Lambda^2 - 1}} \ln(\Lambda + \sqrt{\Lambda^2 - 1}) + \Lambda \right)} \quad (\text{III.39})$$

avec  $\Lambda$  le rapport de forme du sphéroïde. Pour un sphéroïde d'axe majeur  $a$  et d'axe mineur  $b$ , il est défini par :  $\Lambda = a/b$ . Pour un mouvement le long de la direction de l'axe principal (i.e., direction  $\mathbf{v}_\parallel$  dans la Fig. III.3.b), le facteur de forme dynamique est donné par [178] :

$${}^e\kappa_\parallel = \frac{4}{3} \frac{(\Lambda^2 - 1)}{\left( \frac{(2\Lambda^2 - 1)}{\sqrt{\Lambda^2 - 1}} \ln(\Lambda + \sqrt{\Lambda^2 - 1}) - \Lambda \right)} \quad (\text{III.40})$$

Comme nous l'avons mentionné précédemment dans les environnements vasculaires, les effets de bord doivent être pris en compte. Le facteur de correction de l'effet de bord pour des sphéroïdes qui se déplacent dans la direction  $\mathbf{v}_\parallel$  a été étudié pour de très faibles nombres de Reynolds par Happel et Brenner [171] :

$${}^e\beta_\parallel(\lambda, \Lambda) = 1 - {}^e\kappa_\parallel \lambda \Lambda^{1/3} (2.105 + 0.758\lambda^2 \Lambda^2 + 1.329\lambda^2) \quad (\text{III.41})$$

avec  $\lambda = a/R$ . En revanche, à notre connaissance, la littérature ne propose pas de formulation du facteur de correction de l'effet de bord pour des mouvements orthogonaux  $\mathbf{v}_\perp$ . Toutefois, Kishore et Gu [183] ont proposé un coefficient de traînée qui intègre à la fois le facteur de forme et l'effet de bord pour des nombres de Reynolds compris entre  $1 \leq \text{Re} \leq 200$ . Le coefficient de traînée proposé est le suivant :

$$C_d = \frac{12}{\text{Re}} \left( \frac{1.81 + \lambda}{0.79 + \lambda} \right)^{4.16} \left( 1 + 0.304\text{Re}^{0.685} \Lambda^{1.1} + 0.15\text{Re}^{-0.5} \Lambda^{3.3} + 2.1\Lambda^{0.4} \right) \quad (\text{III.42})$$

Le coefficient de traînée ci-dessus est défini pour un mouvement parallèle avec  $\Lambda = b/a$ , et pour le mouvement orthogonal avec  $\Lambda = a/b$ .

### B) Hydrodynamique des microrobots en chaîne linéaire

Pour des arrangements en chaîne linéaire de  $N$ -sphères, la direction du mouvement est également importante. Geller et al. [184] ont étudié expérimentalement le facteur de forme de la chaîne constituée de 2 à 20 sphères. Ils ont ainsi proposé les approximations suivantes par interpolation de leurs résultats :

$${}^c\kappa_\perp = \frac{4}{3} \frac{N^{2/3}}{\left( \log(2N) + 0.26269 + \frac{0.38185}{\log^2(2N)} \right)} \quad (\text{III.43})$$

$${}^c\kappa_\parallel = \frac{2}{3} \frac{N^{2/3}}{\left( \log(2N) - 1.00401 + \frac{0.906526}{\log^2(2N)} \right)} \quad (\text{III.44})$$

où les indices  $\perp$  et  $\parallel$  désignent un mouvement respectivement perpendiculaire et parallèle à l'axe principal d'une chaîne linéaire de  $N$ -sphères (voir Fig. III.3.c).

**Remarque III.1** Les différents facteurs de forme  $\kappa$ , ci-dessus, sont définis pour tous les rapports de forme  $\Lambda \neq 1$ , ou pour  $N > 1$  pour une structure en forme de chaînette. Si  $\Lambda = 1$  ou  $N = 1$ , dans les deux cas nous obtenons un microrobot sphérique, et donc  $\kappa = 1$ .

Peu de travaux ont étudié l'effet de bord pour des structures de type chaînette. Généralement, les chercheurs utilisent l'approximation des sphéroïdes allongés. En particulier, dans une orientation parallèle, le modèle sphéroïdal semble suffisant pour se rapprocher d'une structure de type chaînette linéaire, quand  $\lambda \ll 1$ . En se basant sur les études de Happel et Brenner [171], Kasper et al. [178] ont proposé à partir de leurs résultats expérimentaux, pour des chaînettes de  $N$ -sphères, les approximations du premier ordre suivantes :

$${}^c\beta_{\parallel}(\lambda, \Lambda = N) = 1 - 2.105 {}^c\kappa_{\parallel} \lambda \Lambda^{1/3} \quad (\text{III.45})$$

$${}^c\beta_{\perp}(\lambda, \Lambda = N) = -0.76 \lambda \Lambda^{0.7} \quad (\text{III.46})$$

avec  $\Lambda = N$  le nombre de sphères.

Des valeurs tabulées obtenues à partir d'observations expérimentales sur des effets de bord  $\beta$  et du facteur de forme  $\kappa$  pour des chaînettes comprenant jusqu'à  $N = 30$  sphères ont également été proposées par Kasper et al. [178].

### C) Mouvement dans une direction quelconque

Lorsqu'il est exposé à un champ magnétique  $\mathbf{b}_0$  externe, le microrobot magnétique acquiert un moment magnétique  $\mathbf{m}$ . Par conséquent, le microrobot non-sphérique tendra à aligner son axe principal le long de la direction du champ  $\mathbf{b}_0$ , comme illustré sur la Fig. III.7. Le gradient magnétique  $\nabla \mathbf{b}$  va alors pousser le microrobot magnétique dans la direction de mouvement  $\mathbf{v}$ . Il y a alors une déviation angulaire  $\theta$  entre l'axe principal et la direction de mouvement. De ce fait, le microrobot ne sera pas uniquement limité aux des mouvements transversaux ( $\mathbf{v}_{\perp}$ ) ou parallèles ( $\mathbf{v}_{\parallel}$ ). Par conséquent, le facteur de forme varie entre  $\kappa_{\parallel}$  et  $\kappa_{\perp}$ . Pour un angle  $\theta \in [0; \frac{\pi}{2}]$ , le facteur de forme  $\kappa_{\theta}$  est alors donné par [178] :

$$\frac{1}{\kappa_{\theta}} = \frac{1}{\kappa_{\perp}} + \left( \frac{1}{\kappa_{\parallel}} - \frac{1}{\kappa_{\perp}} \right) \sin^2 \theta \quad (\text{III.47})$$

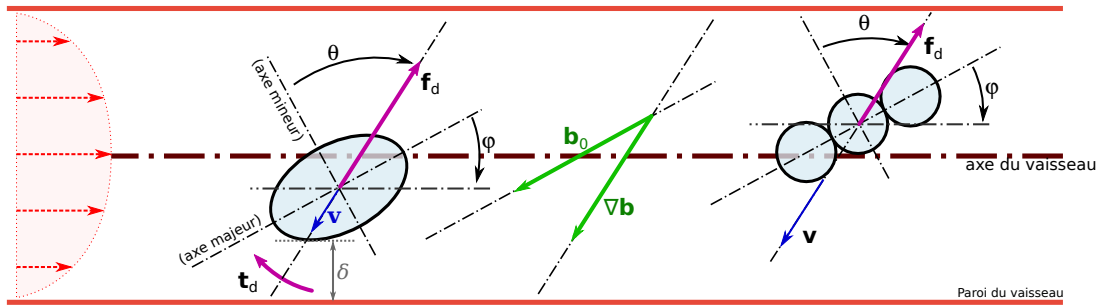


Figure III.7 – Microrobots non-sphériques dans un environnement vasculaire.

## III.2 Structure optimale pour le bolus magnétique

Dans la section précédente, les concepts généraux du comportement des microrobots magnétiques naviguant dans un environnement vasculaire ont été présentés. À présent, nous nous intéressons à déterminer la forme optimale pour le bolus magnétique.

### III.2.1 Analyse des effets hydrodynamiques

Sur la base de l'étude du comportement dynamique d'un microrobot magnétique dans un environnement vasculaire, il nous faut caractériser l'influence des forces hydrodynamiques selon la structure et la forme du bolus. La Fig. III.8 montre l'évolution des forces de traînée  $\mathbf{f}_d$  pour des microrobots magnétiques sphériques, sphéroïdes et des chaînettes linéaires naviguant dans un vaisseau de rayon  $R = 750 \mu\text{m}$ . Le Tableau III.2 résume les principaux paramètres physiologiques de l'environnement vasculaire considéré. Les agrégats sont composés de vecteurs thérapeutiques TMMC de rayon  $r_0 = 100 \mu\text{m}$ . Les courbes de gauche illustrent l'évolution de la force de traînée pour un mouvement parallèle le long de l'axe central du vaisseau, tandis que les courbes de droite présentent les résultats pour un mouvement orthogonal. Comme prévu, la taille, la forme et la direction du mouvement impactent de manière significative le comportement hydrodynamique du bolus magnétique. Cela souligne donc l'importance de considérer le bon modèle selon la forme choisie.

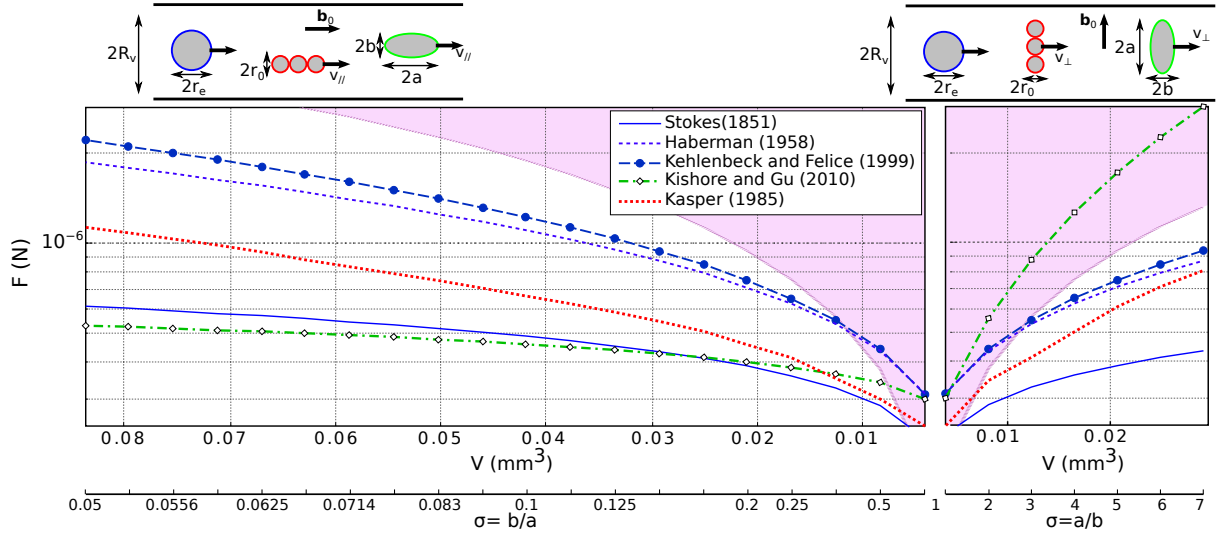


Figure III.8 – Forces de traînée hydrodynamiques  $\mathbf{f}_d$  pour des microrobots magnétiques non-sphériques évoluant dans un vaisseau de  $R = 750 \mu\text{m}$  de rayon en fonction de volume du bolus. La deuxième abscisse montre le rapport de forme  $\Lambda = b/a = 1/N$  (gauche) et  $\Lambda = a/b = N$  (droite). Deux configurations géométriques sont étudiées : un sphéroïde et une chaînette linéaire composée de vecteurs thérapeutiques ( $r_0 = 100 \mu\text{m}$ ).

Pour une navigation dans une direction parallèle ( $\mathbf{v}_{||}$ ), les formes sphéroïdales et les arrangements en chaînette linéaire, semblent clairement offrir moins de force traînée qu'une sphère d'un volume équivalent. En particulier, la forme sphéroïdale est celle qui offre le moins de résistance hydrodynamique. Pour des bolus non-sphériques, la force hydrodynamique est plus importante

Tableau III.2 – Paramètres physiologiques de la circulation sanguine.

| Paramètre                       | Valeur                         | Unité                  |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Viscosité                       | $\eta_f$                       | 3 mPa · s              |
| Densité                         | $\rho_f$                       | 1060 kg/m <sup>3</sup> |
| Rayon du vaisseau               | $R$                            | 0.75 mm                |
| Vitesse moyenne de l'écoulement | $\langle \mathbf{v}_f \rangle$ | 20 mm/s                |

pour un mouvement orthogonal comparé au mouvement parallèle. Ceci se justifie simplement par le fait que dans la direction orthogonale, les bolus non-sphériques offrent une plus grande surface de référence  $A$ , et donc une plus grande résistance à l'écoulement. Il est également à noter que l'agrégat de  $N$ -sphères en chaînette semble fournir moins de traînée hydrodynamique que les sphéroïdes. Plus précisément, bien que la surface de référence reste importante, une partie du flux peut s'écouler entre les différentes sphères, réduisant de manière significative la résistance hydrodynamique.

Enfin, rappelons que la littérature ne fournit que des données et formulations limitées pour des corps non-sphériques. Les approximations proposées sont globalement validées pour  $\lambda \geq 0.9$  et un rapport de forme de l'ordre de  $0.25 < \Lambda < 30$ . Ainsi, une extrême prudence doit être prise dans l'utilisation des différentes approximations au-delà de ces conditions. En particulier, le modèle de Kasper et al. [178] dans le cas de chaînettes de  $N$ -sphères ne fournit une corrélation significative que pour des rapports  $\lambda = r/R$  seulement jusqu'à  $\lambda \approx 0.5$ .

### III.2.2 Bolus magnétique pour la délivrance optimale de médicament

Pour optimiser l'administration de médicaments, le volume total  $V = V_m/\tau_m$  du bolus doit être maximisé pour générer une force magnétique suffisante  $\mathbf{f}_m$ , et acheminer les agents thérapeutiques vers la zone cible à traiter. Néanmoins, en augmentant la taille du bolus, la force de traînée  $\mathbf{f}_d$  augmente également, ainsi que le risque de générer des embolisations dans un endroit non désiré. De ce fait, pour contrôler efficacement le bolus magnétique, la force motrice  $\mathbf{f}_m$  doit contrebalancer la force de traînée  $\mathbf{f}_d$ . Cette optimisation de la conception est liée au nombre magnétophorétique proposé par Mathieu et al. [63], soit :

$$C_{mt} = \frac{\mathbf{f}_m}{\mathbf{f}_d} \quad (\text{III.48})$$

Ainsi, une forme de bolus possédant un nombre magnétophorétique  $C_{mt} > 1$  permet de garantir le contrôle magnétique du bolus.

Par ailleurs, selon la nature du matériau magnétique intégré au bolus et de l'amplitude du champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$ , les effets magnétiques et les capacités d'actionnement sont différentes. Dans le cadre de notre étude, nous avons privilégié les particules superparamagnétiques d'oxyde de fer, ou *superparamagnetic particles iron oxide* (SPIO). Les matériaux superparamagnétiques ont l'avantage de présenter une faible rémanence, et donc un faible effet d'hystérésis sur sa courbe d'aimantation. Il est à noter que l'aimantation<sup>2</sup> de saturation des SPIO

2. Il s'agit ici de l'aimantation massique, c'est-à-dire celle associée au moment magnétique par unité de masse.



( $M_{\text{sat}} \sim 30 - 60 \text{ emu/g}$ ) reste inférieure à la valeur de la magnétite ( $M_{\text{sat}} \sim 100 \text{ emu/g}$ ) [185]. Enfin, les **SPIO** ont l'avantage d'être déjà employés dans certaines applications cliniques du fait de leur biocompatibilité [186].

En résumé, selon l'amplitude du champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$ , le bolus magnétique pourra être soit dans son domaine de saturation, ou soit dans son domaine linéaire. Dans les paragraphes suivants, nous proposons une analyse pour ces deux domaines d'utilisation.

### III.2.2.1 Analyse du bolus magnétique à la saturation

Nous considérons ici, que le champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$  est suffisant pour permettre au bolus magnétique d'atteindre sa valeur de saturation  $M_{\text{sat}} = 58 \text{ emu/g}$  [187]. Nous décrivons dans ce qui suit, différentes géométries de bolus magnétiques pour une valeur de gradient de champ magnétique fixé à  $\|\nabla \mathbf{b}\| = 45 \text{ mT/m}$ .

#### A) Bolus magnétique sphérique

L'optimisation de la conception des microrobots magnétiques sphériques a été étudiée dans [88, 188]. Dans leurs études, les auteurs ont réalisé l'optimisation de la conception ainsi que celle de la trajectoire, en fixant le taux d'aimantation à  $\tau_m = 45\%$ . Dans notre cas, nous cherchons à définir la structure optimale permettant de transporter une charge maximale de médicament vers la zone cible.

La Fig. III.9 montre l'évolution du nombre magnétophorétique  $C_{\text{mt}}$  pour différentes tailles de bolus magnétiques sphériques qui naviguent dans une petite artère de rayon  $R = 750 \mu\text{m}$  (cf. Tab. III.2). Le meilleur rapport est alors obtenu pour  $C_{\text{mt}} = 1.96$  avec un rayon de  $r_e = 285.5 \mu\text{m}$  et un taux de magnétisation maximal de  $\tau_m = 100\%$ . De plus, ce résultat indique que pour contrôler efficacement le bolus sphérique, ce dernier doit avoir un rayon  $r_e$  compris entre  $127.8 \mu\text{m}$

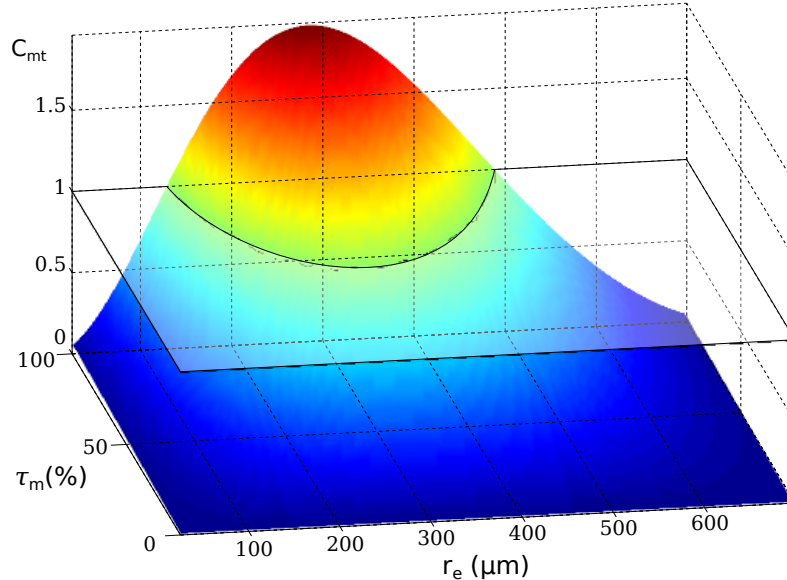


Figure III.9 – Le nombre magnétophorétique  $C_{\text{mt}} = \frac{f_m}{f_d}$  en fonction du rayon  $r_e$  et de taux de magnétisation  $\tau_m$  pour un microrobot magnétique sphérique.



et  $481.9\mu\text{m}$ . Pour un bolus magnétique sphérique dans l'intervalle où  $C_{\text{mt}} \geq 1$ , les courbes de la Fig. III.10 présentent l'évolution du taux de magnétisation  $\tau_m$ , ainsi que le volume d'agent thérapeutique pouvant être embarqué. Le taux minimal de magnétisation est de  $\tau_m = 51.06\%$  pour un rayon  $r_e = 269.3\mu\text{m}$ , conduisant à une charge médicamenteuse de  $V_\delta = 0.04\text{mm}^3$ . La charge médicamenteuse optimale de  $V_\delta = 0.098\text{mm}^3$  est obtenue pour un rayon  $r_e = 415.8\mu\text{m}$  et  $\tau_m = 67.3\%$ . Cependant, pour une délivrance optimale, la taille du bolus doit se situer entre 30% et 60% de la taille des vaisseaux [188]. Par conséquent, pour assurer une contrôlabilité magnétique efficace, et une délivrance de médicament sur des localisations profondes dans le corps humain, le microrobot sphérique est le mieux adapté pour les petites artères (environ  $R \gtrsim 175\mu\text{m}$ ).

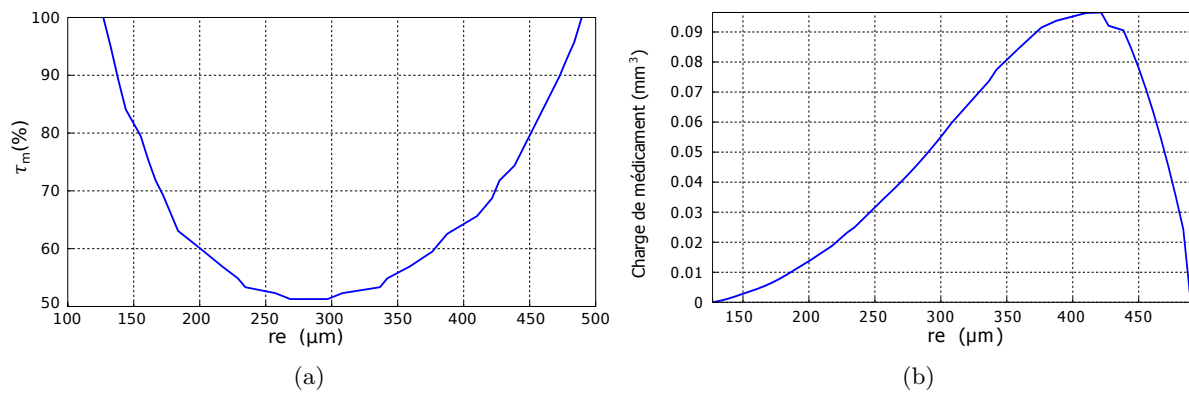


Figure III.10 – Évaluation (a) du taux de magnétisation  $\tau_m$  et (b) du volume d'agent thérapeutique, en fonction du rayon  $r_e$  pour un bolus magnétique sphérique et un nombre magnétophorétique  $C_{\text{mt}} = 1$ .

### B) Bolus magnétique non-sphérique

Les simulations de la Fig. III.11 présentent l'évolution du nombre magnétophorétique  $C_{\text{mt}}$  en fonction du rayon équivalent sphérique<sup>3</sup>  $r_e$  et le taux de magnétisation  $\tau_m$  pour différentes structures de microrobots. Les résultats obtenus considèrent le cas de microrobots sous forme sphéroïdale allongée (Fig. III.11.a et III.11.c) ; et le cas de bolus en chaîne linéaire de  $N$ -sphères de rayon  $r_0 = 100\mu\text{m}$  (Fig. III.11.b et III.11.d). Les bolus sphéroïdaux considérés possèdent un demi-axe mineur fixe de  $b = c = r_0 = 100\mu\text{m}$ , tandis que son demi-axe majeur  $a$  augmente en fonction du rayon équivalent d'un volume sphérique  $r_e$ . Par conséquent, pour un rayon équivalent donné  $r_e$ , tous les bolus magnétiques possèdent le même volume magnétique, et ils sont donc propulsés par la même force magnétique  $\mathbf{f}_m$  (III.11). Comme prévu, les bolus non-sphériques sont plus efficaces lorsque la direction de mouvement est parallèle à l'axe principal, et nettement moindre pour un mouvement orthogonal.

En terme de performance d'actionnement magnétique, les résultats de simulation montrent une meilleure efficacité pour des formes de type chaîne linéaire dans le cas des mouvements orthogonaux à l'axe principal. En effet, les sphéroïdes ne sont pas en mesure de fournir une capacité de contrôle magnétique dans la direction orthogonale ( $C_{\text{mt}} < 1$ ). Pour un même volume

3. Le rayon  $r_e$  est ici défini comme le rayon d'une sphère équivalente en volume au bolus non-sphérique :  $r_e = \left(\frac{3}{4\pi} V\right)^{1/3}$ .

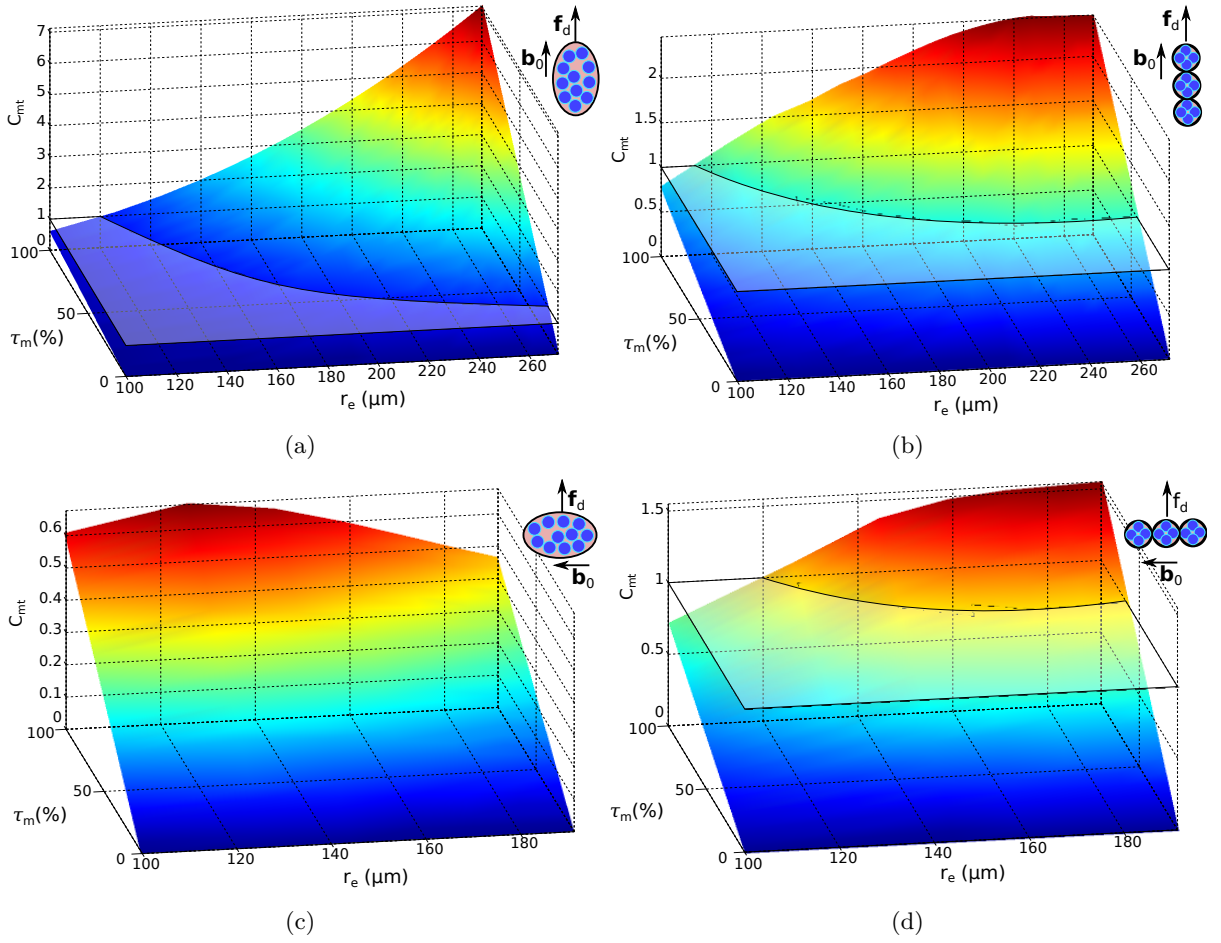


Figure III.11 – Évolution du nombre magnétophorétique  $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$  pour un microrobot ellipsoïdal lorsqu'il navigue dans la direction (a)-(b) parallèle et (c)-(d) orthogonale à l'axe du vaisseau sanguin.

équivalent, la surface de référence des structures de type chaîne linéaire est supérieure à celle des sphéroïdes, mais elle offre moins de résistance à l'écoulement. En effet, pour la structure de type chaîne, des simulations numériques de type éléments finis ont montré que le flot pouvait s'écouler au niveau des interfaces de contact entre les microsphères. *A contrario*, dans la direction parallèle, les sphéroïdes offrent un bien meilleur nombre magnétophorétique ( $\max C_{mt} = 6.98$ ).

La Fig. III.12 montre une comparaison des volumes d'agents thérapeutiques transportés par les différentes structures de bolus magnétiques lorsque le nombre magnétophorétique vaut  $C_{mt} = 1$ . Ces résultats montrent que le sphéroïde est la forme qui permet de transporter le plus d'agents thérapeutiques. Toutefois, il ne peuvent transporter leur charge de médicament dans les directions orthogonales. Les structures de type chaîne linéaire semblent être les plus adéquates pour transporter les vecteurs thérapeutiques dans toutes les directions. Ainsi, dans une petite artère de rayon  $R = 750 \mu\text{m}$ , seule une structure de type chaîne composée au maximum de 7-TMMC de rayon  $r_0 = 100 \mu\text{m}$  peut être utilisée dans une direction perpendiculaire à l'axe principal. Le volume maximal de médicament transporté est de l'ordre de  $V_\delta = 0.0107 \text{ mm}^3$ . Toutefois, il paraît difficilement envisageable de pouvoir réaliser des embolisations complètes avec

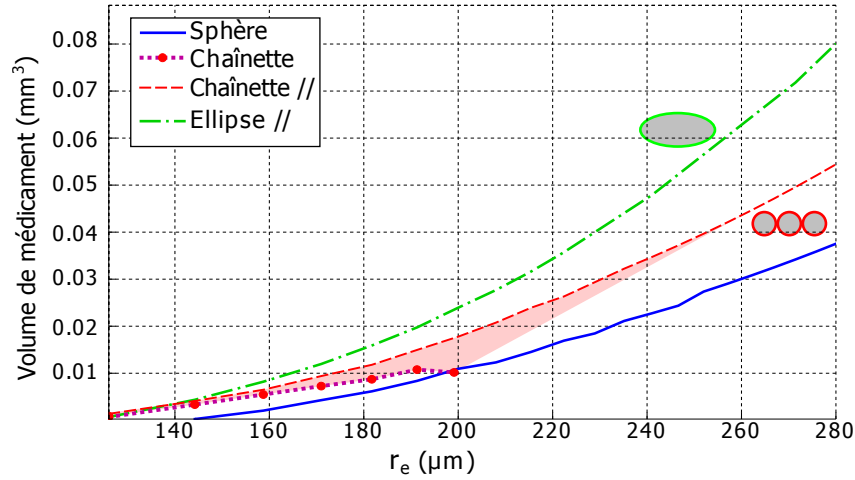


Figure III.12 – Le volume d’agent thérapeutique en fonction du rayon équivalent  $r_e$  pour un nombre magnétophorétique  $C_{mt} = 1$ .

un arrangement en chaîne linéaire. La forme sphéroïdale présente donc le meilleur compromis en termes de capacité d’embolisation et de quantité d’agents thérapeutiques transportés.

### III.2.2.2 Analyse du bolus magnétique en zone d’aimantation linéaire

Dans cette partie, nous considérons que le champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$  n’est plus suffisant pour permettre au bolus magnétique d’atteindre la saturation, et que son aimantation reste dans la zone linéaire :  $\|\mathbf{M}\| \ll M_{sat}$ . Dans ce cas, la magnétisation du bolus magnétique est une fonction linéaire du champ magnétique  $\mathbf{b}$  (III.14), et la force magnétique est alors donnée par la relation (III.19). Nous analysons dans ce qui suit la forme optimale des différentes géométries simples du bolus magnétique. À des fins de comparaison, les mêmes paramètres physiologiques et physiques précédents (cf. Tab. III.2) sont considérés. L’amplitude du champ magnétique est fixée à  $\|\mathbf{b}_0\| = 30 \text{ mT}$ , et l’aimantation est obtenue par la relation (III.14).

#### A) Bolus magnétique sphérique

La Fig. III.13 montre l’évolution du nombre magnétophorétique  $C_{mt}$  pour différentes tailles de bolus magnétiques sphériques. Le meilleur ratio dans ce cas est donné pour  $C_{mt} = 1.4$  avec un rayon de  $r_e = 322 \mu\text{m}$  et un taux de magnétisation maximal de  $\tau_m = 100\%$ . De plus, le résultat indique que pour contrôler efficacement un bolus sphérique, son rayon doit être compris entre  $190 \mu\text{m}$  et  $610 \mu\text{m}$ . Si l’on considère un bolus magnétique sphérique avec un nombre magnétophorétique ( $C_{mt} \geq 1$ ), le taux minimal de magnétisation est de l’ordre de  $\tau_m = 71\%$  pour un rayon de  $r_e = 405 \mu\text{m}$ , ce qui conduit à une charge thérapeutique maximale de  $V_\delta = 0.005 \text{ mm}^3$ . Comme le montre les Fig. III.14 et Fig. III.15, la charge médicamenteuse optimale de  $0.12 \text{ mm}^3$  est obtenue pour un rayon de  $r_e = 465 \mu\text{m}$  et  $\tau_m = 72\%$ . Cependant il ne faut pas oublier que pour une délivrance optimale, la taille du microrobot doit se situer entre 30% et 60% de la taille des vaisseaux dans les petites artères [188].

#### B) Bolus magnétiques sphéroïdaux

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons aux bolus magnétiques sphéroïdaux. Comme précédemment, les sphéroïdes considérés possèdent un demi-axe mineur fixe de  $b = c = r_0 = 100 \mu\text{m}$ , tandis que son demi-axe majeur  $a$  augmente en fonction du rayon équivalent d’un volume sphé-

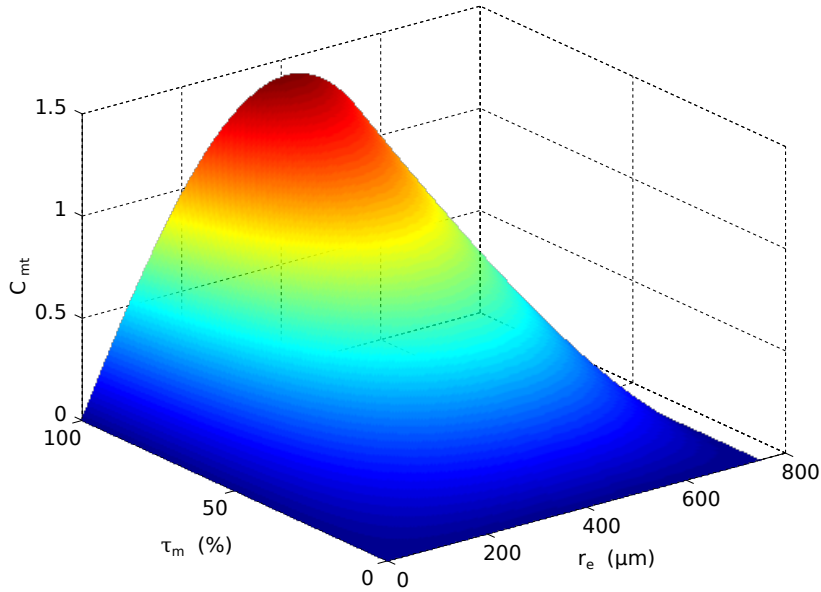


Figure III.13 – Le nombre magnétophorétique  $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$  en fonction du taux de magnétisation  $\tau_m$  et du rayon  $r_e$  du bolus sphérique possédant un moment magnétique non saturé.

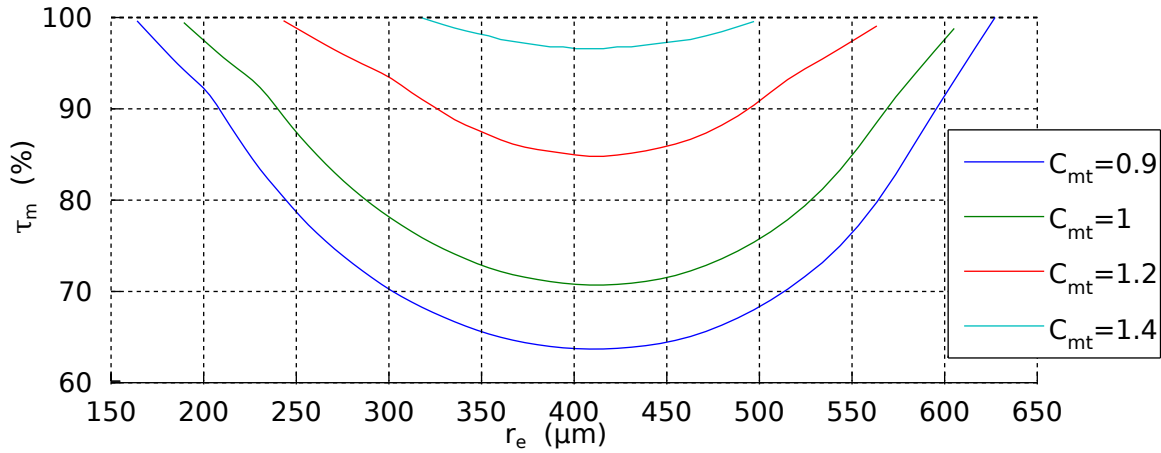


Figure III.14 – Le taux de magnétisation  $\tau_m$  en fonction du rayon  $r_e$  d'un bolus magnétique sphérique possédant des nombres magnétophorétiques  $C_{mt} = 0.9$ ,  $C_{mt} = 1$ ,  $C_{mt} = 1.2$ ,  $C_{mt} = 1.4$ .

rique  $r_e$ . La Fig. III.16 présente l'évolution du nombre magnétophorétique  $C_{mt}$  en fonction du taux de magnétisation  $\tau_m$  et du rayon équivalent sphérique  $r_e$  pour des bolus sphéroïdaux naviguant dans la direction (a) parallèle (Fig. III.16.a) et (b) orthogonale (Fig. III.16.b) à l'axe principal du vaisseau. Les résultats de simulation montrent clairement qu'il convient de privilégier les déplacements parallèles. La Fig. III.17 montre l'évolution du taux de magnétisation  $\tau_m$  en fonction du rayon équivalent sphérique  $r_e$  pour un bolus magnétique naviguant dans la direction choisie. Ces résultats montrent que plus le nombre magnétophorétique  $C_{mt}$  augmente, plus l'intervalle de rayon  $r_e$  diminue. La Fig. III.18 montre l'évolution de la charge de vecteur théra-

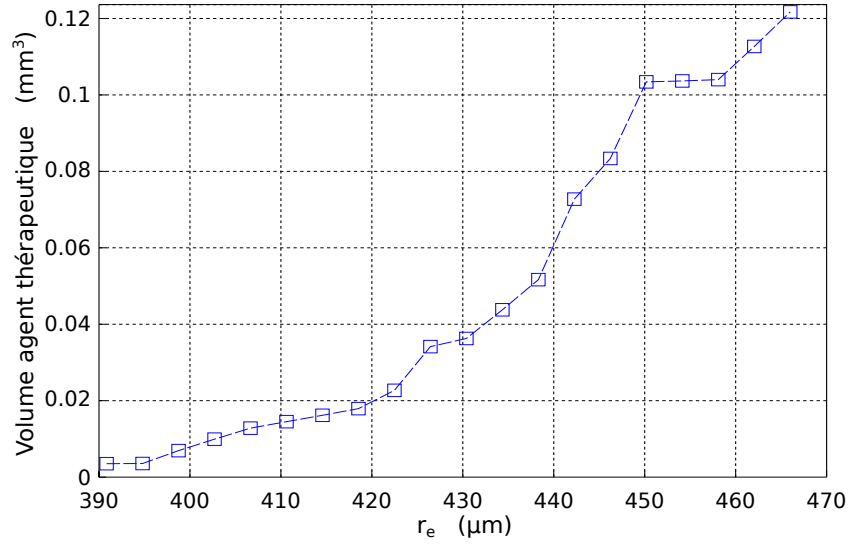


Figure III.15 – La charge de médicament en fonction du rayon  $r_e$  pour un bolus magnétique sphérique possédant un nombre magnétophorétique  $C_{mt} = 1$ .

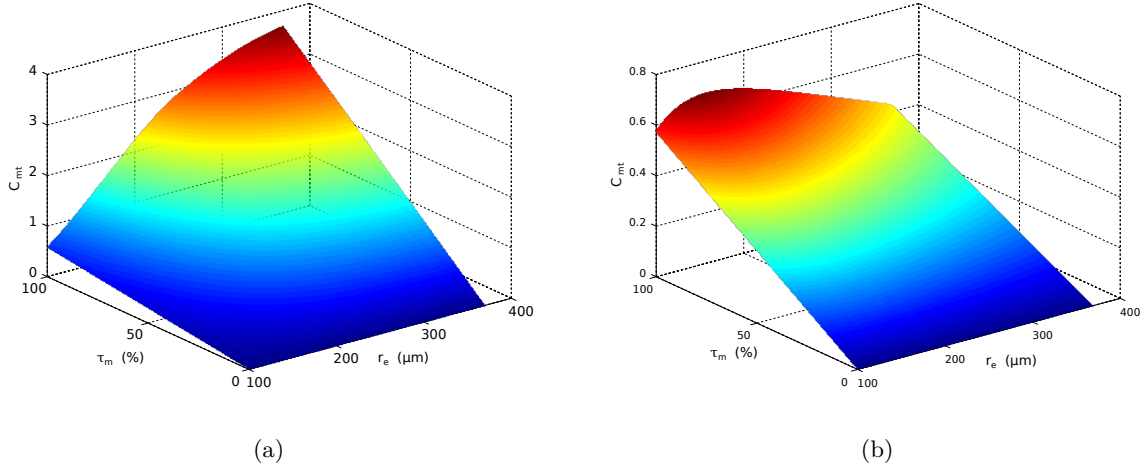


Figure III.16 – Le nombre magnétophorétique  $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$  pour un bolus sphéroïdal lorsqu'il navigue dans la direction (a) parallèle et (b) orthogonale à l'axe du vaisseau.

peutique en fonction du rayon équivalent sphérique d'un bolus magnétique sphéroïdal possédant un nombre magnétophorétique  $C_{mt} = 1$ . En particulier, pour obtenir une charge médicamenteuse maximale d'un volume  $V_\delta = 0.15 \text{ mm}^3$ , il faut un bolus magnétique d'un rayon  $r_e = 368 \mu\text{m}$ .

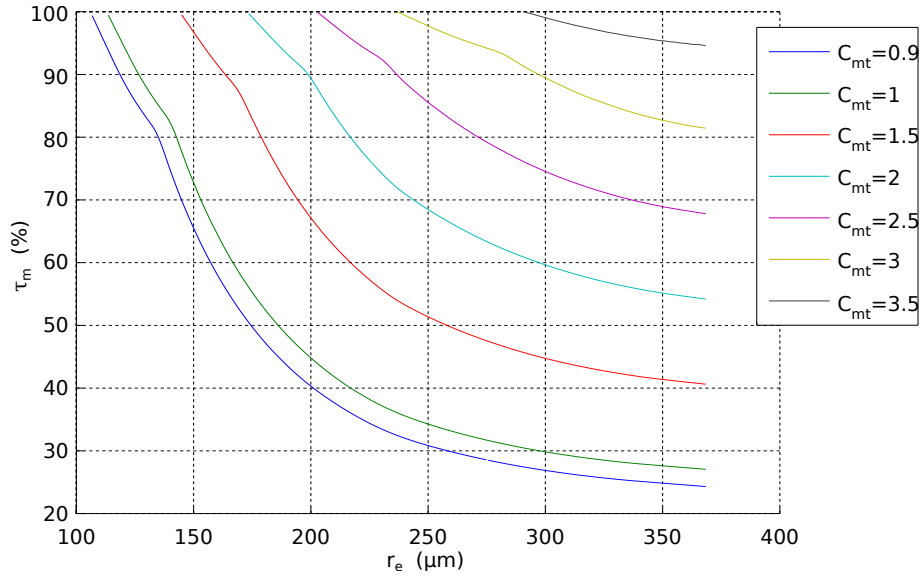


Figure III.17 – Le taux de magnétisation  $\tau_m$  en fonction du rayon équivalent d'une sphère  $r_e$  d'un bolus magnétique sphéroïdal.

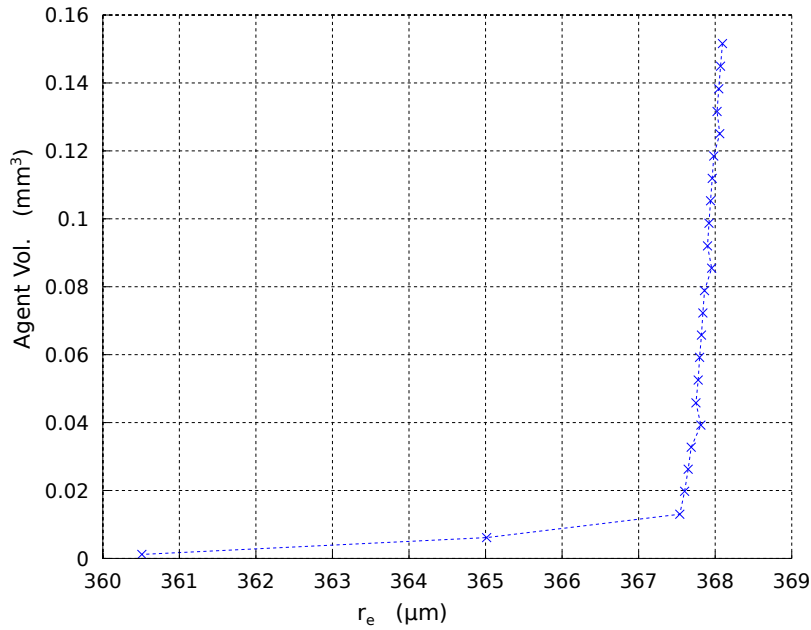


Figure III.18 – Le volume d'agent thérapeutique  $V_\delta$  en fonction du rayon équivalent  $r_e$  lorsque  $C_{mt} = 1$  pour un bolus sphéroïdal.

### III.2.3 Discussions

En considérant la délivrance de bolus magnétiques à partir d'un microcathéter dans le système artériel, le guidage magnétique par *bead pulling* est connu comme étant la stratégie la plus optimale [188]. En effet, pour accéder à des tumeurs profondes, le bolus magnétique doit contrebalancer le comportement du flot sanguin tout au long de son parcours à travers le réseau artériel. Les résultats de simulation montrent que les agrégats de microsphères, ou TMMC, sous forme

de chaînette linéaire fournissent un rapport magnétophorétique  $C_{mt} = \frac{f_m}{f_d}$  suffisant dans toutes les directions de navigation. Cependant, pour former ces chaînettes linéaires, il est nécessaire de fonctionnaliser chaque microsphère de manière à garantir l'intégrité de l'arrangement géométrique. Sinon, les forces d'interaction dipôle-dipôle qui s'exercent entre les TMMCs vont provoquer la formation d'agrégats de type grappe de raisin, ou voire même leur fusion en une structure sphéroïdale. D'autre part, il paraît difficile — en utilisant une géométrie de type chaînette linéaire de TMMCs — de pouvoir réaliser des embolisations totales compte tenu de la présence de forces de cisaillement relativement importantes aux interfaces de contact parois/agrégats. Ces forces de cisaillement vasculaires vont induire une force suffisante pour contrebalancer les forces d'interaction dipôle-dipôle entre les TMMC conduisant à leur désagrégation partielle. La première conséquence serait de provoquer des embolies dans des endroits non désirés. Pour ces diverses raisons, nous avons privilégié les bolus sphéroïdaux. Le bolus de forme sphéroïdale présente également certaines limites (force de trainée importante, vitesse magnétophorétique limitée) pour des déplacements dans la direction orthogonale à l'axe principal. Il est donc nécessaire de pouvoir contrôler leur orientation afin de privilégier les mouvements parallèles. D'autre part, compte tenu de leur nombre magnétophorétique important, ceux-ci bénéficient d'un effet de réduction d'échelle dimensionnel avantageux. Finalement, compte tenu de la surface de contact importante aux interfaces parois/bolus, la contrainte de cisaillement et la force de contact vont pouvoir être utilisées pour libérer la charge thérapeutique par la désagrégation progressive du bolus au cours du temps.

Enfin, toutes les simulations précédentes ont été menées en cherchant à déterminer la forme optimale du bolus pour un nombre magnétophorétique  $C_{mt} \geq 1$ . Ce rapport optimal conduit à garantir une quantité maximale de médicament à transporter tout en ayant un volume magnétique suffisant pour pouvoir contrebalancer le flux sanguin artériel. Cependant, chercher à avoir  $C_{mt} \geq 1$  est seulement nécessaire pour naviguer à contre-courant par rapport au flot sanguin. De telles situations se produisent habituellement au voisinage des premières bifurcations artérielles majeures, et deviennent moins contraignantes quand le bolus magnétique navigue dans des emplacements plus profonds (réseau capillaire), où la vitesse du flux sanguin devient moins importante (de plusieurs mm/s à quelques  $\mu\text{m/s}$ ). Par conséquent, il est envisageable de sous-évaluer légèrement la taille du bolus magnétique. Après avoir analysé la forme adéquate du bolus magnétique, pour véhiculer un maximum d'agents thérapeutiques tout en garantissant une force magnétique  $f_m$  importante, il ne nous reste plus qu'à définir le nombre exact de bolus à injecter pour traiter la tumeur.

### III.3 Optimisation du nombre de bolus magnétiques pour traiter un cancer

Dans le Chapitre II, nous avons proposé une méthodologie permettant de définir le taux d'administration optimal,  $u(t)$ , afin de traiter un cancer de manière ciblée par inhibition de l'angiogenèse, par chimiothérapie ou encore par radiothérapie. Dans les sections précédentes, nous avons présenté la forme adéquate permettant de transporter la charge médicamenteuse. Dans cette section, nous allons donc définir le nombre optimal de bolus magnétiques permettant le traitement du cancer selon les différentes thérapies ciblées considérées.

#### III.3.1 Constitution du bolus magnétique

Rappelons que nous considérons la délivrance d'agents thérapeutiques via un microcathéter à travers une procédure transartérielle de type TACE ou TARE. En particulier, nous nous proposons d'améliorer ces procédures locorégionales existantes en contrôlant la navigation des agents thérapeutiques en les encapsulant dans des bolus magnétiques. Le bolus magnétique considéré possède une forme sphéroïdale, et il est constitué de l'agent thérapeutique et de particules d'oxyde de fer (SPIO), comme représenté sur la Fig. III.19. Ainsi, le bolus magnétique est donc une suspension colloïdale de SPIO dans un solvant (l'agent thérapeutique), c'est-à-dire un ferrofluide. Lorsque le bolus magnétique est placé dans un champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$ , le ferrofluide prendra une forme sphéroïdale en raison des fortes interactions dipôle-dipôle entre les SPIOs.

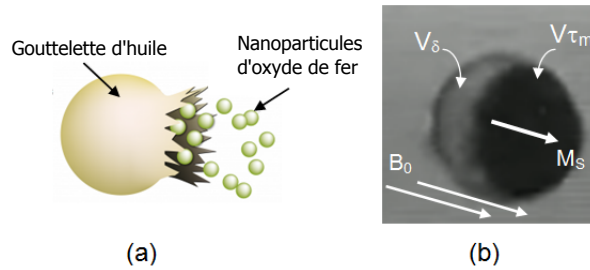


Figure III.19 – Représentation d'un bolus magnétique constitué d'agrégats de particules en oxyde de fer : (a) schématisation du concept Bigot [205] et (b) vue d'un bolus magnétique réel (ici l'agent thérapeutique est remplacé par de l'huile).

Le nombre optimal de bolus magnétiques pour traiter un cancer est lié au volume d'agents thérapeutiques pouvant être embarqué. La charge effective du vecteur thérapeutique,  $V_\delta$ , d'un seul bolus magnétique est une fraction du volume total,  $V$ , définie par :

$$V_\delta = (1 - \tau_m)V \quad (\text{III.49})$$

avec  $\tau_m$  le taux volumique de magnétisation. Le nombre de bolus magnétiques est alors estimé à partir de :

$$N_b = \left\lceil \frac{u \, m}{V_\delta \rho_\delta} \right\rceil \quad (\text{III.50})$$



où  $u$  est le taux d'administration de l'agent thérapeutique ;  $m$  est le poids du patient <sup>4</sup> ; et  $\rho_\delta$  est la densité de la charge de l'agent thérapeutique.

### III.3.2 Nombre optimal de bolus magnétiques à la saturation

Dans ce paragraphe, nous considérons un bolus magnétique ayant un rayon initial de  $r = 250 \mu\text{m}$  en l'absence de champ magnétique externe ( $\mathbf{b}_0 = 0$ ). Ce choix permet, d'avoir un volume de  $V_\delta = 0.056 \text{ mm}^3$  d'agents thérapeutiques, avec suffisamment de volume magnétique pour avoir un nombre magnétophorétique  $C_{\text{mt}} = 1$  (voir la Fig. III.12). Le bolus magnétique considéré ici est alors placé dans un champ magnétique externe,  $\mathbf{b}_0$ , suffisamment grand pour que les SPIO atteignent l'aimantation de saturation  $M_{\text{sat}} = 56 \text{ emu/g}$ .

#### III.3.2.1 Inhibition de l'angiogenèse

L'objectif ici est de déterminer le nombre  $N_b$  de bolus requis pour réduire la taille de la tumeur en administrant un agent anti-angiogénique (voir paragraphe II.3.2). Par ailleurs, pour éviter les risques de surdose, l'entrée de commande  $u(t)$  est saturée à une limite supérieure  $\max(u)$ , comme rappelé dans le Tableau III.3. Par conséquent, compte tenu de cette limite supérieure,  $\max(u)$ , le Tableau III.3 présente le nombre de bolus magnétiques requis pour transporter en continu les agents thérapeutiques. Même dans le cas d'un faible taux de clairance  $\lambda_\delta = 0.017/\text{jour}$  où le taux d'administration d'endostatine est le plus faible ( $\max(u) = 2 \text{ conc/jour}$ ),  $N_b = 4661$  bolus magnétiques doivent être injectés en continu pour administrer la dose quotidienne. De même, si le rythme d'administration d'une session de 30 min tous les 7 jours est envisagé, il faudrait que  $N_b = 1.398 \times 10^4$  bolus soient administrés durant la première session. Au vu du très grand nombre de bolus magnétiques à administrer, il semble peu envisageable de traiter un cancer par un simple traitement anti-angiogénique au moyen de la méthode proposée.

Tableau III.3 – Bolus magnétiques requis pour réaliser l'inhibition de l'angiogenèse d'un patient d'un poids moyen  $m = 60 \text{ kg}$ .

| Param.                | Unité           | Valeurs |       |       |       |       |       |  |
|-----------------------|-----------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| $k_a$                 | 1/(jour · conc) | 0.66    |       |       |       |       |       |  |
| $\lambda_g$           | 1/jour          | 1.7     | 1.37  | 0.97  | 0.57  | 0.17  | 0.017 |  |
| $\delta_{\text{max}}$ | conc/jour       | 15      | 13    | 11    | 8     | 5     | 2     |  |
| Dose                  | mg/jour         | 900     | 780   | 660   | 480   | 300   | 120   |  |
| $N_b$                 | $1 \times 10^3$ | 34.95   | 30.29 | 25.63 | 18.64 | 11.65 | 4.66  |  |

#### III.3.2.2 Médicament cytotoxique

La chimiothérapie considérée correspond à un ciblage direct (comme pour la procédure TACE) de médicaments hautement cytotoxiques (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, etc.). Ici, nous supposons que les paramètres du modèle PK-PD de l'agent cytotoxique sont ceux indiqués sur le Tableau II.5 du paragraphe II.3.3. Selon le rythme d'administration considéré, les résultats indiqués sur la Fig II.14.a montrent qu'un taux d'administration maximal de  $\max(u) = 2 \text{ conc/jour}$  est nécessaire sur les 4 premières sessions. Ainsi, pour un patient d'un

4. Dans l'ensemble de nos travaux, nous considérons d'une manière générale un patient ayant poids moyen de  $m = 60 \text{ kg}$ .

poids moyen de  $m = 60$  kg, une dose maximale de  $\text{Dose}_{\max} = m \times u = 120$  mg/jour doit être administrée sur les premières sessions. À partir de la relation (III.50) nous pouvons estimer qu'au maximum  $N_b = 1036$  bolus de rayon  $r = 250$   $\mu\text{m}$  doivent être administrés par session.

### III.3.2.3 Radioisotope

La radiothérapie consiste à administrer des microsphères contenant un radioisotope. Habituellement dans les procédures locorégionales de type TARE, des microsphères d'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) sont administrées [13].  $^{90}\text{Y}$  est un radioisotope émetteur bêta de haute énergie sans émission gamma primaire et possédant une demi-vie de 2.67 jours. Par exemple, les TheraSphere (MDS Nordion, Canada) sont des microsphères en verre biocompatibles et résorbables chargées en  $^{90}\text{Y}$ . Le rayon des TheraSphere est d'environ  $r_p = 12.5 \pm 2.5 \mu\text{m}$ . Un bolus magnétique d'un rayon de  $r = 250 \mu\text{m}$  pourrait incorporer jusqu'à 3147 microsphères radio-isotopiques. Chaque particule  $^{90}\text{Y}$  contient une activité de 2500 Bq, conduisant à  $7.8675 \times 10^{-3}$  GBq par bolus. En supposant une distribution uniforme, la prise de la dose de rayonnement est calculée à partir de [13] :

$$u = \frac{49.67A}{m_l} \quad (\text{III.51})$$

avec  $A$  l'activité des radioisotopes (en GBq), et  $m_l$  la masse du foie (en kg). Ainsi, le nombre de bolus magnétiques qui transporte les particules  $^{90}\text{Y}$  est obtenu à partir de :

$$N_b = \left\lceil \frac{u \cdot m_l}{49.67 \times 3147 \times 2.5 \times 10^{-6}} \right\rceil \quad (\text{III.52})$$

Nous faisons ici l'hypothèse que les paramètres du modèle LQ-tumeurs radioisotopes donnés dans le tableau II.3 du Chapitre II correspondent à ceux des TheraSphere. De ce fait, les résultats de la Fig. II.15.a montrent qu'il faut administrer au plus  $u_{\max} = 10$  Gy sur les 3 premières sessions. Pour un patient ayant un foie d'un poids moyen de  $m_l = 2$  kg, un maximum de  $N_b = 52$  bolus doivent être administrés durant les premières séances.

## III.3.3 Nombre optimal pour des bolus magnétiques en zone linéaire

Dans ce deuxième cas, nous considérons un bolus magnétique ayant un rayon initial de  $r = 368 \mu\text{m}$  en l'absence de champ magnétique externe ( $\mathbf{b}_0 = 0$ ). Ce choix permet d'avoir un volume de  $V_\delta = 0.12 \text{ mm}^3$  d'agents thérapeutiques, avec suffisamment de volume magnétique pour avoir un nombre magnétophorétique  $C_{\text{mt}} = 1$  (voir la Fig. III.18). Le bolus magnétique considéré ici est alors placé dans un champ magnétique externe,  $\mathbf{b}_0$ , qui est faible, ce qui va impliquer que les SPIO n'atteignent pas l'aimantation de saturation.

### III.3.3.1 Inhibition de l'angiogenèse

Le nombre de bolus  $N_b$  de rayon  $r = 368 \mu\text{m}$  requis pour réduire le volume de la tumeur est résumé dans le Tableau III.4 :

Pour un taux d'administration d'endostatine plus faible ( $\max(u) = 2$  conc/jour), nous devons administrer  $N_b = 2170$  bolus magnétiques en continu. De même, si le rythme d'administration d'une session de 30 min tous les 7 jours est envisagé, il faudrait administrer  $N_b = 6.51 \times 10^3$  bolus durant la première session. De manière analogue au cas précédent, vu le très grand nombre de bolus magnétiques à administrer, il semble peu envisageable de traiter un cancer par un simple traitement anti-angiogénique au moyen de la méthode proposée.

Tableau III.4 – Bolus magnétiques requis pour réaliser l’inhibition de l’angiogenèse d’un patient d’un poids moyen  $m = 60$  kg quand le bolus magnétique n’est pas en saturation.

| Param.          | Unité           | Valeurs |       |       |      |      |       |
|-----------------|-----------------|---------|-------|-------|------|------|-------|
| $k_a$           | 1/(jour · conc) | 0.66    |       |       |      |      |       |
| $\lambda_g$     | 1/jour          | 1.7     | 1.37  | 0.97  | 0.57 | 0.17 | 0.017 |
| $\delta_{\max}$ | conc/jour       | 15      | 13    | 11    | 8    | 5    | 2     |
| Dose            | mg/jour         | 900     | 780   | 660   | 480  | 300  | 120   |
| $N_b$           | $1 \times 10^3$ | 16.31   | 14.13 | 11.96 | 8.69 | 5.43 | 2.17  |

### III.3.3.2 Chimiothérapie ciblée

Pour un patient ayant un poids moyen de  $m = 60$  kg et une dose maximale  $\text{Dose}_{\max} = m \times u = 120$  mg/jour qui doit être transmise sur les premières sessions, le nombre de bolus magnétiques à administrer  $N_b = 484$  de rayon  $r = 368$   $\mu\text{m}$ .

### III.3.3.3 Radiothérapie ciblée

En prenant en compte les différents paramètres décrits dans le paragraphe III.3.2.3, et sachant que le rayon des TheraSphere est d’environ  $r_p = 12.5 \pm 2.5$   $\mu\text{m}$ , un bolus magnétique d’un rayon de  $r = 368$   $\mu\text{m}$  pourrait incorporer jusqu’à 10 144 microsphères radio-isotopiques. Ainsi, le nombre de bolus magnétiques qui transporte les particules  $^{90}\text{Y}$  est obtenu à partir de :

$$N_b = \left\lceil \frac{u \cdot m_l}{49.67 \times 10144 \times 2.5 \times 10^{-6}} \right\rceil \quad (\text{III.53})$$

Pour un patient ayant un foie d’un poids moyen de  $m_l = 2$  kg, un maximum de  $N_b = 16$  bolus doivent être administrés durant les premières séances lorsque  $\max(u) = 10$  Gy.

## III.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons modélisé les différentes structures géométriques de bolus magnétiques pour le transport d’une quantité optimale de médicament vers la tumeur. Nous avons optimisé la taille et la forme du bolus dans le but de maximiser la quantité de médicament à transporter, tout en assurant une navigation efficace à l’intérieur du réseau vasculaire. Les résultats de simulation ont montré qu’une structure de type sphéroïdale présentait le meilleur compromis, en termes de performances de navigation, et surtout dans sa capacité à pouvoir transporter un volume important d’agent thérapeutique. À partir du choix de la géométrie, nous avons calculé le nombre de bolus à injecter pour acheminer la quantité de médicament requise en fonction de chaque type de thérapie (anti-angiogénèse, chimiothérapie, radiothérapie). Nous avons montré que dans le cas d’un traitement anti-angiogénique, une très grande quantité de bolus magnétiques doit être injectée, tant en suivant le rythme d’administration proposé que de manière continue. Il serait *a priori* difficilement envisageable de traiter un cancer par un simple traitement anti-angiogénique au moyen de la méthode proposée. Les procédures locorégionales de type TACE et TARE sont alors privilégiées. Dans chacune de ces procédures, les bolus magnétiques une fois injectés, devront être contrôlés magnétiquement en temps-réel pour suivre un chemin prédéfini. Bigot et al. [189] ont démontré expérimentalement que  $N_b = 1530$

bolus magnétiques pouvaient être injectés et guidés à l'intérieur d'un circuit microfluidique comprenant trois bifurcations successives. Ce nombre de bolus reste compatible avec les résultats théoriques déterminés dans ce chapitre pour les procédures [TACE](#) et [TARE](#). Cependant, dans le cas précité [189], aucun moyen de contrôle des bolus n'est proposé puisque l'ensemble des expériences sont réalisées en boucle-ouverte et en l'absence de flot pulsatile. Les essais expérimentaux étant empiriques, il est difficile d'assurer des performances de stabilité et de robustesse. Dans le prochain chapitre, nous présentons nos contributions sur le développement d'une loi de commande optimale permettant le contrôle d'un ou plusieurs bolus magnétiques, de manière indépendante, à travers un réseau vasculaire comportant plusieurs bifurcations.

---

---

# CHAPITRE IV

## Commande optimale de bolus magnétiques

### Contenu du chapitre

|                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------|------------|
| <b>IV.1 Théorie de la commande</b>                        | <b>102</b> |
| IV.1.1 La représentation d'état                           | 102        |
| IV.1.2 Stabilité des systèmes                             | 103        |
| IV.1.3 Commandabilité et stabilisabilité des systèmes     | 104        |
| <b>IV.2 Contrôle d'un bolus magnétique</b>                | <b>106</b> |
| IV.2.1 Dynamique d'un bolus magnétique                    | 106        |
| IV.2.2 Commande optimale d'un bolus magnétique non-saturé | 114        |
| <b>IV.3 Contrôle d'un groupe de bolus magnétiques</b>     | <b>119</b> |
| IV.3.1 Modélisation d'un groupe de bolus magnétiques      | 119        |
| IV.3.2 Forces d'interaction                               | 120        |
| IV.3.3 Dynamique d'un groupe de bolus magnétiques         | 122        |
| IV.3.4 Contrôle optimal d'un groupe de bolus magnétiques  | 127        |
| <b>IV.4 Conclusion</b>                                    | <b>130</b> |

## Introduction

**A**FIN d'améliorer les procédures intra-artérielles locorégionales, telles que la [TACE](#) ou la [TARE](#), et d'éviter des effets secondaires sur le patient, le contrôle en boucle-fermée du bolus magnétique est nécessaire pour la délivrance ciblée des agents thérapeutiques. Pour pouvoir délivrer la dose médicamenteuse requise pour traiter une tumeur, nous avons vu au Chapitre [III](#) qu'un grand nombre de bolus pouvait être requis. Pour réaliser cet objectif, il faut donc pouvoir disposer d'un actionnement magnétique puissant, capable de propulser rapidement le bolus magnétique à travers le système vasculaire. Pour cela, il faut injecter un grand nombre de bolus de manière sérielle. Une première stratégie consiste donc à prévoir une injection périodique de multiples bolus en série. Chaque bolus est alors guidé individuellement jusqu'à sa destination avant d'injecter le prochain bolus (voir Fig. [IV.1.a](#)). Une seconde solution consiste à contrôler plusieurs bolus de manière simultanée jusqu'à leur destination finale (voir Fig. [IV.1.b](#)).

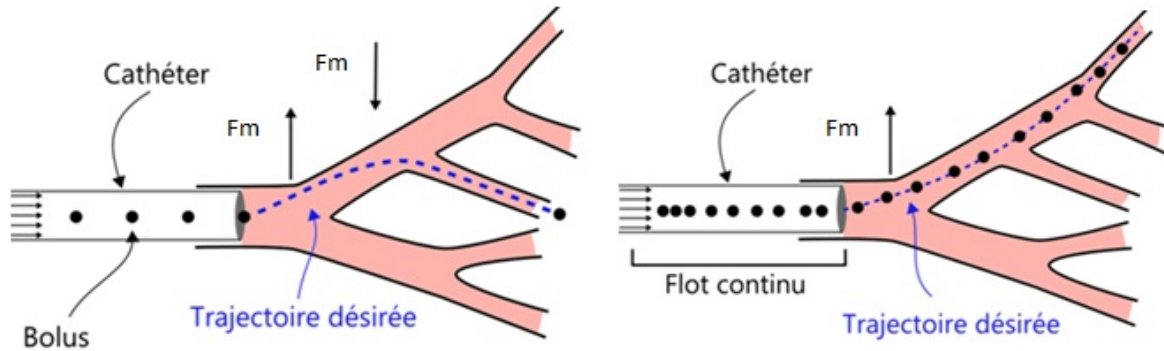


Figure IV.1 – Injection contrôlée de bolus magnétiques en sortie du cathéter. Commande de la trajectoire (a) d'un bolus élémentaire Bigot [205] et (b) d'un flot continu de bolus Bigot [205].

L'exploitation d'une plateforme d'actionnement magnétique de type scanner [IRM](#) permet de générer des forces magnétique uniformes, à partir d'un contrôle des gradients de champs magnétiques au centre du tunnel [189]. Il est donc impossible de déplacer simultanément deux bolus magnétiques identiques dans deux directions différentes. Par conséquent, il est indispensable d'injecter les bolus magnétiques non-plus de façon continue mais de façon discontinue bolus par bolus. Divers travaux de recherche ont proposé des schémas de commande pour un micro-robot magnétique unique en environnement vasculaire [61, 190, 191, 192]. Par exemple, Arcese et al. [190] ont proposé un contrôleur de type *backstepping* adaptatif basé sur un modèle non-linéaire décrivant la dynamique d'un microrobot magnétique en environnement microfluidique. Le contrôleur *backstepping* a donné de bonnes performances pour réaliser le suivi d'une trajectoire de référence bidimensionnelle (2D). Dans [61, 191] les auteurs ont quant eux proposé d'utiliser des stratégies de commande prédictives. Pour ce faire, les auteurs ont développé deux types de commande prédictive, une basée sur une représentation dans l'espace d'état (SMPC<sup>1</sup>), et une autre basée sur une représentation par fonction de transfert : la commande prédictive généralisée (GPC<sup>2</sup>). Ces deux stratégies prédictives ont montré de bonnes performances et ont

1. *State-space based Model Predictive Controller* (SMPC)  
 2. *Generalized Predictive Controller* (GPC)

été validé expérimentalement [61]. L'avantage majeur de la commande prédictive réside dans sa robustesse vis-à-vis des incertitudes sur le modèle et leur capacité à intégrer un modèle des perturbations extérieur. Pour cela, la commande prédictive repose sur l'anticipation du comportement du système, et classiquement, sur la minimisation d'un critère (e.g. quadratique). Cependant, les stratégies de commande développées jusqu'ici considéraient principalement le cas simple d'un microrobot magnétique sphérique, généralement à la saturation magnétique du matériau. D'autre part, l'extension des commandes prédictives aux cas de plusieurs microrobots reste un problème difficile. En effet, il faut pouvoir au préalable générer des chemins de référence pour chaque bolus, et assurer la minimisation d'un critère à chaque pas de commande, et ce, pour chacun d'entre eux.

Dans un tel contexte, l'un des principaux obstacles réside dans le manque de modèles précis, décrivant les effets dynamiques entre plusieurs bolus magnétiques soumis à des interactions magnétiques de type dipôle-dipôle [193]. Récemment, des études préliminaires ont été menées sur le contrôle magnétique de plusieurs mini-robots magnétiques [82, 194]. Ces études ont ainsi révélé les difficultés de contrôler un groupe de microrobots magnétiques soumis, à la même entrée de commande : le gradient de champ magnétique  $\nabla \mathbf{b}$ . Dans [82], les auteurs ont étudié le contrôle de Mag- $\mu$ Bots géométriquement différents, ainsi que d'un groupe de Mag- $\mu$ Bots identiques sur des surfaces non-fonctionnalisées. Pour cela, ils utilisent un champ magnétique tournant pour induire des mouvements de type "*stick-slip*" de manière collective sur les différents Mag- $\mu$ Bots. Eqtami et al. [194] ont démontré théoriquement, le contrôle en boucle-fermée de deux capsules magnétiques millimétriques évoluant dans un environnement fluide, et contrôlés par les gradients magnétiques induits par un scanner IRM. Les auteurs ont ainsi démontré, à travers leurs simulations, la stabilisation des deux capsules magnétiques sur des positions désirées. Cependant, les interactions magnétiques entre les deux capsules n'étaient pas considérées.

L'une des contributions de nos travaux réside dans la modélisation, l'analyse et le contrôle pour la stabilisation vers des positions désirées d'un groupe de plusieurs bolus magnétiques dans un environnement microfluidique. À cet effet, un modèle mathématique d'un groupe de  $n$ -microrobots magnétiques est proposé prenant en compte les principales microforces magnétiques et hydrodynamiques. Dans la mesure où la flottille de bolus magnétiques constitue un système dynamique sous-actionné, une analyse de la commandabilité et de la stabilité est effectuée afin d'évaluer les propriétés structurelles du système. Un contrôle linéaire quadratique avec l'action intégrale, ou **linéaire quadratique intégral (LQI)**, a été choisi en tenant compte de la simplicité de sa mise en œuvre pour la stabilisation d'une flottille de bolus magnétiques. Avant d'aborder ce problème, nous rappelons dans un premier temps, quelques notions essentielles de la théorie de la commande nécessaire à notre étude. Puis, nous étudions le modèle, ainsi que la commande, d'un seul bolus magnétique sphéroïdal pouvant se trouver à la saturation magnétique ou dans la zone linéaire. En effet, bien que de nombreux travaux aient considéré des microrobots magnétiques à la saturation [52, 61, 88, 194], peu d'études ont traité le cas d'un bolus magnétique dans son domaine linéaire. Une fois les bases théoriques posées, nous étendons l'approche proposées aux cas multi-bolus magnétique.



## IV.1 Théorie de la commande

Différents concepts et notions d'automatique nécessaires à ce travail de thèse sont rappelés dans cette section. En effet, les objectifs d'une loi de commande peuvent varier en fonction de la réponse souhaitée du système en boucle ouverte ou en boucle fermée, comme par exemple assurer un suivi de consigne, garantir la stabilité du système ou rejeter les perturbations. L'objectif d'une loi de commande consiste alors à déterminer les actions correctives appropriées. Pour ce faire, la littérature propose différentes méthodes de synthèse, telles que les commandes adaptatives, hybrides, robustes, optimales ou prédictives [144]. Ces différentes stratégies de commande nécessitent une représentation du système. Une des représentations fréquemment employée en automatique est la représentation d'état.

### IV.1.1 La représentation d'état

On distingue deux grandes classes de systèmes : les systèmes linéaires et les systèmes non-linéaires. Parmi la diversité de représentations mathématiques possibles, celle utilisée usuellement en automatique est la représentation d'état. Ce formalisme mathématique permet de classer le système et d'en déduire la méthodologie la plus adaptée à son étude. Nous rappelons ici les formes les plus classiques et utilisées en pratique pour décrire des systèmes aux équations différentielles ordinaires.

#### IV.1.1.1 Les systèmes linéaires à temps invariant (LTI)

Considérons un système linéaire à temps invariant (LTI) se déplaçant dans un espace d'état de dimension  $n$ , sa dynamique est classiquement décrite par la représentation d'état à temps continu suivante :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}\mathbf{u}(t) \\ \mathbf{y}(t) &= \mathbf{C}\mathbf{x}(t) + \mathbf{D}\mathbf{u}(t) \end{cases} \quad (\text{IV.1})$$

où  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  représente le vecteur d'état,  $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^p$  le vecteur des  $p$  sorties,  $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$  le vecteur des  $m$  commandes,  $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$  la matrice de dynamique (ou d'état),  $\mathbf{B} \in \mathbb{R}^{n \times m}$  la matrice de commande,  $\mathbf{C} \in \mathbb{R}^{p \times n}$  la matrice d'observation et  $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{p \times m}$  la matrice d'action directe, et  $t$  le temps.

#### IV.1.1.2 Les systèmes non-linéaires

La forme générique des systèmes non-linéaires est la suivante :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) &= f(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) \\ \mathbf{y}(t) &= h(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) \end{cases} \quad (\text{IV.2})$$

où  $f \in \mathbb{R}^n$  et  $h \in \mathbb{R}^p$  sont des fonctions continûment différentiables, pouvant dépendre de l'état  $\mathbf{x}(t)$  du système ainsi que des commandes  $\mathbf{u}(t)$ . La plupart des systèmes sont alors décrits par ces équations différentielles non-linéaires.

L'étude dans le cas général de systèmes sous la forme (IV.2) peut s'avérer particulièrement complexe. La réponse temporelle d'un tel système, n'est ni systématique, ni généralisable, puisque dépendante des expressions des fonctions. Malgré tout, un certain nombre de ces systèmes possède de faibles non-linéarités, pouvant être linéarisés autour d'un point de fonctionnement ou le long d'une trajectoire. Il est également possible de prendre en compte ces

non-linéarités comme des perturbations affectant le procédé. En isolant ces non-linéarités, si le comportement dynamique du système est alors de type linéaire, l'utilisation des techniques de commandes de systèmes linéaires, pour le contrôler et rejeter au mieux ces phénomènes non-linéaires, devient envisageable. Il est alors possible de réécrire la forme (IV.2), sous une forme affine en la commande, soit :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}(t)) + g(\mathbf{x}(t))\mathbf{u}(t), & \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0 \\ \mathbf{y}(t) = h(\mathbf{x}(t)) \end{cases} \quad (\text{IV.3})$$

où  $f$  et  $g$  sont respectivement le champ de vecteurs de la dynamique et le champ de vecteurs de commande. Pour ces systèmes, les fonctions  $f$  et  $g$  ne dépendent que de l'état et la commande  $\mathbf{u}$  n'intervient qu'en produit de  $g$ .

Enfin, certains systèmes non-linéaires affines en la commande peuvent se mettre sous une forme *pseudo-linéaire*, ou les coefficients sont dépendants de l'état [145, 151], ou *State-dependent coefficients* (SDC), soit :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}(\mathbf{x}) \mathbf{x}(t) + \mathbf{B}(\mathbf{x}) \mathbf{u}(t) \\ \mathbf{y}(t) = \mathbf{C}(\mathbf{x}) \mathbf{x}(t) + \mathbf{D}(\mathbf{x}) \mathbf{u}(t) \end{cases} \quad (\text{IV.4})$$

Il est à noter que dans le cas général, la paramétrisation SDC des systèmes pseudo-linéaires n'est pas unique et doit être définie, entre autre, en fonction des objectifs de commande [195].

**Remarque IV.1** La matrice d'action directe  $\mathbf{D}$ , ou celle dépendant de l'état  $\mathbf{D}(\mathbf{x})$ , intervient rarement dans la dynamique des systèmes. La matrice d'action directe est donc négligée dans la suite du manuscrit :  $\mathbf{D} = 0$ .

## IV.1.2 Stabilité des systèmes

La stabilité d'un système repose sur le principe qu'à une entrée bornée correspond une sortie bornée. Or cette définition nécessite de vérifier que chaque signal de la boucle de régulation est borné, ce qui s'avère vite fastidieux pour des systèmes complexes. Nous présentons ici un ensemble de définitions mathématiques pour l'étude de la stabilité des systèmes linéaires et non-linéaires.

### IV.1.2.1 Stabilité des systèmes linéaires

La stabilité d'un système linéaire est garantie en tout point de l'espace en vérifiant l'une des deux définitions équivalentes suivantes.

**Définition IV.1 (Stabilité des systèmes linéaires)** *Soit le système linéaire décrit par les équations (IV.1). Ce système est asymptotiquement stable, si et seulement si, les valeurs propres de  $\mathbf{A}$  ont toutes une partie réelle strictement négative. On dit qu'il est marginalement stable si une ou plusieurs des valeurs propres est à partie réelle nulle.*

**Définition IV.2 (Stabilité des systèmes linéaires)** *Soit le système linéaire décrit par les équations (IV.1). Ce système est stable au sens de Lyapunov, si et seulement si, pour toute matrice symétrique définie positive  $\mathbf{Q}$  il existe une matrice symétrique définie positive  $\mathbf{P}$  vérifiant la relation :*

$$\mathbf{P}\mathbf{A} + \mathbf{A}^T\mathbf{P} + \mathbf{Q} = 0 \quad (\text{IV.5})$$

**IV.1.2.2 Stabilité des systèmes non-linéaires**

Pour les systèmes non-linéaires, la stabilité ne peut être définie qu'en un point d'équilibre.

**Définition IV.3 (Point d'équilibre)** *Le point d'équilibre  $\mathbf{x}_e$  du système (IV.2) est asymptotiquement stable, si et seulement si, :*

$$\forall \varepsilon_e > 0, \exists \alpha_e > 0, \|\mathbf{x}(0) - \mathbf{x}_e\| < \alpha_e \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}_e\| < \varepsilon_e \quad (\text{IV.6})$$

Dans certains cas, il est également possible de définir la stabilité d'un système non-linéaire en un point d'équilibre grâce à la méthode indirecte de Lyapunov, qui étudie le linéarisé du système. Enfin, pour les systèmes pseudo-linéaires de la forme (IV.4), la stabilité locale peut être établie en considérant la définition IV.1 en utilisant les coefficients dépendant de l'état (SDC), soit :

**Définition IV.4 (Stabilité locale des systèmes pseudo-linéaires)** *Soit le système pseudo-linéaire décrit par les équations (IV.4). Ce système est localement stable en  $\mathbf{x}$ , si et seulement si, les valeurs propres de  $\mathbf{A}(\mathbf{x})$  ont toutes une partie réelle strictement négative.*

**IV.1.3 Commandabilité et stabilisabilité des systèmes**

La commandabilité est une propriété structurelle d'un système. En particulier, pour contrôler un procédé, la commandabilité de ce dernier est nécessaire.

**IV.1.3.1 Commandabilité**

Si la commandabilité d'un système ne permet pas de synthétiser une loi de commande, elle garantit néanmoins l'existence d'une loi de commande qui vérifie le théorème suivant.

**Définition IV.5** *Le système (IV.2) est dit commandable en un temps  $t_f > t_0$ , s'il existe une loi de commande  $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$  sur l'intervalle  $[t_0; t_f]$ , qui amène le système de l'état initial  $\mathbf{x}_0 = \mathbf{x}(t_0) \in \mathbb{R}^n$  à l'état final  $\mathbf{x}_f = \mathbf{x}(t_f)$  en un temps  $t_f - t_0$ , c'est-à-dire telle que la solution du problème de Cauchy :*

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) &= f(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)), & \forall t \in [t_0, t_f] \\ \mathbf{x}(t_0) &= \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (\text{IV.7})$$

*vérifie  $\mathbf{x}_f = \mathbf{x}(t_f)$ .*

La commandabilité des systèmes linéaires est facilement vérifiable en appliquant et en vérifiant le critère de Kalman. Ce critère s'énonce comme suit.

**Théorème IV.1 (Critère de Kalman pour la commandabilité)** *La paire  $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}\}$  du système linéaire (IV.1) est dit commandable, si et seulement si, la matrice de commandabilité  $\mathcal{C}$  définie par :*

$$\mathcal{C} \triangleq \begin{pmatrix} \mathbf{B} & \mathbf{AB} & \mathbf{A}^2\mathbf{B} & \dots & \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{B} \end{pmatrix} \quad (\text{IV.8})$$

*est de rang plein  $n$ , soit :*

$$\text{rank}(\mathcal{C}) = n \quad (\text{IV.9})$$

La commandabilité des systèmes non-linéaires est un sujet beaucoup plus délicat. Dans le cas général des systèmes non-linéaires, la détermination de la commandabilité reste un problème ouvert. Il est néanmoins possible de définir la commandabilité locale du système. Un cas particulier est l'étude de la commandabilité locale du système (IV.2) en un point de fonctionnement  $(\mathbf{x}_f, \mathbf{u}_f)$  qui s'exprime par le théorème suivant.

**Théorème IV.2 (Commandabilité locale des systèmes non-linéaires)** *Le système (IV.2) est localement commandable au point de fonctionnement  $(\mathbf{x}_f, \mathbf{u}_f)$ , si et seulement si, le système linéarisé est commandable au sens du critère de Kalman du Théorème IV.1.*

Dans le cas particulier des systèmes pseudo-linéaires de la forme (IV.4) la commandabilité peut être établie en considérant le critère de Kalman du Théorème IV.1 en utilisant la matrice de commandabilité dépendant de l'état [145, 151].

**Théorème IV.3 (Commandabilité des systèmes pseudo-linéaires)** *Pour un système pseudo-linéaire de la forme (IV.4), la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  est dite localement commandable en  $\mathbf{x}$ , si et seulement si, la matrice de commandabilité dépendant de l'état  $\mathcal{C}(\mathbf{x})$  définie par :*

$$\mathcal{C}(\mathbf{x}) \triangleq \begin{pmatrix} \mathbf{B}(\mathbf{x}) & \mathbf{A}(\mathbf{x})\mathbf{B}(\mathbf{x}) & \mathbf{A}^2(\mathbf{x})\mathbf{B}(\mathbf{x}) & \dots & \mathbf{A}^{n-1}(\mathbf{x})\mathbf{B}(\mathbf{x}) \end{pmatrix} \quad (\text{IV.10})$$

*est de rang plein  $n$  pour tout  $\mathbf{x}$ , soit :*

$$\text{rank}(\mathcal{C}(\mathbf{x})) = n, \quad \forall \mathbf{x} \quad (\text{IV.11})$$

#### IV.1.3.2 Stabilisabilité

Si un système n'est pas commandable (*i.e.*  $\text{rank}(\mathcal{C}) < n$ ), et que les modes non-commandables sont instables, alors il n'existe pas de commande  $\mathbf{u}$  qui puisse stabiliser le système. En revanche, si les modes instables (*i.e.* les valeurs propres de la matrice  $\mathbf{A}$  à partie réelle positive) sont tous commandables, et que les modes stables sont commandables ou pas, il est possible d'établir une commande qui stabilise le système. Dans ce cas, le système est dit stabilisable.

**Théorème IV.4 (Stabilisable)** *Un système linéaire (IV.1) est stabilisable, ou de manière équivalente la paire  $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}\}$  est dite stabilisable, si et seulement si, tous les modes non-commandables sont stables.*

Dans le cas des systèmes non-linéaires, des conditions nécessaires pour la stabilisation locale ont été données par Brockett et al. [196] et Coron et Praly [197]. Pour vérifier la stabilisation globale les techniques basées sur l'approche de Lyapounov sont généralement utilisées [198, 199]. Pour les systèmes pseudo-linéaires de la forme (IV.4), la stabilisation locale peut être établie par analogie avec les systèmes linéaires.

**Théorème IV.5 (Stabilisation des systèmes pseudo-linéaires)** *Un système pseudo-linéaire (IV.4) est localement stabilisable en  $\mathbf{x}$ , ou de manière équivalente la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  est dite localement stabilisable, si et seulement si, tous les modes non-commandables sont stables.*

Comme la paramétrisation SDC des systèmes pseudo-linéaires n'est pas unique, il convient de bien choisir cette paramétrisation. Pour cela les définitions suivantes sont proposées [195].

**Définition IV.6 (Paramétrisation stabilisable)**  $\mathbf{A}(\mathbf{x})$  est une paramétrisation stabilisable d'un système non-linéaire si la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  est stabilisable pour tout  $\mathbf{x}$  de l'espace de commande.

De la même manière,  $\mathbf{B}(\mathbf{x})$  est une paramétrisation stabilisable d'un système non-linéaire si la paire  $\{\mathbf{A}(\mathbf{x}), \mathbf{B}(\mathbf{x})\}$  est stabilisable pour tout  $\mathbf{x}$  de l'espace de commande.

### IV.1.3.3 Système non-commandable

Fondamentalement, quand un système n'est pas complètement contrôlable, il peut être décomposé en deux sous-systèmes : un sous-système entièrement contrôlable et un sous-système incontrôlable.

**Lemme IV.1** Soit à considérer un système linéaire (IV.1) non-commandable tel que  $\text{rank}(\mathcal{C}) = k < n$ . Pour un tel système, il existe une transformation d'état de telle sorte que  $\chi = \mathbf{T}^{-1}\mathbf{x} = (\chi_c, \chi_{nc})^\top$ , où  $\chi_c$  regroupe les états contrôlables, et  $\chi_{nc}$  les états non-contrôlables, qui décompose le système linéaire (IV.1) comme suit :

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} \dot{\chi}_c \\ \dot{\chi}_{nc} \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \mathbf{A}_c & \mathbf{A}_* \\ \mathbf{0} & \mathbf{A}_{nc} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \chi_c \\ \chi_{nc} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{B}_c \\ \mathbf{0} \end{pmatrix} \mathbf{u} = \mathbf{A}_T \chi + \mathbf{B}_T \mathbf{u} \\ \mathbf{y} &= \begin{pmatrix} \mathbf{C}_c & \mathbf{C}_{nc} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \chi_c \\ \chi_{nc} \end{pmatrix} = \mathbf{C}_T \chi \end{aligned} \quad (\text{IV.12})$$

avec  $\mathbf{A}_T = \mathbf{T}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{T}$ ,  $\mathbf{B}_T = \mathbf{T}^{-1}\mathbf{B}$ , et  $\mathbf{C}_T = \mathbf{C}\mathbf{T}$ . En particulier,  $\dim(\mathbf{A}_c) = k \times k$  et la paire  $(\mathbf{A}_c, \mathbf{B}_c)$  est complètement contrôlable selon le critère de Kalman du Théorème IV.1.

Les valeurs propres de la matrice  $\mathbf{A}_{nc}$  sont appelées modes non-commandables, ou incontrôlables. Les modes non-commandables sont dits stables (respectivement instables) si les valeurs propres de  $\mathbf{A}_{nc}$  sont à parties réelles négatives (respectivement positives).

Cette décomposition permet de distinguer ce qui est contrôlable, et non-contrôlable, parmi les états  $\chi = (\chi_c, \chi_{nc})^\top$ . La matrice de transformation de similarité  $\mathbf{T}$  est calculée à partir des  $k$  colonnes linéairement indépendantes de la matrice de commandabilité  $\mathcal{C}$ , à partir de laquelle il est ajouté  $(n - k)$  colonnes, de telle sorte que la matrice  $n \times n$  soit inversible. En particulier, il peut être démontré que cette décomposition n'est pas unique.

## IV.2 Contrôle d'un bolus magnétique

Pour améliorer l'efficacité de la thérapie ciblée, notre étude vise à contrôler un ensemble de bolus magnétiques sphéroïdaux. Pour y parvenir, il est nécessaire au préalable de considérer le cas d'un bolus unique, comme illustré à la Fig. IV.1.a. Pour cela, nous allons développer dans un premier temps, le modèle permettant de décrire la dynamique du système à commander.

### IV.2.1 Dynamique d'un bolus magnétique

Rappelons que le mouvement d'un bolus magnétique est décrit par la seconde loi de Newton sous la forme suivante :

$$\begin{cases} m\dot{\mathbf{v}} &= \mathbf{f}_m + \mathbf{f}_d \\ J\dot{\omega} &= \mathbf{t}_m + \mathbf{t}_d \end{cases} \quad (\text{IV.13})$$

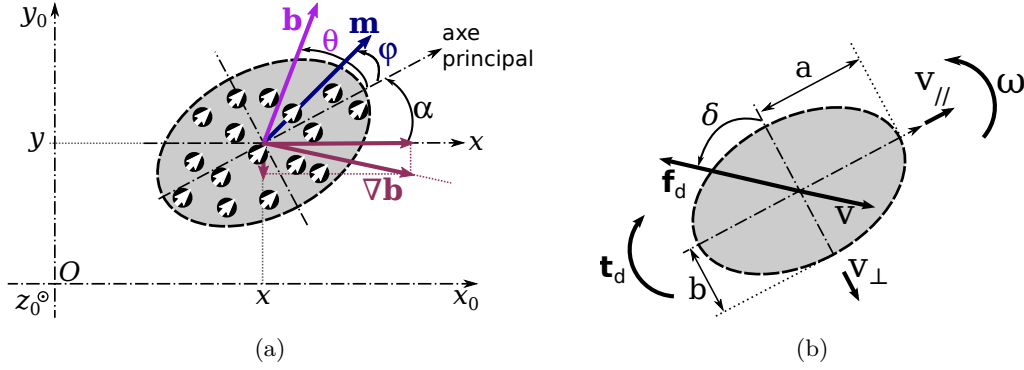


Figure IV.2 – Schématisation d'un bolus magnétique sphéroïdal allongé (demi-axe majeur  $a$  et demi-axe mineur  $b = c$ ) dans le plan  $x_0 - y_0$  : (a) représentation du moment magnétique  $\mathbf{m}$ , champ magnétique,  $\mathbf{b}$ , et gradient de champ magnétique  $\nabla \mathbf{b}$ ; et (b) représentation des vitesses,  $\mathbf{v}$  et  $\omega$ , de la force,  $\mathbf{f}_d$ , et du couple,  $\mathbf{t}_d$ , de trainée hydrodynamique.

où  $\mathbf{v}$  et  $\omega$  sont les vitesses linéaires et angulaires du bolus magnétique sphéroïdal;  $m$  sa masse et  $J$  son moment d'inertie.  $\mathbf{f}_m$  et  $\mathbf{t}_m$  sont la force et le couple magnétique induits par le contrôle des champs et gradients magnétiques.

Pour des raisons de simplicité, nous considérons dans ce qui suit le mouvement bidimensionnel (2D) dans le plan  $x_0 - y_0$  d'un bolus sphéroïdal allongé, comme représenté sur la Fig. IV.2. L'axe<sup>3</sup>  $z_0$  se comporte de manière similaire à l'axe  $y_0$ . La dynamique 2D d'un bolus magnétique (IV.13) se développe alors ici comme suit :

$$\begin{cases} m\dot{v}_x &= f_{mx} + f_{dx} \\ m\dot{v}_y &= f_{my} + f_{dy} \\ J_z\dot{\omega}_z &= t_{mz} + t_{dz} \end{cases} \quad (\text{IV.14})$$

Les indices  $x$ ,  $y$  et  $z$  représentent respectivement les projections sur les axes  $x_0$ ,  $y_0$ , et  $z_0$  du repère de travail  $\mathcal{R}_0 : (O; x_0, y_0, z_0)$ .

Nous allons à présent en déduire la représentation d'état. Soit  $\mathbf{p} = (x, y)$  la position courante du centre de gravité du bolus sphéroïdal dans le plan  $x_0 - y_0$ , et  $\theta$  son orientation (voir la Fig. IV.2.a). La position et l'orientation sont considérées comme étant mesurables avec un capteur de vision (e.g. microscope optique numérique ou à partir d'un imageur IRM). Le vecteur des mesures est donc défini par  $\mathbf{y} = (x, y, \theta)^\top$ .

D'autre part, le contrôle du système est assuré par les entrées de commande  $\mathbf{u}$  qui dépendent du type de plateforme d'actionnement magnétique considéré. Dans le cadre de notre étude, nous considérons deux types de plateformes :

1. les plateformes tels que les scanners IRM, ou des systèmes d'EMA, capables de générer un champ magnétique uniforme  $\mathbf{b}_0$  de forte amplitude dans une direction donnée (cf. Fig. IV.3.a).
2. les dispositifs d'actionnement magnétique ne présentant pas de champs magnétique  $\mathbf{b}_0$  suffisamment importants pour permettre la saturation magnétique ( $\|\mathbf{M}\| \ll M_{\text{sat}}$ ). De telles plateformes sont en général constituées d'un ensemble de paires de bobines de Helmholtz et de Maxwell (cf. Fig. IV.3.b).

3. Rappelons qu'aux échelles considérées, l'action de la gravité peut être négligée.

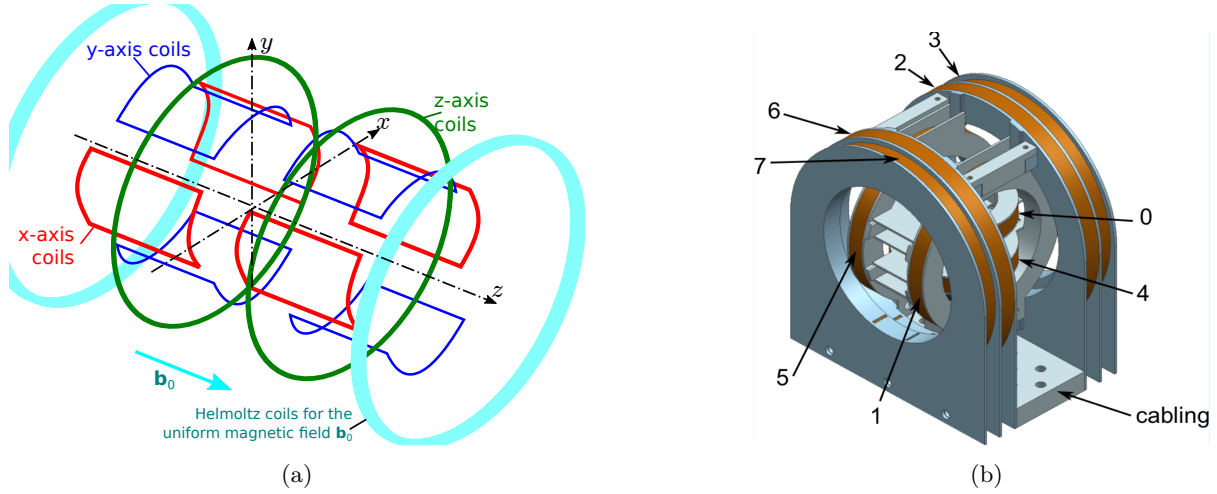


Figure IV.3 – Configuration des paires de bobines d'actionnements des plateformes électromagnétiques courantes permettant la génération d'un champ magnétique constant  $\mathbf{b}_0$  et de trois gradients de champ magnétique  $\nabla \mathbf{b}_x$ ,  $\nabla \mathbf{b}_y$  et  $\nabla \mathbf{b}_z$  suivant les directions  $x, y, z$  : (a) scanner IRM et (b) dispositif EMA constitué de paires de bobines de Helmholtz et de Maxwell.

#### IV.2.1.1 Dynamique d'un bolus magnétique à la saturation

Si le bolus magnétique est placé à l'intérieur d'un dispositif capable de générer un puissant champ magnétique  $\mathbf{b}_0$ , par exemple orienté selon l'axe  $z_0$  (comme dans un IRM), alors l'aimantation atteint sa saturation :  $\mathbf{M} = (0, 0, M_{\text{sat}})^T$ . Le couple magnétique  $\mathbf{t}_m$  (III.6) induit tend alors à aligner le moment magnétique  $\mathbf{m}$  avec le champ magnétique  $\mathbf{b}_0$  appliqué. L'axe principal du bolus magnétique sphéroïdal se retrouve alors aligné sur le champ magnétique  $\mathbf{b}_0$ , soit :  $\theta = 0$  (cf. Fig. IV.2.a), et aucun mouvement de rotation n'est possible. La dynamique du bolus à la saturation magnétique peut alors s'écrire comme suit :

$$(S_x) \begin{cases} \dot{x} &= v_x \\ \dot{v}_x &= \alpha_x v_x + \beta_x \frac{\partial b_x}{\partial z} \end{cases} \quad (\text{IV.15})$$

$$(S_y) \begin{cases} \dot{y} &= v_y \\ \dot{v}_y &= \alpha_y v_y + \beta_y \frac{\partial b_y}{\partial z} \end{cases} \quad (\text{IV.16})$$

où  $(\alpha_x, \alpha_y)$  et  $(\beta_x, \beta_y)$  sont des coefficients obtenus, respectivement à partir des caractéristiques du bolus magnétique et de l'environnement fluide (cf. Section III.1), et sont définis ici par :

$$\alpha = \alpha_x = \alpha_y = -\frac{9}{2} \frac{\eta_f \kappa}{\rho_b r_e^2} \quad (\text{IV.17})$$

$$\beta = \beta_x = \beta_y = \frac{\tau_m M_{\text{sat}}}{\rho_b} \quad (\text{IV.18})$$

avec  $\eta_f$  la viscosité du fluide ;  $\rho_b$  la densité du bolus sphéroïdal de rayon équivalent sphérique  $r_e$  et  $\kappa$  son facteur de forme.

En posant le vecteur d'état  $\mathbf{x} = (x, v_x, y, v_y)^\top$ , et considérant l'entrée de commande  $\mathbf{u} = \left(\frac{\partial b_x}{\partial z}, \frac{\partial b_y}{\partial z}\right)^\top$ , nous pouvons établir la représentation d'état suivante :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_x & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_y \end{pmatrix} \mathbf{x} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \beta_x & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \beta_y \end{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{y} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \mathbf{x} \end{cases} \quad (\text{IV.19})$$

La dynamique d'un bolus magnétique à la saturation correspond ainsi à celle d'un système linéaire.

#### Analyse du système à la saturation

La matrice de commandabilité du système linéaire (IV.19) correspond à :

$$\mathcal{C} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \beta_x & 0 & \alpha_x \beta_x & 0 & \alpha_x^2 \beta_x & 0 \\ \beta_x & 0 & \alpha_x \beta_x & 0 & \alpha_x^2 \beta_x & 0 & \alpha_x^3 \beta_x & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_y & 0 & \alpha_y \beta_y & 0 & \alpha_y^2 \beta_y \\ 0 & \beta_y & 0 & \alpha_y \beta_y & 0 & \alpha_y^2 \beta_y & 0 & \alpha_y^3 \beta_y \end{pmatrix} \quad (\text{IV.20})$$

Cette matrice est de rang plein :  $\text{rank}(\mathcal{C}) = 4$ , même pour  $\alpha_x = \alpha_y$  et  $\beta_x = \beta_y$ . Le bolus magnétique à la saturation est donc un système entièrement commandable selon le critère de Kalman du Théorème IV.1. Toutefois, il est à noter que si le champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$  est orienté selon un seul axe (cas des IRM), il n'est pas possible de contrôler l'orientation  $\theta$  du bolus sphéroïdal.

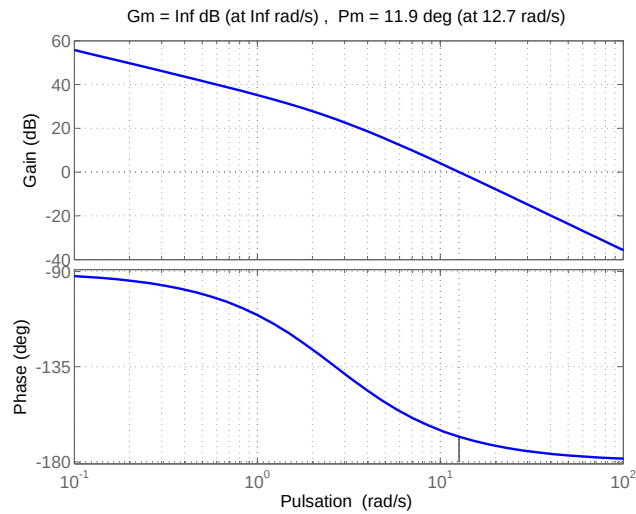


Figure IV.4 – Diagramme de Bode de la dynamique du bolus magnétique à la saturation.



D'autre part, le système linéaire (IV.19) a pour valeur propre  $\{0, \alpha_x, 0, \alpha_y\}$ , avec  $\alpha_x$  et  $\alpha_y < 0$ . Les deux valeurs propres nulles impliquent que le système linéaire (IV.19) est à la limite de stabilité en boucle ouverte. La Fig. IV.4 présente le diagramme de Bode de la position<sup>4</sup>  $x$ , avec  $\alpha_x = -2.6667$  et  $\beta_x = 164$ , dont les valeurs sont proches des conditions expérimentales (cf. du Chapitre V). Ce résultat montre que le bolus magnétique à la saturation possède une marge de gain infinie et une marge de phase de  $11.9^\circ$ .

#### IV.2.1.2 Dynamique d'un bolus magnétique en zone linéaire

Si le dispositif d'actionnement magnétique ne présente pas de champ magnétique uniforme  $\mathbf{b}_0$  suffisamment important pour permettre la saturation magnétique, on peut considérer que le corps magnétique évolue dans son domaine linéaire. Dans ce cas, l'aimantation  $\mathbf{M}$  n'atteint jamais la saturation ( $\|\mathbf{M}\| \ll M_{\text{sat}}$ ), et dépend principalement de l'intensité du champ magnétique  $\mathbf{b}$  suivant la relation (III.14).

##### A) Contrôle de l'actionnement magnétique

Afin de nous rapprocher des conditions expérimentales présentées au Chapitre V, nous considérons ici la plateforme  $\mu$ -IRM<sup>5</sup> disponible au sein du Laboratoire PRISME qui est représenté sur la Fig. IV.3.b. Notre plateforme est dotée d'une paire de bobines de Helmholtz orientée selon l'axe  $x_0$ , et de trois paires de bobines de Maxwell fixées orthogonalement suivant les directions  $x, y, z$  pour la propulsion du bolus magnétique. Cet arrangement simple correspond aux plateformes couramment proposées dans la littérature, comme introduit dans la Section I.2.1.

Le champ magnétique induit par la paire de bobines de Helmholtz, se déduit de la loi de Biot et Savart [200], et peut être approximé dans l'espace de travail par (voir aussi l'Annexe B) :

$$\mathbf{b}_0 = \begin{pmatrix} k_h i_h \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (\text{IV.21})$$

avec  $i_h$  le courant circulant dans la paire de bobines de Helmholtz, et  $k_h$  une constante dépendant de la géométrie des bobines. De la même manière, le champ magnétique induit par les bobines de Maxwell varie de manière quasi-linéaire dans l'espace de travail et peut alors être estimé par :

$$\mathbf{b}_g = \begin{pmatrix} k_x x & i_x \\ k_y y & i_y \\ k_z z & i_z \end{pmatrix} \quad (\text{IV.22})$$

avec  $\{i_x, i_y, i_z\}$  les courants circulant dans les trois paires de bobines de Maxwell, et  $\{k_x, k_y, k_z\}$  les constantes associées à leurs géométries. Comme il n'y a pas d'interaction magnétique entre les différentes bobines (cf. Eq. III.12), le gradient de champ magnétique dans l'espace de travail est alors donné par :

$$\nabla \mathbf{b} = \text{diag}(k_x i_x, k_y i_y, k_z i_z) \quad (\text{IV.23})$$

4. Le diagramme de Bode pour la position en  $y$  est strictement identique dans la mesure où  $\alpha_x = \alpha_y$  et  $\beta_x = \beta_y$ .

Dans ce contexte, la force,  $\mathbf{f}_m$ , et le couple,  $\mathbf{t}_m$ , magnétique induit sur un bolus magnétique sphéroïdal allongé s'exprime par :

$$\begin{pmatrix} f_{mx} \\ f_{my} \\ f_{mz} \end{pmatrix} = V_m \frac{\chi}{\mu} \begin{pmatrix} \frac{b_x}{1+n_a\chi} \frac{\partial b_x}{\partial x} \\ \frac{b_y}{1+n_b\chi} \frac{\partial b_y}{\partial y} \\ \frac{b_z}{1+n_b\chi} \frac{\partial b_z}{\partial z} \end{pmatrix} = V_m \frac{\chi}{\mu} \begin{pmatrix} \frac{1}{1+n_a\chi} (k_h i_h + k_x x i_x) k_x i_x \\ \frac{1}{1+n_b\chi} k_y^2 i_y^2 y \\ \frac{1}{1+n_b\chi} k_z^2 i_z^2 z \end{pmatrix} \quad (\text{IV.24})$$

$$\begin{pmatrix} t_{mx} \\ t_{my} \\ t_{mz} \end{pmatrix} = \frac{V_m \chi^2}{\mu} \frac{|1-3n_a|}{(1+n_a\chi)(1+n_b\chi)} \begin{pmatrix} 0 \\ b_x b_z \\ b_x b_y \end{pmatrix} = \frac{V_m \chi^2}{\mu} \frac{|1-3n_a|}{(1+n_a\chi)(1+n_b\chi)} \begin{pmatrix} 0 \\ (k_h i_h + k_x x i_x) k_z z i_z \\ (k_h i_h + k_x x i_x) k_y y i_y \end{pmatrix} \quad (\text{IV.25})$$

### B) Représentation d'état

À partir de la modélisation présentée au Chapitre III, et en considérant la plateforme  $\mu$ -IRM', la dynamique d'un bolus magnétique sphéroïdal allongé s'exprime dans le plan  $x_0 - y_0$  selon :

$$(S_x) \begin{cases} \dot{x}_i &= v_x \\ \dot{v}_x &= \alpha_x v_x + x \beta_x i_x^2 + \beta_{hx} i_x i_h \end{cases} \quad (\text{IV.26})$$

$$(S_y) \begin{cases} \dot{y}_i &= v_y \\ \dot{v}_y &= \alpha_y v_y + y \beta_y i_y^2 \end{cases} \quad (\text{IV.27})$$

$$(S_\theta) \begin{cases} \dot{\theta} &= \omega \\ \dot{\omega} &= \alpha_\theta \omega + xy \delta_\theta i_x i_y + y \beta_h i_y i_h \end{cases} \quad (\text{IV.28})$$

où  $\alpha = \alpha_x = \alpha_y$  est donné par (IV.17), et avec

$$\beta_x = \frac{\tau_m \chi}{\rho_b \mu} \frac{1}{1+n_a\chi} k_x^2 \quad (\text{IV.29})$$

$$\beta_{hx} = \frac{\tau_m \chi}{\rho_b \mu} \frac{1}{1+n_a\chi} k_x k_h \quad (\text{IV.30})$$

$$\beta_y = \frac{\tau_m \chi}{\rho_b \mu} \frac{1}{1+n_b\chi} k_y^2 \quad (\text{IV.31})$$

$$\alpha_\theta = -30 \frac{\eta f}{\rho_b \kappa_{rot}} \quad (\text{IV.32})$$

$$\beta_{h\theta} = \frac{\chi^2}{\mu} \frac{1-3n_a}{(1+n_a\chi)(1+n_b\chi)} k_h k_y \quad (\text{IV.33})$$

$$\delta_\theta = \frac{\chi^2}{\mu} \frac{1-3n_a}{(1+n_a\chi)(1+n_b\chi)} k_x k_y \quad (\text{IV.34})$$

En considérant le vecteur d'état  $\mathbf{x} = (x, v_x, y, v_y, \theta, \omega)^\top \in \mathbb{R}^6$ , l'entrée de commande  $\mathbf{u} = (i_x^2, i_y^2, i_h)^\top \in \mathbb{R}^3$  correspondant aux courants circulant dans les bobines de Maxwell et de Helmholtz, la représentation d'état du système peut être écrite comme suit :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}(\mathbf{x})\mathbf{u} + \mathbf{d}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) \\ \mathbf{y} &= \mathbf{C}\mathbf{x} \end{cases} \quad (\text{IV.35})$$

où  $\mathbf{d}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = (0, 0, 0, 0, 0, xy\delta_\theta i_x i_y)^\top$  est considéré comme une perturbation, et les matrices du système s'expriment par :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_\theta \end{pmatrix} ; \quad \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ x\beta_x & 0 & \beta_{hx} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & y\beta_y & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & y\beta_{h\theta} \end{pmatrix} \quad (\text{IV.36})$$

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{IV.37})$$

Dans la mesure où la matrice de commande  $\mathbf{B}(\mathbf{x})$  est dépendante de l'état (SDC), la dynamique du bolus magnétique sphéroïdal considéré correspond à un système non-linéaire. Cependant, le système présente une forme pseudo-linéaire (IV.4).

### C) Analyse du système en zone linéaire

Le système pseudo-linéaire (IV.35) présente des coefficients dépendant de l'état (SDC), où seule la matrice d'entrée  $\mathbf{B}(\mathbf{x})$  est dépendante de l'état. Fondamentalement, la paramétrisation SDC n'est pas unique, et doit être choisie en fonction des objectifs de commande [195]. Dans ce contexte, il est important d'analyser la *matrice de commandabilité dépendante de l'état*,  $\mathcal{C}(\mathbf{x})$ , du Théorème IV.3. Si  $\mathcal{C}(\mathbf{x})$  est de rang plein, soit ici  $\text{rank}(\mathcal{C}(\mathbf{x})) = 6$ , sur l'ensemble du domaine pour lequel le système doit être contrôlé, le bolus magnétique est alors contrôlable [195]. La matrice de commandabilité dépendante de l'état d'un bolus magnétique non saturé s'exprime alors par :

$$\mathcal{C}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \beta_x x & 0 & \beta_{hx} & \alpha_x \beta_x x & 0 & \alpha_x \beta_{hx} & \alpha_x^2 \beta_x x \\ \beta_x x & 0 & \beta_{hx} & \alpha_x \beta_x x & 0 & \alpha_x \beta_{hx} & \alpha_x^2 \beta_x x & 0 & \alpha_x^2 \beta_{hx} & \alpha_x^3 \beta_x x \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y \beta_y y & 0 & 0 \\ 0 & \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^2 \beta_y y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta \beta_{h\theta} y & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta^2 \beta_{h\theta} y & 0 \\ 0 & \alpha_x^2 \beta_{hx} & \alpha_x^3 \beta_x x & 0 & \alpha_x^3 \beta_{hx} & \alpha_x^4 \beta_x x & 0 & \alpha_x^4 \beta_{hx} & 0 & \alpha_x^5 \beta_x x \\ 0 & \alpha_x^3 \beta_{hx} & \alpha_x^4 \beta_x x & 0 & \alpha_x^4 \beta_{hx} & \alpha_x^5 \beta_x x & 0 & \alpha_x^5 \beta_{hx} & 0 & \alpha_x^6 \beta_x x \\ \alpha_y^2 \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^3 \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^4 \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^5 \beta_y y \\ \alpha_y^3 \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^4 \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^5 \beta_y y & 0 & 0 & \alpha_y^6 \beta_y y \\ 0 & \alpha_\theta^2 \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta^3 \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta^4 \beta_{h\theta} y & 0 & \alpha_\theta^5 \beta_{h\theta} y \\ 0 & \alpha_\theta^3 \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta^4 \beta_{h\theta} y & 0 & 0 & \alpha_\theta^5 \beta_{h\theta} y & 0 & \alpha_\theta^6 \beta_{h\theta} y \end{pmatrix} \quad (\text{IV.38})$$

En analysant les propriétés de cette matrice  $\mathcal{C}(\mathbf{x})$ , nous déduisons :

- si  $y = 0$  et  $\forall x$ , le rang est égal à  $\text{rank}(\mathcal{C}(\mathbf{x})) = 2$  ;
- si  $x = 0$  et  $y \neq 0$ , le rang est égal à  $\text{rank}(\mathcal{C}(\mathbf{x})) = 5$  ;
- si  $x \neq 0$  et  $y \neq 0$ , le rang est égal à  $\text{rank}(\mathcal{C}(\mathbf{x})) = 6$  ;

En particulier, si la paire de bobines de Helmholtz n'est pas activée ( $i_h = 0$ ), le rang de la matrice de commandabilité  $\mathcal{C}(\mathbf{x})$  devient nul pour  $x = y = 0$ . En effet si l'on utilise uniquement les bobines de Maxwell, le champ magnétique s'annule au centre de la zone de travail (position  $x = y = 0$ ) ce qui implique que l'aimantation rémanente est nulle :  $\mathbf{M} = 0$ . En conditions expérimentales, ce cas est rarement rencontré. En effet, lors du déplacement du bolus magnétique, celui-ci ne fait que traverser cette position singulière de manière transitoire, ce qui permet de garantir la commandabilité du système. Une analyse fine du phénomène d'instabilité montre que seules les particules magnétiques localisées à proximité de la singularité ont une très faible aimantation  $\mathbf{M}$ , alors que l'aimantation globale du bolus magnétique reste lui non nul. Il est donc toujours possible de générer une force magnétique  $\mathbf{f}_m$  sur le bolus magnétique.

D'autre part, la matrice d'état  $\mathbf{A}$  du système pseudo-linéaire (IV.35), possède les valeurs propres suivantes :  $\{0, \alpha_x, 0, \alpha_y, 0, \alpha_\theta\}$ , avec  $\alpha_x, \alpha_y$  et  $\alpha_\theta < 0$ . Les trois valeurs propres nulles impliquent que le système pseudo-linéaire (IV.35) est à limite de stabilité en boucle ouverte. La Fig. IV.5 présente le diagramme de Bode de la position et de l'orientation avec les valeurs suivantes :

$$\alpha = \alpha_x = \alpha_y = -9.655 \times 10^{-3} ; \quad (IV.39)$$

$$\beta_x = 7.26 \times 10^{-3} ; \quad \beta_{hx} = 441.39 \times 10^{-6} ; \quad \beta_y = 12.78 \times 10^{-3} ; \quad (IV.40)$$

$$\alpha_\theta = -24 \times 10^{-6} ; \quad \beta_{h\theta} = 2.51 \times 10^{-6} \quad (IV.41)$$

Ce résultat montre que le bolus magnétique non-saturé possède une marge de gain infinie en position et en orientation, ainsi qu'une marge de phase de  $2.31^\circ$  pour la position, et une marge de phase de  $5.3 \times 10^{-2}^\circ$  pour l'orientation. Nous pouvons conclure par le fait qu'il est nécessaire d'appliquer un contrôleur pour le stabiliser en boucle fermée.

#### IV.2.1.3 Discussion

Nous venons de voir que l'utilisation d'une plateforme d'actionnement magnétique de type scanner IRM va provoquer la saturation du moment magnétique  $M_{\text{sat}}$  du bolus compte tenu du champ magnétique  $\mathbf{b}_0$  intense siégeant au centre de l'appareil. D'un point de vue de l'automatique, cela nous conduit à l'utilisation d'un modèle linéaire simple (IV.19). Les différentes techniques de commande linéaires peuvent alors être pleinement employées, comme par exemple, les stratégies de commande prédictives [191, 194]. Cependant, il est à noter que le contrôle de la position  $\mathbf{p}$  ne peut être assuré qu'au centre de gravité du bolus. En effet, le puissant champ magnétique  $\mathbf{b}_0$ , sur un axe donné (e.g. l'axe  $z_0$  dans les IRM), impose la direction du moment magnétique  $\mathbf{m}$ , et par conséquent, de l'axe principal du bolus magnétique sphéroïdal.

A *contrario*, si la plateforme d'actionnement magnétique ne permet pas la saturation de l'aimantation ( $\|\mathbf{M}\| \ll M_{\text{sat}}$ ), alors le modèle du système est linéaire à paramètres variants (IV.35). Les non-linéarités résident principalement dans la matrice de commande  $\mathbf{B}(\mathbf{x})$  qui est dépendante de l'état. Néanmoins, l'analyse du système permet de s'assurer qu'un bolus magnétique sphéroïdal est stabilisable. Par ailleurs, l'orientation  $\theta$  d'un bolus magnétique non-saturé peut être contrôlée. Le système pseudo-linéaire (IV.35) offre donc plus de degrés de liberté que pour le bolus magnétique saturé. Par ailleurs, dans le cadre de nos travaux de recherche, nous avons réalisé nos expérimentation sur une plateforme d'actionnement magnétique  $\mu$ -IRM' du Laboratoire PRISME (voir le Chapitre V). Pour ces différentes raisons, les paragraphes suivants se focaliseront sur le contrôle optimal d'un bolus magnétique dans son domaine linéaire.

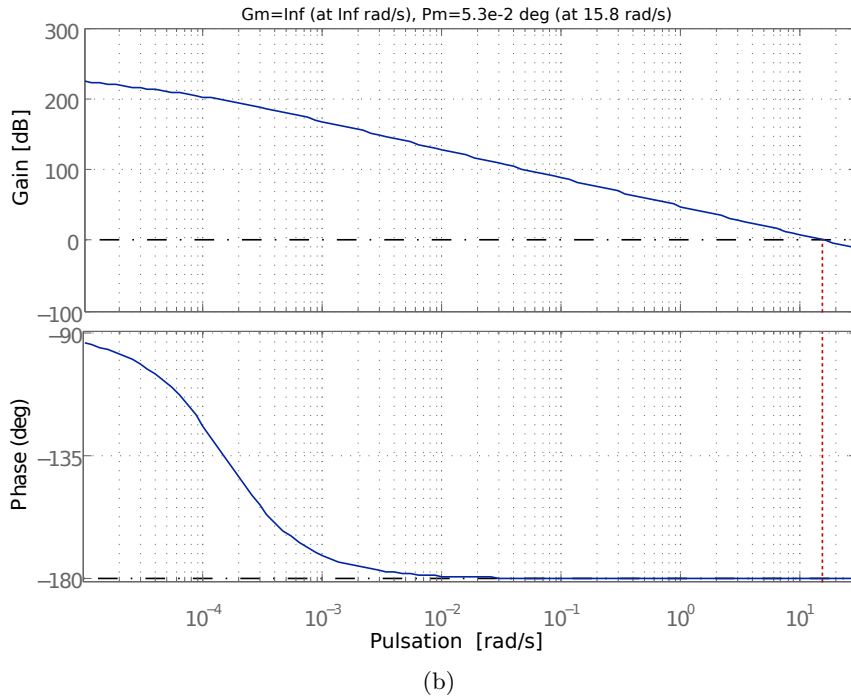
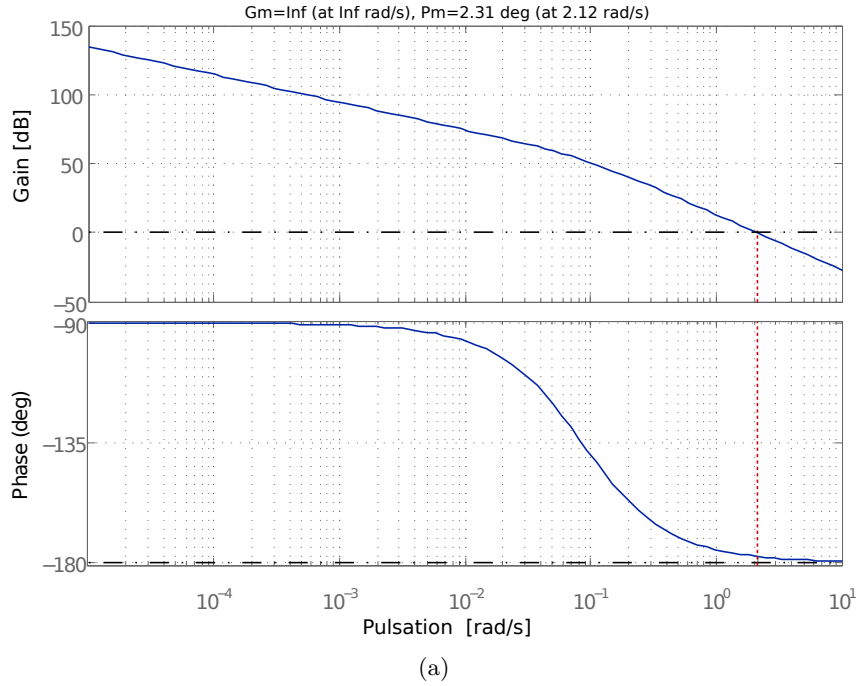


Figure IV.5 – Diagramme de Bode de la dynamique du bolus magnétique pour un fonctionnement possédant une magnétisation en zone linéaire : (a) pour la position et (b) pour l'orientation.

## IV.2.2 Commande optimale d'un bolus magnétique non-saturé

La littérature propose différentes stratégies de commande pour contrôler les mouvements de microrobots magnétiques dans un environnement microfluidique, pulsatile : régulateur proportionnel-intégral-dérivée (PID) [201], contrôleur par *backstepping* [190], ou la commande

prédictive [191, 194]. Les méthodes basées sur des contrôleurs PID [201] ne répondent pas à la problématique de commande de microrobots endovasculaires soumis aux fortes non-linéaires et incertitudes paramétriques du système. Les auteurs dans [190] synthétisent des lois de commande de type *backstepping* adaptatif pour un modèle non-linéaire de microrobot, afin de stabiliser sa position le long d'une trajectoire de référence. De plus, la loi de commande est utilisée avec un observateur grand gain. La stabilité de cette paire a été illustrée par plusieurs simulations et expérimentations. Cependant, l'influence de la discrétisation du modèle peut avoir des conséquences sur la convergence de l'observateur grand gain. Une autre approche consiste donc à prédire, à l'avance, quelle sera la trajectoire du bolus lorsque ce dernier est injecté. En particulier, la commande prédictive a permis expérimentalement de contrôler, la position d'un microrobot magnétique le long de plusieurs bifurcations successives. L'un des intérêts de la commande prédictive est qu'elle offre une grande robustesse vis-à-vis des imperfections du modèle. La commande prédictive, qui est basée sur l'anticipation du comportement futur du système, trouve ici toute son efficacité pour résoudre les problèmes de poursuite lorsque la trajectoire de référence future est connue a priori sur un horizon de prédiction. L'objectif de cette stratégie de commande est alors de faire coïncider la sortie du processus, et le chemin de référence, tout en assurant un bon degré de robustesse par rapport aux retards, aux perturbations et aux incertitudes du modèle. Pour cela, la commande prédictive se formule au travers d'un problème de contrôle optimal pour déterminer la trajectoire désirée sur un horizon glissant. Cependant, dans la mesure où il semble difficile d'étendre directement l'approche prédictive au contrôle de plusieurs bolus magnétiques, des schémas de commande plus simples de mise en œuvre doivent être considérés dans un premier temps. Dans le cadre de nos travaux de recherche, nous avons choisi de privilégier les approches par *commande optimale*.

En particulier, nous proposons de considérer la commande linéaire quadratique avec action intégrale (LQI). En effet, les contrôleurs LQI sont simples à mettre en œuvre, et ont déjà été appliqués dans une large gamme d'applications robotiques. Fondamentalement, les schémas de commande LQI s'établissent de la même manière que les régulateurs LQ, auxquels une action intégrale est ajoutée sur le retour d'état. Le contrôleur LQI permet à la sortie  $\mathbf{y}$  d'atteindre la référence désirée  $\mathbf{y}^*$ , même si une perturbation  $\mathbf{d}$  est appliquée sur le système à contrôler. Cependant, comme mentionné, le système considéré (IV.35) est non-linéaire. Plusieurs méthodes existent pour la conception et la synthèse d'une commande optimale pour de tels systèmes non-linéaires. En particulier, l'approche basée sur les équations de Riccati dépendant de l'état (SDRE), offrent ici aussi un formalisme adapté à notre problématique [145, 147, 148]. La méthode SDRE est une technique systématique, pour la conception de contrôleurs à rétroaction non-linéaire, qui se rapproche de la solution du problème de contrôle optimal à horizon de temps infini. L'approche SDRE peut ainsi être mise en œuvre en temps réel pour une large classe d'applications [145, 195].

#### IV.2.2.1 Contrôle linéaire quadratique avec action intégrale (LQI) dépendant de l'état

La synthèse d'un contrôleur linéaire quadratique avec action intégrale (LQI) consiste à construire autour du système (IV.35) un "sur-système" auquel un "état intégral" est ajouté, soit :

$$\mathbf{w}(t) = \int_0^t \left( \mathbf{y}^*(\tau) - \mathbf{y}(\tau) \right) d\tau \quad (\text{IV.42})$$

avec la dynamique suivante :

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{w}} &= \mathbf{y}^* - \mathbf{y} \\ &= \mathbf{y}^* - \mathbf{C}\mathbf{x}\end{aligned}\tag{IV.43}$$

où  $\mathbf{y}^*$  est la consigne de référence.

Dans ce contexte, la commande **LQI** considère l'état augmenté  $\mathbf{x}_a = (\mathbf{x}, \mathbf{w})^\top$ , avec la dynamique suivante où les perturbations n'apparaissent plus :

$$\begin{cases} \begin{pmatrix} \dot{\mathbf{x}} \\ \dot{\mathbf{w}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{0}_3 \\ -\mathbf{C} & \mathbf{0}_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{x} \\ \mathbf{w} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{B}(\mathbf{x}) \\ \mathbf{0}_3 \end{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{y} = \begin{pmatrix} \mathbf{C} & \mathbf{0}_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{x} \\ \mathbf{w} \end{pmatrix} \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_a = \tilde{\mathbf{A}}\mathbf{x}_a + \tilde{\mathbf{B}}(\mathbf{x})\mathbf{u} \\ \mathbf{y} = \tilde{\mathbf{C}}\mathbf{x}_a \end{cases}\tag{IV.44}$$

La synthèse d'une commande **LQI** suit ensuite l'approche classique des régulateur **LQ**. L'objectif consiste alors à déterminer une commande optimale qui minimise le critère de performance quadratique suivant :

$$\mathbf{J}(\mathbf{u}) = \int_0^\infty \left\{ \mathbf{x}_a^\top \mathbf{Q}(\mathbf{x}) \mathbf{x}_a + \mathbf{u}^\top \mathbf{R}(\mathbf{x}) \mathbf{u} + 2\mathbf{x}_a^\top \mathbf{N}(\mathbf{x}) \mathbf{u} \right\} dt\tag{IV.45}$$

où  $\mathbf{Q}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^{9 \times 9}$ ,  $\mathbf{R}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  et  $\mathbf{N}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^{9 \times 3}$  sont les matrices symétriques définies semi-positives, et sont dépendantes de l'état. Ces trois matrices constituent les paramètres de la commande **LQI**. La commande  $\mathbf{u}$  est alors déterminée par un simple retour d'état :

$$\mathbf{u} = -\left(\mathbf{R}^{-1}(\mathbf{x})\tilde{\mathbf{B}}(\mathbf{x})\mathbf{P}(\mathbf{x}) + \mathbf{N}(\mathbf{x})^\top\right)\mathbf{x}_a = \mathbf{K}\mathbf{x}_a\tag{IV.46}$$

où  $\mathbf{K} = (\mathbf{K}_1, \mathbf{K}_i)$  est la matrice de gain optimale, avec  $\mathbf{P}(\mathbf{x})$  la solution symétrique, définie semi positive et unique de l'équation algébrique de Riccati qui dépend de l'état (**SDRE**) :

$$\mathbf{P}(\mathbf{x})\tilde{\mathbf{A}} + \tilde{\mathbf{A}}^\top \mathbf{P}(\mathbf{x}) - \left(\mathbf{P}(\mathbf{x})\tilde{\mathbf{B}}(\mathbf{x}) + \mathbf{N}(\mathbf{x})\right) \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{x}) \left(\tilde{\mathbf{B}}(\mathbf{x})^\top \mathbf{P} + \mathbf{N}(\mathbf{x})^\top\right) + \mathbf{Q}(\mathbf{x}) = 0\tag{IV.47}$$

Remarquons que la synthèse de la commande **LQI** avec l'approche **SDRE** est similaire à celle du régulateur linéaire quadratique (**LQR**), où chacune des matrices ci-dessus sont dépendantes de l'état, et elles sont évaluées à chaque pas de calcul.

#### IV.2.2.2 Architecture de commande et implémentation

La Fig. **IV.6** présente le schéma bloc du régulateur **LQI** proposé pour contrôler un bolus magnétique, où  $\mathbf{K}_1$  et  $\mathbf{K}_i$  sont des matrices de gain optimales données par (IV.46). Pour appliquer ce contrôleur **LQI**, il convient de régler convenablement les matrices de pondération **SDC**  $\{\mathbf{Q}, \mathbf{R}, \mathbf{N}\}$ . Différentes stratégies peuvent être utilisées dans le choix de ces matrices selon les performances recherchées dans le guidage du bolus magnétique. Généralement, les paramètres de la commande **LQI** doivent satisfaire les relations suivantes :

$$\begin{cases} R & > 0 \\ Q & \propto (C^\top C) \\ (Q - NR^{-1}N^\top) & \geq 0 \end{cases}\tag{IV.48}$$

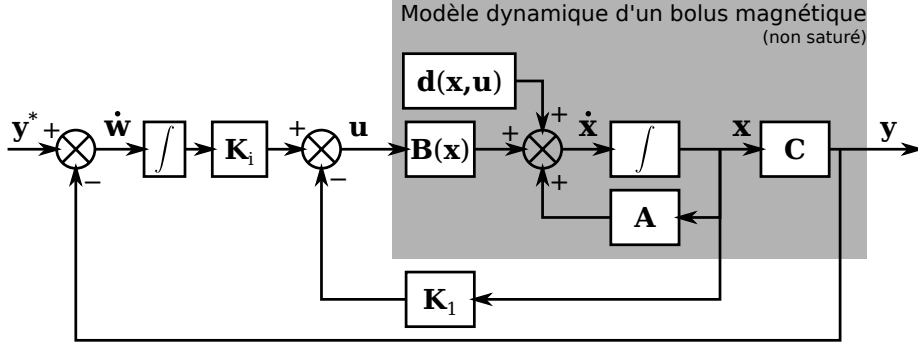


Figure IV.6 – Schéma du contrôle LQI d'un bolus magnétique.

À partir de ces règles de base, les matrices de pondération appropriées pour asservir un bolus magnétique peuvent être obtenues selon la méthode suivante :

$$\begin{aligned} \mathbf{R} &= \text{diag}(\gamma_1, \gamma_1, \gamma_2), \quad \forall \gamma \in \mathbb{R}^+ \\ \mathbf{Q} &= \text{diag}(\mathbf{q}), \quad \text{avec } \mathbf{q} = (q_x \gamma_1, 0, q_y \gamma_1, 0, q_\theta \gamma_2, 0, q_{x^*} \gamma_1, q_{y^*} \gamma_1, q_{\theta^*} \gamma_2) > 0 \\ \mathbf{N} &= 0 \end{aligned} \quad (\text{IV.49})$$

où les paramètres  $\forall q_i > 0$ ,  $i = \{x, y, \theta\}$  peuvent être dimensionnés à partir des gains  $\alpha_i$  (IV.17). Notons que les paramètres  $\{q_{x^*} \gamma_1, q_{y^*} \gamma_1, q_{\theta^*} \gamma_2\}$  permettent de définir l'importance de l'action intégrale dans le correcteur LQI. Pour étudier le paramétrage approprié du contrôleur LQI, différentes simulations ont été réalisées. Plus précisément, le retour d'état optimal (IV.46) est déterminé à chaque étape pour évaluer les courants nécessaires devant être appliqués sur les bobines EMA de la plateforme d'actionnement magnétique. À titre d'exemple, la Fig. IV.7 illustre l'évolution de la stabilisation optimale d'un bolus magnétique de rayon initial  $r_e = 500 \mu\text{m}$ . À partir de l'état initial  $\mathbf{x}(t_0) = (2 \text{ mm}, 0, 3 \text{ mm}, 0, 0, 0)^\top$ , le bolus atteint la sortie  $\mathbf{y}^* = (8 \text{ mm}, 6 \text{ mm}, 0)^\top$  en un temps d'environ de 1 s. Notamment, différents paramètres LQI sont considérés suivant les conditions définies par (IV.49), avec ici les valeurs suivantes :

$$\begin{aligned} \mathbf{R} &= \text{diag}(0.05, 0.05, 0.5) \\ \mathbf{q} &= \left( \frac{20}{q_0}, 0, \frac{20}{q_0}, 0, 1, 0, 20q_0, 20q_0, 2 \right), \quad \forall q_0 > 0 \\ \mathbf{N} &= 0 \end{aligned} \quad (\text{IV.50})$$

La Fig. IV.7 montre la réponse du bolus magnétique pour différentes valeurs de  $q_0$  variant entre 1 et 5. Comme on peut le voir, le choix des valeurs des paramètres influence de manière significative la réponse et l'efficacité du système. En particulier, chaque paramètre calculé à partir de la règle énoncée précédemment (IV.48) permet d'atteindre la position cible  $\mathbf{y}^*$ . Cependant, une valeur trop basse conduit à un temps de réponse plus important, et une valeur trop importante induit des dépassements significatifs. Ainsi, une valeur de  $q_0$  comprise entre 2 et 4 conduit à un bon compromis pour la paramétrisation LQI.

La Fig. IV.8 illustre le contrôle optimal d'un bolus magnétique avec  $q_0 = 1.85$ . La simulation montre que le bolus magnétique est capable de se déplacer de l'état initial  $\mathbf{x}(t_0) = (1 \text{ mm}, 0, -1 \text{ mm}, 0, 0, 0)^\top$  pour atteindre la position désirée  $\mathbf{y}^* = (5 \text{ mm}, 1 \text{ mm}, 26.5^\circ)^\top$ .



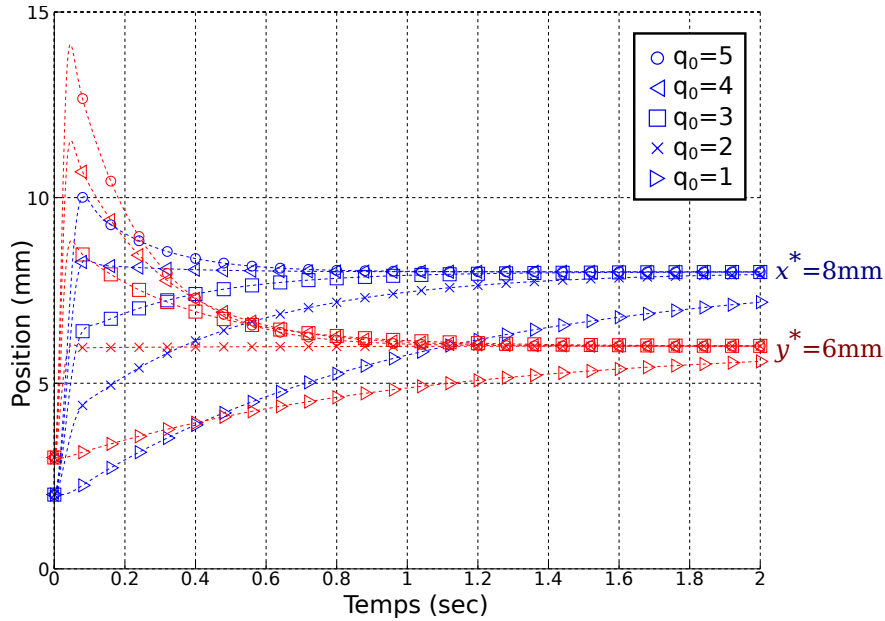


Figure IV.7 – La stabilisation optimale de la position 2D d'un bolus magnétique à partir de  $x_0 = 2$  mm (en bleu) et  $y_0 = 3$  mm (en rouge) pour atteindre la position désirée ( $x^* = 8$  mm,  $y^* = 6$  mm) avec différents paramètres LQI ( $q_0$  allant de 1 jusqu'à 5).

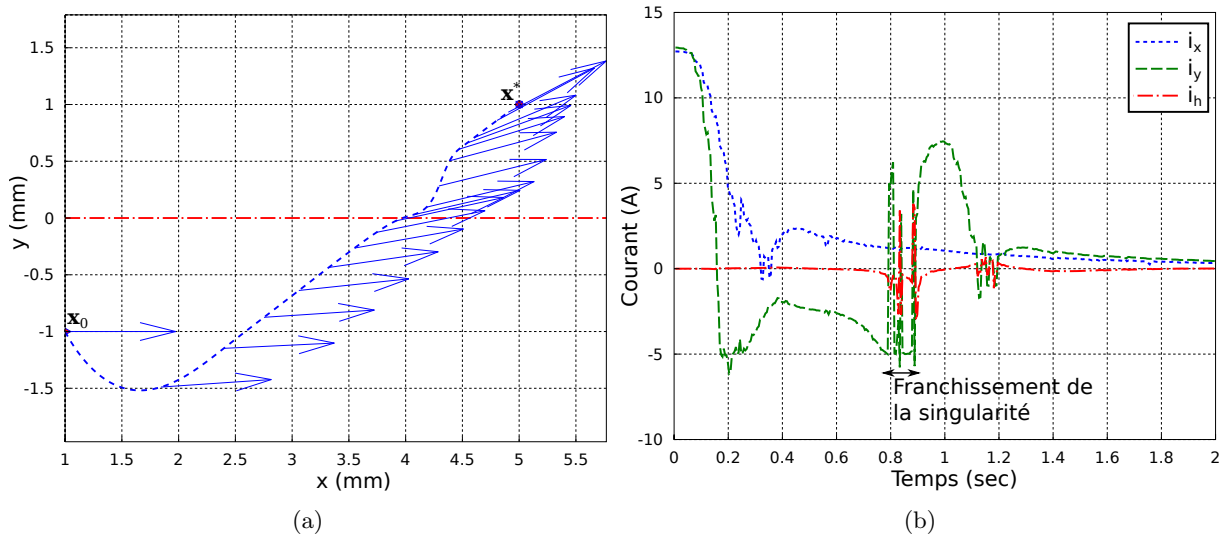


Figure IV.8 – Contrôle optimal d'un bolus magnétique à la position désirée  $\mathbf{y}^* = (1 \text{ mm}, 2 \text{ mm}, 26.5^\circ)^\top$  en passant à travers la position singulière  $y = 0$  : (a) Chemin 2D où la flèche indique la direction de bolus magnétique, et (b) le courant d'entrée calculé.

En particulier, au cours de la simulation de la navigation, le bolus magnétique traverse la singularité  $y = 0$  (i.e. le rang de la matrice de commandabilité chute à 2) sans perte de la commandabilité globale. Seules quelques oscillations se produisent sur la commande des courants à proximité de la singularité. Ces résultats de simulation démontrent qu'il est possible de contrôler la dynamique d'un bolus magnétique non-saturé.

### IV.3 Contrôle d'un groupe de bolus magnétiques

Afin de pouvoir administrer le nombre adéquat de bolus thérapeutiques définis au Chapitre III, il est nécessaire d'injecter une flottille de microrobots magnétiques de manière continue, comme illustré à la Fig. IV.1.b. Le contrôle robuste et stable d'un groupe de bolus magnétiques conduit à considérer un système sous-actionné : la même entrée de commande  $\mathbf{u}$  est appliquée à l'ensemble des microrobots. Dans un tel contexte, l'un des principaux défis réside dans le développement de modèles mathématiques décrivant précisément les microforces dynamiques d'interactions entre plusieurs bolus magnétiques [193]. Des études préliminaires ont été menées sur le contrôle de plusieurs mini-robots magnétiques [82, 194]. Ces études ont notamment mis en évidence les difficultés du contrôle d'un groupe de microrobots magnétiques identiques. Pour répondre à ce problème de sélectivité de chaque agent robotique, à partir d'une seule entrée de commande, Diller et al. [82] ont démontré expérimentalement qu'il était possible de contrôler le mouvement de chaque microrobot évoluant sur un substrat. Pour cela, les propriétés dynamiques de chaque agent (masse, dimensions, conditions de contact) ont été modifiées individuellement. Dans le cadre de la navigation endovasculaire, les auteurs dans [194] proposent une commande optimale. Les résultats de simulation montrent qu'il est possible d'obtenir une stabilité de la commande pour deux microrobots indépendants suffisamment éloignés l'un de l'autre. Cependant, pour avoir une solution à ce problème de minimisation, les auteurs supposent la faisabilité du contrôle optimal à l'instant initial. Or, les auteurs négligent les forces non-linéaires d'interactions dipôle-dipôle entre les microrobots. La notion de commandabilité du système non-linéaire n'a pas non plus été étudiée. L'une des contributions de nos travaux vise à étudier la dynamique d'un groupe de bolus magnétiques, injectés par un cathéter (Fig. IV.1.b), naviguant le long d'une trajectoire choisie et pouvant être en interaction mutuelle. Une fois la formulation mathématique établie, nous chercherons à synthétiser une architecture de commande optimale, capable de réaliser le suivi de chemin d'une flottille de bolus vers la zone cible. Compte tenu de la complexité du problème, nous privilégions dans cette section un bolus magnétique saturé, dont le modèle linéaire (IV.19) simplifiera le développement de la commande. Cependant, afin de rester au plus près des conditions expérimentales présentées au Chapitre V, nous considérons encore une fois, la plateforme d'actionnement magnétique  $\mu$ -IRM'. De ce fait, pour obtenir un bolus magnétique à la saturation, les particules magnétiques sont supposées être constituées de matériaux ferromagnétiques dits "durs", c'est-à-dire des aimants permanents.

#### IV.3.1 Modélisation d'un groupe de bolus magnétiques

Considérons  $n$ -bolus magnétiques injectés dans un environnement microfluidique, comme représenté sur la Fig. IV.9. Les microrobots sont considérées comme des dipôles magnétiques séparés par un vecteur de distance  $\mathbf{d}_{kl}$ . Les bolus magnétiques étant placés dans un champ magnétique externe  $\mathbf{b}_0$ , le couple magnétique  $\mathbf{t}_m$  généré tend à aligner le moment magnétique de chaque bolus  ${}^k\mathbf{m}$  ( $k = 1, \dots, n$ ) dans la direction de  $\mathbf{b}_0$ . Puis, sous l'action d'un gradient de champ magnétique  $\nabla \mathbf{b}$ , une force magnétique  ${}^k\mathbf{f}_m$  est exercée sur le volume magnétique sphérique  ${}^kV_m$  de chaque bolus. Cette force magnétique pour chaque bolus  $k$  s'exprime dans le cas général comme suit :

$${}^k\mathbf{f}_m = {}^kV_m ({}^k\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{b} \quad (\text{IV.51})$$

où  ${}^k\mathbf{M}$  correspond à l'aimantation du  $k$ -ième dipôle.

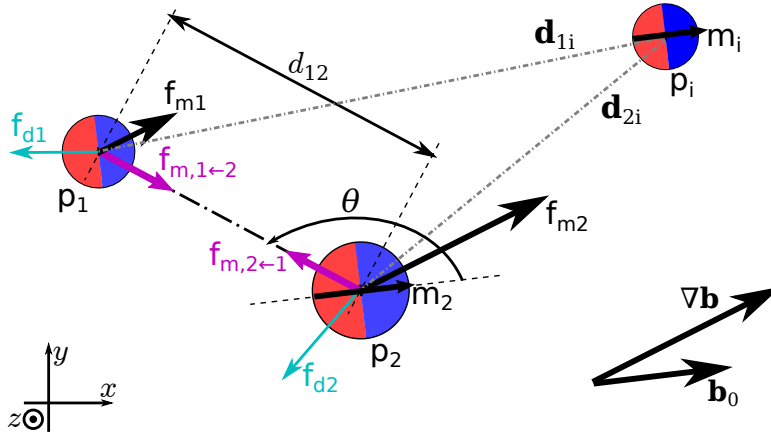


Figure IV.9 – Groupe de bolus magnétiques naviguant dans un environnement microfluidique.

Dans cette section, nous formulons quelques hypothèses de travail. Premièrement, les bolus magnétiques sont considérés être à la saturation magnétique. À cet effet, les particules magnétiques sont supposées être constituées de matériaux ferromagnétiques durs (comme des aimants de terre rare en néodymium, NdFeB), et leurs dipôles sont considérés comme étant magnétisés à la saturation. Deuxièmement, lorsque les champs magnétiques et les champs de gradient magnétiques sont générés à partir de paires de bobines de Helmholtz et de Maxwell, il peut être admis qu'il n'y a pas d'interaction magnétique entre elles, soit (voir aussi l'Annexe B) :

$$\frac{\partial b_x}{\partial y} = \frac{\partial b_x}{\partial z} = \frac{\partial b_y}{\partial x} = \frac{\partial b_y}{\partial z} = \frac{\partial b_z}{\partial x} = \frac{\partial b_z}{\partial y} = 0 \quad (\text{IV.52})$$

Les composantes de la force magnétique (IV.51) de chaque bolus peuvent ainsi s'exprimer par :

$$\begin{pmatrix} {}^k f_{mx} \\ {}^k f_{my} \\ {}^k f_{mz} \end{pmatrix} = {}^k V_m {}^k M_{\text{sat}} \begin{pmatrix} \frac{\partial b_x}{\partial x} \\ \frac{\partial b_y}{\partial y} \\ \frac{\partial b_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (\text{IV.53})$$

Lorsque les  $n$ -bolus magnétiques se déplacent dans un environnement microfluidique, leur dynamique est principalement contrebalancée par la force de traînée. Afin de simplifier notre étude, nous nous plaçons sous les hypothèses de l'approximation de Stokes. Sur cette base, l'écoulement rampant d'un fluide newtonien incompressible induit une force de traînée sur un bolus sphéroïdal, qui peut être approximée à partir de la loi de Stokes :

$${}^k \mathbf{f}_d = -6\pi\eta_f {}^k r_e {}^k \mathbf{v} \quad (\text{IV.54})$$

avec  $\eta_f$  la viscosité du fluide ;  ${}^k r_e$  le rayon équivalent sphérique, et  ${}^k \mathbf{v}$  et la vitesse du  $k$ -ème bolus.

## IV.3.2 Forces d'interaction

### IV.3.2.1 L'interaction magnétique

Généralement, lorsque plusieurs microrobots magnétiques sont dans un espace clos, une force d'interaction magnétique attractive se produit entre-eux [95]. Plus précisément, un bolus ma-

gnétique  $k$  situé à la position  ${}^k\mathbf{p} = ({}^kx, {}^ky, {}^kz)^\top$  avec son moment dipolaire,  ${}^k\mathbf{m} = {}^k\mathbf{M} {}^kV_m$ , induit un champ magnétique en un point  $\mathbf{p}$  de l'espace, donnée par [202, 203] :

$$\mathbf{b}_k(\mathbf{p}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \left( 3 \left( {}^k\mathbf{m} \cdot \mathbf{d}_0 \right) \mathbf{d}_0 - {}^k\mathbf{m} \right) \quad (\text{IV.55})$$

où  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ T} \cdot \text{m/A}$  est la perméabilité du vide ; et  $\mathbf{d}_0 = \frac{(\mathbf{p} - {}^k\mathbf{p})}{\|\mathbf{p} - {}^k\mathbf{p}\|}$  est le vecteur unité de la distance de séparation entre la position du bolus  ${}^k\mathbf{p}$  et le point  $\mathbf{p}$ .

Ainsi, la force d'interaction agissant sur le microrobot magnétique 2 (moment dipolaire  ${}^2\mathbf{m}$ ) dû à la présence du microrobot 1 (moment dipolaire  ${}^1\mathbf{m}$ ) s'exprime par [204] :

$$\mathbf{f}_{mi,2 \leftarrow 1} = \frac{3\mu_0}{4\pi d_{12}^4} \left( \mathbf{d} \left( {}^1\mathbf{m} \cdot {}^2\mathbf{m} \right) + {}^1\mathbf{m} \left( \mathbf{d}_{12} \cdot {}^2\mathbf{m} \right) + {}^2\mathbf{m} \left( \mathbf{d}_{12} \cdot {}^1\mathbf{m} \right) - 5 \frac{\mathbf{d}}{d_{12}^2} \left( \mathbf{d}_{12} \cdot {}^2\mathbf{m} \right) \left( \mathbf{d}_{12} \cdot {}^1\mathbf{m} \right) \right) \quad (\text{IV.56})$$

où  $\mathbf{d}_{12} = d_{12} \mathbf{d}_0$  est le vecteur de la distance de séparation. Évidemment, la troisième loi de Newton implique :

$$\mathbf{f}_{mi,1 \leftarrow 2} = -\mathbf{f}_{mi,2 \leftarrow 1} \quad (\text{IV.57})$$

L'amplitude de la force d'interaction magnétique s'exprime alors :

$$\begin{aligned} {}^{12}f_{mi} &= \|\mathbf{f}_{mi,1 \leftarrow 2}\| = \|\mathbf{f}_{mi,2 \leftarrow 1}\| \\ &= \frac{3\mu_0 \|{}^1\mathbf{m} {}^2\mathbf{m}\|}{4\pi d_{12}^4} \sqrt{1 - 2 \cos^2 \theta_{12} + 5 \cos^4 \theta_{12}} \end{aligned} \quad (\text{IV.58})$$

où  $\theta_{12}$  correspond à l'angle entre le moment dipolaire  ${}^k\mathbf{m}$  ( $k = 1$  ou  $2$ ), et  $d_{12}$  est la direction de la distance de séparation (voir la Fig. IV.9).

Considérons deux bolus magnétiques ayant différents rayons :  $r_1 = 1000 \mu\text{m}$  et  $r_2 = 800 \mu\text{m}$ . L'amplitude de la force d'interaction magnétique  $\mathbf{f}_{mi}$  est calculée pour différentes amplitudes de champ magnétique  $\mathbf{b}_0$  utilisé pour magnétiser les bolus magnétiques. Comme représenté sur la Fig. IV.10, la force d'interaction magnétique est de l'ordre du micronewton pour une distance de séparation comprise dans l'intervalle  $d_{12} \in [3.5 \text{ mm}; 7 \text{ mm}]$ . Pour une distance de séparation  $d_{12} = 3.5 \text{ mm}$ , la force d'interaction magnétique est d'environ  $1.7 \mu\text{N}$  d'amplitude quand un champ magnétique externe de  $\|\mathbf{b}_0\| = 35 \text{ mT}$  est appliqué. Enfin, nous pouvons également noter que la force d'interaction magnétique évolue en  $1/d^4$ . Donc plus la distance de séparation devient faible, et que les bolus magnétiques se rapprochent, plus la force d'interaction magnétique devient importante.

#### IV.3.2.2 Autres forces d'interaction

En présence uniquement d'un champ magnétique,  $\mathbf{b}_0$  (ie.  $\nabla \mathbf{b} = 0$ ), les bolus magnétiques se déplacent à l'aide de la force d'interaction magnétique  $\mathbf{f}_{mi}$  agissant entre-eux. Cependant, d'autres forces d'interaction d'origine non-magnétiques apparaissent également. Ainsi, les forces d'interaction totales peuvent être formulées sous la forme générale suivante :

$$\begin{cases} {}^{12}\mathbf{f}_i &= {}^{12}\mathbf{f}_{mi} + {}^{12}\mathbf{f}_{ni} \\ {}^{21}\mathbf{f}_i &= {}^{21}\mathbf{f}_{mi} + {}^{21}\mathbf{f}_{ni} \end{cases} \quad (\text{IV.59})$$

où  $\mathbf{f}_{ni}$  intègre toutes les autres forces d'interaction non-magnétiques et de non-contact. Lors de notre analyse de la dynamique vasculaire au Chapitre III, il est apparu clairement qu'en environnement fluide les effets hydrodynamiques étaient prépondérants (voir Fig. III.2). Donc,

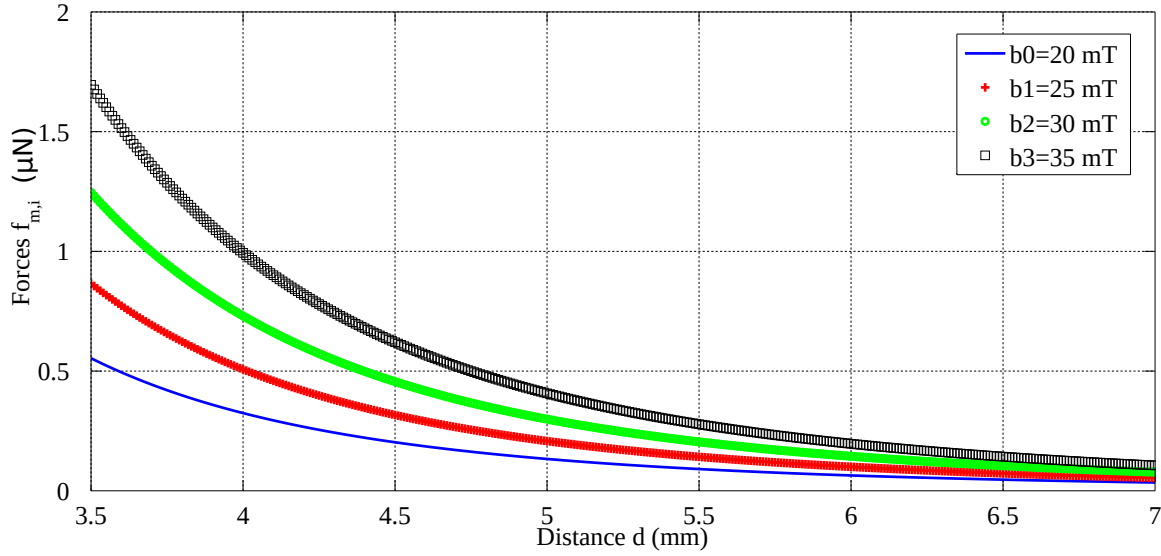


Figure IV.10 – Amplitude de la force d'interaction magnétique entre les deux bolus en fonction de la distance de séparation.

le mouvement dû à l'interaction magnétique  $\mathbf{f}_{mi}$  implique qu'une force de trainée  ${}^k\mathbf{f}_{di}$  s'oppose à l'interaction magnétique sur chacun des bolus. Cette force de trainée peut être ici aussi approximée par la loi de Stokes (IV.54). En utilisant le deuxième principe de la dynamique sur le mouvement des deux bolus, nous obtenons :

$$\begin{cases} {}^1m^1\dot{\mathbf{v}} &= {}^{12}\mathbf{f}_{mi} + {}^1\mathbf{f}_{di} \\ {}^2m^2\dot{\mathbf{v}} &= {}^{21}\mathbf{f}_{mi} + {}^2\mathbf{f}_{di} \end{cases} \quad (\text{IV.60})$$

où  ${}^k\dot{\mathbf{v}}$  et  ${}^km$  sont l'accélération et la masse du  $k$ -ème bolus. Par conséquent, à partir de (IV.59) et (IV.60), les forces d'interaction totales peuvent être estimées à partir de :

$$\begin{cases} {}^{12}f_i &= m_1\dot{v}_1 - {}^{12}f_{mi} - {}^1f_{di} \\ {}^{21}f_i &= m_2\dot{v}_2 - {}^{21}f_{mi} - {}^2f_{di} \end{cases} \quad (\text{IV.61})$$

### IV.3.3 Dynamique d'un groupe de bolus magnétiques

Sur la base de la modélisation précédente, nous développons dans ce paragraphe, le modèle dynamique d'une flottille de microrobots magnétiques. À cet effet, nous proposons de décomposer cette problématique en deux cas distincts : (a) en négligeant ou (b) en considérant les forces d'interaction.

#### IV.3.3.1 Dynamique de bolus magnétiques sans les interactions

Dans cette section, nous supposons que les bolus magnétiques ne sont pas en contact ; et que la distance de séparation  $d$  est suffisamment grande pour que les forces d'interactions entre les bolus magnétiques soient négligées :  $\mathbf{f}_i \approx 0$ . En appliquant la deuxième loi de la dynamique, le mouvement du  $k$ -ème bolus magnétique peut être exprimé comme suit :

$${}^k\rho_b {}^kV_m {}^k\dot{\mathbf{v}} = {}^k\mathbf{f}_m + {}^k\mathbf{f}_d \quad (\text{IV.62})$$

avec  ${}^k\rho_b$  la densité du bolus  $k$ . Pour des raisons de simplicité, nous nous limitons à un mouvement 2D dans le plan  $x$ - $y$ . D'autre part, nous nous focalisons uniquement sur la position  ${}^k\mathbf{p}$ , l'orientation  $\theta$  du bolus n'est ici pas prise en compte. Ainsi, la dynamique bidimensionnelle de chaque bolus magnétique est définie comme suit :

$$(S_k) \begin{cases} (S_{kx}) \begin{cases} {}^k\dot{x} &= {}^kv_x \\ {}^k\dot{v}_x &= \alpha_{kx} {}^kv_x + \beta_{kx} \frac{\partial b_x}{\partial x} \end{cases} \\ (S_{ky}) \begin{cases} {}^k\dot{y} &= {}^kv_y \\ {}^k\dot{v}_y &= \alpha_{ky} {}^kv_y + \beta_{ky} \frac{\partial b_y}{\partial y} \end{cases} \end{cases} \quad (\text{IV.63})$$

avec

$$\alpha_{kx} = \alpha_{ky} = \alpha_k = -\frac{9}{2} \frac{\eta_f}{k {}^k\rho_b {}^kr^2} \quad (\text{IV.64})$$

$$\beta_{kx} = \beta_{ky} = \beta_k = \frac{{}^kM_{\text{sat}}}{k {}^k\rho_b} \quad (\text{IV.65})$$

Chaque bolus  $k$  possède ainsi la dynamique décrite par  $(S_k)$ , qui peut être décomposée en deux sous-systèmes indépendants,  $(S_{kx})$  et  $(S_{ky})$ . Compte tenu de la symétrie du problème, nous ne considérons que la dynamique du sous-système  $(S_{kx})$  suivant la direction  $x$ .

En considérant le sous-système  $(S_{kx})$ , nous définissons  $\mathbf{x} = ({}^1x, {}^1v_x, \dots, {}^kx, {}^kv_x, \dots, {}^nx, {}^nv_x)^\top$  le vecteur d'état de  $n$  bolus magnétiques;  $\mathbf{u} = \frac{\partial b_x}{\partial x}$  l'entrée globale de contrôle; et  $\mathbf{y} = ({}^1x, \dots, {}^kx, \dots, {}^nx)$  la sortie mesurée. La représentation d'état d'une flottille de  $n$  bolus magnétiques peut alors s'écrire comme suit :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}\mathbf{u} \\ \mathbf{y} &= \mathbf{C}\mathbf{x} \end{cases} \quad (\text{IV.66})$$

avec les matrices suivantes :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_{1x} & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & & \cdots & \vdots & & \cdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & -\alpha_{kx} & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots & & \cdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & -\alpha_{nx} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{B} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_{1x} \\ \vdots \\ 0 \\ \beta_{kx} \\ \vdots \\ 0 \\ \beta_{nx} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & & \\ 0 & 0 & \cdots & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & & \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{IV.67})$$

Ainsi, la dynamique totale d'un groupe de  $n$  bolus magnétiques représente un système linéaire d'ordre  $2n$  caractérisé par une entrée et  $n$  sorties.

### IV.3.3.2 Dynamique des bolus magnétiques avec interactions

Nous supposons dans ce paragraphe que la distance de séparation  $d$  est telle que, les forces d'interactions entre les bolus ne puissent plus être négligées :  $\mathbf{f}_i \neq 0$ . Notamment, ces forces d'interaction peuvent être considérées dans la formulation du problème comme une perturbation externe. En appliquant la deuxième loi de la dynamique, le mouvement du  $k$ -ème bolus magnétique peut être exprimé comme suit, en considérant les forces d'interaction :

$${}^k\rho_b {}^kV_m {}^k\dot{\mathbf{v}} = {}^k\mathbf{f}_m + {}^k\mathbf{f}_d + {}^k\mathbf{f}_i \quad (\text{IV.68})$$

En suivant le même raisonnement que précédemment, la dynamique 2D de chaque bolus magnétique  $k$  peut s'écrire de la façon suivante :

$$(S_{ki}) \begin{cases} (S_{kix}) \begin{cases} {}^k\dot{x} &= {}^kv_x \\ {}^k\dot{v}_x &= \alpha_{kx} {}^kv_x + \beta_{kx} \frac{\partial b_x}{\partial x} + \delta_{kx} \end{cases} \\ (S_{kiy}) \begin{cases} {}^k\dot{y} &= {}^kv_y \\ {}^k\dot{v}_y &= \alpha_{ky} {}^kv_y + \beta_{ky} \frac{\partial b_y}{\partial y} + \delta_{ky} \end{cases} \end{cases} \quad (\text{IV.69})$$

où  $\alpha_{kx}$  et  $\alpha_{ky}$  sont données par (IV.64) ;  $\beta_{kx}$  et  $\beta_{ky}$  sont données par (IV.65) ; et les perturbations  $\delta_{kx}$  et  $\delta_{ky}$  peuvent être estimées par (IV.61).  $(S_{kix})$  et  $(S_{kiy})$  sont les deux sous systèmes décrits selon les deux axes  $x$  et  $y$  en présence des forces d'interaction.

Comme dans le paragraphe IV.3.3.1, nous considérons principalement la dynamique du sous-système  $(S_{kx})$ , et définissons  $\mathbf{x} = ({}^1x, {}^1v_x, \dots, {}^kx, {}^kv_x, \dots, {}^nx, {}^nv_x)^\top$  le vecteur d'état de  $n$  bolus magnétiques ;  $\mathbf{u} = \frac{\partial b_x}{\partial x}$  l'entrée de contrôle ; et  $\mathbf{y} = ({}^1x, \dots, {}^kx, \dots, {}^nx)$  la sortie mesurée. La représentation d'état d'une flottille de  $n$  bolus magnétiques avec les forces d'interactions peut alors s'écrire comme suit :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}\mathbf{u} + \mathbf{d} \\ \mathbf{y} &= \mathbf{C}\mathbf{x} \end{cases} \quad (\text{IV.70})$$

où les matrices  $\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{B}$  et  $\mathbf{C}$  sont données par (IV.67), et la perturbation se définit comme suit :

$$\mathbf{d} = \begin{pmatrix} 0 \\ \delta_{1x} \\ \vdots \\ 0 \\ \delta_{kx} \\ \vdots \\ 0 \\ \delta_{nx} \end{pmatrix} \quad (\text{IV.71})$$

La dynamique du système d'un groupe de  $n$  bolus magnétiques constitue ici également un système linéaire de dimensions  $2n$  similaire à (IV.66), mais à présent soumis à des perturbations extérieures.

### IV.3.3.3 Analyse du système

Comme nous l'avons mentionné, le contrôle d'un groupe de  $n$ -bolus magnétiques avec une seule entrée de commande : le gradient magnétique  $\nabla \mathbf{b}$ , appartient à la classe des systèmes dynamiques sous-actionnés. En effet, à partir des systèmes dynamiques (IV.66) ou (IV.70), nous pouvons aisément constater que  $\text{rank}\{\mathbf{B}\} < \dim(\mathbf{x})$ . Par conséquent, avant d'établir la synthèse d'un contrôleur pour guider une flottille de bolus magnétiques, il est nécessaire d'étudier les propriétés structurelles de commandabilité.

#### A) Cas 1 : $n = 2$ bolus

Considérons d'abord le cas simple d'un groupe de  $n = 2$  bolus magnétiques. Dans ce cas, il est facile de déterminer la matrice de commandabilité :

$$\mathcal{C}_2 = \begin{pmatrix} 0 & \beta_{1x} & \alpha_{1x} \beta_{1x} & \alpha_{1x}^2 \beta_{1x} \\ \beta_{1x} & \alpha_{1x} \beta_{1x} & \alpha_{1x}^2 \beta_{1x} & \alpha_{1x}^3 \beta_{1x} \\ 0 & \beta_{2x} & \alpha_{2x} \beta_{2x} & \alpha_{2x}^2 \beta_{2x} \\ \beta_{2x} & \alpha_{2x} \beta_{2x} & \alpha_{2x}^2 \beta_{2x} & \alpha_{2x}^3 \beta_{2x} \end{pmatrix} \quad (\text{IV.72})$$

Le rang maximal de cette matrice de commandabilité est :  $\text{rank}\{\mathcal{C}_2\} = 3 < 4$ . En particulier, si les deux bolus magnétiques sont identiques (c'est-à-dire :  $\alpha_1 = \alpha_2$  et  $\beta_1 = \beta_2$ ), le rang de la matrice de commandabilité chute à  $\text{rank}\{\mathcal{C}_2\} = 2$ . Par conséquent, le système de deux bolus magnétiques n'est pas entièrement contrôlable.

#### B) Cas général d'une flottille de $n$ -bolus magnétiques

Dans le cas général d'un groupe de  $n$  bolus magnétiques, la matrice de commandabilité s'exprime comme suit :

$$\mathcal{C}_n = \begin{pmatrix} 0 & \beta_{1x} & \alpha_{1x} \beta_{1x} & \dots & \alpha_{1x}^n \beta_{1x} \\ \beta_{1x} & \alpha_{1x} \beta_{1x} & \alpha_{1x}^2 \beta_{1x} & \dots & \alpha_{1x}^{n+1} \beta_{1x} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \beta_{nx} & \alpha_{nx} \beta_{nx} & \dots & \alpha_{nx}^n \beta_{nx} \\ \beta_{nx} & \alpha_{nx} \beta_{nx} & \alpha_{nx}^2 \beta_{nx} & \dots & \alpha_{nx}^{n+1} \beta_{nx} \end{pmatrix} \quad (\text{IV.73})$$

En analysant le rang maximal de la matrice de commandabilité ci-dessus, nous déduisons :

$$\text{rank}\{\mathcal{C}_n\} = n + 1 < 2n \quad (\text{IV.74})$$

Ainsi, une flottille de  $n$ -bolus magnétique n'est pas entièrement contrôlable. En particulier, pour le cas dégénéré où tous les bolus magnétiques sont identiques, on obtient toujours  $\text{rank}\{\mathcal{C}_n\} = 2$ .

#### C) Analyse du système

Fondamentalement, quand un système n'est pas complètement contrôlable ( $\text{rank}\{\mathcal{C}\} = c < 2n$ ), il peut être décomposé en un sous-système entièrement contrôlable et un sous-système incontrôlable, comme présenté dans le Lemme IV.1. Cette décomposition s'obtient en construisant une matrice de transformation de similarité  $\mathbf{T}$  à partir des  $c$  colonnes linéairement indépendantes de la matrice de commandabilité  $\mathcal{C}$ , à laquelle est ajouté  $(2n - c)$  colonnes, de telle sorte que la matrice  $2n \times 2n$  soit inversible.

En appliquant cette transformation,  $\mathbf{T}$ , à un groupe de  $n = 2$  bolus magnétiques, il vient que les triplés  $(x_1, x_2, v_{x1})^\top$  ou  $(x_1, x_2, v_{x2})^\top$  constituent le sous-espace contrôlable. Par extension au



cas général, le sous-espace contrôlable est :

$$(x_1, \dots, x_k, \dots, x_n, v_{xj})^\top, \quad \forall j = 1..n \quad (\text{IV.75})$$

Plus précisément, la position de chaque bolus est contrôlable, et une seule vitesse  $v_{xj}$  pourrait être contrôlée.

Dans le cas dégénéré, où tous les bolus magnétiques sont identiques, les états pouvant être commandés sont définis par  $(x_j, v_{xj})^\top, \forall j = 1..n$ . Dans ce cas, uniquement un seul bolus magnétique peut être contrôlé.

D'autre part, la matrice d'état du système a pour valeur propre  $\{0, \alpha_{1x}, \dots, 0, \alpha_{kx}, \dots, 0, \alpha_{nx}\}$ , avec  $\alpha_{jx} < 0$ . Le système possède donc de nombreuses valeurs propres nulles impliquant que le système est marginalement stable en boucle ouverte. En particulier, comme la matrice d'état non-commandable,  $\mathbf{A}_{nc}$ , possède des valeurs propres nulles, les modes non-commandables sont *a priori* à la limite de la stabilité. La Fig. IV.11 illustre un exemple de portrait de phase du système dynamique  $(S_k)$ . Ce résultat montre que pour toute valeur initiale  $v_{kx}(t_0)$ , la vitesse s'annule quand aucune commande d'entrée  $\mathbf{u}$  n'est appliquée. En d'autres termes, les états incontrôlables  $v_{xj}$  sont en mesure de revenir à l'origine. Ainsi, le système dynamique  $(S_k)$  est *stabilisable*. La Fig. IV.12 illustre le diagramme de Bode typique du système  $(S_k)$  pour le cas de deux bolus magnétiques avec des données proches des conditions expérimentales présentées au Chapitre V. En particulier, ce résultat montre que la marge de gain est infinie, alors que la marge de phase est égale à  $77.3^\circ$ .

Cependant, dans cette analyse les perturbations associées aux forces d'interaction ne sont pas prises en compte. Ces forces sont fortement susceptibles de déstabiliser le système, et de le rendre entièrement non-commandable. Pour limiter l'influence de ces forces d'interactions, une solution

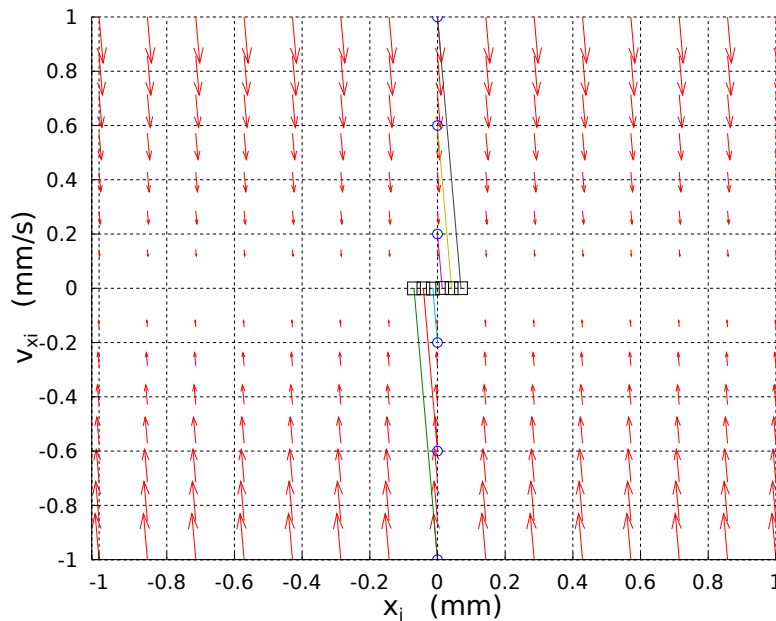


Figure IV.11 – Portrait de phase de  $(x_k, v_{kx})$  d'un bolus magnétique naviguant dans un groupe de  $n$  bolus.

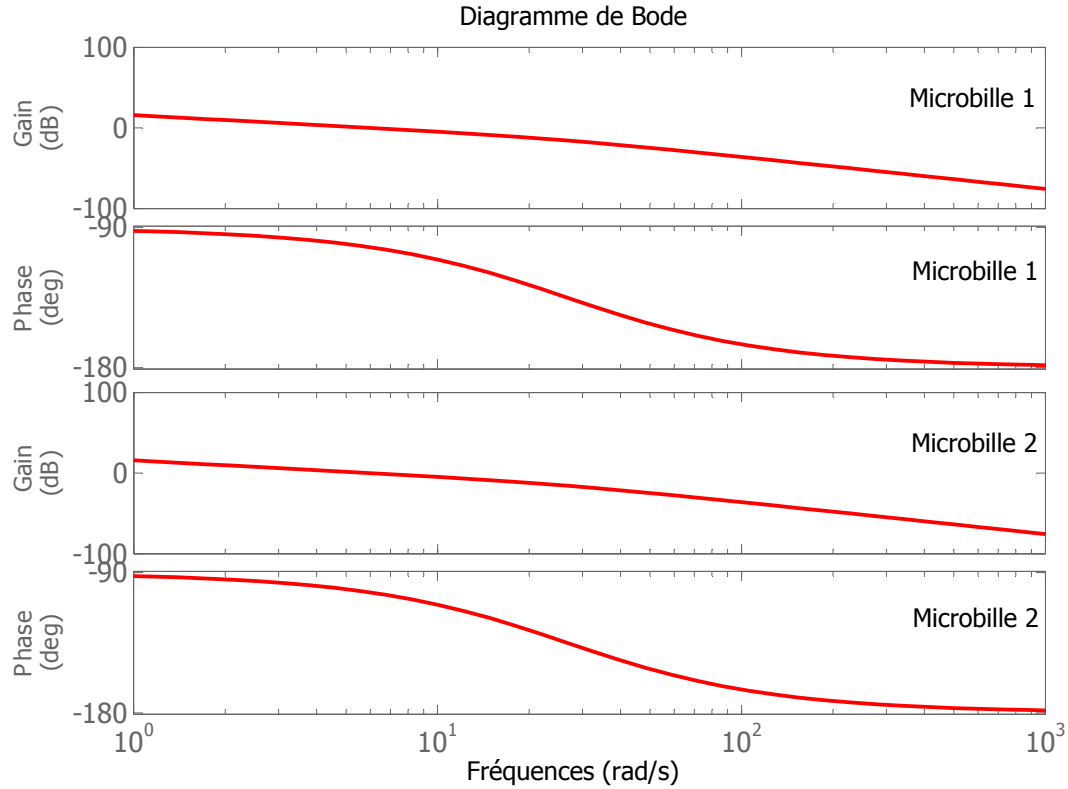


Figure IV.12 – Diagramme de Bode du système dynamique ( $S_k$ ) pour deux bolus magnétiques.

consisterait à maintenir la distance de séparation  $d$  entre les bolus magnétiques suffisamment importante pour que ces forces restent négligeables, et ne perturbent que modérément le système.

### IV.3.4 Contrôle optimal d'un groupe de bolus magnétiques

Nous présentons dans ce qui suit les étapes de la synthèse d'un contrôleur linéaire quadratique avec action intégrale (LQI) adapté au cas du contrôle optimal d'un groupe de  $n$ -bolus.

#### IV.3.4.1 Contrôle linéaire quadratique avec action intégrale (LQI)

Comme nous l'avons présenté au paragraphe IV.2.2.1, le régulateur LQI établit une loi de commande optimale  $\mathbf{u}$  par retour d'état, comme le régulateur linéaire quadratique (LQR), mais en ajoutant une action intégrale supplémentaire sur le retour d'état. Pour cela, un état supplémentaire intégral (IV.42) est ajouté avec la dynamique (IV.43), conduisant à considérer un nouvel état augmenté  $\mathbf{x}_a = (\mathbf{x}, \mathbf{w})^\top$ . Le nouveau système s'exprime alors comme suit :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_a &= \tilde{\mathbf{A}}\mathbf{x}_a + \tilde{\mathbf{B}}\mathbf{u} \\ \mathbf{y} &= \tilde{\mathbf{C}}\mathbf{x}_a \end{cases} \quad (\text{IV.76})$$

avec les matrices :

$$\tilde{\mathbf{A}} = \begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{0} \\ \mathbf{C} & \mathbf{0} \end{pmatrix}, \tilde{\mathbf{B}} = \begin{pmatrix} \mathbf{B} \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \text{ et } \tilde{\mathbf{C}} = \begin{pmatrix} \mathbf{C} & \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad (\text{IV.77})$$

Le nouveau système augmenté constitue ici un système linéaire à l'instar de la précédente formulation (IV.44). L'objectif est alors de déterminer une loi de contrôle optimale en minimisant la fonction de coût suivante :

$$\mathbf{J}(\mathbf{u}) = \int_0^\infty \{ \mathbf{x}_a^\top \mathbf{Q} \mathbf{x}_a + \mathbf{u}^\top \mathbf{R} \mathbf{u} + 2 \mathbf{x}_a^\top \mathbf{N} \mathbf{u} \} dt \quad (\text{IV.78})$$

où  $\mathbf{Q} \in \mathbb{R}^{9 \times 9}$ ,  $\mathbf{R} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  et  $\mathbf{N} \in \mathbb{R}^{9 \times 3}$  sont des matrices symétriques définies semi-positives, et elles ne sont plus ici dépendantes de l'état. La solution conduit à la commande par retour d'état :

$$\mathbf{u} = -(\mathbf{R}^{-1} \tilde{\mathbf{B}} \mathbf{P} + \mathbf{N}^\top) \mathbf{x}_a \quad (\text{IV.79})$$

où  $(\mathbf{R}^{-1} \tilde{\mathbf{B}} \mathbf{P} + \mathbf{N}^\top)$  est la matrice de gain optimale, avec  $\mathbf{P}$  la solution de l'équation algébrique de Riccati continue dans le temps (CARE) :

$$\mathbf{P} \tilde{\mathbf{A}} + \tilde{\mathbf{A}}^\top \mathbf{P} - (\tilde{\mathbf{P}} \mathbf{B} + \mathbf{N}) \mathbf{R}^{-1} (\tilde{\mathbf{B}}^\top \mathbf{P} + \mathbf{N}^\top) + \mathbf{Q} = 0 \quad (\text{IV.80})$$

#### IV.3.4.2 Simulations et implémentations

Pour appliquer le correcteur LQI à un groupe de  $n$ -bolus magnétiques, la première étape est de paramétrer convenablement les matrices de pondération  $\{\mathbf{Q}, \mathbf{R}, \mathbf{N}\}$ . Différentes stratégies peuvent être prises en compte dans leurs choix. Généralement, les paramètres LQI doivent satisfaire les conditions données par (IV.48). À partir de ces règles de base, les matrices de pondération appropriées pour le système dynamique (IV.66) peuvent être obtenues selon la méthode suivante :

$$\begin{aligned} \mathbf{R} &= \gamma, \quad \forall \gamma \in \mathbb{R}^+ \\ \mathbf{Q} &= \text{diag}(\mathbf{q}), \quad \mathbf{q} = (q_{1x}\gamma, 0, \dots, q_{kx}\gamma, 0, \dots, q_{nx}\gamma, 0, q_{1x^*}, \dots, q_{kx^*}, \dots, q_{nx^*}\gamma) > 0, \\ \mathbf{N} &\ll \sqrt{\gamma} \mathbf{q} \end{aligned} \quad (\text{IV.81})$$

où les coefficients  $q_i > 0$  peuvent être déterminés à partir des gains  $\alpha_k$  (IV.64).

À titre d'exemple, la Fig. IV.13 illustre la stabilisation optimale selon l'axe  $x_0$  de trois bolus magnétiques de rayons  $r_1 = 500 \mu\text{m}$ ,  $r_2 = 750 \mu\text{m}$  et  $r_3 = 1000 \mu\text{m}$ . À partir de l'état initial  $\mathbf{x}(t_0) = (1 \text{ mm}, 0, 2.5 \text{ mm}, 0, 4 \text{ mm}, 0)^\top$ , elles atteignent leurs consignes de référence  $\mathbf{y}^* = (2 \text{ mm}, 5 \text{ mm}, 8 \text{ mm})^\top$  après environ 1 s. Différents paramétrages de la commande LQI sont utilisés tenant compte de la méthodologie ci-dessus (IV.81), avec ici :

$$\begin{aligned} \mathbf{R} &= \gamma = 1 \\ \mathbf{q} &= \left( \frac{\gamma}{q_0}, 0, \frac{1.5\gamma}{q_0}, 0, \frac{2\gamma}{q_0}, \frac{3\gamma}{q_0} \right), \quad \forall q_0 > 0 \\ \mathbf{N} &= 0 \end{aligned} \quad (\text{IV.82})$$

Les résultats de la Fig. IV.13 montrent que le choix des paramètres de réglage influence significativement la réponse du système et les performances de positionnement d'un groupe de 3 bolus

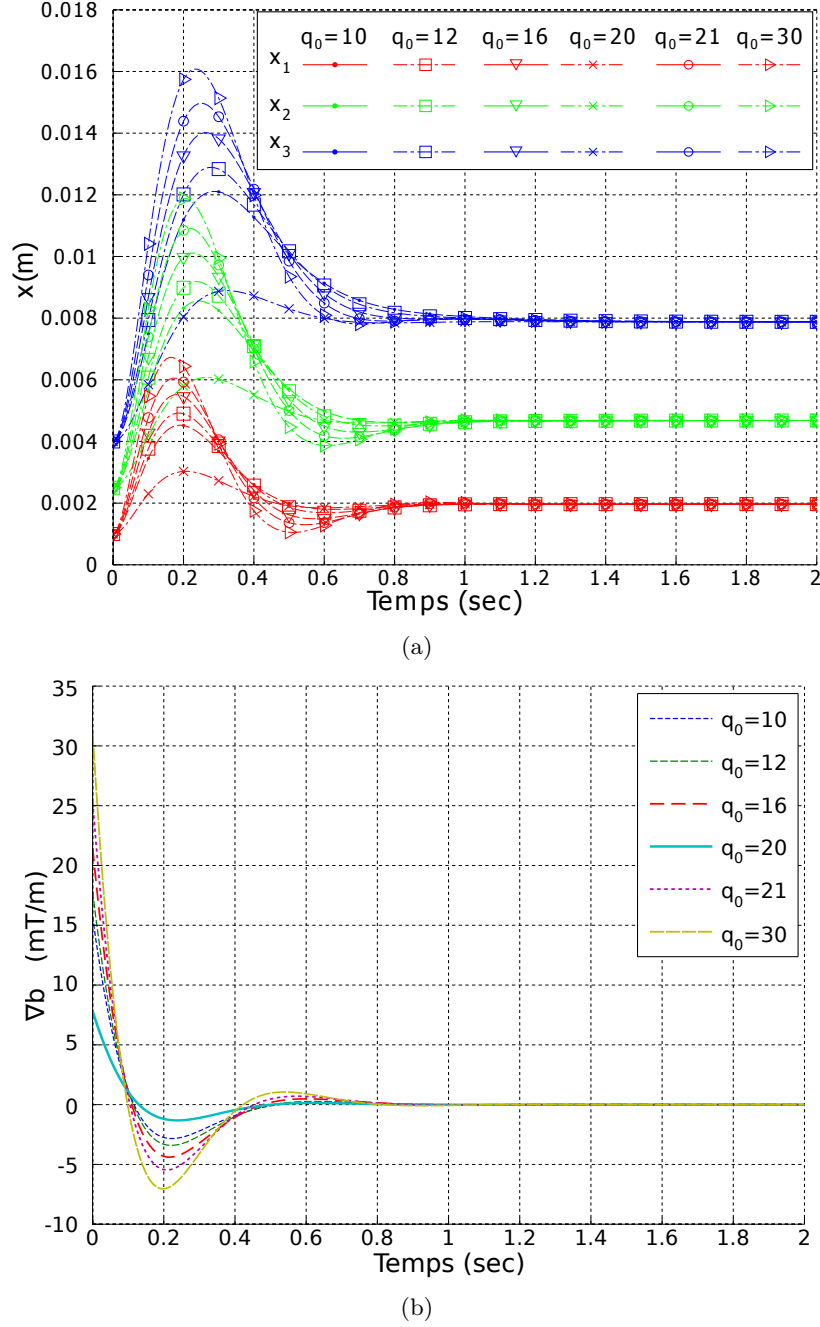


Figure IV.13 – La stabilisation optimale des trois positions de bolus magnétiques ( $x_{10} = 1$  mm,  $x_{20} = 2.5$  mm et  $x_{30} = 4$  mm) à des positions désirées  $\mathbf{y}^* = (2 \text{ mm}, 5 \text{ mm}, 8 \text{ mm})^T$  avec différents paramètres LQI : (a) l'état position et (b) l'entrée de commande  $\mathbf{u}$ .

magnétiques. Comme nous pouvons le constater, le choix de la valeur  $q_0 = 10$  conduit ici à une paramétrisation adéquate de la commande LQI avec un faible dépassement et une convergence rapide du système vers la position désirée.

La Fig. IV.14 montre la stabilisation 2D de deux bolus magnétiques de rayons  $r_1 = 500 \mu\text{m}$  et  $r_2 = 1000 \mu\text{m}$ . Encore une fois, les résultats de la Fig. IV.14.a illustrent que le comportement

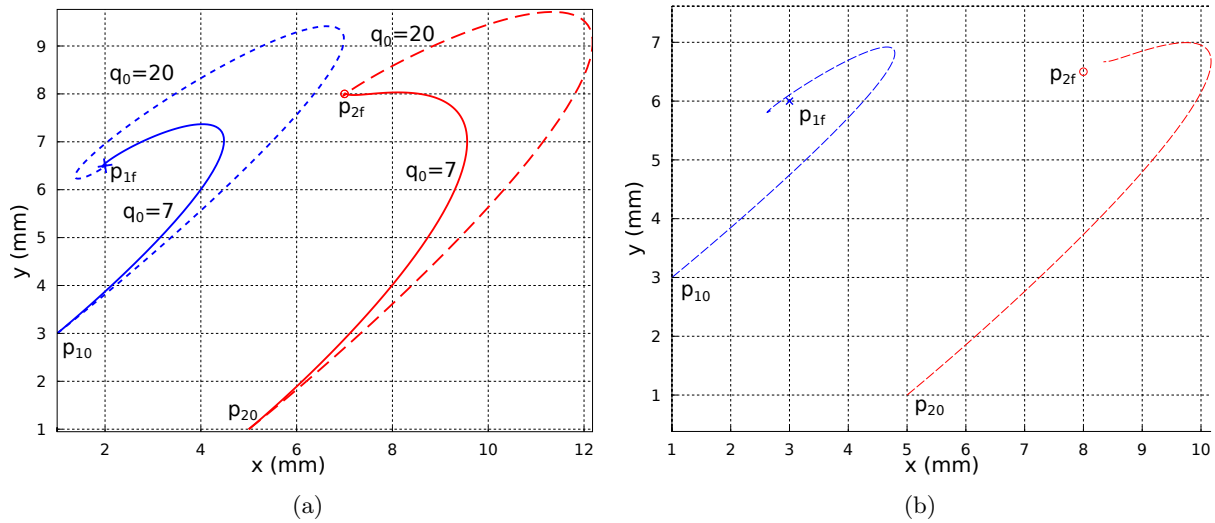


Figure IV.14 – Stabilisation optimale des positions 2D de deux bolus magnétiques : de la position initiale ( $\mathbf{p}_{10} = (1, 3) \text{ mm}$  et  $\mathbf{p}_{20} = (5, 1) \text{ mm}$ ) vers la consigne désirée (a)  $\mathbf{y}^* = (2, 6.5, 7, 8)^T \text{ mm}$  ; et (b)  $\mathbf{y}^* = (3, 6, 8, 6.5)^T \text{ mm}$  .

La dynamique des bolus magnétiques est influencée par le choix des paramètres de la commande LQI. En effet, pour  $q_0 = 7$  les bolus magnétiques convergent quasiment sans dépassement vers la position désirée, mais avec un temps d'environ 1250 ms. En revanche, pour  $q_0 = 20$ , les bolus mettent environ 700 ms pour converger vers la position de référence, mais avec un dépassement plus important. Ces résultats démontrent également la faisabilité du contrôle de plusieurs bolus magnétiques, à l'aide d'une seule entrée de commande globale à savoir le gradient de champ magnétique  $\nabla \mathbf{b}$ .

Toutefois le groupe de  $n$ -bolus magnétiques n'est que "stabilisable", et partiellement contrôlable. La Fig. IV.14.b présente un résultat ayant les mêmes conditions initiales précédentes, où seule cette fois-ci la position de référence a été modifiée. Ce résultat illustre bien le fait que le groupe de 2 bolus parvient bien à stabiliser leurs états en une position stable, mais cependant une erreur de position significative existe.

## IV.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la problématique du contrôle de l'injection des bolus magnétiques pour satisfaire les doses thérapeutiques évaluées au Chapitre II. Deux stratégies d'injection sont possibles : i) injection contrôlée de bolus élémentaires jusqu'à la cible ou encore ii) injection contrôlée d'un flot continu de bolus magnétiques. Pour établir les deux stratégies de délivrance envisagées, il nous a fallu tout d'abord développer un modèle dynamique d'un bolus magnétique sphéroïdal unique, dans les différents domaines de magnétisation du matériau (à la saturation et dans la zone linéaire). Ce modèle dynamique a été ensuite étendu au cas d'un groupe de bolus élémentaires. De manière réaliste, nous avons considéré le cas d'un bolus magnétique sphéroïdal non-saturé. Il apparaît que dans ce cas, que l'orientation,  $\theta$ , du bolus sphéroïdal peut être inclus au modèle dynamique, et que, selon les capacités de la plateforme

magnétique, cette orientation peut être contrôlée. A partir des modèles linéaires à paramètres variants (LPV) développés (pour 1 et  $n$ -bolus), nous avons calculé la loi de commande optimale qui assure la stabilisation de un et  $n$  bolus à une position désirée avec une faible erreur. Les résultats de simulations montrent les bonnes performances de cette commande en termes d'erreur de position et de stabilité du système. Afin de valider expérimentalement les stratégies de commande développées, le Chapitre V présente l'automatisation de la plateforme expérimentale d'injection de bolus magnétiques. Différents scénarii d'injection y sont testés et validés sur des fantômes vasculaires microfluidiques comportant des bifurcations multiples.

---

## Validation expérimentale

### Contenu du chapitre

|                                                                                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>V.1 Plateforme magnétique de prototypage</b>                                               | <b>134</b> |
| V.1.1 Plateforme magnétique de prototypage                                                    | 134        |
| V.1.2 Injecteur magnétique de bolus                                                           | 137        |
| <b>V.2 Microrobot magnétique sous forme d'un bolus</b>                                        | <b>139</b> |
| V.2.1 Caractérisation du bolus en l'absence d'un champ magnétique externe                     | 141        |
| V.2.2 Comportement du bolus en présence d'un champ magnétique uniforme                        | 142        |
| V.2.3 Étude de la forme et des propriétés du bolus                                            | 144        |
| V.2.4 Comportement du bolus magnétique sous un champ magnétique tournant                      | 147        |
| <b>V.3 Validation de la stratégie de contrôle d'un bolus magnétique</b>                       | <b>149</b> |
| V.3.1 Contrôle du bolus magnétique en environnement non contraint                             | 149        |
| V.3.2 Contrôle du bolus magnétique dans un canal microfluidique                               | 154        |
| <b>V.4 Validation préliminaire de la stratégie de contrôle de plusieurs bolus magnétiques</b> | <b>159</b> |
| V.4.1 Contrôle de deux bolus en matériau magnétique doux $\mathbf{M} \neq M_{\text{sat}}$     | 159        |
| V.4.2 Contrôle de deux bolus en matériau magnétique dur $\mathbf{M} = M_{\text{sat}}$         | 161        |
| <b>V.5 Conclusion</b>                                                                         | <b>165</b> |



# Introduction

Dans le but de valider les approches théoriques de modélisation et de commande développées dans les Chapitres [III](#) et [IV](#), il est nécessaire de développer une plateforme électromagnétique d'actionnement compatible avec les procédures [TACE](#) et [TARE](#). Pour cela, nous présentons un nouveau concept d'injecteur de bolus magnétiques pour simuler le largage d'une série de bolus thérapeutiques au travers de l'extrémité d'un cathéter. Cet injecteur permet d'injecter en série, de façon répétée et contrôlée, les agents thérapeutiques au travers de fantômes microfluidiques simulant le réseau endovasculaire. Le microinjecteur est constitué d'un bloc de capture des bolus magnétiques et d'un bloc de détection de l'éjection du bolus. Le principe est basé sur l'utilisation de mini-bobines enroulées autour du canal d'injection — espacées régulièrement — pour capturer et libérer les bolus dans le flot d'injection de manière contrôlée. Afin de réaliser le suivi de chemin des bolus magnétiques, nous utiliserons une plateforme de type [EMA](#) (appelée  $\mu$ -IRM') de prototypage développée au laboratoire [PRISME](#) [61]. Cette plateforme a été utilisée dans le cadre de cette thèse pour tester, valider et optimiser les lois de commande permettant le contrôle et la navigation des bolus magnétiques. Plus particulièrement, la commande optimale présentée dans la Chapitre [IV](#) a été validée dans le cas i) d'une injection bolus par bolus ; et ii) d'une injection de plusieurs bolus de manière simultanée. Il s'agit ici de vérifier la validité des modèles et de tester la robustesse du contrôleur vis-à-vis des perturbations. Le développement de la plateforme, ainsi que les expérimentations associées, ont été réalisés dans le but de développer de nouvelles stratégies d'administration d'agents anticancéreux dans le réseau artériel.

## V.1 Plateforme magnétique de prototypage

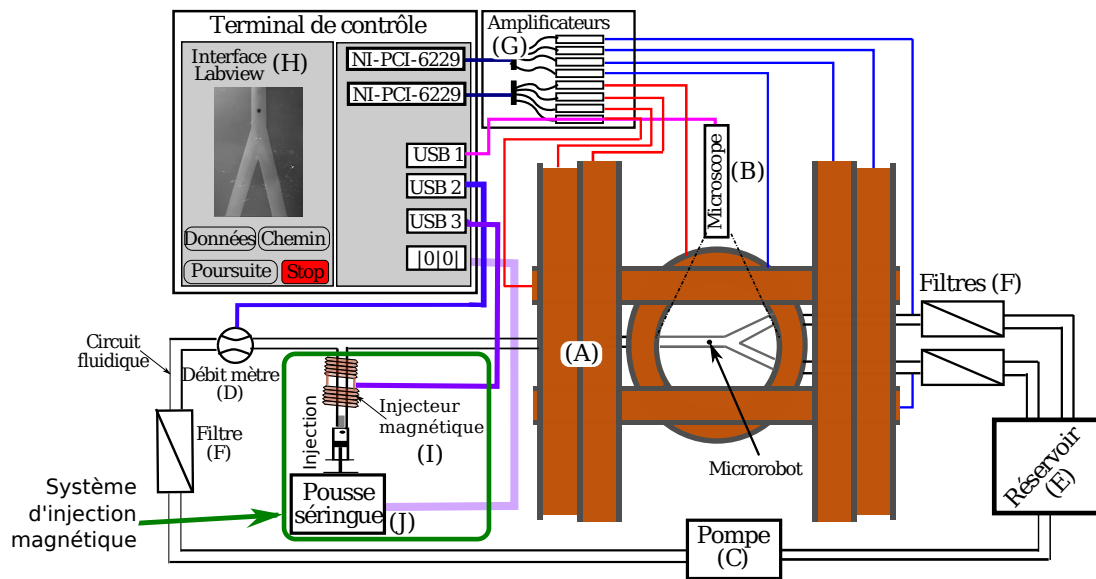
Nous décrivons dans ce paragraphe la plateforme électromagnétique de navigation utilisée dans nos expériences ainsi que le développement de l'injecteur magnétique réalisé dans le cadre de cette thèse.

### V.1.1 Plateforme magnétique de prototypage

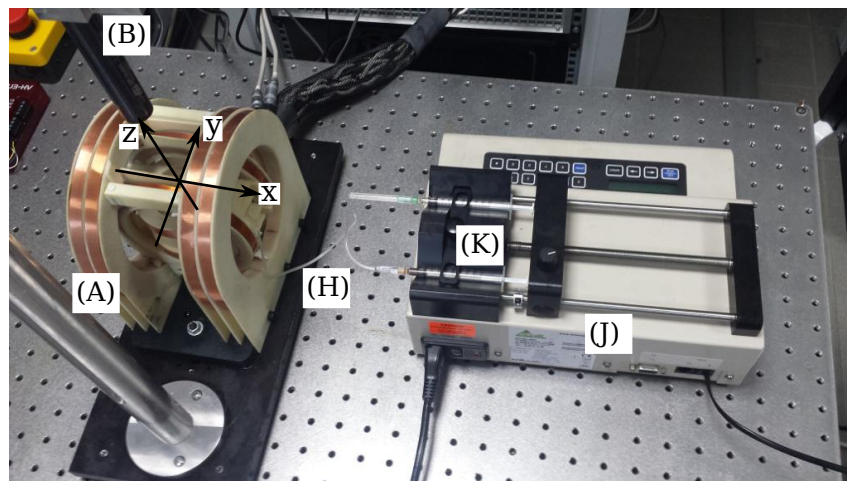
Pour valider les modèles et la loi de commande optimale, nous avons utilisé la plateforme de guidage magnétique, dénommée  $\mu$ -IRM', développée au Laboratoire [PRISME](#). Ce dispositif permet de reproduire le contexte de navigation endovasculaire au moyen d'un système [EMA](#). La plateforme  $\mu$ -IRM' illustrée sur la Fig. [V.1](#) est composée des éléments suivants :

- le microrobot magnétique, devant réaliser à terme l'opération de chimioembolisation ;
- un système d'actionnement magnétique, pour la génération des gradients de champ magnétique ;
- (A) un système d'injection magnétique, pour injecter en série et d'une manière répétée les bolus magnétiques ;
- (B) un système de vision, pour la localisation du microrobot ;
- un système imitant l'environnement cardiovasculaire, comprenant :
  - (C) une pompe émulant l'action du cœur et générant un flux pulsatile ;
  - un circuit microfluidique émulant le réseau vasculaire,
  - (D) un débitmètre pour contrôler le débit,

- (E) un réservoir contenant le fluide émulant le sang,
- (F) un filtre à particules,
- (G) des amplificateurs d'instrumentation de courant,
- (H) une interface de contrôle, permettant à l'utilisateur d'interagir avec le système de navigation.
- Un système d'injection magnétique comprenant :
  - (I) l'injecteur magnétique ;
  - (J) un pousse seringue ;
  - (K) la seringue.



(a)



(b)

Figure V.1 – (a) Synoptique de la plateforme de guidage magnétique [61]; (b) Prototype du pousse-seringue instrumenté connecté à un injecteur magnétique flexible.

Pour contrôler le déplacement du bolus, la plateforme  $\mu$ -IRM' est équipée d'un système d'actionnement électromagnétique de la société Aeon Scientific<sup>1</sup> (Zurich, Suisse). Étant un élément clé pour le contrôle du bolus, le système d'actionnement électromagnétique utilisé pour nos expériences est illustré à la Fig. V.2.a. La configuration des bobines présentée à la Fig. V.2.b montre que le système se compose de trois paires de bobines de Maxwell ( $B_z(0, 4)$ ;  $B_y(1, 5)$ ;  $B_x(2, 6)$ ) et une paire de bobines de Helmholtz ( $B_{x2}(3, 7)$ ). L'ensemble des paires de bobines permettent de répondre aux exigences d'homogénéité du gradient magnétique dans le volume contenant le (ou les) bolus magnétiques ( $20\text{ mm} \times 20\text{ mm} \times 20\text{ mm}$ ). Le Tableau V.1 présente les caractéristiques détaillées du système électromagnétique d'actionnement (EMA). Pour plus d'informations sur la distribution des champs et des gradients de champs magnétiques, le lecteur peut se référer à l'Annexe B.

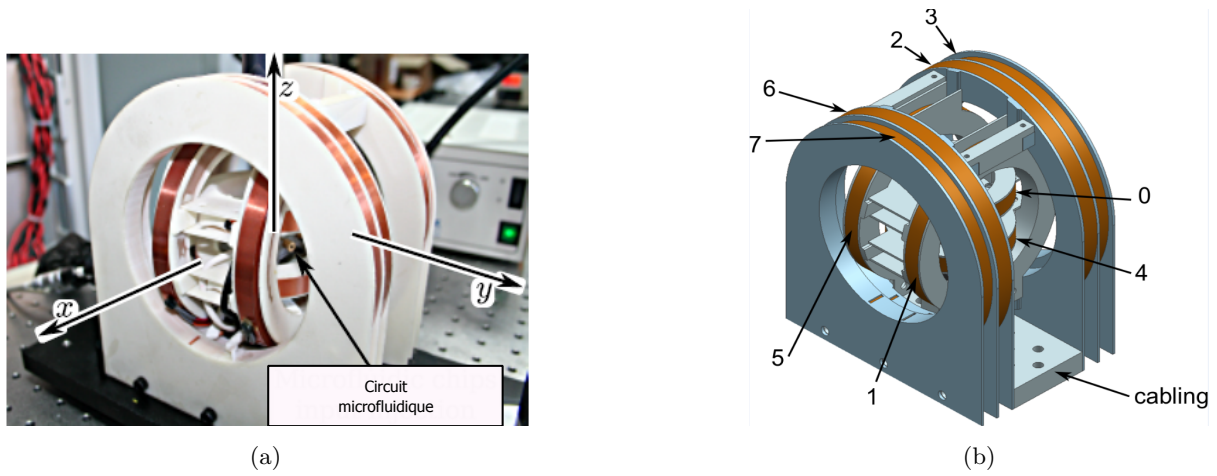


Figure V.2 – Système d'actionnement électromagnétique (EMA) de la plateforme  $\mu$ -IRM' : (a) dispositif expérimental et (b) configuration des paires de bobines de Maxwell ( $B_z(0, 4)$ ;  $B_y(1, 5)$ ;  $B_x(2, 6)$ ) et de Helmholtz ( $B_{x2}(3, 7)$ ) développé par Aeon Scientific (ETHZ, Suisse).

Tableau V.1 – Caractéristiques du système d'actionnement électromagnétique (EMA) du système  $\mu$ -IRM'.

| Paire de bobines            | Axes | Configuration des bobines | $k_i$                      | $\max \ \nabla \mathbf{b}\ $<br>(mT/m) | $\max \ \mathbf{b}\ $<br>(mT) |
|-----------------------------|------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|
| $B_{x2}(3, 7)$              | x    | Helmholtz                 | $k_h = 1.014\text{mT/A}$   | —                                      | 37.70                         |
| $B_x(2, 6)$                 | x    | Maxwell                   | $k_x = 16.69\text{mT/m/A}$ | 417.35                                 | 30.07 <sup>†</sup>            |
| $B_y(1, 5)$                 | y    | Maxwell                   | $k_y = 24.12\text{mT/m/A}$ | 603.07                                 | 30.68 <sup>†</sup>            |
| $B_z(0, 4)$                 | z    | Maxwell                   | $k_z = 42.11\text{mT/m/A}$ | 1052.77                                | 35.78 <sup>†</sup>            |
| Toutes les bobines activées |      |                           |                            | 1535.71                                | 67.43                         |

<sup>†</sup> Les valeurs ont été mesurées lorsque les bobines de Maxwell utilisent des courants en mode Helmholtz pour induire un champ magnétique dans l'espace de travail.

1. Aeon Scientific, <http://www.aeon-scientific.com>

## V.1.2 Injecteur magnétique de bolus

Pour injecter en série, et de manière répétée, les bolus magnétiques au travers des canaux microfluidiques, un injecteur magnétique a été développé à partir des travaux de recherche réalisés dans la thèse d’Alexandre Bigot [205] de l’École Polytechnique de Montréal (Québec). Nous avons adapté ce concept pour réaliser un injecteur composé d’un pousse-seringue, dont le volume d’injection peut être contrôlé et programmé, ainsi qu’un tube d’injection en verre sur lequel sont placées des mini-bobines magnétiques. Ce système est représenté sur la Fig. V.1.b. Celui-ci est composé d’un cathéter relié à un pousse-seringue contrôlé (KDS modèle 200, KD Scientific, États-Unis). La commande de la pompe est assurée par un ordinateur en utilisant le logiciel LabView (National Instruments, USA). L’utilisation du pousse-seringue permet d’assurer l’injection du volume nécessaire de bolus magnétiques  $V$  (quelques  $10^1$  à  $10^4$  millilitres).

Le tube d’injection magnétique est constitué de deux blocs, illustré sur la Fig. V.3 :

- **Bloc de capture** : Il permet de réguler en amont le flot de bolus magnétiques à injecter. Le principe est d’utiliser des petites bobines, enroulées et espacées régulièrement sur le tube d’injection, qui ont la capacité de capturer et de libérer des bolus dans le flot d’injection. Des forces magnétiques (répulsives ou attractives) sont générées à l’extrémité des petites bobines lorsqu’elles sont parcourues par un courant électrique. Ces mini-bobines vont générer des gradients de champ magnétique (représentés par les flèches bleues) pour capturer ( $\nabla \mathbf{b}_{\text{centre}} > 0$ ) ou refouler ( $\nabla \mathbf{b}_{\text{centre}} < 0$ ) les bolus magnétiques. La force magnétique ainsi générée au sein de chaque mini-bobine s’exprime par  $\mathbf{f}_m = V_m M_{\text{sat}} \frac{db}{dz}$ . La force peut être attractive ( $\nabla \mathbf{b}_{\text{centre}} > 0$ ) ou répulsive ( $\nabla \mathbf{b}_{\text{centre}} < 0$ ) suivant le sens de parcours du courant. L’ensemble des trois mini-bobines de capture sont reliées en série. Dans nos expériences, des séquences successives sont envoyées aux trois mini-bobines afin de capturer (bobines alimentées) ou de relâcher (bobines hors-tension) les bolus afin de créer un flot de bolus régulièrement espacés. La commande du système de capture est réalisée à l’aide d’un système de relais électromécaniques pour la

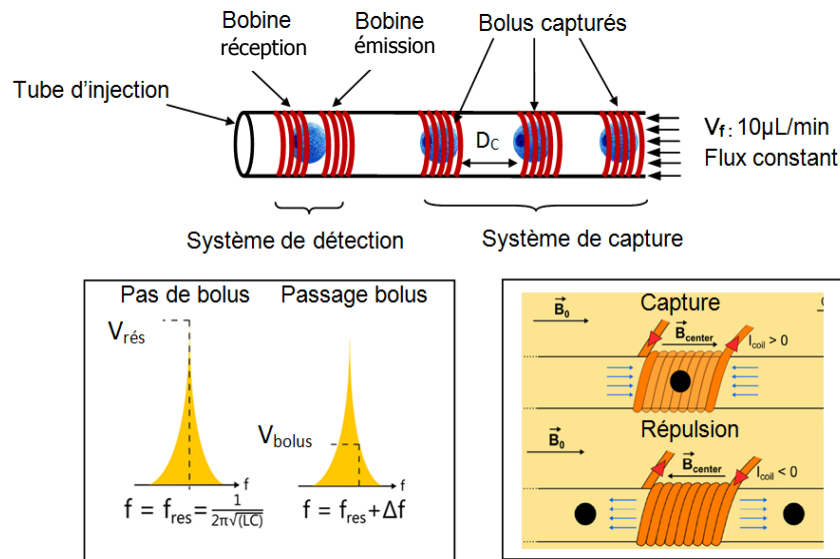


Figure V.3 – Schéma de l’injecteur magnétique comportant deux blocs de mini-bobines enroulées autour du tube d’injection : le bloc de capture et le bloc de détection des bolus.

commutation des mini-bobines. Les relais sont mis en série avec des résistances de valeurs  $7\ \Omega$ . L'ensemble série est connecté aux petites bobines du système de capture pour les alimenter par des courant de  $1.5\ \text{A}$ .

- **Bloc de détection** : Le bloc de détection peut être développé de deux manières. Une première solution consiste à placer un microscope au dessus de la sortie du tube d'éjection afin de détecter, par traitement visuel, le passage du bolus magnétique. A l'aide d'un algorithme de traitement d'images, un signal sera généré à l'instant de détection du bolus pour lancer la séquence de propulsion. Cependant le temps d'injection étant très court (de l'ordre de  $0.3\text{ms}$ ), les algorithmes de capture et de détection se sont avérés inefficaces. Une deuxième solution consiste à utiliser une paire de petites bobines d'émission et de réception placées, côte-à-côte, pour créer un couplage par induction magnétique. La bobine d'émission mise en parallèle avec une capacité  $C$  formera un circuit de résonance de type  $LC$  qui va résonner à la fréquence  $f = \frac{1}{2\pi\sqrt{L_e C}}$ . Lorsqu'un bolus va traverser le système résonant, il va induire un changement d'inductance, par conséquent un décalage de la fréquence de résonance. Ainsi, une diminution de la tension de sortie lors du passage d'une bolus sera observée. Le signal est par la suite filtré, amplifié (circuit amplificateur opérationnel) puis comparé à une tension de référence (correspondant à la tension sans bolus). Alors un signal logique sera obtenu en sortie. Ce signal sera utilisé pour activer la séquence de propulsion durant laquelle le système d'actionnement magnétique est activé. Ces deux stratégies ont été employées dans nos différents essais.

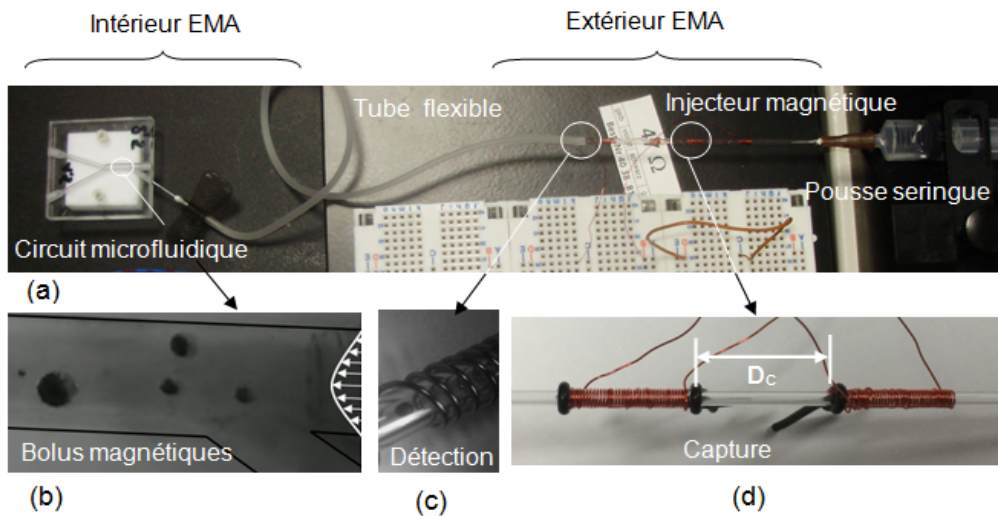


Figure V.4 – (a) Prototype d'injecteur magnétique relié au circuit microfluidique vasculaire; (b) bolus magnétiques comportant des nanoparticules magnétiques encapsulées dans une goutte d'huile (diamètres des bolus variant entre  $35\mu\text{m}$  et  $750\mu\text{m}$  de diamètre); (c) mini-bobine électromagnétique de détection du passage du bolus éjecté et (d) ensemble de deux mini-bobines de capture séparés par une distance  $d_c$ .

Le prototype de microinjecteur magnétique développé dans cette thèse est représenté à la Fig. V.4 et son électronique de commande associée est représentée à la Fig. V.5. En programmant sous LabView les différentes séquences de capture et d'injection des différents bolus, il est alors possible de contrôler de façon fiable le nombre de bolus administrés suivant une straté-



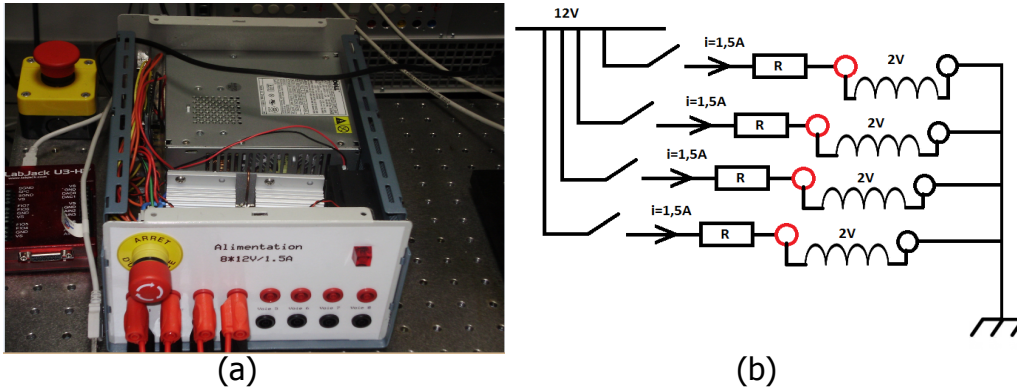


Figure V.5 – (a) Prototype et (b) schéma électronique de commande des mini-bobines des capture (4 voies).

gie d'injection soit bolus-par-bolus (flot discontinu) ou soit par groupe de bolus (flot continu). Ces deux stratégies correspondent aux contrôleurs optimaux développés précédemment dans le Chapitre IV. À travers l'interface graphique utilisateur, l'opérateur peut ainsi programmer le nombre, et la taille, des bolus à injecter ainsi que la quantité de médicament à encapsuler.

## V.2 Microrobot magnétique sous forme d'un bolus

Le bolus magnétique est constitué d'une suspension colloïdale de particules superparamagnétiques d'oxyde de fer (SPIO). Plus précisément, le ferrofluide est un mélange hétérogène constitué d'un liquide colloïdal dans lequel des particules de magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) sont mises en suspension dans un fluide porteur, qui sera en fin de compte remplacé par l'agent thérapeutique. Par conséquent, deux phases peuvent être différenciées : la phase du liquide porteur et le liquide environnant. Pour imiter les différents types de charge de médicaments, les particules d'oxyde de fer sont suspendues, soit dans une solution aqueuse, ou soit dans une solution en phase oléagineuse. La première, désignée comme bolus-#A, est composée de particules en oxyde de fer en suspension dans l'eau distillée, avec une concentration de particules de 50 mg/ml (Bio-Mag BM547, Bang Laboratories Inc.). Un exemple d'un tel bolus magnétique, immergé dans un liquide oléagineux (huile de tournesol) est illustré sur la Fig. V.6(a).

La deuxième, désignée comme bolus-#B, est un ferrofluide à base d'huile. Celui-ci est conçu avec de la poudre de magnétite (Inoxia Ltd, Royaume-Uni) mélangée avec de l'huile. Différents types bolus-#B stabilisés dans divers environnements sans la présence de champ magnétique sont représentés sur les Figures V.6(b)-(f). L'huile de tournesol, qui est biocompatible, biodégradable, respectueux de l'environnement, a été choisi comme liquide porteur oléagineux dans le cadre de ces expériences. Le bolus-#B est un ferrofluide préparé au niveau de notre laboratoire en mélangeant l'huile de graines de tournesol et la poudre en oxyde de fer (SPIO) pendant 30min pour un rapport volumétrique de  $\tau_m = 60\%$  en particules magnétiques. Le taux de magnétisme  $\tau_m$  a été choisi pour permettre le transport d'une charge médicamenteuse optimale pour une taille de bolus de l'ordre de  $r = 500\mu\text{m}$  [206]. Ensuite, la densité du bolus magnétique est

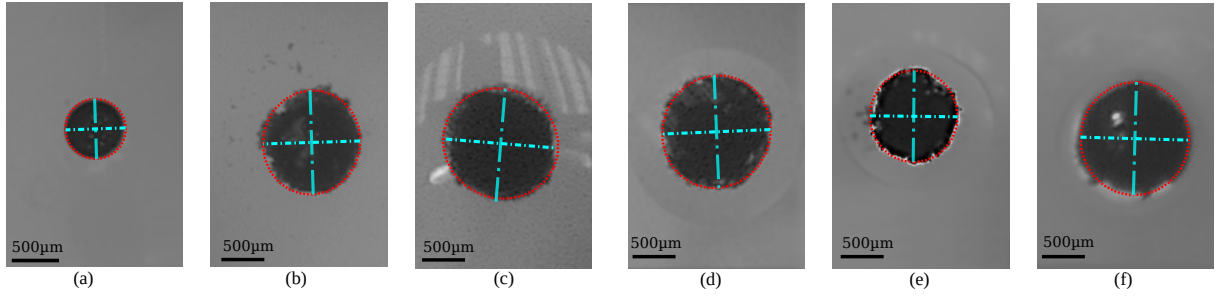


Figure V.6 – Différents types de bolus magnétiques stabilisés dans divers environnements sans la présence du champ magnétique : (a) bolus-#A – des particules superparamagnétiques en oxyde de fer (SPIO) (BioMag BM547, Bang Laboratories Inc.) en suspension dans l'eau distillée et immergées dans un liquide oléagineux ; (b-f) bolus-#B – des particules superparamagnétiques en oxyde de fer (Inoxia, Ltd, UK) en suspension dans une phase oléagineuse (huile de tournesol) immergées dans différents mélanges eau-glycérine : (b) eau distillée (solution-#1) ; (c) eau +20% glycérine (solution-#2) ; (d) eau +50% glycérine (solution-#3) ; (e) eau +70% glycérine (solution-#4) ; (f) eau +80% glycérine (solution-#5).

calculée à partir de l'expression suivante :

$$\rho_b = (\tau_m \rho_p + \rho_{f/b}(1 - \tau_m)) \quad (\text{V.1})$$

avec  $\rho_p = 5735 \text{ kg/m}^3$  la densité des particules en oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ;  $\rho_{f/b}$  la densité de fluide porteur du ferrofluide (cf. Tableau V.2) ; et  $\tau_m$  le taux de magnétisation.

Tableau V.2 – Les propriétés physiques des différents environnements liquides (at<sup>†</sup>  $T = 20^\circ\text{C}$ ).

| Liquide<br>mélange        | Viscosité ( $\eta_f$ )<br>(mPa · s) | Densité ( $\rho_f$ )<br>(kg/m <sup>3</sup> ) |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| (#1) Eau distillée (W)    | 0.998                               | 998.02                                       |
| (#2) W+20% glycérine      | 1.74                                | 1056.4                                       |
| (#3) W+50% glycérine      | 6.0                                 | 1143.9                                       |
| (#4) W+70% glycérine      | 23.09                               | 1202.3                                       |
| (#4) W+80% glycérine      | 60.86                               | 1231.4                                       |
| (#5) L'huile de tournesol | 62                                  | 920                                          |

<sup>†</sup> Les expériences ont été réalisées dans une salle grise avec une atmosphère conditionnée.

Tableau V.3 – Propriétés des bolus magnétiques.

| Bolus | Taille moyenne des<br>particules $r_p$ (µm) | Fluide porteur<br>(cf. Table V.2) | Densité<br>$\rho_b$ (kg/m <sup>3</sup> ) |
|-------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| (#A)  | 5.0                                         | (#1) l'eau                        | 1208                                     |
| (#B)  | 0.2                                         | (#5) l'huile                      | 3128                                     |

### V.2.1 Caractérisation du bolus en l'absence d'un champ magnétique externe

Les deux types de ferrofluides considérés sont injectés dans différents milieux et sont présentés dans la Fig. V.6. L'objectif est de caractériser la forme, et les propriétés, de chaque bolus sans la présence du champ magnétique ( $\mathbf{b} = 0$ ). Les caractéristiques physiques du liquide considéré sont résumées dans le Tableau V.2, et les propriétés du bolus magnétique sont données dans le Tableau V.3.

Le bolus à base d'eau (bolus-#A) est stabilisé dans une phase oléagineuse (huile de tournesol) pour obtenir un comportement non miscible. Comme on peut le voir, sans la présence du champ magnétique, la forme du bolus reste sphérique avec un rapport de forme de  $\Lambda = a/b = 1.009$  et une excentricité de  $\varepsilon = 0.13$ . Le bolus à base d'huile (bolus-#B) est placé dans différentes solutions aqueuses de glycérine. Encore une fois, le bolus magnétique reste quasi-sphérique.

La Fig. V.7(a) montre l'évolution du rapport de forme  $\Lambda$  par rapport à la viscosité pour différentes solutions de glycérine. Ces résultats indiquent qu'une valeur élevée de la viscosité

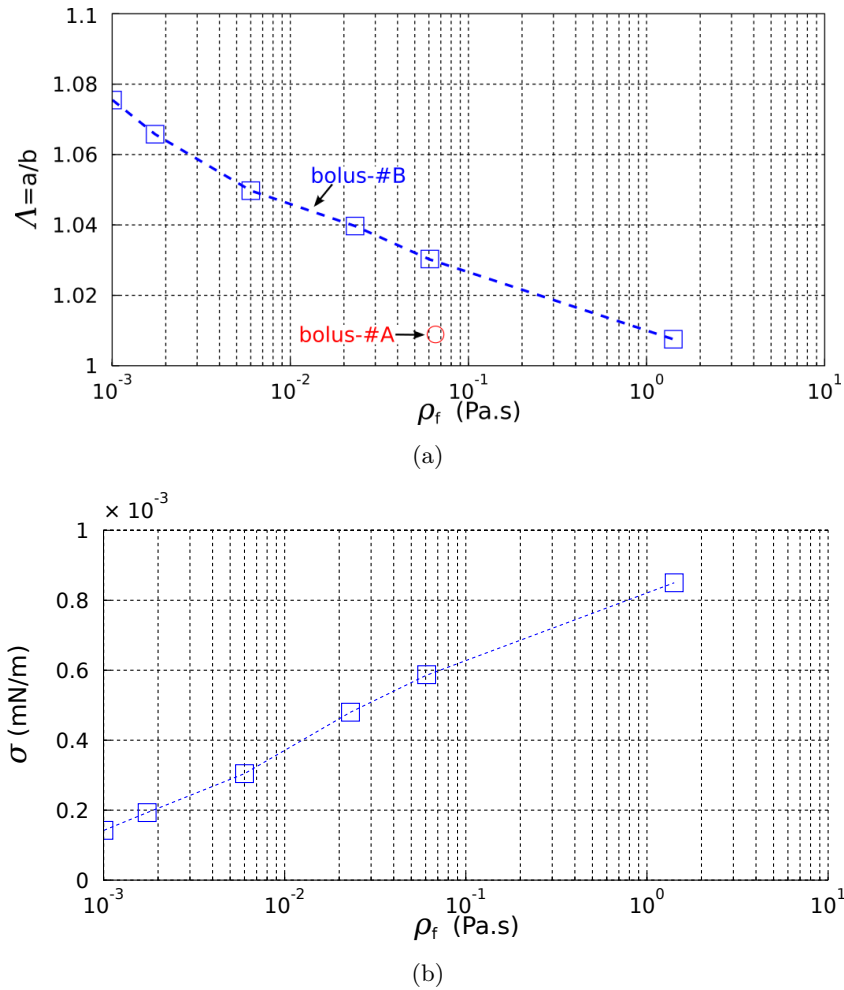


Figure V.7 – Propriétés du bolus magnétique en fonction de la viscosité du fluide  $\eta_f$  : (a) le rapport de forme  $\Lambda = a/b$ ; et (b) la tension interfaciale  $\sigma$ .



$\eta_{f/m}$  implique un rapport de forme proche de  $\Lambda = 1$ , ce qui donne une meilleure sphéricité. En outre, pour une faible viscosité, le bolus magnétique (bolus-#B) a tendance à s'effriter légèrement, comme le montre la Fig. V.6(b). Ces comportements sont liés à la tension interfaciale qui augmente avec la concentration en glycérine (voir Fig. V.7(b)).

De plus, la connaissance de la tension interfaciale  $\sigma$ , entre le bolus magnétique et le milieu environnant, est cruciale pour la compréhension de l'évolution de sa forme. Une solution pour caractériser la tension interfaciale entre le bolus et le liquide environnant consiste à considérer la formule de Taylor [207] définie sous la forme suivante :

$$\sigma = \frac{g\lambda^2}{4\pi^2} (\rho_b - \rho_{f/m}) \quad (\text{V.2})$$

où  $g = 9.8 \text{ m/s}^2$  est l'accélération de la pesanteur ;  $\rho_{f/m}$  est la densité du milieu environnant (cf. Tableau V.2) ; et  $\lambda$  est l'espacement entre les pics des ferrofluides dénommé la longueur d'onde de Taylor. Les mesures obtenues sont compatibles avec la tension interfaciale du ferrofluide dans d'autres études [208, 209].

## V.2.2 Comportement du bolus en présence d'un champ magnétique uniforme

Le comportement de l'aimantation des bolus magnétiques (bolus-#A et #B) représenté sur la Fig. V.6, et rapporté dans le Tableau V.3, a été évalué expérimentalement. Plus précisément, l'aimantation de chaque bolus (bolus-#A) a été vérifiée à partir des données fournies par le constructeur (BioMag BM547, Bang Laboratories Inc.). La Fig. V.8 représente les courbes d'aimantation de bolus obtenues à partir de la forme observée, et du modèle magnétique doux présenté dans la section précédente. Dans le cadre de cette étude, les bolus sont soumis à un champ magnétique faible ( $|\mathbf{b}| < 32 \text{ mT}$ ), et les particules en oxyde de fer (SPIO) qui composent

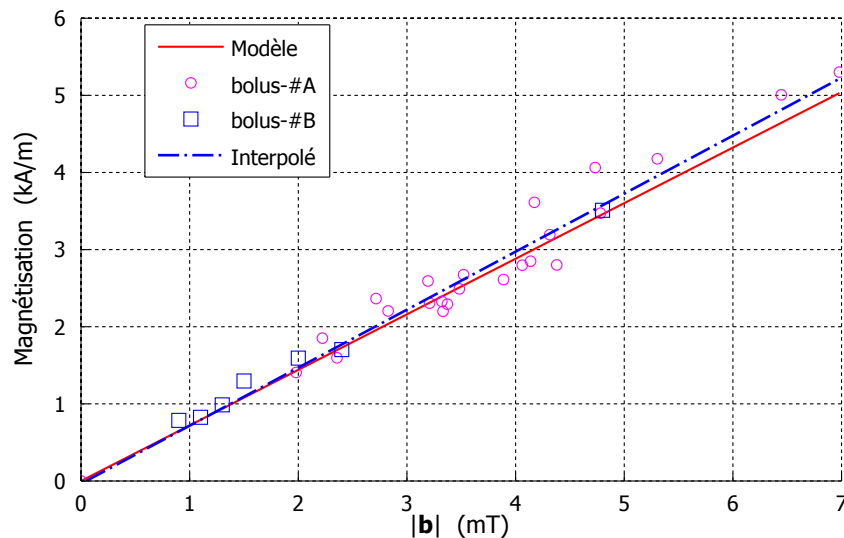


Figure V.8 – Courbes de magnétisation : (ligne bleue) modélisée à partir des données du constructeur ; (ligne rouge) régression linéaire ajustée à partir des mesures sur des bolus magnétiques-#A (cercles) et #B (carrés).

le bolus ne parviennent pas à atteindre la magnétisation de saturation  $M_{\text{sat}}$ . Par conséquent, les courbes d'aimantation restent linéaires. De plus, en l'absence du champ magnétique ( $\mathbf{b} = 0$ ), aucune coercivité magnétique n'est observée, ce qui souligne le comportement superparamagnétique des particules de SPIO. D'autre part, les valeurs mesurées sont proches du modèle calculé (trait rouge) à partir des données du constructeur (BioMag BM547, Bang Laboratories Inc.). En particulier, la linéarisation des points expérimentaux par l'intermédiaire d'une régression linéaire (bleu pointillé) correspond, de manière fiable, à la courbe du modèle du constructeur avec une erreur relative inférieure à 5.31%. Ainsi, le modèle magnétique doux considéré semble décrire avec précision le comportement du bolus magnétique.

En outre, l'aimantation est liée à la susceptibilité magnétique du bolus  $\chi$  grâce à l'équation (III.14). Le Tableau V.4 résume la sensibilité des résultats statistiques et les résultats obtenus sont présentés sur la Fig. V.9. Sur chaque boîte, la ligne centrale représente les valeurs médianes, la hauteur de la boîte indique la plage interquartile entre 25% et 75% des mesures, et les lignes noires étendues indiquent les points les plus extrêmes. Comme on peut le voir, le bolus-#A représente un écart plus important que le bolus-#B. Ceci est principalement lié au faible niveau de matériau magnétique contenu dans le bolus-#A, ce qui induit une faible réponse magnétique et une dispersion des valeurs mesurées.

Tableau V.4 – Évaluation de la susceptibilité magnétique du bolus.

| $\chi_{\text{mes.}\#A}$      |         | $\chi_{\text{mes.}\#B}$            |         | $\chi_{\text{mes.}\#A\&\#B}$ |         |
|------------------------------|---------|------------------------------------|---------|------------------------------|---------|
| moyenne                      | std     | moyenne                            | std     | moyenne                      | std     |
| 0.929                        | (0.091) | 0.919                              | (0.056) | 0.927                        | (0.083) |
| $\chi_{\text{mod.}} = 0.901$ |         | $\chi_{\text{interpolé}} = 0.9138$ |         |                              |         |

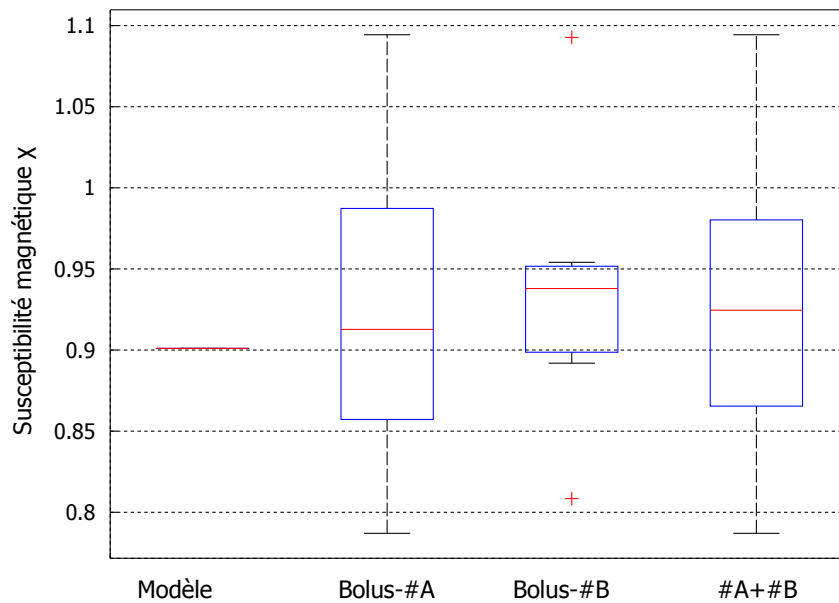


Figure V.9 – Susceptibilité magnétique récupérée à partir du modèle et des mesures sur les bolus magnétiques #A et #B.

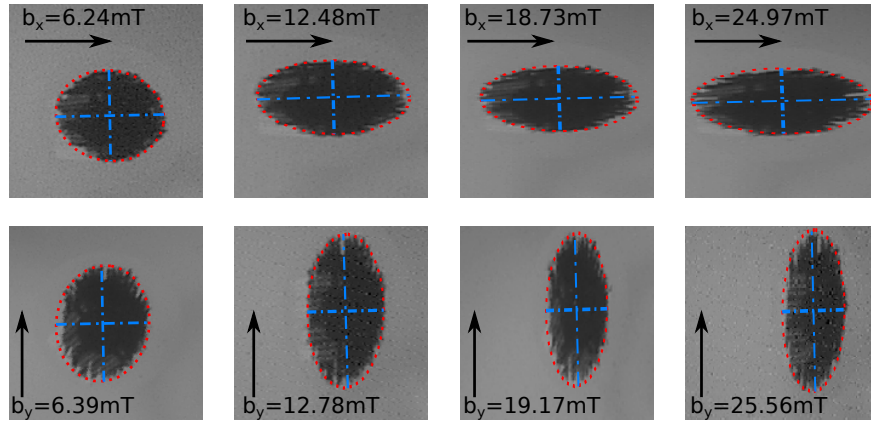


Figure V.10 – Exemple de déformation du bolus sous un champ magnétique : (i) le long de l'axe- $x$  (première rangée) et (ii) le long de l'axe- $y$  des ordonnées (deuxième rangée) dans une solution aqueuse de 50 % de glycérine (solution-#3).

De plus, cette évaluation de la susceptibilité magnétique est conforme à la valeur de susceptibilité  $\chi = 0.8903$  rapportée par Afkhami et al. [209] pour les gouttelettes en ferrofluide. Par conséquent, le bolus-#B est principalement pris en compte dans le cadre de cette étude. On peut également noter que dans notre étude, la variation de volume du bolus magnétique ne modifie pas de façon significative la sensibilité. Plus précisément, cela signifie que le fluide porteur du ferrofluide (mélange aqueux ou solution oléagineuse) ne possède pas une réponse magnétique importante et peut être considéré magnétiquement transparent.

### V.2.3 Étude de la forme et des propriétés du bolus

Pour évaluer expérimentalement la modélisation proposée, le bolus-#B (voir le Tableau V.3) est considéré. En effet, le bolus-#B est d'abord injecté dans une boîte remplie avec différents liquides visqueux (à savoir les différentes solutions aqueuses de glycérine). Cette boîte est introduite dans l'espace de travail de la plateforme  $\mu$ -IRM'. Ensuite, l'influence du champ magnétique  $\mathbf{b}$  appliqué sur le bolus est étudiée. La Fig. V.10 montre quelques images du bolus-#B immergé dans une solution aqueuse de 50% de glycérine (ie, solution-#3 dans le Tableau V.2), ce qui correspond à une viscosité du fluide équivalente à celle du sang. Comme prévu, une forme ellipsoïde apparaît quand le champ magnétique augmente. Ce comportement est lié à la compétition entre la réponse magnétique des particules SPIO, qui ont tendance à être alignées avec le champ magnétique  $\mathbf{b}$ , et l'énergie de surface qui tente de maintenir une forme sphérique. La Fig. V.11 montre l'évolution du rapport de forme  $\Lambda$  du bolus magnétique le long de l'axe- $x$  et l'axe- $y$  en fonction du champ magnétique  $\mathbf{b}$ . Comme indiqué précédemment, la viscosité  $\eta_{f/m}$  du milieu environnant influence significativement la variation du rapport de forme  $\Lambda$ . La déformation du bolus est essentiellement liée à l'équilibre des énergies entre l'énergie magnétique et l'énergie de surface du bolus. À titre d'exemple, la solution-#3 possède une viscosité similaire à celle du sang et un rapport de forme  $\Lambda$  légèrement inférieur à 3. Dans l'exemple choisi, le champ magnétique  $\mathbf{b}$  appliqué atteint le niveau de saturation de la magnétisation  $M_{\text{sat}}$  des particules, ce qui limite de ce fait l'énergie magnétique du bolus.

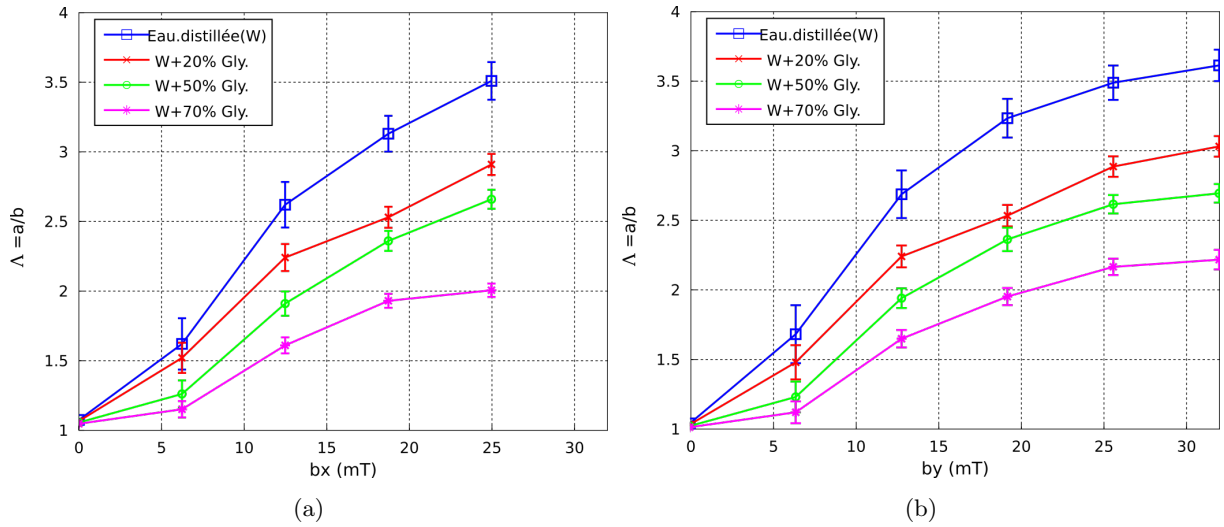


Figure V.11 – Le rapport de forme  $\Lambda = a/b$  du bolus le long (a) de l'axe- $x$  et (b) de l'axe- $y$  en fonction du champ magnétique pour différentes viscosités du fluide.

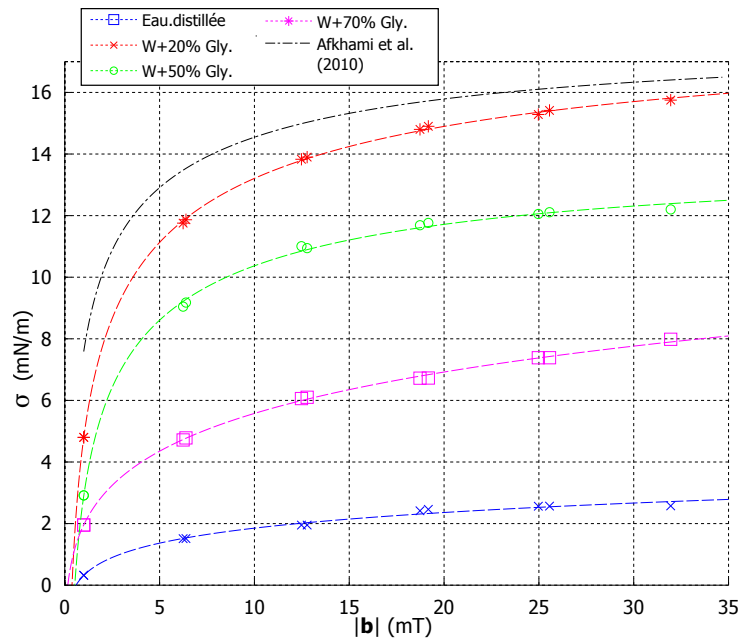


Figure V.12 – La tension interfaciale  $\sigma$  du bolus en fonction du champ magnétique dans différentes solutions aqueuses de glycérine. La courbe noire pointillée représente l'estimation théorique de [209] pour un ferrofluide immergé dans une solution aqueuse contenant 100% de glycérine.

La tension interfaciale (V.2) des bolus magnétiques a été également évaluée expérimentalement pour différentes viscosités du liquide. Les résultats obtenus sont représentés sur la Fig. V.12. Comme prévu, la tension interfaciale  $\sigma$  augmente en fonction de la viscosité ainsi que du champ magnétique appliqué. A titre de comparaison, le comportement de la tension interfaciale estimée d'après [209] pour un ferrofluide dans une solution de 100% glycérine est représenté par

la courbe noire en pointillées. On constate la bonne correspondance entre l'estimé et les points expérimentaux. Les résultats obtenus semblent également être en accord avec les autres études proposées dans la littérature [208, 209].

Une manière d'évaluer la compétition entre l'énergie magnétique et l'énergie interfaciale consiste à analyser le nombre de Bond,  $\mathcal{B}_{\text{om}}$ , aussi appelé nombre d'Eötvös, qui peut se définir par :

$$\mathcal{B}_{\text{om}} = \frac{\chi^r}{2\mu_0\sigma} |\mathbf{b}|^2 \quad (\text{V.3})$$

Notamment, ce nombre de Bond peut également être relié au rapport de forme  $\Lambda$  pour une gouttelette de ferrofluide sphéroïdale, par la relation suivante [209] :

$$\mathcal{B}_{\text{om}} = \left( \frac{1}{\chi} + n_a \right)^2 \Lambda^{1/3} (2\Lambda - \Lambda^{-2} - 1) \quad (\text{V.4})$$

où  $n_a$  correspond au facteur de demagnétisation donné par la relation (III.17) au Chapitre III. La Fig. V.13 illustre le rapport de forme  $\Lambda$  en fonction du nombre de Bond magnétique  $\mathcal{B}_{\text{om}}$ . Ce résultat montre que le bolus magnétique se déforme en continu en fonction de l'intensité du champ magnétique  $\mathbf{b}$ . On constate que lorsque l'énergie de surface domine ( $\mathcal{B}_{\text{om}} < 1$ ), le rapport de forme converge vers la valeur  $\Lambda \rightarrow 1$ . Deuxièmement, on constate que la viscosité  $\rho_{f/m}$  du milieu environnant ne contribue pas, de manière significative, à la relation entre le rapport de forme  $\Lambda$  et le nombre de Bond magnétique  $\mathcal{B}_{\text{om}}$ . Au contraire,  $\rho_{f/m}$  est impliqué dans la relation entre la tension interfaciale  $\sigma$  et le nombre  $\mathcal{B}_{\text{om}}$ . Le nombre de Bond magnétique décrit de manière appropriée le rapport de forme  $\Lambda$  ainsi que la tension interfaciale  $\sigma$ . Enfin, ces résultats montrent que la modélisation proposée décrit de manière appropriée le comportement du bolus sous un faible champ magnétique.

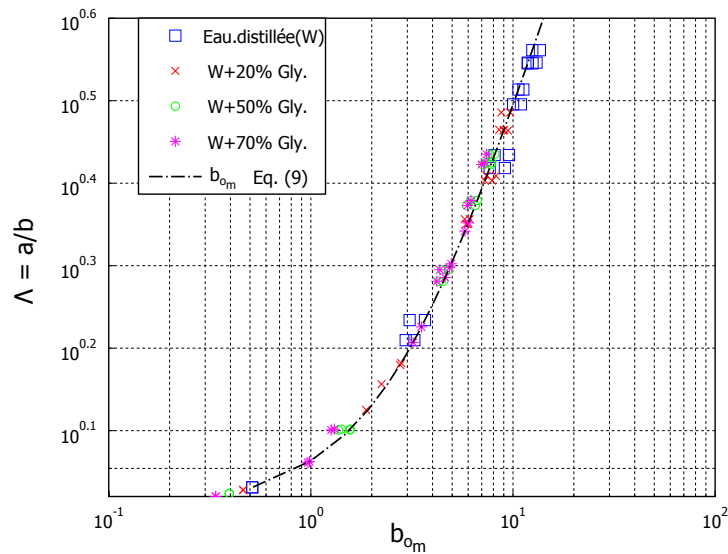


Figure V.13 – Le rapport de forme du bolus  $\Lambda$  en fonction du nombre magnétique de Bond pour différentes viscosités des solution aqueuses.

### V.2.4 Comportement du bolus magnétique sous un champ magnétique tournant

Lors de la génération d'un champ magnétique  $\mathbf{b}$ , l'axe principal du bolus se déforme le long de la direction de  $\mathbf{b}$  jusqu'à ce que le moment magnétique  $\mathbf{M}$  soit aligné avec celui de  $\mathbf{b}$ . Si la direction du champ magnétique  $\mathbf{b}$  change, le moment magnétique du bolus subit alors une rotation pour rester aligné le long du champ  $\mathbf{b}$ , comme le montre la Fig. V.14. Pour un matériau magnétique doux (particules en oxyde de fer) placé dans un faible champ magnétique, le moment magnétique  $\mathbf{M}$  converge lentement vers le champ  $\mathbf{b}$ . Par conséquent, le bolus subit un couple magnétique qui va être équilibré par le couple visqueux lié aux frottements entre la gouttelette de ferrofluide et le milieu environnant. La valeur de l'aimantation  $\mathbf{M}$  possède une amplitude inconnue, et forme un angle  $\varphi$  avec l'axe du bolus (voir Fig. V.14 à l'instant  $t_1 = 100$  ms). L'angle de magnétisation  $\varphi$  peut être calculé à partir de l'équation suivante :

$$\varphi = \tan^{-1} \left( \frac{1 + \chi n_a}{1 + \chi n_b} \tan \theta \right) \quad (\text{V.5})$$

avec  $|\theta| \in [0; \frac{\pi}{2}]$  le retard de phase qui est l'angle entre le champ magnétique  $\mathbf{b}$  et la direction de l'axe principal du bolus.

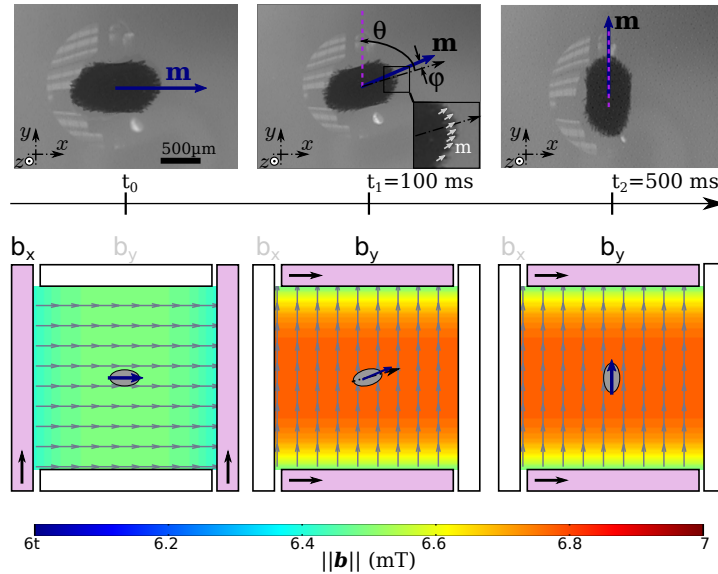


Figure V.14 – La rotation de  $90^\circ$  du bolus magnétique dans une solution aqueuse avec 50 % de glycérine (solution-#3) : (haut) rotation instantanée du bolus et (bas) distribution du champ magnétique  $\mathbf{b}$  au niveau de l'espace de travail.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié principalement le comportement bidimensionnel du bolus magnétique, soit  $b_z = 0$ . Le couple magnétique  $t_{mz}$  le long de l'axe- $z$  s'écrit sous la forme :

$$t_{mz} = \frac{V_m \chi^2}{4\mu} \frac{|1 - 3n_a|}{(1 + n_a \chi)(1 + n_b \chi)} |\mathbf{b}|^2 \sin(2\theta) \quad (\text{V.6})$$

Le couple magnétique est quadratique en  $|\mathbf{b}|$ , et il est maximal lorsque le retard de phase est de  $\theta = 45^\circ$  [79]. Lorsque le couple magnétique est équilibré avec le couple de traînée (III.30), le

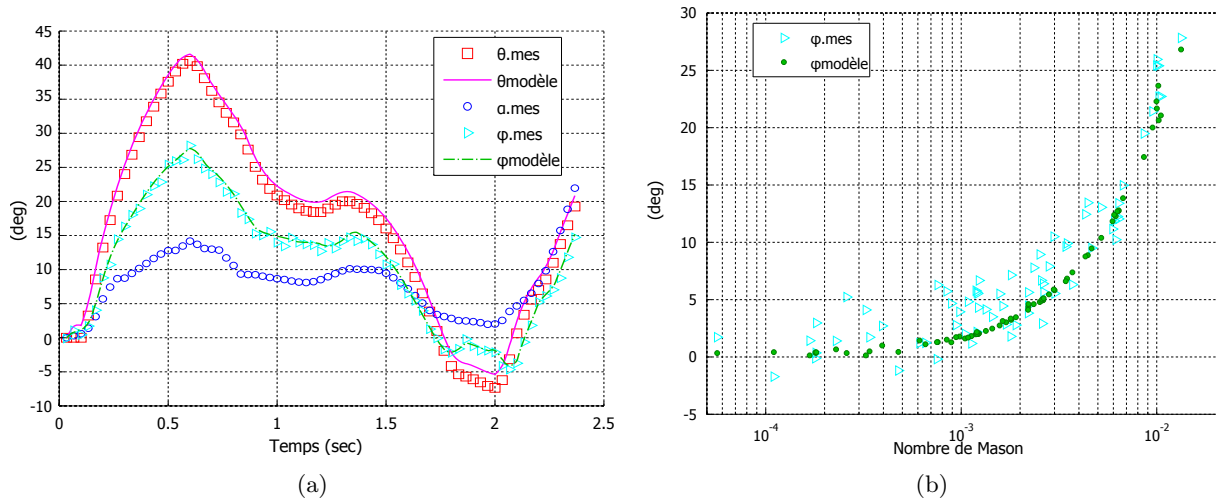


Figure V.15 – Évaluation des angles du Bolus-#B dans le cas d’une solution-#3 (+50%-l’eau+50%glycérine) : (a) comparaison des valeurs mesurées et des valeurs du modèle; et (b) angle de magnétisation  $\varphi$  en fonction du nombre de Mason.

retard de phase peut être caractérisé à partir de l’équation :

$$\sin(2\theta) = 24\eta_{f/m} \frac{\kappa_{rot}}{\tau_m} \frac{\mu}{\mu_0} \frac{(1 + n_a\chi)(1 + n_b\chi)}{|1 - 3n_a| |\mathbf{b}|^2} \cdot \omega \quad (V.7)$$

La Fig. V.15.a montre l’évolution des angles pour le bolus-#B dans la solution-#3 (cf. tableaux V.2 et V.3). On peut constater que les angles mesurés et ceux obtenus à partir des modèles des équations (V.5) et (V.7), sont en bonne concordance. Ces résultats permettent de valider la modélisation du bolus magnétique.

D’autre part, les forces magnétiques et hydrodynamiques sont les grandeurs dominantes qui agissent sur le bolus magnétique. Ces deux interactions sont généralement regroupées dans ce que l’on appelle le nombre de Mason,  $\mathcal{M}_n$ . Ce paramètre, sans dimensions, correspond au rapport entre la viscosité et les grandeurs magnétiques. Dans la littérature, différents facteurs de proportionnalité ont été définis pour le nombre de  $\mathcal{M}_n$  [210]. Pour le comportement de rotation, la définition suivante est considérée :

$$\mathcal{M}_n = \frac{32\mu_0\eta_f\omega}{\chi^2|\mathbf{b}|^2} \quad (V.8)$$

La Fig. V.15b représente l’évolution de l’angle de magnétisation  $\varphi$  en fonction du nombre de Mason. Pour un faible nombre de Mason ( $\mathcal{M}_n \ll 1$ ), les forces magnétiques sont fortement dominantes. Par conséquent, l’orientation du bolus ellipsoïdal suit rapidement le champ magnétique et  $\varphi$  reste faible. En revanche, pour des valeurs plus élevées de  $\mathcal{M}_n$ , le frottement visqueux ralentit le mouvement du bolus conduisant à une augmentation notable de l’angle  $\varphi$ .



### V.3 Validation de la stratégie de contrôle d'un bolus magnétique

Afin de valider la stratégie de navigation, nous avons considéré plusieurs scénarios en utilisant la plateforme  $\mu$ -IRM'. Dans cette partie, nous avons appliqué la commande optimale linéaire quadratique avec action intégrale (LQI) pour réaliser le contrôle du bolus. Nous nous basons sur les conditions physiologiques et physiques liés aux bolus-#A et #B présentées au Tableau V.2. Les volumes injectés de particules, SPIO magnétiques ou de ferrofluides, dans les bolus varient entre 1 à 20  $\mu$ L, ce qui sous l'action des tensions de surface, correspondent respectivement à des rayons de 0.3 à 0.75 mm. La vitesse de contrôle en position des bolus varie entre 1 mm/s et 10 mm/s. Afin de valider la stratégie de navigation, nous avons réalisé des expériences dans un environnement de navigation sans contraintes. Plus précisément, l'environnement consiste en une boîte de Pétri remplie d'une solution aqueuse de 50% de glycérine. Dans le but d'évaluer l'efficacité de la stratégie de navigation proposée en milieu endovasculaire, un fantôme microfluidique reproduisant un contexte de type 'petites artères' a été réalisé. Le circuit microfluidique comprend une double bifurcation appelé circuit 'W' et est présenté sur la Fig. V.16. Rappelons simplement que les expérimentations sont réalisées dans une "salle grise" où la température est conditionnée à  $T = 20^\circ\text{C}$ . Dans cette section nous décrivons les résultats expérimentaux obtenus.

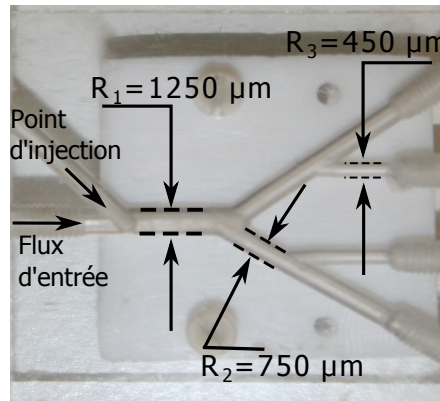


Figure V.16 – Circuit microfluidique imitant une petite artère avec double bifurcation (circuit 'W').

#### V.3.1 Contrôle du bolus magnétique en environnement non contraint

Dans ce paragraphe, nous validons la stratégie de commande optimale LQI d'un bolus magnétique réalisant le suivi de chemin de plusieurs types de trajectoires (linéaire, circulaire et carrée). Chaque trajectoire est définie par un ensemble de points de coordonnées  $\mathbf{y}^* = (x^*, y^*, \theta^*)^\top$ . Un point de référence est défini par ses coordonnées cartésiennes  $(x^*, y^*)$  et son orientation  $\theta^*$ . Le terme  $\theta^*$  est défini par la tangente :  $\tan \theta^* = \frac{\Delta y^*}{\Delta x^*}$ . Les trajectoires ainsi définies correspondent à des trajectoires de classe  $C^1$ . Nous comparons ensuite les résultats obtenus avec la stratégie de commande optimale quadratique développée par Benjamin Shapiro de l'Université du Maryland [211, 212].



### V.3.1.1 Contrôle du bolus magnétique sur un chemin linéaire

La Fig. V.17.a montre la navigation d'un bolus magnétique de type #B de rayon  $r_b = 750\mu\text{m}$  sur un chemin 2D. Comme on peut le constater, les positions successives du bolus (courbe rouge) suivent le chemin de référence planifié (courbe bleue) avec une erreur moyenne de position de l'ordre de  $87.34\mu\text{m}$  (voir Fig. V.17.b). Ce bolus magnétique subit un mouvement de rotation qui évolue en fonction du temps, tel qu'il est montré sur la Fig. V.18.a. La consigne en orientation  $\theta^*$  est définie de manière à ce qu'elle soit tangente au chemin de référence. Sur cette figure, l'angle  $\theta$  évolue initialement jusqu'à la valeur  $\theta^* = 0^\circ$  (premier segment du chemin de référence), avant d'atteindre la valeur  $\theta^* = 50^\circ$  à l'instant  $t = 17\text{s}$  (second segment du chemin de référence).

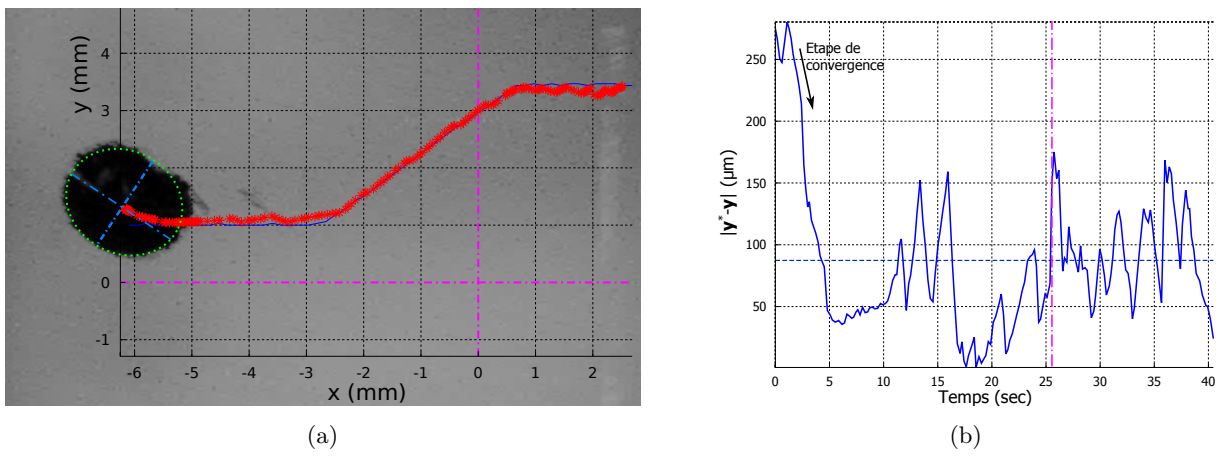


Figure V.17 – Contrôle du bolus magnétique de type #B ( $r_b = 750\mu\text{m}$ ) pour suivre un chemin de référence linéaire : (a) données de suivi et (b) erreur de position. Les lignes en pointillés montrent l'erreur moyenne du chemin :  $\text{mean } \|\mathbf{y}^* - \mathbf{y}\| = 87.34\mu\text{m}$ .

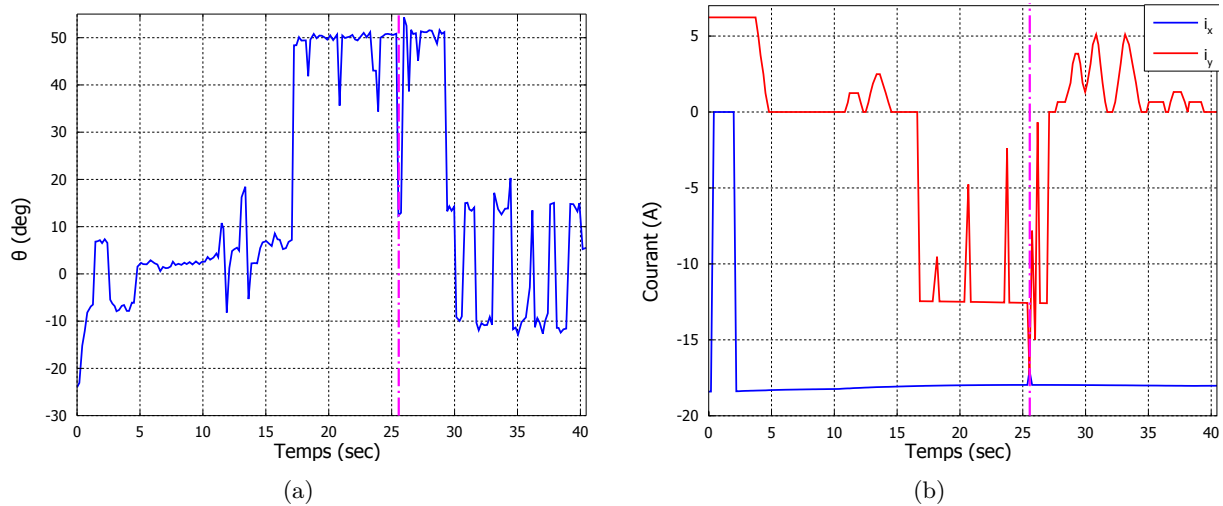


Figure V.18 – (a) Variation de l'orientation  $\theta$  pour suivre le chemin de référence linéaire. (b) Variation des paramètres d'intensité  $i_x$  et  $i_y$  appliqués aux paires de bobines x-y en fonction du temps. La ligne en pointillés montre le passage de la singularité  $x = 0$  à l'instant  $t_s = 25.54\text{s}$ .

À partir de l'instant  $t = 30$ s, le bolus magnétique oscille entre les valeurs  $-10^\circ$  et  $+10^\circ$ . Ce phénomène d'oscillation crée une instabilité de position qui peut avoir plusieurs origines :

- le réglage du paramètre  $q_0$  du contrôleur LQI, initialement réglé à 1, devant être réajusté de manière empirique ;
- les inhomogénéités du champ magnétique présentes aux extrémités de la zone de travail (voir Annexe B) ;
- et finalement, le déséquilibre des forces de tension de surface autour du bolus.

Néanmoins, le contrôleur optimal permet de stabiliser le mouvement pendant le suivi de chemin. Enfin, la Fig. V.18.b montre l'évolution, en fonction du temps, du courant électrique appliqué au système d'actionnement électromagnétique. Au passage de la singularité en  $x=0$  (représenté par une ligne en pointillé sur la Fig. V.18), le contrôleur compense rapidement les non-linéarités du modèle, comme on peut le constater à l'instant  $t_s=25.5$  s.

### V.3.1.2 Contrôle du bolus magnétique sur un chemin en spirale

Nous avons également appliqué le contrôleur optimal pour la navigation d'un bolus de type #A de rayon  $r_b = 750\mu\text{m}$  sur une trajectoire spirale. La Fig. V.19.a montre le suivi de chemin en spirale du bolus magnétique dans la plan (2D) avec une vitesse linéaire  $\mathbf{v} = 5\text{mm/s}$ . Nous pouvons constater que la position réelle du bolus magnétique (courbe en pointillé rouge) suit la trajectoire de référence (courbe en pointillé bleue) avec un faible écart. La navigation sur la totalité du chemin a été exécutée pendant une durée de 45s. L'erreur de suivi en fonction du temps est donnée sur la Fig. V.19.b. On peut noter que l'erreur moyenne de suivi est de l'ordre de  $206\mu\text{m}$ . L'analyse de la variation du paramètre  $\theta$  montre que le contrôleur cherche à corriger l'erreur de suivi. De nouveau, nous constatons sur la Fig. V.20.a que des faibles oscillations existent autour d'une valeur de référence ( $\theta^* = 90^\circ$ ). Ces oscillations sont également traduites par la variation du courant électrique à l'entrée de (l'axe- $x$ ) entre  $-18\text{A}$  et  $+18\text{A}$ , et le courant à l'entrée de (l'axe- $y$ ) varie entre  $-12.7\text{A}$  et  $+12.7\text{A}$  (voir Fig. V.20.b).

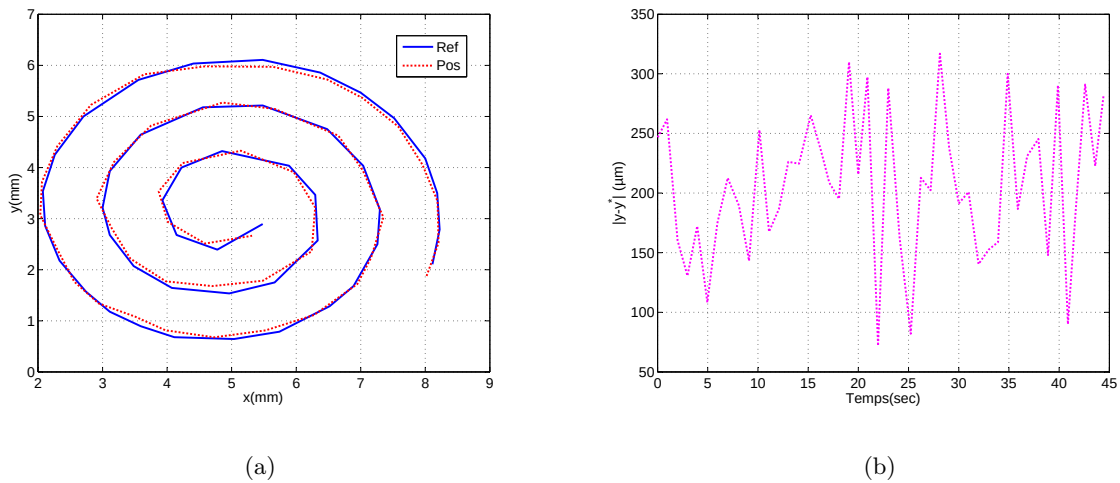


Figure V.19 – Contrôle d'un bolus magnétique de type #B (rayon  $r=750\mu\text{m}$ ) pour suivre un chemin de référence en spirale. (a) données de suivi et (b) erreur de position.

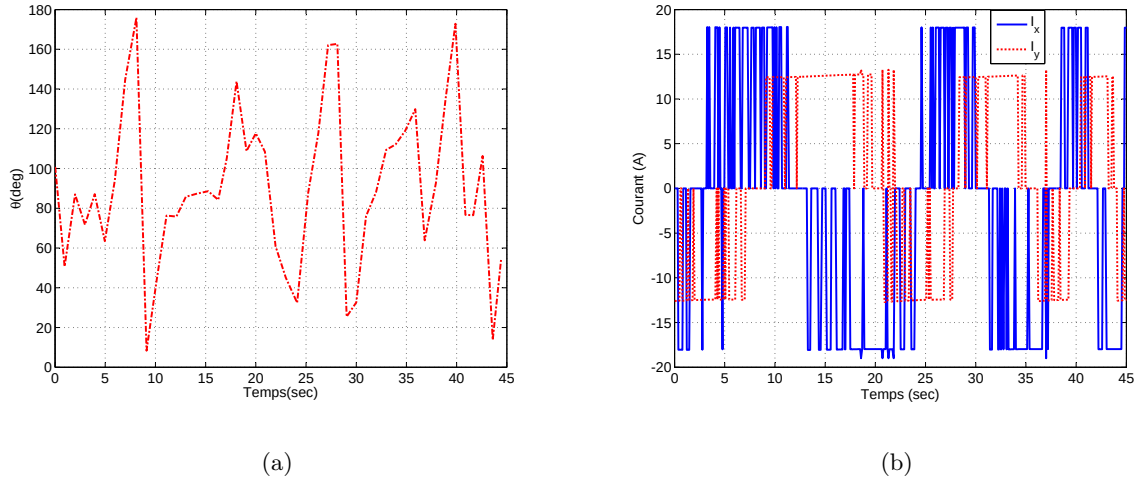


Figure V.20 – (a) Variation de l'orientation  $\theta$  pour suivre le chemin de référence en spirale. (b) Variation en fonction du temps des courants d'entrées des deux axes  $x$  et  $y$ .

### V.3.1.3 Contrôle du bolus magnétique sur un chemin carré

Nous avons également testé les performances du contrôleur optimal en utilisant des bolus magnétiques possédant différentes tailles le long d'un chemin carré (voir Fig. V.21).

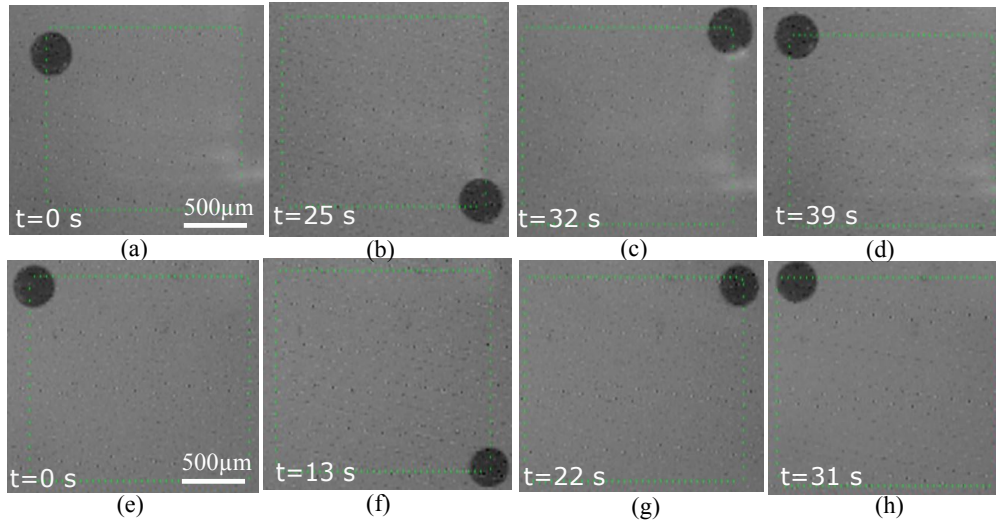


Figure V.21 – Différentes expériences réalisées sur les différents bolus magnétiques de type #B pour le suivi d'une trajectoire carrée. (a)-(d) Bolus sous forme sphérique avec un rayon de  $750\mu\text{m}$  (e)-(h) bolus sous forme sphérique ayant un rayon de  $600\mu\text{m}$ .

À titre d'exemple, la Fig. V.22.a donne les résultats expérimentaux de suivi que nous avons obtenus pour un bolus magnétique de type #B (rayon  $r_b=600\mu\text{m}$ ). L'évolution de l'erreur de suivi en fonction du temps de ce bolus magnétique est donné sur la Fig. V.22.b. L'angle de rotation varie en fonction du temps comme le montre la Fig. V.23.a. De nouveau, nous constatons une oscillation du bolus autour de la moyenne  $79.80^\circ$ . Ces oscillations vont provoquer des variations

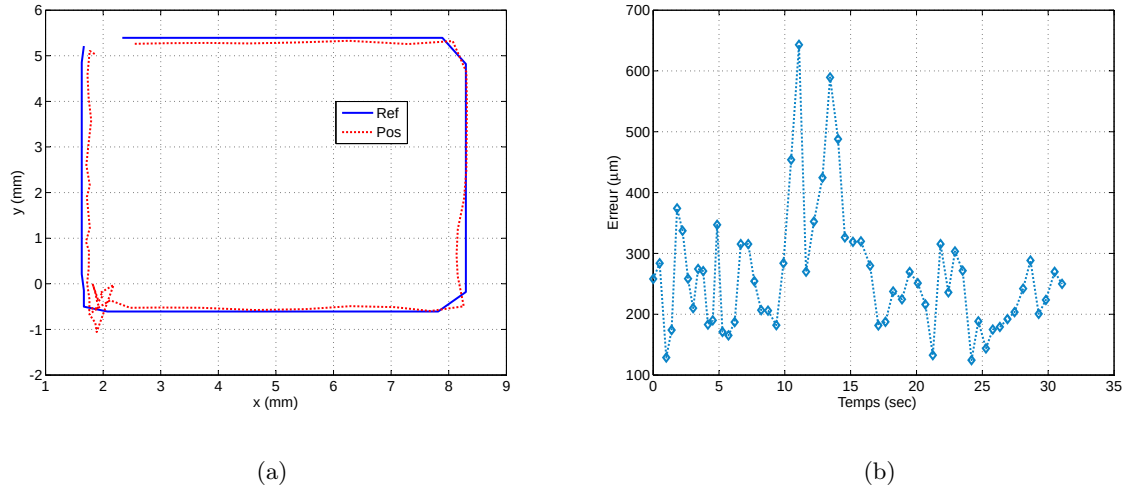


Figure V.22 – Contrôle d'un bolus magnétique de type #B (rayon  $r=600\mu\text{m}$ ) pour suivre un chemin de référence en carré. (a) données de suivi et (b) erreur de position.

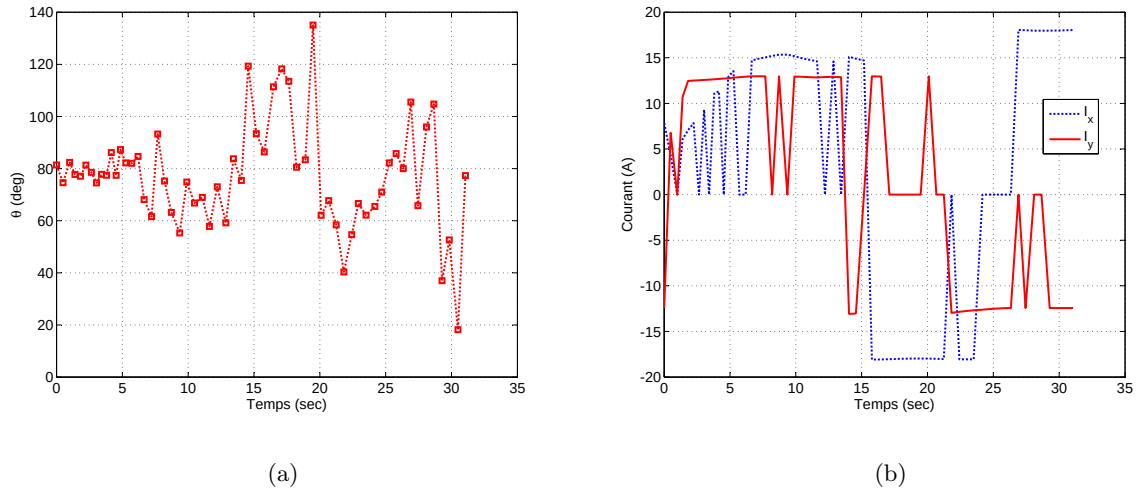


Figure V.23 – (a) Variation de l'orientation  $\theta$  pour suivre le chemin de référence en carré. (b) Variation en fonction du temps des courants d'entrées des deux axes  $x$  et  $y$ .

des courants à l'entrée des axes  $x$  et  $y$ . Les courants vont alors atteindre les valeurs de saturation de  $\pm 18\text{A}$  selon l'axe des  $x$  et  $\pm 12\text{A}$  selon celui des  $y$ .

Ces expériences ont également été menées pour des bolus de type #B, ayant des rayons différents :  $750\mu\text{m}$ ,  $1.1\text{mm}$  et  $0.6\text{mm}$ . Les erreurs moyennes de suivi sont respectivement :  $0.244\text{mm}$ ,  $0.310\text{mm}$  et  $0.202\text{mm}$ . Nous avons comparé ces résultats à ceux présentés dans les articles de l'équipe de Benjamin Shapiro [211, 212]. Les auteurs ont réalisé des expériences similaires sur des bolus magnétiques (gouttelettes de ferrofluides) ayant des tailles comparables aux nôtres. Dans leurs expériences, les volumes de particules injectés dans les bolus magnétiques varient de 1 à  $2\mu\text{L}$ . Sous l'action de la surface de tension, les rayons de ces bolus magnétiques correspondent aux valeurs suivantes :  $0.6\text{mm}$  et  $1.2\text{mm}$  respectivement.

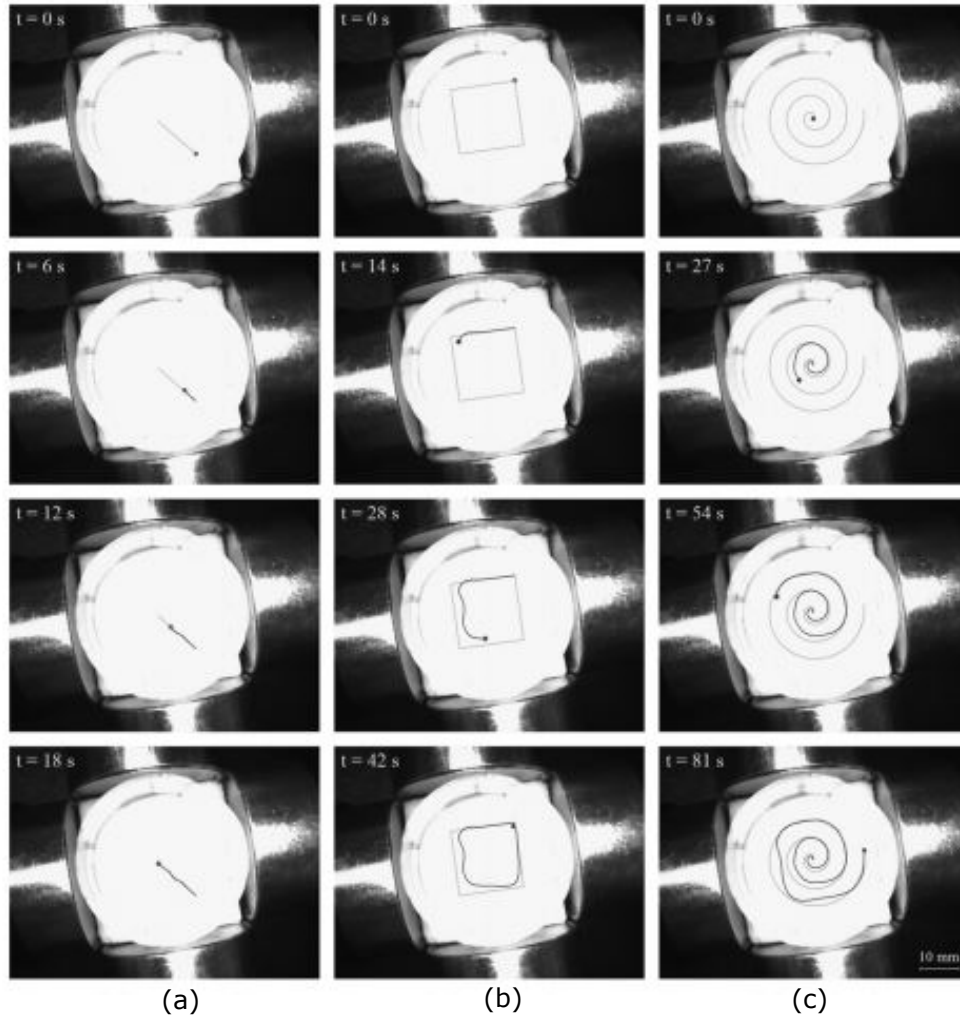


Figure V.24 – Expériences réalisées sur un bolus de type #B (rayon  $r=600\mu\text{m}$ ) par Benjamin Shapiro [212] pour le suivi de différentes trajectoires : (a) linéaire, (b) carrée et (c) spirale.

À titre d'illustration, les résultats des expériences menées par B. Shapiro, pour un bolus-#B (rayon  $r=600\mu\text{m}$ ), sont donnés sur la Fig. V.24 dans différents cas de trajectoires (linéaire, spirale, carré). On constate que les erreurs moyennes de suivi sont relativement importantes pour les trajectoires en spirale (4.7mm) et en carré (0.32mm).

Ces erreurs sont essentiellement dues à la saturation du champ magnétique produit par les 4 actionneurs magnétiques à noyau de fer. Leurs vitesses moyennes de déplacement sont de l'ordre de 0.84mm/s et 1.6mm/s. À partir de ces résultats, nous constatons que les performances de notre contrôleur optimal sont bien meilleures en termes d'erreur et de vitesse de suivi.

### V.3.2 Contrôle du bolus magnétique dans un canal microfluidique

Dans cette partie, nous avons validé la navigation du bolus magnétique dans un canal microfluidique afin de considérer l'environnement avec des bifurcations complexes (Fig. V.25).

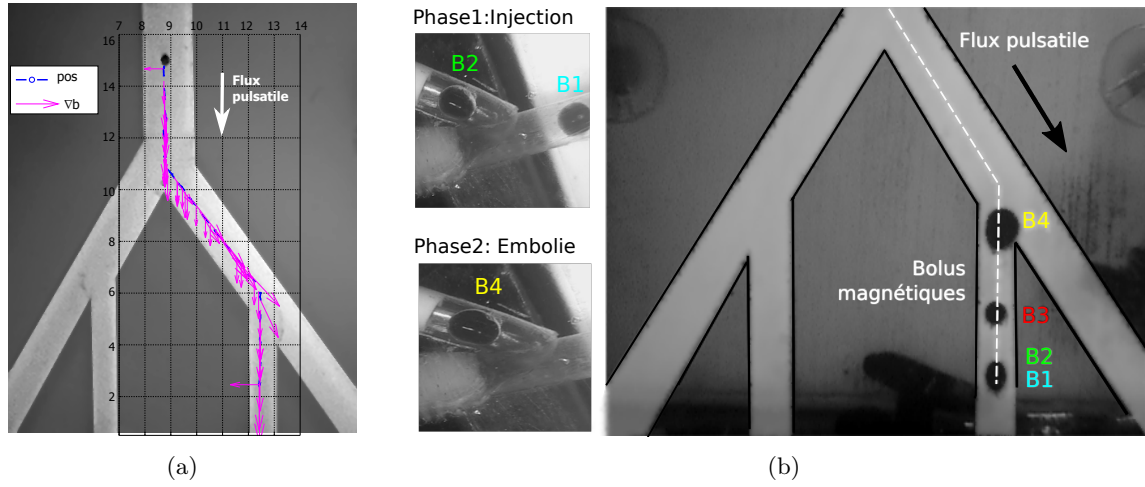


Figure V.25 – Injection contrôlée de bolus magnétiques de type #A (rayon  $r=500\mu\text{m}$ ) dans un canal microfluidique avec une vitesse  $v_f=3\text{mm/s}$  : Suivi de chemin (a) du premier bolus magnétique et (b) de trois autres bolus suivants. Le dernier bolus possède une taille de rayon  $r=750\mu\text{m}$  pour créer une embolie au niveau de l'entrée de la bifurcation mineure.

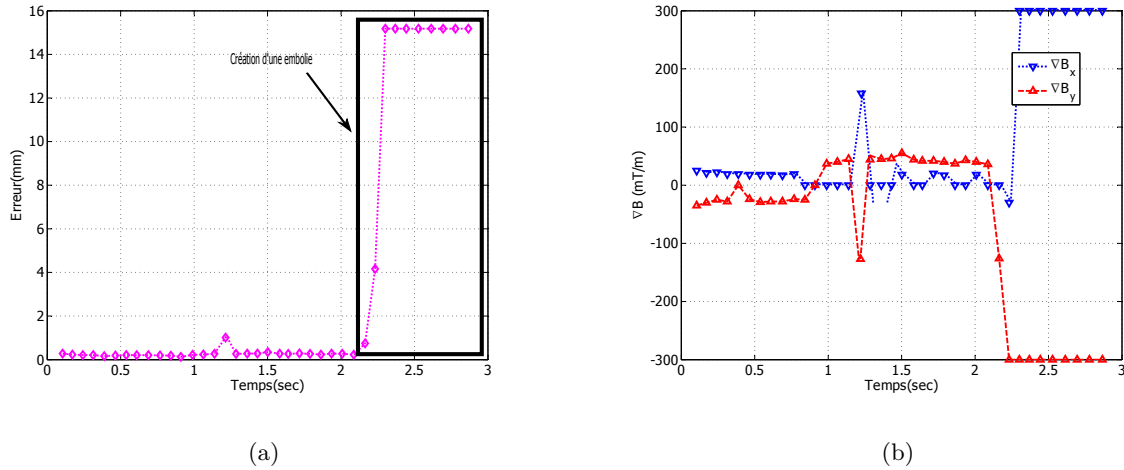


Figure V.26 – Embolisation d'une branche mineure (diamètre :  $0.9\text{mm}$ ) avec un bolus-#B de rayon  $r=750\mu\text{m}$  sous flux pulsatile  $v_f = 3\text{mm/s}$ . (a) Erreur de position et (b) gradients de champs magnétiques de commande suivant les axes- $x$  et - $y$ .

La Fig. V.25.a montre des résultats de navigation d'un bolus magnétique avec son gradient magnétique associé  $\nabla \mathbf{b}$  en présence d'un flux pulsatile  $Q = 3.33\text{ml/s}$ . En particulier, au niveau de la seconde bifurcation, le bolus parvient à rejoindre une branche mineure même si le débit de la branche principale est plus important ( $v_f=3\text{mm/s}$ ). Comme on peut le constater, le suivi est affecté par le comportement non-newtonien des bifurcations majeure et mineure rencontrées, mais la stabilité du système en boucle fermée est assurée par le contrôleur optimal.

Afin de garantir une séquence d'administration thérapeutique, l'injecteur magnétique a été contrôlé pour envoyer successivement trois (3) bolus magnétiques de type #A (rayon  $r=400\mu\text{m}$ )



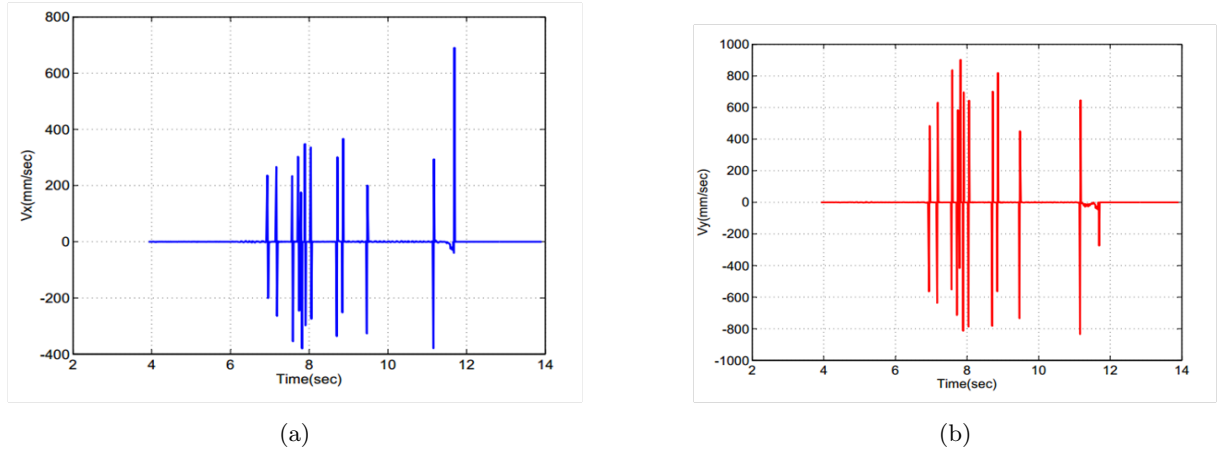


Figure V.27 – Évolution des vitesses linéaires suivant les axes  $x$ - $y$  lors de l'embolisation d'une branche mineure avec un bolus-#B de rayon  $r=750\mu\text{m}$  sous flux pulsatile  $\mathbf{v}_f = 3\text{mm/s}$ .

vers la zone cible. La Fig. V.25.b montre que pour créer une embolisation d'une branche mineure, un dernier bolus de type #A possédant une taille plus importante (rayon  $r=550\mu\text{m}$ ) est contrôlé vers la cible.

La Fig. V.26 montre l'erreur de position et les gradients magnétiques appliqués sur le dernier bolus créant une embolie sur une branche mineure d'un diamètre de  $0.9\text{mm}$  sous flux pulsatile  $\mathbf{v}_f = 3\text{mm/s}$ . Les vitesses linéaires correspondantes sont représentées à la Fig. V.27). La commande optimale a montrée ici toute sa robustesse vis-à-vis du flux pulsatile puisque l'embolisation est maintenue sur une position de référence.

Dans certains cas, créer une embolie avec un agglomérat de particules SPIO dévient délicat compte tenu des forces de cisaillement présentes au niveau des bifurcations. La Fig. V.29.a présente le cas où la taille du bolus embolisant est trop importante. Les forces de cisaillement au niveau de la bifurcation mineure sont beaucoup trop élevées, e.g. le bolus se fractionne en deux sous-bolus.

Tableau V.5 – Paramètres de la modélisation CFD.

| Paramètres                     | Valeurs |                                 |
|--------------------------------|---------|---------------------------------|
| $\rho_f$                       | 1144    | ( $\text{kg/m}^3$ )             |
| $\eta_f$                       | 3       | ( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ) |
| $\langle \mathbf{v}_f \rangle$ | 10      | ( $\text{mm/s}$ )               |

L'environnement microfluidique du canal en 'W' a été modélisé avec le logiciel multiphysique COMSOL, avec les paramètres indiqués dans le Tableau V.5. Les simulations numériques montrent clairement (Fig. V.28.c) que le bolus magnétique doit naviguer à proximité de la ligne médiane du vaisseau afin d'éviter sa désagrégation. En fait, les forces de cisaillement dues aux parois (représentées en rouge sur la Fig. V.28.d) pourront induire des forces mécaniques capables de surmonter les forces magnétiques inter-particules qui forment l'agglomérat. Afin d'évaluer expérimentalement la quantité de particules qui se désagrègent durant la navigation, nous avons analysé le volume du bolus, à travers des techniques de traitement d'images, pour différentes

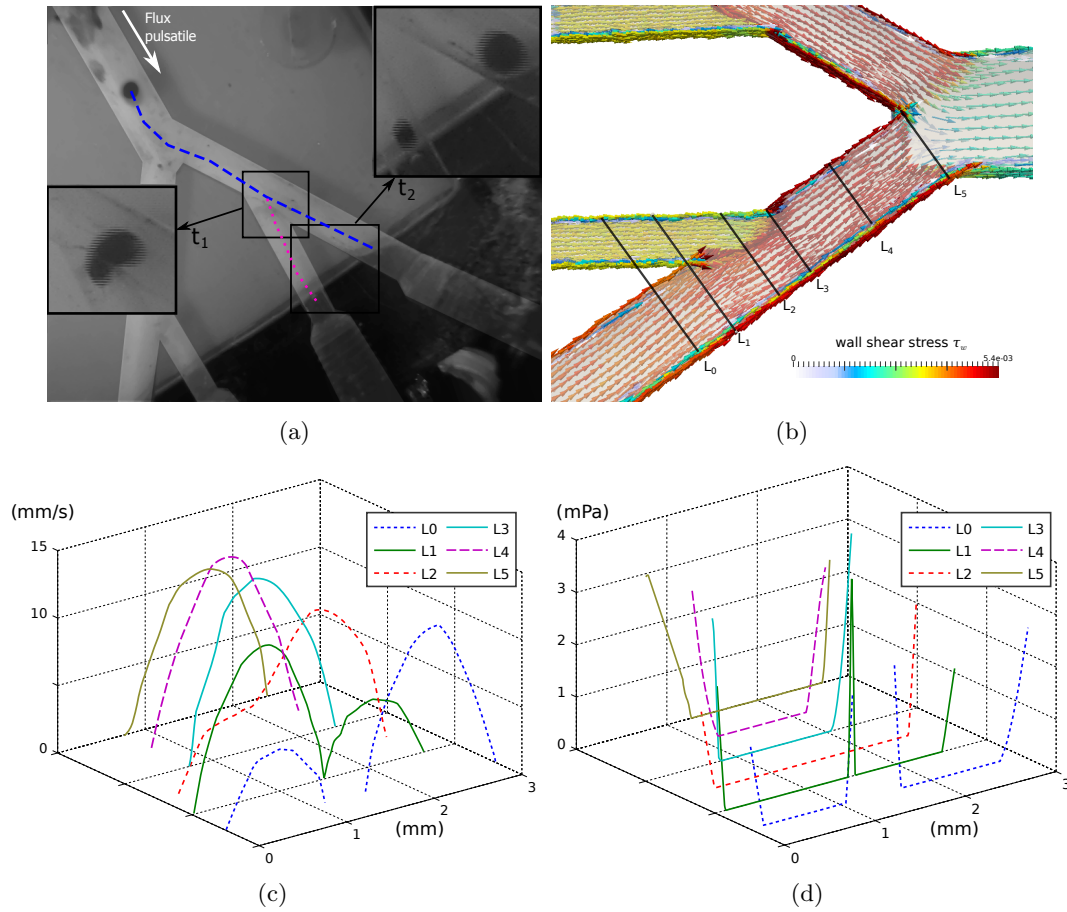


Figure V.28 – (a) Evolution du suivi de chemin d'un bolus magnétique de type #A (rayon  $r = 1000\mu\text{m}$ ) pour créer une embolie au niveau d'une bifurcation avec une branche mineure à  $t_1 = 12\text{s}$ . Sous l'effet du flux pulsatile  $\mathbf{v}_f = 7\text{ mm/s}$ , les contraintes de cisaillement au niveau de la bifurcation provoquent un fractionnement du bolus à  $t_2 = 23\text{s}$  (b) Simulations numériques CFD sous COMSOL représentant la répartition spatiale des contraintes de cisaillement  $\tau$  au niveau des parois du canal. Evolution (c) des vitesses et (d) des forces de cisaillement.

vitesses  $\mathbf{v}_f$ . La Fig. V.30.a montre clairement la dépendance linéaire de la vitesse du bolus sur le volume d'agrégats de particules. Pour des vitesses importantes  $\mathbf{v}_f = 6\text{ mm/s}$  le bolus perd moins de 7% de son volume de particules. Lorsque le bolus navigue dans de petites artères ( $R = 2.5\text{ mm}$ ), l'influence des forces de champ proche (électrostatique et de cisaillement) n'interviennent pas dans le processus de désagrégation. Celles-ci interviennent uniquement lorsque la distance de séparation ( $\delta_1$ ), entre le bolus et la paroi, est inférieure au diamètre du bolus. Les expériences ont montré que le contrôleur optimal développé garantit une navigation au centre du vaisseau quelque soient les perturbations extérieures, telles que le flot pulsatile, la viscosité du milieu ou encore les erreurs de modèle.

Lorsque le bolus entre dans la bifurcation mineure de la Fig. V.29, les forces de cisaillement jouent un rôle important. Les simulations numériques réalisées sous COMSOL (Fig. V.28.b) montrent en effet que pour un rapport de forme entre le rayon du bolus ( $r$ ) et le rayon du



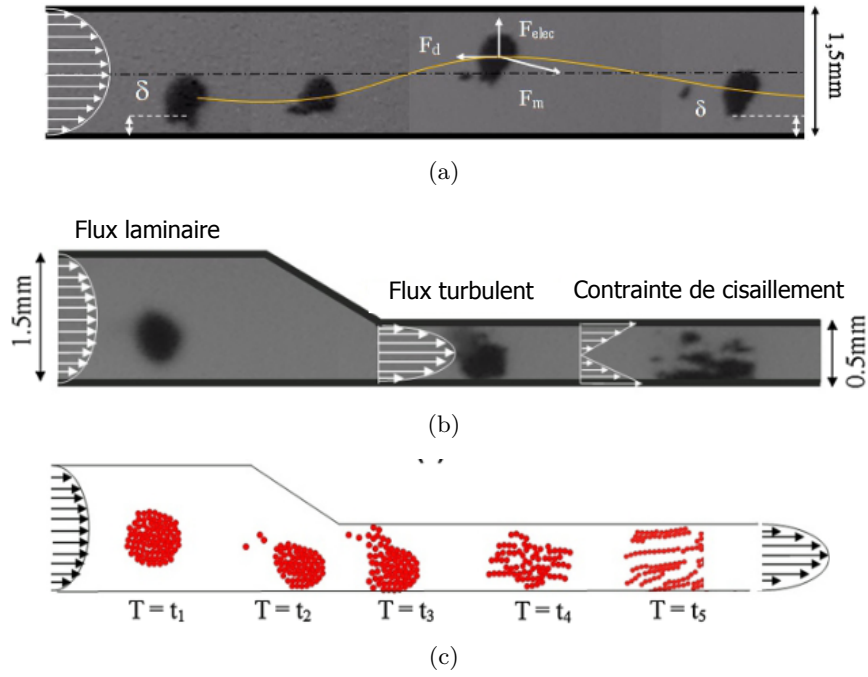


Figure V.29 – Desagrégation progressive réalisée sur un bolus au cours de la navigation sous l'effet des contraintes de cisaillement.

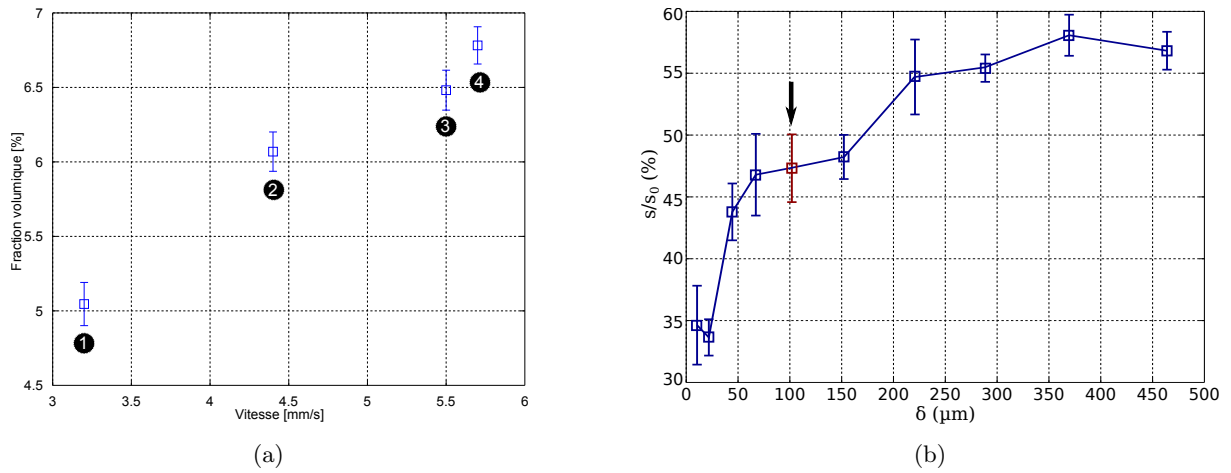


Figure V.30 – (a) Évolution de la fraction volumique de particules perdues en fonction de la vitesse de navigation ; (b) Evolution du volume d'agrégats en fonction de la distance à la paroi du vaisseau.

vaisseau ( $R$ ) très inférieur à 1, le bolus se désagrège en de multiples chaînettes de longueur de quelques dizaines de  $\mu\text{m}$ . Les expériences présentées à la Fig. V.30.b illustrent bien l'influence de la paroi du vaisseau sur le volume de particules transporté. Nous définissons un nombre adimensionnel limite  $\frac{S}{S_0} = 47$  (représenté par une flèche pour  $\delta = 350\mu\text{m}$ ) à partir duquel les forces de cisaillement deviennent prédominantes jusqu'à désagréger complètement le bolus magnétique près de la cible (la tumeur). Les agents anticancéreux peuvent alors être diffusés progressivement

au plus près de la tumeur.

En conclusion, si l'on prend en compte un temps de transit de  $T_{tran}=25$  sec pour que le bolus atteigne sa cible sous un flux pulsatile de  $\mathbf{v}_f=6\text{mm/s}$ , il faudrait une durée d'administration en continu de (i) 3h36mn pour un  $N_b=484$  bolus dans le cas d'une chimiothérapie ciblée ; et (ii) de 0h7mn pour un  $N_b=16$  pour une radiothérapie ciblée. Afin de réduire le temps d'administration, il est nécessaire de passer d'une stratégie d'injection bolus-par-bolus à une stratégie d'injection en série de bolus multiples. Le paragraphe suivant présente des résultats préliminaires que nous avons obtenus dans le cadre de cette thèse.

## V.4 Validation préliminaire de la stratégie de contrôle de plusieurs bolus magnétiques

En utilisant la commande linéaire quadratique avec action intégrale, nous avons aussi réalisé expérimentalement la stabilisation de plusieurs bolus magnétiques à des positions désirées. Cette stabilisation a été obtenue dans différents environnements, e.g. en environnement non contraint et dans un circuit microfluidique avec des bifurcations. Les forces magnétiques générées par le système d'EMA sont exercées individuellement sur chacun des bolus magnétiques de manière indépendante.

### V.4.1 Contrôle de deux bolus en matériau magnétique doux

$\mathbf{M} \neq M_{\text{sat}}$

#### V.4.1.1 Estimation de la force d'interaction magnétique

Afin de compléter le modèle d'état présenté au Chapitre IV, il est nécessaire de quantifier les perturbations extérieures. Les forces d'interaction magnétiques entre bolus sont considérées dans notre modèle d'état comme des perturbations. Pour cela, nous avons étudié expérimentalement les forces d'interaction magnétiques entre deux bolus en mouvement sur l'axe- $x$ . Afin de négliger les forces de cisaillement des parois des canaux, nous nous sommes placés dans une boîte remplie d'une solution aqueuse de 50% glycérine. Dans un premier temps, nous considérons deux bolus magnétiques non-saturés, de type #A, de rayons compris entre  $r=500$  et  $600\mu\text{m}$  (Fig. V.31). Comme le montre la Fig. V.32.a, la distance initiale séparant les deux bolus est fixée à  $d = 6.75\text{mm}$ , distance limite où les forces d'attraction magnétiques peuvent être négligées. Ensuite, un champ magnétique  $\mathbf{b} = (30\text{mT}, 0, 0)^\top$  est appliqué simultanément aux deux bolus. Les bolus  $B_1$  et  $B_2$  se déplacent à partir de leurs positions initiales,  $x_1 = -1.7\text{mm}$ ,  $x_2 = 5.05\text{mm}$  respectivement, pour atteindre les positions finales  $x_{1f} = 0.78\text{mm}$ ,  $x_{2f} = 4.34\text{mm}$  (Fig. V.32.a). Comme prévu, ce mouvement monodimensionnel est provoqué par la présence d'une force d'interaction magnétique agissant entre les deux bolus.

La distance séparant les bolus diminue progressivement en fonction du temps jusqu'à atteindre une valeur de  $d_f=3.5\text{mm}$ , ce qui correspond à la collision entre les deux bolus. La force d'interaction magnétique expérimentale agissant entre les deux bolus est donnée sur la Figure.V.32.a. Une valeur maximale de la force magnétique ( $1.2\mu\text{N}$ ) est obtenue, juste avant le contact entre les deux bolus. De toute évidence, cette force d'interaction magnétique décroît lorsque la distance de séparation augmente.

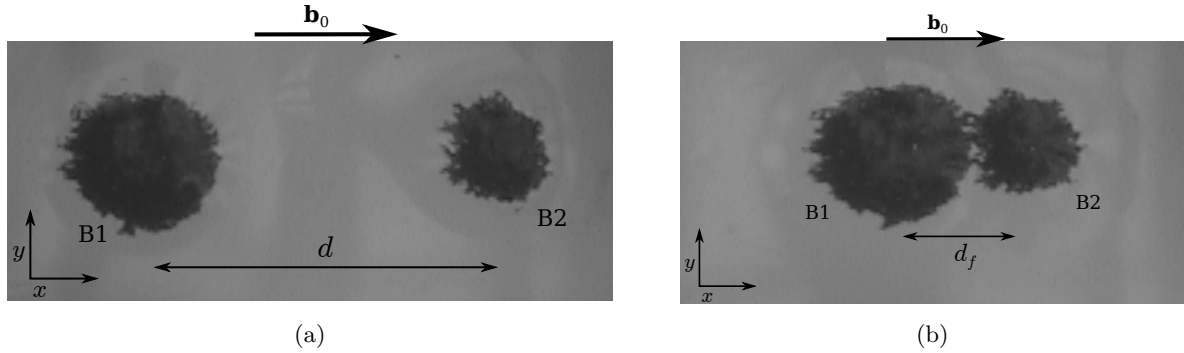


Figure V.31 – Deux bolus magnétiques immergés dans un réservoir constitué d’un mélange eau/glycérine : (a) les bolus sont à leurs positions initiales, (b) : les bolus sont en collision après l’application d’un champ magnétique  $b_0 = 30\text{mT}$ .

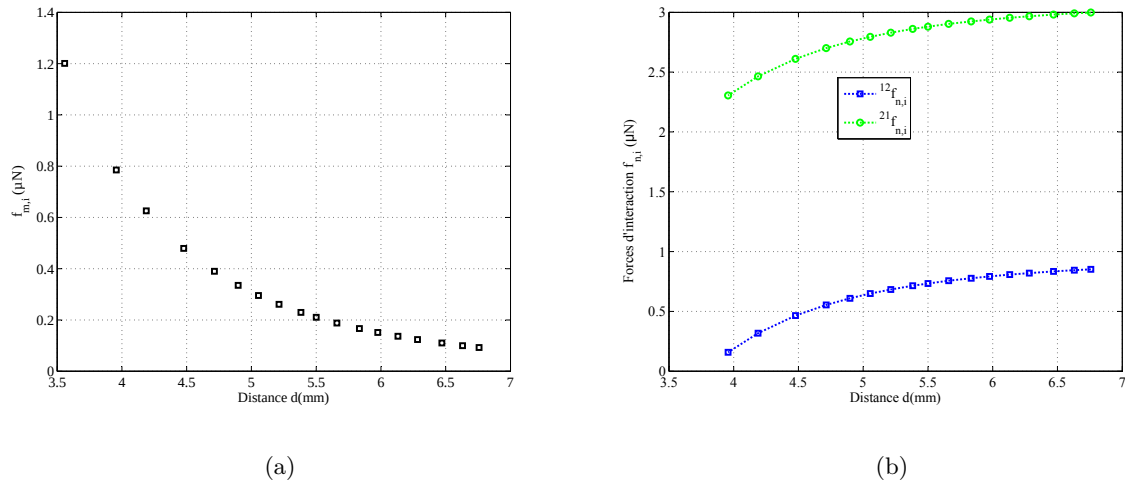


Figure V.32 – Évolution de la (a) force magnétique d’interaction en fonction de la distance  $d$  et (b) de la force d’interaction non-magnétique entre les deux bolus en fonction de la distance de séparation.

Les vitesses moyennes mesurées sont  $\mathbf{v}_1 = 1.036\text{mm/s}$  et  $\mathbf{v}_2 = -2.54\text{mm/s}$ ; les accélérations correspondantes sont  $\ddot{\mathbf{x}}_1 = -0.0083\text{mm/s}^2$  et  $\ddot{\mathbf{x}}_2 = 0.0979\text{mm/s}^2$ . Les forces d’interaction totales entre les deux bolus sont estimées à environ  $^{12}f_i = 0.9435\mu\text{N}$  et  $^{21}f_i = 3.0904\mu\text{N}$ . Les forces d’interaction non-magnétiques, données sur la Figure.V.32.b, sont de l’ordre de quelques micronewtons. L’origine de ces forces est essentiellement liée à la présence de gradients de pression hydrodynamiques. On constate que ces forces non-magnétiques ne sont pas négligeables [213] et qu’elles augmentent fortement en fonction de la distance de séparation  $d$ . L’estimation de ces différentes forces nous permet ainsi d’estimer avec précision l’amplitude des perturbations subies par le microrobot. Un modèle d’état plus réaliste vis-à-vis de l’environnement de navigation est ainsi identifié.

### V.4.1.2 Stabilisation de deux bolus magnétiques

Le but de cette expérience est d'étudier la contrôlabilité et la stabilisation des deux bolus magnétiques dans un environnement libre selon l'axe  $y$ . Le bolus 1 (B1) possède un demi-axe majeur de  $600\mu\text{m}$  et un demi-axe mineur de  $500\mu\text{m}$ . Le bolus 2 (B2) possède, quant à lui, un demi-axe majeur de  $750\mu\text{m}$  et un demi-axe mineur de  $650\mu\text{m}$ . Ces bolus magnétiques sont placés aux positions initiales suivantes :  $y_1=8\text{mm}$  et  $y_2=1\text{mm}$ , respectivement. Après application d'un contrôle optimal, les deux bolus magnétiques se déplacent suivant l'axe  $y$  dans des directions opposées. L'évolution de ce déplacement en fonction du temps est donné par la Figure.V.34.a.a.

Nous pouvons constater que les deux bolus magnétiques subissent un mouvement en dents-de-scie, à partir de l'instant  $t=2.3\text{s}$  jusqu'aux positions finales  $y_1=8.5\text{mm}$  et  $y_2=5.9\text{mm}$ . Ce phénomène de dents-de-scie est lié à la saturation des actionneurs, comme on peut le constater sur Figure.V.34.b.b. On remarque que malgré une force d'interaction magnétique importante, le contrôleur optimal est suffisamment robuste, vis-à-vis des perturbations d'interaction magnétiques entre bolus.

### V.4.2 Contrôle de deux bolus en matériau magnétique dur $\mathbf{M} = M_{\text{sat}}$

Afin de valider les résultats de simulation du paragraphe IV.3, nous considérons des bolus constitués de matériaux ferromagnétiques durs (aimants permanents en néodymium). Nous présentons dans ce paragraphe le contrôle de deux microsphères dans la branche mère du circuit microfluidique en 'W'. Les paramètres de ces microsphères sont décrits dans le Tableau V.6.

Tableau V.6 – Paramètres du modèle.

| Paramètres       | Valeurs                   |
|------------------|---------------------------|
| $M_{\text{sat}}$ | $1.23 \times 10^6$ (A/m)  |
| $\rho$           | 7500 (kg/m <sup>3</sup> ) |
| $r_0$            | 300 ( $\mu\text{m}$ )     |
| $\eta_f$         | 4 (mPa · s)               |

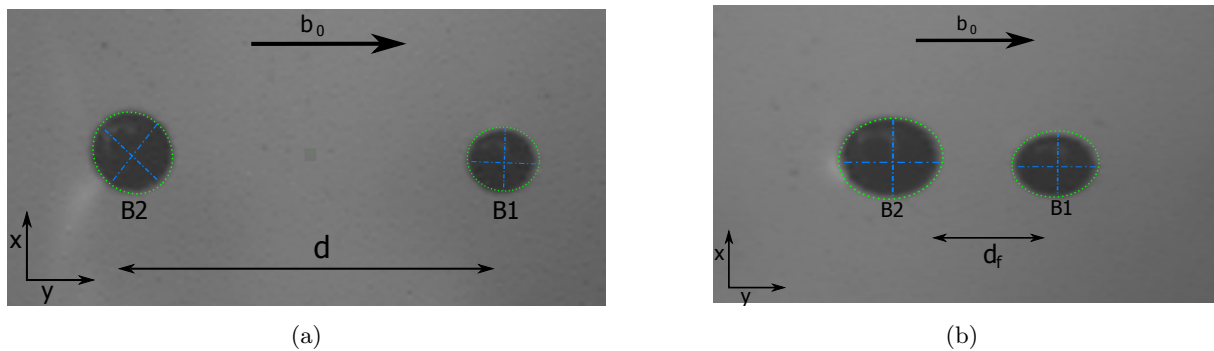


Figure V.33 – Deux bolus magnétiques immergés dans un réservoir constitué d'un milieu oléagineux : (a) les bolus sont à leurs positions initiales, (b) : les bolus sont à leurs positions finales après application d'un contrôle optimal.

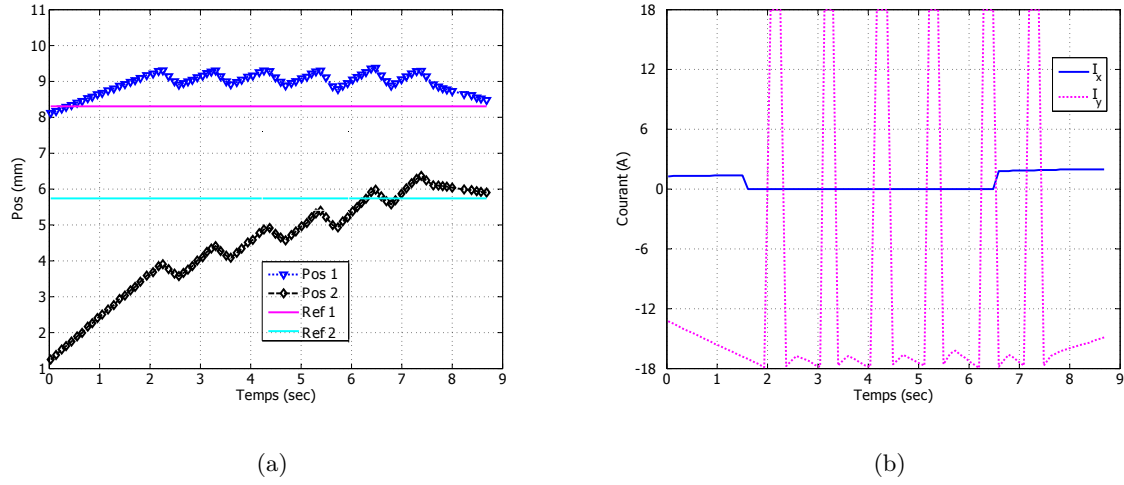


Figure V.34 – Stabilisation de bolus magnétiques  $B_1$  et  $B_2$  dans les états désirés (Ref1 et Ref2) selon l'axe  $y$ . (a) Evolution de la position et (b) des entrées de commande en fonction du temps.

#### V.4.2.1 Contrôle de deux microsphères magnétiques suivant une direction

Comme le montre la Fig. V.35(a), la distance initiale séparant les microsphères est réglée à  $S = 8\text{mm}$  afin de contrer les forces attractives. Chaque microsphère fait face à une même force de traînée puisque le flux est considéré constant  $\mathbf{v} = 21\text{mm/s}$ . De plus, comme chaque microsphère est soumise à la même commande en gradient magnétique  $\nabla \mathbf{b}$ , une même force magnétique  $f_{m1x} = f_{m2x}$  s'applique sur chaque microsphère. Pour cette raison, la commande linéaire quadratique intégrale est appliquée pour commander la position d'une microbille, tandis que l'autre suit son mouvement afin d'atteindre l'état désiré. Dans le premier essai, deux microbilles magnétiques similaires ( $R_1 = R_2 = 250\mu\text{m}$ ) ont été choisies.

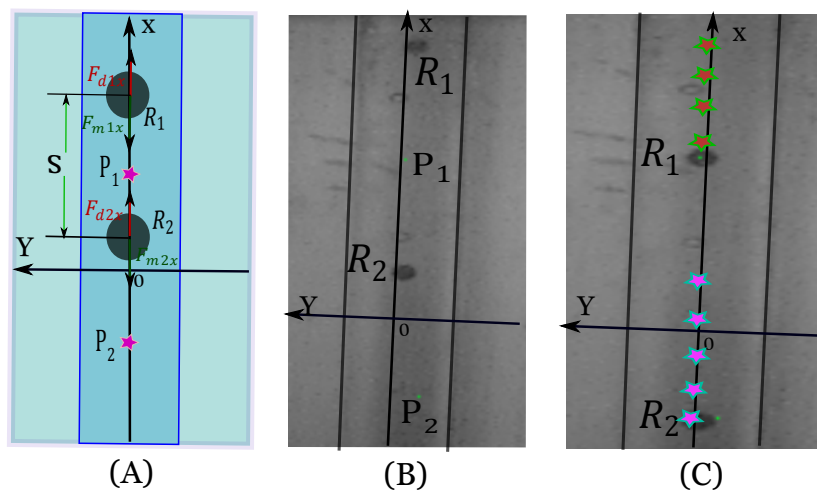


Figure V.35 – Contrôle du mouvement de deux microsphères magnétiques suivant l'axe  $x$ . (a) : Conditions expérimentales, (b) : microsphères à leurs positions initiales, et (c) : microsphères aux positions désirées dans la branche mère du canal microfluidique en 'W'.

Comme le montre la Fig. V.35(b), les positions initiales des deux microsphères sont  $x_1=9.2\text{mm}$  et  $x_2=2.2\text{mm}$  respectivement. En appliquant un gradient de champ magnétique, les microsphères se déplacent suivant l'axe  $x$  en opposition à l'écoulement du flux avec une vitesse maximale de  $0.01\text{mm/s}$ . On constate un bon suivi de la trajectoire puisque les deux microsphères stabilisent leurs positions finales ( $P_1 = 5.7\text{mm}$ ,  $P_2 = -1.6\text{mm}$ ) malgré les perturbations engendrés par l'écoulement du flux (voir Fig. V.35(c)). Les écarts par rapport aux positions finales désirées  $\varepsilon_{pos1}$  et  $\varepsilon_{pos2}$  sont respectivement de l'ordre de  $50\mu\text{m}$  et  $250\mu\text{m}$  comme le montre la Fig. V.36.

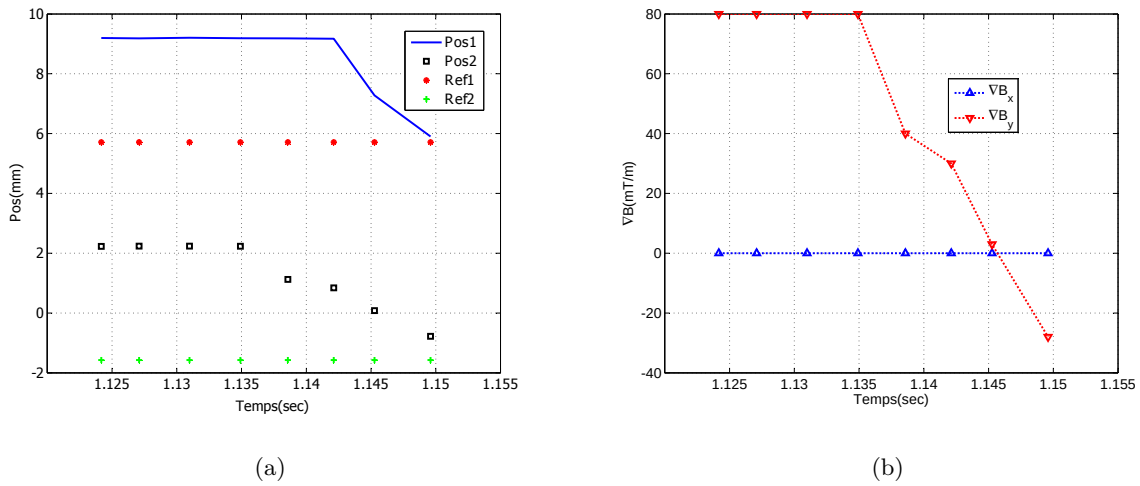


Figure V.36 – (a) Stabilisation expérimentale des deux positions de microsphères à l'état désiré et (b) gradients de champ magnétiques appliqués.

Dans le second essai, deux microsphères magnétiques de taille différentes ( $R_1=250\text{ }\mu\text{m}$  et  $R_2 = 500\text{ }\mu\text{m}$ ) ont été utilisées. Les résultats de cette expérience sont présentés sur la Fig. V.38.a. Comme on peut le voir des performances de stabilité et de positionnement similaires sont obtenues.

#### V.4.2.2 Contrôle de deux microsphères magnétiques navigant dans deux sens opposés

Le but de cette expérience est d'évaluer expérimentalement la contrôlabilité en boucle ouverte des deux microsphères magnétiques le long de la branche mère (axe- $x$ ) du canal microfluidique mais dans deux directions opposées. Deux microsphères magnétiques différentes ( $R_1 = 250\mu\text{m}$  et  $R_2 = 500\mu\text{m}$ ) ont été choisies pour l'expérience. Comme le montre la Fig. V.37(a), la distance initiale séparant les deux microrobots magnétiques est réglée à  $S = 6\text{mm}$  afin de contrer les forces attractives. Chaque microrobot fait face à de différentes forces de traînées  $f_{d1x} \neq f_{d2x}$  et forces magnétiques  $f_{m1x} \neq f_{m2x}$ . Comme le montre la Fig. V.37(b), les positions initiales des deux microrobot sont  $3.2\text{mm}$  et  $-2.8\text{mm}$ , respectivement, et les positions finales des deux microrobots sont  $x_1=5.8\text{mm}$ ,  $x_2=-5.8\text{mm}$  respectivement, (figure. V.37(c)). Le contrôle des deux microrobots se fait en boucle ouverte en appliquant un champ magnétique oscillatoire déphasé de  $\pi$  sur chaque bobine de l'axe perpendiculaire au mouvement des deux microrobots. Comme on le montre la figure. V.38.b, les deux microrobots atteignent les positions finales avec des erreurs  $\varepsilon_{pos1}=25\text{ }\mu\text{m}$  et  $\varepsilon_{pos2}=18\text{ }\mu\text{m}$ . Les résultats préliminaires obtenus sur deux bolus ont démontré les performances du contrôleur optimal sur un cas simple de navigation. Cependant, force est de constater, il n'a pas été possible de valider pleinement la stratégie de commande sur une multitude de bolus

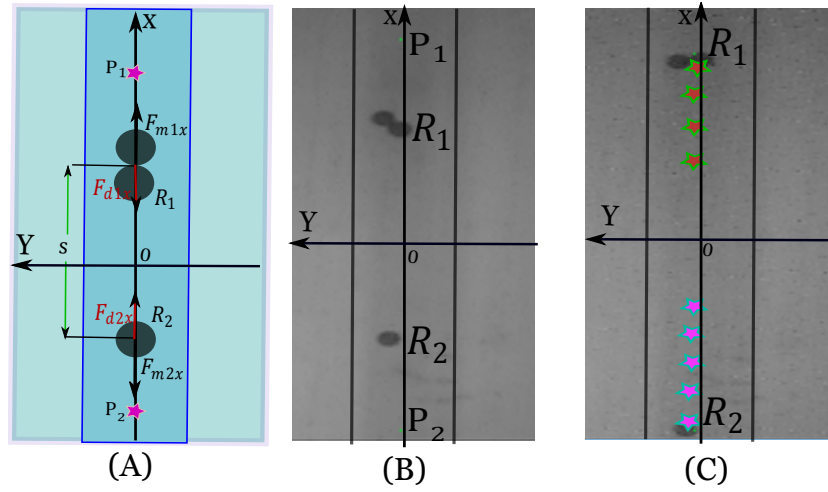


Figure V.37 – Contrôle du mouvement de deux bolus magnétiques dans le sens inverse le long de l'axe- $x$ . (a) : Conditions expérimentales, (b) : microrobots à leurs positions initiales, et (c) : microrobots magnétiques aux positions souhaitées dans la branche mère du canal microfluidique en 'W'.

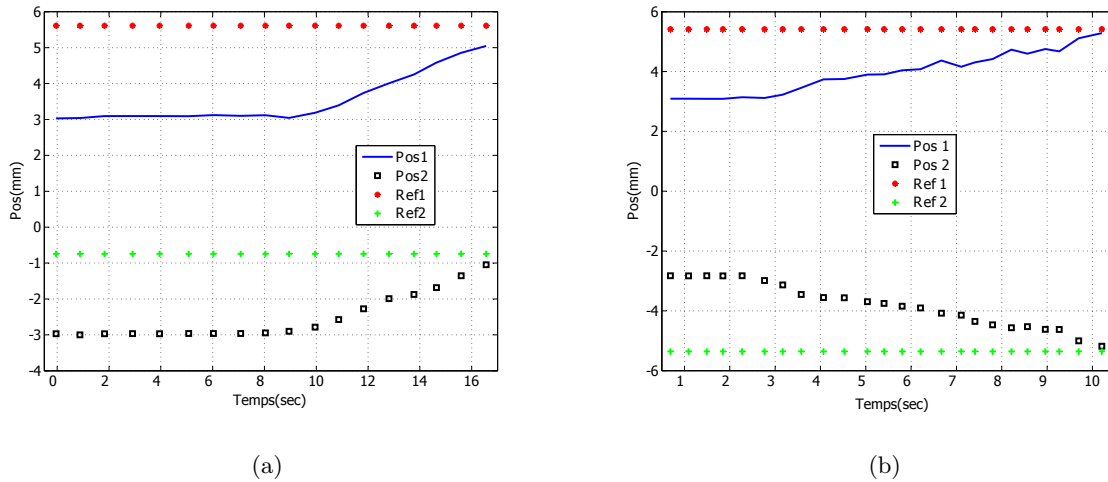


Figure V.38 – Stabilisation expérimentale des deux positions de microrobots à l'état désiré suivant l'axe  $x$  : (a) Sens direct et (b) sens inverse. Le rapport de taille entre les deux bolus est égal à 2.

injectés simultanément. Les principales raisons sont technologiques. Le système d'EMA utilisé possède des limitations matérielles en termes de temps de réponse, échauffement des bobines, zone de travail restreint et limitation des gradients de champ magnétiques.

## V.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons dans un premier temps décrit la plateforme expérimentale ainsi que le système magnétique d'injection pour automatiser l'injection de bolus magnétiques. Les bolus magnétiques considérés durant nos expérimentations sont de deux types : les ferrofluides ( $\mathbf{M} \neq M_{\text{sat}}$ ) ou les microsphères en néodymium ( $\mathbf{M} = M_{\text{sat}}$ ). Les ferrofluides sont ensuite caractérisés par l'évaluation de leurs moments magnétiques, de leurs déformations et de leurs rotation sous l'action d'un champ magnétique. Les bolus sont ensuite introduits dans l'environnement fluide à l'aide du système d'injection contrôlé. Ce qui nous a permis, par la suite, de tester le contrôleur optimal LQI proposé sur différentes trajectoires prédéfinies (linéaire, spirale et carré) en environnement non contraint. Les résultats obtenus nous ont permis d'envisager l'injection de multiples bolus magnétiques en série directement dans des fantômes microfluidiques simulant le réseau artériel. Compte tenu de la difficulté de la tâche, nos tests n'ont concerné que l'injection de microsphères en néodymium de  $500\mu\text{m}$  de diamètre. Les résultats préliminaires obtenus nous ont permis de valider le contrôle indépendant de deux bolus suivant une trajectoire linéaire sous la contrainte d'un flux pulsatile. Cependant, le contrôle simultané d'une série de bolus dans un environnement microfluidique comportant des bifurcations multiples n'a pas été rendu possible compte tenu des limitations technologiques du système d'EMA. Il est prévu d'implémenter la stratégie de commande optimale sur un système d'EMA à taille humaine actuellement utilisé à l'ETHZ de Zurich dans le laboratoire du Prof. Bradley Nelson.



---

---

# Conclusion Générale

---

## Contributions

CE travail de thèse vise à proposer des solutions en vue d'améliorer l'efficacité des traitements thérapeutiques des cancers. L'objectif principal est de proposer une méthodologie "globale" pour l'optimisation de l'injection intra-artérielle contrôlée de bolus magnétiques pour le traitement des **CHC**. Le point de départ de la méthodologie proposée est le diagnostic donné par le praticien hospitalier, sur l'état général de l'évolution de la tumeur. Notamment, la taille de la tumeur (stades A à D de la classification *Barcelona Clinic Liver Cancer*) ainsi que son développement (multinodulaire, métastatique ou invasion) va induire un traitement thérapeutique spécifique. La revue critique de l'état de l'art établie au Chapitre I, a montré que de très nombreux types de traitement des **CHC** peuvent être considérés, allant des traitements classiques (chirurgies, chimiothérapie, radiothérapie, etc.) jusqu'aux procédures locorégionales (**TACE** ou **TARE**). Ces différents traitements présentent tous certaines limitations, et ils provoquent des effets nuisibles sur les tissus sains du patient. Le principal inconvénient des approches conventionnelles réside dans le manque de contrôle des agents thérapeutiques. La littérature propose à cet effet de nombreuses stratégies, et systèmes de navigation, pour guider des microrobots pour des applications biomédicales. Dans le but de cibler uniquement les cellules malades, nous avons proposé des solutions innovantes basées sur l'exploitation de l'actionnement magnétique pour permettre à des microrobots de naviguer dans le corps humain. Les microrobots magnétiques sont ainsi utilisés pour embarquer une quantité d'agents thérapeutiques plus importante vers la zone tumorale.

Pour rendre les procédures locorégionales transartérielles **TACE** et **TARE** plus ciblées, la première étape de nos travaux a été d'étudier l'évolution d'une tumeur et les facteurs qui favorisent son évolution. Pour cela, dans le Chapitre II, nous avons dans un premier temps décrit et comparé les différentes lois de croissance des tumeurs proposées dans la littérature. Nous avons ensuite effectué une étude des différents modèles qui décrivent la croissance de la tumeur en l'absence de traitement. Parmi les divers modèles de croissance tumorale proposés, celui de

Hahnfeldt et al. [112] permet de modéliser les différentes phases d'une tumeur (ie. avasculaire, vasculaire et métastatique), avec un faible nombre de paramètres caractérisés à partir d'observations expérimentales. En outre, le modèle de Hahnfeldt et al. [112] permet facilement d'intégrer différentes thérapies. Sur cette base, nous avons proposé une extension en vue de simuler les procédures locorégionales (traitement anti-angiogénique, chimioembolisation, et radioembolisation) ciblées optimales. Pour cela, un contrôle optimal basé sur l'approche **SDRE** est synthétisé, pour définir la quantité optimale d'agents thérapeutiques pour l'élimination directe d'une tumeur. Cette dose optimale doit être embarquée dans un bolus magnétique, qui sera injecté ensuite à travers le système endovasculaire.

À cet effet, le Chapitre **III** présente les différentes structures géométriques de bolus magnétiques considérées pour le transport d'une quantité optimale de médicament vers la tumeur. Nous avons optimisé la taille, et la forme du bolus dans le but de maximiser la quantité de médicaments à transporter, tout en assurant une navigation efficace à l'intérieur du réseau vasculaire. Les résultats de simulation ont montré qu'une structure de type sphéroïdale présentait le meilleur compromis, en termes de performances et de contrôlabilité du mouvement, suivant les différentes directions de navigation. À partir du choix de la géométrie, nous avons calculé le nombre de bolus à injecter pour acheminer la quantité de médicaments requise en fonction de chaque type de thérapie (anti-angiogénèse, chimiothérapie, radiothérapie). Nous avons conclu qu'au moyen de la méthode proposée, les procédures locorégionales de type **TACE** et **TARE** sont celles qui permettent une réduction significative du volume de la tumeur avec un faible nombre de bolus magnétiques. Une fois, les bolus magnétiques injectés, ceux-ci, doivent être contrôlés magnétiquement, en temps-réel, pour suivre un chemin prédéfini à travers le système endovasculaire.

Le Chapitre **IV** présente la problématique du contrôle de l'injection des bolus magnétiques pour satisfaire les doses thérapeutiques évaluées au Chapitre **III**. La stratégie proposée consiste à injecter i) soit d'une manière contrôlée des bolus magnétiques de manière sérielle, ou encore ii) de contrôler un flot continu de plusieurs bolus magnétiques de manière simultanée. Pour résoudre cette problématique, nous avons d'abord développé un modèle dynamique d'un bolus magnétique sphéroïdal unique dans les différents domaines magnétisation du matériau (à la saturation et dans la zone linéaire). Nous avons choisi de privilégier la commande d'un bolus magnétique sphéroïdal non-saturé. Il apparaît que dans ce cas, l'orientation  $\theta$  du bolus magnétique sphéroïdal peut être incluse dans le modèle dynamique, et que, selon les capacités de la plateforme d'actionnement magnétique, cette orientation peut être contrôlée. À partir des modèles pseudo-linéaires développés, nous avons synthétisé une loi de commande optimale **LQI**, exploitant l'approche **SDRE**, permettant d'assurer la stabilisation d'un bolus en une position et une orientation désirée.

Le modèle dynamique d'un bolus unique a été ensuite étendu au cas d'un groupe de  $n$ -bolus. Dans la mesure où la flottille de bolus magnétiques constitue un système dynamique sous-actionné, nous avons privilégié le cas simple d'un bolus magnétique à la saturation. L'analyse des propriétés structurelles montrent qu'un groupe de  $n$ -bolus magnétiques constitue un système dynamique partiellement commandable, mais stabilisable. La synthèse d'un régulateur optimal **LQI** permet alors la stabilisation d'une flottille de bolus magnétiques. Les résultats de simulation montrent les bonnes performances des commandes optimales développées en termes d'erreur de position et de stabilité du système.

Le Chapitre V présente le contexte expérimental. Nous avons dans un premier temps décrit la plateforme expérimentale  $\mu$ -IRM' disponible au sein du Laboratoire PRISME, et sur laquelle, nous avons intégré un système d'injection. Ce dispositif permet d'automatiser l'injection des bolus magnétiques. Les microrobots magnétiques considérés durant nos expérimentations sont de deux types : des gouttelettes de ferrofluides ou des microsphères à base d'aimant permanent (NdFeB). En particulier, le volume des gouttelettes de ferrofluides peut être contrôlé par le dispositif d'injection. À ce titre, la caractérisation du comportement des gouttelettes de ferrofluides en l'absence, et en présence de champ magnétique, a été établie afin de valider les modèles proposés. Les différents bolus sont ensuite introduits dans l'environnement fluide à l'aide du système d'injection. Ce qui a permis par la suite, d'évaluer et de valider, notre contrôleur optimal LQI sur différents types de chemins prédéfinis (linéaire, spiral et carré) en environnement non-contraint, et en environnement microfluidique. Nous avons ainsi démontré que le contrôleur optimal LQI proposé offre des performances comparables, voire supérieures, à celles présentées dans la littérature [211, 212]. Notamment, nous avons réussi à contrôler, et stabiliser, un groupe de deux bolus magnétiques à partir des positions initiales pour atteindre des positions finales désirées. Les phénomènes de création d'embolie, et de désagrégation des bolus magnétiques, ont également été démontrés à l'aide des expériences effectuées dans les canaux microfluidiques à bifurcations multiples, et ce en présence d'un flux pulsatile.

## Perspectives

### A court terme

L'application de la méthodologie proposée à l'échelle du corps humain, nécessite encore des investigations à mener sur le contrôle d'un groupe de bolus magnétiques à l'intérieur d'un réseau vasculaire possédant de multiples bifurcations. Bien que les simulations et expérimentations ont permis de démontrer qu'il est possible de stabiliser les positions d'un groupe de deux bolus magnétiques, sur des chemins simples, l'extension à des configurations plus complexes reste un défi scientifique. En particulier, il est nécessaire de réaliser un compromis sur la distance de séparation inter-bolus qui doit être i) suffisamment grande pour minimiser les forces d'interactions ; et ii) suffisamment faible pour permettre le passage des bifurcations à l'ensemble des bolus de la flottille. Ainsi, à court terme, nous allons poursuivre la validation de la stabilisation de deux bolus magnétiques dans un circuit microfluidique, à bifurcations multiples, en présence d'un flux pulsatile. Puis, nous étudierons en simulation et en expérimentation, la stabilisation des positions de groupes de 3 à 4 bolus magnétiques. D'autre part, pour réduire les forces d'interaction entre bolus et éviter leurs agrégations, une solution consiste à les encapsuler à l'intérieur d'un matériau biodégradable qui assurera la cohésion du bolus magnétique. En collaboration avec le laboratoire Matériaux Nanostructurés et Confinés de l'Université d'Orléans, nous projetons de réaliser des expérimentations sur ces nouveaux bolus magnétiques encapsulés. Enfin, l'étude de la robustesse de la commande linéaire quadratique avec action intégrale fait également partie de nos perspectives à court terme. Pour cela, une coopération avec l'équipe de recherche du Professeur Bradley Nelson de l'IRIS à l'ETH de Zurich (Suisse) sera initiée pour valider la commande multi-bolus sur une plateforme Aeon Phocus. Ce dispositif EMA, de grande dimension, est fabriqué par la société Aeon Scientific (Zurich, Suisse).

## À long terme

À long terme, nous envisageons de réaliser la navigation de bolus possédant des tailles de quelques  $10^1$  de  $\mu\text{m}$  afin d'atteindre les microvasculatures tumorales les plus enfouies (diamètre des capillaires de plusieurs  $10^1$  de  $\mu\text{m}$  à quelques  $10^2$  de  $\mu\text{m}$ ). À cette échelle, les gradients magnétiques requis pour propulser les bolus devront atteindre des valeurs de l'ordre de 400mT/m. À l'heure actuelle, très peu de systèmes magnétiques sont capables de produire des gradients si intenses. Une solution consisterait à réduire les contraintes de navigation en diminuant le flot sanguin par l'intermédiaire de l'insertion d'un cathéter-ballon lors du largage des bolus. En effet, il serait ainsi possible de réguler de manière continue l'écoulement du flux sanguin pendant les procédures [TACE](#) ou [TARE](#). Cependant, les conséquences physiologiques d'une telle procédure doivent être limitées dans le temps (séquences d'injection inférieures à 10min). Les premières expériences devront donc être réalisées sur des animaux de grande taille. Dans ce cadre, une collaboration avec l'équipe du Prof. Sylvain Martel de l'Ecole Polytechnique de Montréal (Québec) a été initiée en vue d'appliquer notre stratégie intra-artérielle locorégionale chez le cochon. Pour cela, nous allons implémenter les régulateurs optimaux décrits dans cette thèse, et les appliquer au cas de la Navigation par Résonance Magnétique ([MRN](#)). Les commandes optimales développées devront intégrer notamment les contraintes liées à la saturation des commandes (par exemple, limitation des risques d'overdose médicamenteuse, limitation des courants circulant dans les bobines de l'[IRM](#) ou encore limitation de la durée des séquences).

---

## Liste de publications

---

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont fait l'objet de publications et de soumissions dans différents journaux et conférences au niveau international :

### Articles dans des revues internationales sélectives (ACLN)

- [ACLN1] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, "Modeling of optimal targeted therapies using drug-loaded magnetic nanoparticles for the liver cancer," *IEEE Transactions on NanoBioscience*, no. 3, pp. 265–274, Apr. 2016.
- [ACLN2] L. Mellal, K. Belharet, D. Folio, and A. Ferreira, "Optimal structure of particles-based superparamagnetic microrobots : application to MRI guided targeted drug therapy," *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 17, no. 2, pp. 1–18, 2015.

### Conférences internationales avec comité de lecture (ACT)

- [ACT1] L. M. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, "Magnetic microbot design framework for antiangiogenic tumor therapy," in *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS'2015)*, Hamburg, Germany, September 2015, pp. 1397–1402.
- [ACT2] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, "Optimal control of multiple magnetic microbeads navigating in microfluidic channels," in *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA'2016)*. Stockholm, Sweden : IEEE, May 2016, pp. 1–6.
- [ACT3] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, "Estimation of interaction forces between two magnetic bolus-like microrobots," in *International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scales (MARSS)*, Paris, France, Jul. 2016, pp. 1–6.

### **Communications orales sans actes (COM)**

- [COM1] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, “Modélisation et Commande de Microrobot Magnétiques pour le traitement ciblé du Cancer,” en *Journée de jeunes chercheurs organisée par l’INSA Centre Val de Loire*, Blois, France, Juin.2016.
- [COM2] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, “Modélisation et Commande d’un injecteur microrobotique pour le traitement du cancer,” en *Journée de jeunes chercheurs organisée par le laboratoire PRISME*, France, Juin.2015.

---

## Bibliographie

---

- [1] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, “Global cancer statistics, 2012,” *CA : a cancer journal for clinicians*, vol. 65, no. 2, pp. 87–108, 2015.
- [2] C. R. UK. (2016) Worldwide cancer mortality statistics. [Online]. Available : <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/mortality>
- [3] A. Forner and J. Bruix, “Biomarkers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma,” *The Lancet Oncology*, vol. 13, no. 8, pp. 750–751, 2012.
- [4] E. A. Tsochatzis, E. Fatourou, J. O’Beirne, T. Meyer, and A. K. Burroughs, “Transarterial chemoembolization and bland embolization for hepatocellular carcinoma,” *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 12, pp. 3069–77, 2014.
- [5] M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic, D.-C. Valla, and F. Roudot-Thoraval, “The burden of liver disease in europe : a review of available epidemiological data,” *Journal of hepatology*, vol. 58, no. 3, pp. 593–608, 2013.
- [6] H. B. El-Serag, “Hepatocellular carcinoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 12, pp. 1118–1127, 2011, PMID : 21992124.
- [7] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2015,” *CA : a cancer journal for clinicians*, vol. 65, no. 1, pp. 5–29, 2015.
- [8] A. S. Befeler and A. M. Di Bisceglie, “Hepatocellular carcinoma : diagnosis and treatment,” *Gastroenterology*, vol. 122, no. 6, pp. 1609–1619, 2002.
- [9] T. J. Vogl, N. N. Naguib, N.-E. A. Nour-Eldin, P. Rao, A. H. Emami, S. Zangos, M. Nabil, and A. Abdelkader, “Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma : palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications,” *European journal of radiology*, vol. 72, no. 3, pp. 505–516, 2009.



- [10] K. Schütte, J. Bornschein, and P. Malfertheiner, “Hepatocellular carcinoma—epidemiological trends and risk factors,” *Digestive Diseases*, vol. 27, no. 2, pp. 80–92, 2009.
- [11] J. M. Llovet, M. I. Real, X. Montaña, R. Planas, S. Coll, J. Aponte, C. Ayuso, M. Sala, J. Muchart, R. Solà *et al.*, “Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 359, no. 9319, pp. 1734–1739, 2002.
- [12] A. Forner, J. M. Llovet, and J. Bruix, “Hepatocellular carcinoma,” *The Lancet*, vol. 379, no. 9822, pp. 1245–1255, 2012.
- [13] A. Kennedy, S. Nag, R. Salem, R. Murthy, A. J. McEwan, C. Nutting, A. Benson, J. Espot, J. I. Bilbao, R. A. Sharma *et al.*, “Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy : a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium,” *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, vol. 68, no. 1, pp. 13–23, 2007.
- [14] J.-P. Benhamou and S. Erlinger, *Maladies du foie et des voies biliaires*, 5th ed. Doin, 2008.
- [15] A. M. Di Bisceglie, “Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma,” *Journal of vascular and interventional radiology*, vol. 13, no. 9, pp. S169–S171, 2002.
- [16] S. Mittal and H. B. El-Serag, “Epidemiology of hcc : consider the population,” *Journal of clinical gastroenterology*, vol. 47, p. S2, 2013.
- [17] G. A. Krinsky, M. T. Nguyen, V. S. Lee, R. J. Rosen, A. Goldenberg, N. D. Theise, G. Morgan, and N. M. Rofsky, “Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma : sensitivity of digital subtraction hepatic arteriography with whole liver explant correlation,” *Journal of computer assisted tomography*, vol. 24, no. 4, pp. 628–634, 2000.
- [18] J. Bruix and M. Sherman, “Management of hepatocellular carcinoma : an update,” *Hepatology*, vol. 53, no. 3, pp. 1020–1022, 2011.
- [19] M. Varela, M. I. Real, M. Burrel, A. Forner, M. Sala, M. Brunet, C. Ayuso, L. Castells, X. Montaña, J. M. Llovet *et al.*, “Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads : efficacy and doxorubicin pharmacokinetics,” *Journal of hepatology*, vol. 46, no. 3, pp. 474–481, 2007.
- [20] L. Crocetti and R. Lencioni, “Thermal ablation of hepatocellular carcinoma,” *Cancer Imaging*, vol. 8, no. 1, p. 19, 2008.
- [21] K. K. Tanabe, S. A. Curley, G. D. Dodd, A. E. Siperstein, and S. N. Goldberg, “Radio-frequency ablation,” *Cancer*, vol. 100, no. 3, pp. 641–650, 2004.
- [22] S. Nag, A. Kennedy, R. Salem, R. Murthy, A. McEwan, C. Nutting, A. Benson, J. Espot, I. Bilbao, R. Sharma *et al.*, “Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy : A consensus panel report from

- the radioembolization brachytherapy oncology consortium (reboc),” *Brachytherapy*, vol. 6, no. 2, pp. 116–117, 2007.
- [23] A. S. Kennedy and B. Sangro, “Nonsurgical treatment for localized hepatocellular carcinoma,” *Current oncology reports*, vol. 16, no. 3, pp. 1–8, 2014.
- [24] V. Cristina, M. Pracht, Y. Lachenal, S. Adib, A. Boubaker, J. Prior, A. Denys, D. Wagner, and P. Bize, “Traitement des tumeurs malignes du foie par radiologie interventionnelle : techniques intra-artérielles,” *Rev Med Suisse*, vol. 10, pp. 1130–5, 2014.
- [25] S. Miyayama, M. Yamashiro, Y. Shibata, M. Hashimoto, M. Yoshida, K. Tsuji, F. Toshima, and O. Matsui, “Origins of feeding arteries of hepatocellular carcinoma located near the umbilical fissure of the left hepatic lobe : angiographic evaluation,” *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 35, no. 6, pp. 1380–1387, 2012.
- [26] G. Fiorentini, C. Aliberti, L. Mulazzani, P. Coschiera, V. Catalano, D. Rossi, P. Giordani, and S. Ricci, “Chemoembolization in colorectal liver metastases : the rebirth,” *Anticancer research*, vol. 34, no. 2, pp. 575–584, 2014.
- [27] A. L. Lewis, M. Gonzalez, A. W. Lloyd, B. Hall, Y. Tang, S. L. Willis, S. W. Leppard, L. C. Wolfenden, R. R. Palmer, and P. W. Stratford, “Dc bead : in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 17, no. 2, pp. 335–342, 2006.
- [28] K. Malagari, M. Pomoni, H. Moschouris, A. Kelekis, A. Charokopakis, E. Bouma, T. Spyridopoulos, A. Chatziioannou, V. Sotirchos, T. Karampelas *et al.*, “Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with hepasphere 30–60  $\mu$ m. safety and efficacy study,” *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 37, no. 1, pp. 165–175, 2014.
- [29] K. M. McMasters, *Hepatocellular Carcinoma : : Targeted Therapy and Multidisciplinary Care*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [30] W. M. Hetta and N. Shebria, “Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres,” *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 45, no. 3, pp. 761–769, 2014.
- [31] P. Wiggermann, D. Sieron, C. Brosche, T. Brauer, F. Scheer, I. Platzek, W. Wawrzyniek, and C. Stroszczyński, “Transarterial chemoembolization of child-a hepatocellular carcinoma : drug-eluting bead tace (deb tace) vs. tace with cisplatin/lipiodol (ctace),” *Medical Science Monitor Basic Research*, vol. 17, no. 4, pp. CR189–CR195, 2011.
- [32] J. Namur, S. J. Citron, M. T. Sellers, M. H. Dupuis, M. Wassef, M. Manfait, and A. Laurent, “Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads : doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants,” *Journal of hepatology*, vol. 55, no. 6, pp. 1332–1338, 2011.
- [33] R. Lencioni, T. de Baere, M. Burrel, J. G. Caridi, J. Lammer, K. Malagari, R. C. Martin, E. O’Grady, M. I. Real, T. J. Vogl *et al.*, “Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-loaded dc bead (debdox) : technical recommendations,” *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 35, no. 5, pp. 980–985, 2012.

- [34] K.-H. Lee, E. Liapi, J. A. Vossen, M. Buijs, V. P. Ventura, C. Georgiades, K. Hong, I. Kamel, M. S. Torbenson, and J.-F. H. Geschwind, "Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer : evaluation with mr imaging and implication for therapy," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 19, no. 10, pp. 1490–1496, 2008.
  - [35] L. Marelli, R. Stigliano, C. Triantos, M. Senzolo, E. Cholongitas, N. Davies, D. Yu, T. Meyer, D. W. Patch, and A. Burroughs, "Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies," *Cancer treatment reviews*, vol. 32, no. 8, pp. 594–606, 2006.
  - [36] J. Gates, G. G. Hartnell, K. E. Stuart, and M. E. Clouse, "Chemoembolization of hepatic neoplasms : safety, complications, and when to worry," *Radiographics*, vol. 19, no. 2, pp. 399–414, 1999.
  - [37] B. I. Carr, *Hepatocellular carcinoma : Diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media, 2009.
  - [38] F. Giammarile, L. Bodei, C. Chiesa, G. Flux, F. Forrer, F. Kraeber-Bodere, B. Brans, B. Lambert, M. Konijnenberg, F. Borson-Chazot *et al.*, "Eanm procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 38, no. 7, pp. 1393–1406, 2011.
  - [39] O. PELLERIN, M. SAPOVAL, C. SMADJA, M. FARAGGI, B. LANDI, and J. TAÏEB, "Radioembolisation : une nouvelle modalité thérapeutique pour le carcinome hépatocellulaire," *Cancéro digest*, vol. 1, no. 3, pp. 205–208, 2009.
  - [40] B. J. Nelson, I. K. Kaliakatsos, and J. J. Abbott, "Microrobots for minimally invasive medicine," *Annual review of biomedical engineering*, vol. 12, pp. 55–85, 2010.
  - [41] G. Iddan, G. Meron, A. Glukhovsky, and P. Swain, "Wireless capsule endoscopy," *Nature*, vol. 405, p. 417, 2000.
  - [42] M. Kharboutly, M. Gauthier, and N. Chaillet, "Modeling the trajectory of a microparticle in a dielectrophoresis device," *Journal of Applied Physics*, vol. 106, no. 11, p. 114312, 2009.
  - [43] G. Kósa, M. Shoham, and M. Zaaroor, "Propulsion method for swimming microrobots," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 23, no. 1, pp. 137–150, 2007.
  - [44] L.-A. Liew, V. M. Bright, M. L. Dunn, J. W. Daily, and R. Raj, "Development of sicc ceramic thermal actuators," in *IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*. IEEE, 2002, pp. 590–593.
  - [45] S. Martel, C. C. Tremblay, S. Ngakeng, and G. Langlois, "Controlled manipulation and actuation of micro-objects with magnetotactic bacteria," *Applied Physics Letters*, vol. 89, no. 23, p. 233904, 2006.
-

- [46] S. Martel, O. Felfoul, J.-B. Mathieu, A. Chanu, S. Tamaz, M. Mohammadi, M. Mankiewicz, and N. Tabatabaei, "MRI-based medical nanorobotic platform for the control of magnetic nanoparticles and flagellated bacteria for target interventions in human capillaries," *The International journal of robotics research*, vol. 28, no. 9, pp. 1169–1182, 2009.
- [47] W. Gao, A. Pei, and J. Wang, "Water-driven micromotors," *ACS nano*, vol. 6, no. 9, pp. 8432–8438, 2012.
- [48] C. Collins, B. Yang, Q. Yang, and M. Smith, "Numerical calculations of the static magnetic field in three-dimensional multi-tissue models of the human head," *Magnetic resonance imaging*, vol. 20, no. 5, pp. 413–424, 2002.
- [49] J. F. Schenck, "Physical interactions of static magnetic fields with living tissues," *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 87, no. 2, pp. 185–204, 2005.
- [50] L. Sliker, G. Ciuti, M. Rentschler, and A. Menciassi, "Magnetically driven medical devices : a review," *Expert review of medical devices*, vol. 12, no. 6, pp. 737–752, 2015.
- [51] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez *et al.*, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Applied Physics Letters*, vol. 90, no. 11, p. 114105, 2007.
- [52] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomaterials*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–3486, 2011.
- [53] K. J. Widder, R. M. Morris, G. Poore, D. P. Howard, and A. E. Senyei, "Tumor remission in yoshida sarcoma-bearing rts by selective targeting of magnetic albumin microspheres containing doxorubicin," *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 78, no. 1, pp. 579–581, 1981.
- [54] K. Mosbach and U. Schröder, "Preparation and application of magnetic polymers for targeting of drugs," *FEBS letters*, vol. 102, no. 1, pp. 112–116, 1979.
- [55] S. Tognarelli, V. Castelli, G. Ciuti, C. Di Natali, E. Sinibaldi, P. Dario, and A. Menciassi, "Magnetic propulsion and ultrasound tracking of endovascular devices," *Journal of Robotic Surgery*, vol. 6, no. 1, pp. 5–12, 2012.
- [56] F. Carpi, N. Kastelein, M. Talcott, and C. Pappone, "Magnetically controllable gastrointestinal steering of video capsules," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 2, pp. 231–234, 2011.
- [57] M. P. Armacost, J. Adair, T. Munger, R. R. Viswanathan, F. M. Creighton, D. T. Curd, and R. Sehra, "Accurate and reproducible target navigation with the stereotaxis niobe® magnetic navigation system," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, no. s1, pp. S26–S31, 2007.

- [58] F. Carpi and C. Pappone, “Magnetic maneuvering of endoscopic capsules by means of a robotic navigation system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, no. 5, pp. 1482–1490, 2009.
- [59] Y. Lvovsky, E. W. Stautner, and T. Zhang, “Novel technologies and configurations of superconducting magnets for mri,” *Superconductor Science and Technology*, vol. 26, no. 9, p. 093001, 2013.
- [60] J.-B. Mathieu, S. Martel, L. Yahia, G. Soulez, and G. Beaudoin, “Preliminary studies for using magnetic resonance imaging systems as a mean of propulsion for microrobots in blood vessels and evaluation of ferromagnetic artefacts,” in *IEEE Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering (CCECE 2003)*, vol. 2, 2003, pp. 835–838.
- [61] K. Belharet, “Navigation prédictive d’un microrobot magnétique : Instrumentation, commande et validation,” Ph.D. dissertation, Université d’Orléans, 2013.
- [62] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, H. Macicior, G. Beaudoin, G. Soulez, and L. Yahia, “Adapting MRI systems to propel and guide microdevices in the human blood circulatory system,” in *26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEMBS’04)*, vol. 1. IEEE, 2004, pp. 1044–1047.
- [63] J.-B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, “Method of propulsion of a ferromagnetic core in the cardiovascular system through magnetic gradients generated by an mri system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, no. 2, pp. 292–299, 2006.
- [64] S. Martel, “Magnetic navigation control of microagents in the vascular network : Challenges and strategies for endovascular magnetic navigation control of microscale drug delivery carriers,” *Control Systems, IEEE*, vol. 33, no. 6, pp. 119–134, 2013.
- [65] V. Lalande, F. P. Gosselin, and S. Martel, “Catheter steering using a magnetic resonance imaging system,” in *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, vol. 2010, 2009, pp. 1874–1877.
- [66] G. Kósa, P. Jakab, G. Székely, and N. Hata, “Mri driven magnetic microswimmers,” *Bio-medical microdevices*, vol. 14, no. 1, pp. 165–178, 2012.
- [67] K. B. Yesin, K. Vollmers, and B. J. Nelson, “Modeling and control of untethered biomicro-robots in a fluidic environment using electromagnetic fields,” *The International Journal of Robotics Research*, vol. 25, no. 5-6, pp. 527–536, 2006.
- [68] S. Floyd, C. Pawashe, and M. Sitti, “An untethered magnetically actuated micro-robot capable of motion on arbitrary surfaces,” in *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. IEEE, 2008, pp. 419–424.
- [69] H. Choi, J. Choi, G. Jang, J. Park, and S. Park, “Two-dimensional actuation of a micro-robot with a stationary two-pair coil system,” *Smart Materials and Structures*, vol. 18, p. 055007, 2009.

- 
- [70] C. Yu, J. Kim, H. Choi, J. Choi, S. Jeong, K. Cha, J.-o. Park, and S. Park, "Novel electromagnetic actuation system for three-dimensional locomotion and drilling of intravascular microrobot," *Sensors and Actuators A : Physical*, vol. 161, no. 1, pp. 297–304, 2010.
- [71] M. P. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, and B. J. Nelson, "Octomag : An electromagnetic system for 5-dof wireless micromanipulation," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 26, no. 6, pp. 1006–1017, 2010.
- [72] E. S. Gang, B. L. Nguyen, Y. Shachar, L. Farkas, L. Farkas, B. Marx, D. Johnson, M. C. Fishbein, C. Gaudio, and S. J. Kim, "Dynamically shaped magnetic fields initial animal validation of a new remote electrophysiology catheter guidance and control system," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, no. 5, pp. 770–777, 2011.
- [73] Y. Shachar, "Apparatus and method for catheter guidance control and imaging," Août 3 2010, uS Patent 7,769,427.
- [74] A. Scientific. (2016) Aeon phocus. [Online]. Available : <http://www.aeon-scientific.com/index.php?id=15>
- [75] H. Keller, A. Juloski, H. Kawano, M. Bechtold, A. Kimura, H. Takizawa, and R. Kuth, "Method for navigation and control of a magnetically guided capsule endoscope in the human stomach," in *IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob)*. IEEE, 2012, pp. 859–865.
- [76] J. Reinschke, "Coil assembly for guiding a magnetic object in a workspace," Mai 28 2013, uS Patent 8,452,377.
- [77] J. J. Abbott, K. E. Peyer, M. C. Lagomarsino, L. Zhang, L. Dong, I. K. Kaliakatsos, and B. J. Nelson, "How should microrobots swim?" *The International Journal of Robotics Research*, vol. 28, no. 11-12, pp. 1434–1447, 2009.
- [78] J. Abbott, Z. Nagy, F. Beyeler, and B. Nelson, "Robotics in the small," *IEEE Robotics and Automation Magazine*, vol. 14, no. 2, pp. 92–103, 2007.
- [79] J. J. Abbott, O. Ergeneman, M. P. Kummer, A. M. Hirt, and B. J. Nelson, "Modeling magnetic torque and force for controlled manipulation of soft-magnetic bodies," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 23, no. 6, pp. 1247–1252, 2007.
- [80] H. Salmon, L. Couraud, and G. Hwang, "Swimming property characterizations of magnetic polarizable microrobots," in *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. IEEE, 2013, pp. 5520–5526.
- [81] H.-W. Tung, M. Maffioli, D. R. Frutiger, K. M. Sivaraman, S. Pane, and B. J. Nelson, "Polymer-based wireless resonant magnetic microrobots," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 30, no. 1, pp. 26–32, 2014.
- [82] E. Diller, S. Floyd, C. Pawashe, and M. Sitti, "Control of multiple heterogeneous magnetic microrobots in two dimensions on nonspecialized surfaces," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 28, no. 1, pp. 172–182, 2012.
-

- [83] H. Salmon, “Mobile magnetic microrobots control and study in microfluidic environment : New tools for biomedical applications,” Ph.D. dissertation, Paris 11, 2014.
- [84] D. R. Frutiger, K. Vollmers, B. E. Kratochvil, and B. J. Nelson, “Small, fast, and under control : wireless resonant magnetic micro-agents,” *The International Journal of Robotics Research*, vol. 29, no. 5, pp. 613–636, 2010.
- [85] B. Behkam and M. Sitti, “Design methodology for biomimetic propulsion of miniature swimming robots,” *Journal of dynamic systems, measurement, and control*, vol. 128, no. 1, pp. 36–43, 2006.
- [86] E. Purcell, “Life at low reynolds number,” *American Journal of Physics*, vol. 45, no. 1, pp. 3–11, 1977.
- [87] E. Lauga, “Floppy swimming : Viscous locomotion of actuated elastica,” *Physical Review E*, vol. 75, no. 4, p. 041916, 2007.
- [88] L. Arcese, “Modélisation et commande de microrobots magnétiquement guidés dans le système cardiovasculaire,” Thèse, Université d’Orléans, Décembre 2011.
- [89] L. Zhang, J. J. Abbott, L. Dong, B. E. Kratochvil, D. Bell, and B. J. Nelson, “Artificial bacterial flagella : Fabrication and magnetic control,” *Applied Physics Letters*, vol. 94, no. 6, p. 064107, 2009.
- [90] T. Honda, K. Arai, and K. Ishiyama, “Micro swimming mechanisms propelled by external magnetic fields,” *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 32, no. 5, pp. 5085–5087, 1996.
- [91] D. J. Bell, S. Leutenegger, K. Hammar, L. Dong, and B. J. Nelson, “Flagella-like propulsion for microrobots using a nanocoil and a rotating electromagnetic field,” in *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. IEEE, 2007, pp. 1128–1133.
- [92] L. Zhang, K. E. Peyer, and B. J. Nelson, “Artificial bacterial flagella for micromanipulation,” *Lab on a Chip*, vol. 10, no. 17, pp. 2203–2215, 2010.
- [93] T. Xu, G. Hwang, N. Andreff, and S. Régnier, “Modeling and swimming property characterizations of scaled-up helical microswimmers,” *Mechatronics, IEEE/ASME Transactions on*, vol. 19, no. 3, pp. 1069–1079, 2014.
- [94] G. Gillies, R. Ritter, W. Broaddus, M. Grady, M. Howard, and R. McNeil, “Magnetic manipulation instrumentation for medical physics research,” *Review of Scientific Instruments*, vol. 65, no. 3, pp. 533–562, 1994.
- [95] P. Vartholomeos and C. Mavroidis, “In silico studies of magnetic microparticle aggregations in fluid environments for MRI-guided drug delivery,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 11, pp. 3028–3038, 2012.
- [96] N. Korin, M. Kanapathipillai, B. D. Matthews, M. Crescente, A. Brill, T. Mammoto, K. Ghosh, S. Jurek, S. A. Bencherif, D. Bhatta *et al.*, “Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels,” *Science*, vol. 337, no. 6095, pp. 738–742, 2012.

- [97] B. Morgan, A. S. Kennedy, V. Lewington, B. Jones, and R. A. Sharma, “Intra-arterial brachytherapy of hepatic malignancies : watch the flow,” *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 8, no. 2, pp. 115–120, 2011.
  - [98] G. Weng, U. S. Bhalla, and R. Iyengar, “Complexity in biological signaling systems,” *Science*, vol. 284, no. 5411, pp. 92–96, 1999.
  - [99] G. W. Swan, “Role of optimal control theory in cancer chemotherapy,” *Mathematical biosciences*, vol. 101, no. 2, pp. 237–284, 1990.
  - [100] J. Adam and N. Bellomo, *A survey of models for tumor-immune system dynamics*. Springer Science & Business Media, 1997.
  - [101] L. Preziosi, *Cancer modelling and simulation*. CRC Press, 2003.
  - [102] N. Bellomo, E. De Angelis, and L. Preziosi, “Review article : Multiscale modeling and mathematical problems related to tumor evolution and medical therapy,” *Journal of Theoretical Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 111–136, 2003.
  - [103] B. Ribba, N. Holford, P. Magni, I. Trocóniz, I. Gueorguieva, P. Girard, C. Sarr, M. Elishmereni, C. Kloft, and L. Friberg, “A review of mixed-effects models of tumor growth and effects of anticancer drug treatment used in population analysis,” *CPT : pharmacometrics & systems pharmacology*, vol. 3, no. 5, p. e113, 2014.
  - [104] B. Ribba, O. Saut, T. Colin, D. Bresch, E. Grenier, and J.-P. Boissel, “A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents,” *Journal of theoretical biology*, vol. 243, no. 4, pp. 532–541, 2006.
  - [105] W. Liu, T. Hillen, and H. Freedman, “A mathematical model for M-phase specific chemotherapy including the  $g_0$ -phase and immunoresponse,” *Mathematical Biosciences and engineering*, vol. 4, no. 2, p. 239, 2007.
  - [106] K. Swanson, E. Alvord, and J. Murray, “Virtual resection of gliomas : effect of extent of resection on recurrence,” *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, no. 11, pp. 1177–1190, 2003.
  - [107] E. Konukoglu, O. Clatz, P.-Y. Bondiau, H. Delingette, and N. Ayache, “Extrapolating glioma invasion margin in brain magnetic resonance images : suggesting new irradiation margins,” *Medical image analysis*, vol. 14, no. 2, pp. 111–125, 2010.
  - [108] D. Drasdo and S. Höhme, “Individual-based approaches to birth and death in avascular tumors,” *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, no. 11, pp. 1163–1175, 2003.
  - [109] A. Kansal, S. Torquato, G. Harsh, E. Chiocca, and T. Deisboeck, “Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton,” *Journal of theoretical biology*, vol. 203, no. 4, pp. 367–382, 2000.
  - [110] P. Gerlee and A. R. Anderson, “An evolutionary hybrid cellular automaton model of solid tumour growth,” *Journal of theoretical biology*, vol. 246, no. 4, pp. 583–603, 2007.
-



- [111] A. R. Anderson, K. A. Rejniak, P. Gerlee, and V. Quaranta, “Microenvironment driven invasion : a multiscale multimodel investigation,” *Journal of mathematical biology*, vol. 58, no. 4-5, pp. 579–624, 2009.
- [112] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, and L. Hlatky, “Tumor development under angiogenic signaling a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy,” *Cancer research*, vol. 59, no. 19, pp. 4770–4775, 1999.
- [113] A. Ergun, K. Camphausen, and L. M. Wein, “Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors,” *Bulletin of mathematical biology*, vol. 65, no. 3, pp. 407–424, 2003.
- [114] A. d’Onofrio and A. Gandolfi, “Tumour eradication by antiangiogenic therapy : analysis and extensions of the model by hahnfeldt et al. (1999),” *Mathematical biosciences*, vol. 191, no. 2, pp. 159–184, 2004.
- [115] A. d’Onofrio, U. Ledzewicz, H. Maurer, and H. Schättler, “On optimal delivery of combination therapy for tumors,” *Mathematical biosciences*, vol. 222, no. 1, pp. 13–26, 2009.
- [116] L. D. Pillis and A. Radunskaya, “The dynamics of an optimally controlled tumor model : A case study,” *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, no. 11, pp. 1221–1244, 2003, modeling and Simulation of Tumor Development, Treatment, and Control.
- [117] L. G. de Pillis, W. Gu, K. R. Fister, T. a. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, and K. Yoshida, “Chemotherapy for tumors : An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls,” *Mathematical Biosciences*, vol. 209, no. 1, pp. 292–315, 2007.
- [118] T. Roose, S. J. Chapman, and P. K. Maini, “Mathematical models of avascular tumor growth,” *Siam Review*, vol. 49, no. 2, pp. 179–208, 2007.
- [119] S. Sanga, J. P. Sinek, H. B. Frieboes, M. Ferrari, J. P. Fruehauf, and V. Cristini, “Mathematical modeling of cancer progression and response to chemotherapy,” *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 6, no. 10, pp. 1361–1376, 2006.
- [120] U. Ledzewicz, A. d’Onofrio, and H. Schättler, “Tumor development under combination treatments with anti-angiogenic therapies,” in *Mathematical Methods and Models in Biomedicine*, ser. Lecture Notes on Mathematical Modelling in the Life Sciences, U. Ledzewicz, H. Schättler, A. Friedman, and E. Kashdan, Eds. Springer New York, 2013, pp. 311–337.
- [121] W. Hong, A. A. for Cancer Research, and J. Holland, *Holland-Frei Cancer Medicine 8*, ser. Holland Frei Cancer Medicine. People’s Medical Publishing House, 2010, no. vol. 8.
- [122] F. Billy, “Modélisation mathématique multi-échelle de l’angiogenèse tumorale : analyse de la réponse tumorale aux traitements anti-angiogéniques,” Ph.D. dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I, 2009.
- [123] A. K. Laird, “Dynamics of tumour growth,” *British J. of cancer*, vol. 18, no. 3, p. 490, 1964.

- [124] C. P. Winsor, "The gompertz curve as a growth curve," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 18, no. 1, p. 1, 1932.
- [125] G. B. West, J. H. Brown, and B. J. Enquist, "A general model for ontogenetic growth," *Nature*, vol. 413, no. 6856, pp. 628–631, 2001.
- [126] C. Guiot, P. G. Degiorgis, P. P. Delsanto, P. Gabriele, and T. S. Deisboeck, "Does tumor growth follow a "universal law"?" *Journal of theoretical biology*, vol. 225, no. 2, pp. 147–151, 2003.
- [127] J. Folkman, "Tumor angiogenesis : therapeutic implications," *New england journal of medicine*, vol. 285, no. 21, pp. 1182–1186, 1971.
- [128] M. A. Gimbrone, R. S. Cotran, S. B. Leapman, and J. Folkman, "Tumor growth and neo-vascularization : an experimental model using the rabbit cornea," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 52, no. 2, pp. 413–427, 1974.
- [129] M. A. Chaplain, "The mathematical modelling of tumour angiogenesis and invasion," *Acta biotheoretica*, vol. 43, no. 4, pp. 387–402, 1995.
- [130] A. R. Anderson and M. Chaplain, "Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis," *Bulletin of mathematical biology*, vol. 60, no. 5, pp. 857–899, 1998.
- [131] N. Stepanova, "Course of the immune reaction during the development of a malignant tumour," *Biophysics*, vol. 24, no. 1, pp. 917–923, 1980.
- [132] U. Ledzewicz, M. Naghnaeian, and H. M. Schättler, *An optimal control approach to cancer treatment under immunological activity*. Instytut Matematyczny PAN, 2011.
- [133] L. G. De Pillis and A. Radunskaya, "A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach," *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 3, no. 2, pp. 79–100, 2001.
- [134] L. G. de Pillis, A. E. Radunskaya, and C. L. Wiseman, "A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth," *Cancer Research*, vol. 65, no. 17, pp. 7950–7958, 2005.
- [135] L. G. de Pillis, W. Gu, and A. E. Radunskaya, "Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations," *Journal of theoretical biology*, vol. 238, no. 4, pp. 841–862, 2006.
- [136] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor, and A. S. Perelson, "Nonlinear dynamics of immunogenic tumors : Parameter estimation and global bifurcation analysis," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 56, no. 2, pp. 295–321, 1994.
- [137] D. Kirschner and J. C. Panetta, "Modeling immunotherapy of the tumor–immune interaction," *Journal of mathematical biology*, vol. 37, no. 3, pp. 235–252, 1998.
- [138] W. Ritschel, G. Kearns, and A. P. Association, *Handbook of Basic Pharmacokinetics–Including Clinical Applications*, 6th ed. American Pharmacists Association, 2004.

- [139] P. Macheras and A. Iliadis, "Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics," *Interdiscip. Appl. Math*, vol. 30, 2006.
- [140] J. F. Fowler, "The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy," *The British journal of radiology*, vol. 62, no. 740, pp. 679–694, 1989.
- [141] D. J. Brenner, E. J. Hall, Y. Huang, and R. K. Sachs, "Optimizing the time course of brachytherapy and other accelerated radiotherapeutic protocols," *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, vol. 29, no. 4, pp. 893–901, 1994.
- [142] O. Bertrand, R. Mongrain, E. Thorin, and S. Lehnert, "In vitro response of human and porcine vascular cells exposed to high dose-rate  $\gamma$ -irradiation," *International journal of radiation biology*, vol. 76, no. 7, pp. 999–1007, 2000.
- [143] Y. Batmani and H. Khaloozadeh, "Optimal chemotherapy in cancer treatment : state dependent riccati equation control and extended kalman filter," *Optimal Control Applications and Methods*, vol. 34, no. 5, pp. 562–577, 2013.
- [144] K. Zhou, J. C. Doyle, K. Glover *et al.*, *Robust and optimal control*. Prentice Hall New Jersey, 1996, vol. 40.
- [145] C. P. Mracek and J. R. Cloutier, "Control designs for the nonlinear benchmark problem via the state-dependent Riccati equation method," *International Journal of robust and nonlinear control*, vol. 8, no. 4-5, pp. 401–433, 1998.
- [146] L. Kovács, A. Szeles, J. Sápi, D. A. Drexler, I. Rudas, I. Harmati, and Z. Sápi, "Model-based angiogenic inhibition of tumor growth using modern robust control method," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 114, no. 3, pp. e98–e110, 2014.
- [147] T. Çimen, "State-dependent riccati equation (sdre) control : a survey," *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 41, no. 2, pp. 3761–3775, 2008.
- [148] —, "Systematic and effective design of nonlinear feedback controllers via the state-dependent riccati equation (sdre) method," *Annual Reviews in Control*, vol. 34, no. 1, pp. 32–51, 2010.
- [149] J. Pearson, "Approximation methods in optimal control i. sub-optimal control," *International Journal of Electronics*, vol. 13, no. 5, pp. 453–469, 1962.
- [150] H. K. Khalil and J. Grizzle, *Nonlinear systems*. Prentice hall New Jersey, 1996, vol. 3.
- [151] J. Coultier, C. Souza, and C. Mracek, "Nonlinear regulation and nonlinear h, control via the state-dependent riccati equation technique. part 1 : Theory ; part 2 : examples," in *Proceedings of the International Conference on Nonlinear Problems in Aviation and Aerospace*, 1996.
- [152] B. Friedland, *Advanced Control System Design*, ser. Advanced Control System Design. Prentice Hall, 1996, no. vol. 0 à 10654.
- [153] A. Wernli and G. Cook, "Suboptimal control for the nonlinear quadratic regulator problem," *Automatica*, vol. 11, no. 1, pp. 75–84, 1975.

- [154] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira, "Modeling of optimal targeted therapies using drug-loaded magnetic nanoparticles for the liver cancer," *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 2016.
- [155] S.-U. Shin, H.-M. Cho, J. Merchan, J. Zhang, K. Kovacs, Y. Jing, S. Ramakrishnan, and J. D. Rosenblatt, "Targeted delivery of an antibody-mutant human endostatin fusion protein results in enhanced antitumor efficacy," *Molecular cancer therapeutics*, vol. 10, no. 4, pp. 603–614, 2011.
- [156] R. Salem and K. Thurston, "Radioembolization with 90yttrium microspheres : A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies- part 1 : Technical and methodologic considerations," *Journal of Vascular Interventional Radiology*, vol. 17, pp. 1251–1278, 2006.
- [157] P. Pouponneau, V. Segura, O. Savadogo, J.-C. Leroux, and S. Martel, "Annealing of magnetic nanoparticles for their encapsulation into microcarriers guided by vascular magnetic resonance navigation," *J. of Nanoparticle Research*, vol. 14, no. 12, pp. 1–13, 2012.
- [158] P. Pouponneau, G. Bringout, and S. Martel, "Therapeutic magnetic microcarriers guided by magnetic resonance navigation for enhanced liver chemoembolization : A design review," *Annals of biomedical engineering*, vol. 42, no. 5, pp. 929–939, 2014.
- [159] C. Alexiou, R. Tietze, E. Schreiber, R. Jurgons, H. Richter, L. Trahms, H. Rahn, S. Odenbach, and S. Lyer, "Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles-magnetic drug targeting," *J. of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 323, no. 10, pp. 1404–1407, 2011.
- [160] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, and S. Martel, "Magnetic nanoparticles encapsulated into biodegradable microparticles steered with an upgraded magnetic resonance imaging system for tumor chemoembolization," *Biomaterials*, vol. 30, no. 31, pp. 6327–6332, 2009.
- [161] R. Wirix-Speetjens, W. Fyen, K. Xu, J. De Boeck, and G. Borghs, "A force study of on-chip magnetic particle transport based on tapered conductors," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 41, no. 10, pp. 4128–4133, 2005.
- [162] K. McCloskey, J. Chalmers, and M. Zborowski, "Magnetophoretic mobilities correlate to antibody binding capacities," *Cytometry*, vol. 40, no. 4, pp. 307–315, 2000.
- [163] S. Shevkoplyas, A. Siegel, R. Westervelt, M. Prentiss, and G. Whitesides, "The force acting on a superparamagnetic bead due to an applied magnetic field," *Lab Chip*, vol. 7, no. 10, pp. 1294–1302, 2007.
- [164] M. McCaig, *Permanent Magnets in Theory and Practice*. Pentech Press, 1977.
- [165] J. Woolman and R. Mottram, *The mechanical and physical properties of the British Standard En steels (B.S. 970-1955)*. Pergamon Press, 1964.
- [166] R. Dreyfus, J. Baudry, M. L. Roper, M. Fermigier, H. A. Stone, and J. Bibette, "Microscopic artificial swimmers," *Nature*, vol. 437, no. 7060, pp. 862–865, 2005.

- [167] A. A. Evans and E. Lauga, “Propulsion by passive filaments and active flagella near boundaries,” *Physical Review E*, vol. 82, no. 4, p. 041915, 2010.
- [168] S. Floyd, C. Pawashe, and M. Sitti, “Two-dimensional contact and noncontact micromanipulation in liquid using an untethered mobile magnetic microrobot,” *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 25, no. 6, pp. 1332–1342, 2009.
- [169] L. D. Landau, J. Bell, M. Kearsley, L. Pitaevskii, E. Lifshitz, and J. Sykes, *Electrodynamics of continuous media*, ser. Course of Theoretical Physics. Elsevier Science, 1984, vol. 8.
- [170] J. Osborn, “Demagnetizing factors of the general ellipsoid,” *Physical review*, vol. 67, no. 11-12, p. 351, 1945.
- [171] J. Happel and H. Brenner, *Low Reynolds number hydrodynamics : with special applications to particulate media*, ser. Mechanics of Fluids and Transport Processes. Springer Science & Business Media, 1983, vol. 1.
- [172] F. M. White and I. Corfield, *Viscous fluid flow*. McGraw-Hill New York, 1991, vol. 2.
- [173] J. W. Maccoll, “Aerodynamics of a spinning sphere,” *J. of the Royal Aeronautical Society*, vol. 28, pp. 777–798, 1928.
- [174] J. M. Davies, “The aerodynamics of golf balls,” *J. of Applied Physics*, vol. 20, no. 9, pp. 821–828, 1949.
- [175] W. L. Haberman and R. M. Sayre, “Motion of rigid and fluid spheres in stationary and moving liquids inside cylindrical tubes,” US Navy, David Taylor Model Basin Reports 1143, Octobre 1958.
- [176] R. Kehlenbeck and R. D. Felice, “Empirical relationships for the terminal settling velocity of spheres in cylindrical columns,” *Chemical engineering & technology*, vol. 22, no. 4, pp. 303–308, 1999.
- [177] R. Chhabra, S. Agarwal, and K. Chaudhary, “A note on wall effect on the terminal falling velocity of a sphere in quiescent newtonian media in cylindrical tubes,” *Powder technology*, vol. 129, no. 1, pp. 53–58, 2003.
- [178] G. Kasper, T. Niida, and M. Yang, “Measurements of viscous drag on cylinders and chains of spheres with aspect ratios between 2 and 50,” *J. of aerosol science*, vol. 16, no. 6, pp. 535–556, 1985.
- [179] G. V. Madhav and R. Chhabra, “Drag on non-spherical particles in viscous fluids,” *Int. J. of mineral processing*, vol. 43, no. 1, pp. 15–29, 1995.
- [180] S. N. Rogak and R. C. Flagan, “Stokes drag on self-similar clusters of spheres,” *J. of colloid and interface science*, vol. 134, no. 1, pp. 206–218, 1990.
- [181] A. Filippov, “Drag and torque on clusters of n arbitrary spheres at low reynolds number,” *J. of colloid and interface science*, vol. 229, no. 1, pp. 184–195, 2000.

- [182] A. Unnikrishnan and R. Chhabra, “An experimental study of motion of cylinders in newtonian fluids : wall effects and drag coefficient,” *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, vol. 69, no. 3, pp. 729–735, 1991.
- [183] N. Kishore and S. Gu, “Wall effects on flow and drag phenomena of spheroid particles at moderate reynolds numbers,” *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 49, no. 19, pp. 9486–9495, 2010.
- [184] A. Geller, L. Mondy, D. Rader, and M. Ingber, “Boundary element method calculations of the mobility of nonspherical particles –1. linear chains,” *J. of Aerosol science*, vol. 24, no. 5, pp. 597–609, 1993.
- [185] V. T. Binh, S. Purcell, V. Semet, and F. Feschet, “Nanotips and nanomagnetism,” *Applied surface science*, vol. 130, pp. 803–814, 1998.
- [186] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, and R. N. Muller, “Magnetic iron oxide nanoparticles : synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications,” *Chemical reviews*, vol. 108, no. 6, pp. 2064–2110, 2008.
- [187] J.-B. Mathieu and S. Martel, “Aggregation of magnetic microparticles in the context of targeted therapies actuated by a magnetic resonance imaging system,” *Journal of applied physics*, vol. 106, no. 4, p. 044904, 2009.
- [188] L. Arcese, M. Fruchard, and A. Ferreira, “Endovascular magnetically guided robots : Navigation modeling and optimization,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 4, pp. 977–987, 2012.
- [189] A. Bigot, C. Tremblay, G. Soulez, and S. Martel, “Magnetic resonance navigation of a bead inside a three-bifurcation pmma phantom using an imaging gradient coil insert,” *navigation (MRN)*, vol. 5, p. 7, 2014.
- [190] L. Arcese, M. Fruchard, and A. Ferreira, “Adaptive controller and observer for a magnetic microrobot,” *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 29, no. 4, pp. 1060–1067, 2013.
- [191] K. Belharet, D. Folio, and A. Ferreira, “Three-dimensional controlled motion of a micro-robot using magnetic gradients,” *Advanced Robotics*, vol. 25, no. 8, pp. 1069–1083, 2011.
- [192] A. W. Mahoney and J. J. Abbott, “Generating rotating magnetic fields with a single permanent magnet for propulsion of untethered magnetic devices in a lumen,” *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 30, no. 2, pp. 411–420, 2014.
- [193] P. Vartholomeos, M. R. Akhavan-Sharif, and P. E. Dupont, “Motion planning for multiple millimeter-scale magnetic capsules in a fluid environment,” in *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. IEEE, 2012, pp. 1927–1932.
- [194] A. Eqtami, O. Felfoul, and P. E. Dupont, “MRI-powered closed-loop control for multiple magnetic capsules,” in *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2014)*. Chicago, IL, USA : IEEE, 2014, pp. 3536–3542.

- [195] H. Banks, B. Lewis, and H. Tran, “Nonlinear feedback controllers and compensators : a state-dependent riccati equation approach,” *Computational Optimization and Applications*, vol. 37, no. 2, pp. 177–218, 2007.
  - [196] R. W. Brockett *et al.*, “Asymptotic stability and feedback stabilization,” *Differential geometric control theory*, vol. 27, no. 1, pp. 181–191, 1983.
  - [197] J.-M. Coron and L. Praly, “Adding an integrator for the stabilization problem,” *Systems & Control Letters*, vol. 17, no. 2, pp. 89–104, 1991.
  - [198] E. D. Sontag, “A universal construction of artstein’s theorem on nonlinear stabilization,” *Systems & control letters*, vol. 13, no. 2, pp. 117–123, 1989.
  - [199] J. Tsiniias, “Sufficient lyapunov-like conditions for stabilization,” *Mathematics of control, Signals and Systems*, vol. 2, no. 4, pp. 343–357, 1989.
  - [200] H. Choi, J. Choi, G. Jang, J.-o. Park, and S. Park, “Two-dimensional actuation of a microrobot with a stationary two-pair coil system,” *Smart Materials and Structures*, vol. 18, no. 5, p. 055007, 2009.
  - [201] S. Tamaz, R. Gourdeau, A. Chanu, J.-B. Mathieu, and S. Martel, “Real-time MRI-based control of a ferromagnetic core for endovascular navigation,” *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, vol. 55, no. 7, pp. 1854–1863, 2008.
  - [202] R. Schill *et al.*, “General relation for the vector magnetic field of a circular current loop : a closer look,” *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 39, no. 2, pp. 961–967, 2003.
  - [203] A. T. Becker, O. Felfoul, and P. E. Dupont, “Toward tissue penetration by MRI-powered millirobots using a self-assembled gauss gun,” in *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. IEEE, 2015, pp. 1184–1189.
  - [204] D. Villani, “An analytic solution for the force between two magnetic dipoles,” *Magnetic and electrical Separation*, vol. 9, pp. 39–52, 1998.
  - [205] A. Bigot, “Navigation multi-bifurcations de corps ferromagnétiques avec un scanner d’imagerie par résonance magnétique,” Ph.D. dissertation, Institut de génie biomédical, École polytechnique de Montréal, 2015.
  - [206] L. Mellal, K. Belharet, D. Folio, and A. Ferreira, “Optimal structure of particles-based superparamagnetic microrobots : application to MRI guided targeted drug therapy,” *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 17, no. 2, pp. 1–18, 2015.
  - [207] J. R. Melcher, *Continuum electromechanics*. MIT press Cambridge, 1981, vol. 2.
  - [208] J.-C. Bacri, D. Salin, and R. Massart, “Study of the deformation of ferrofluid droplets in a magnetic field,” *Journal de Physique Lettres*, vol. 43, no. 6, pp. 179–184, 1982.
  - [209] S. Afkhami, A. Tyler, Y. Renardy, M. Renardy, T. St Pierre, R. Woodward, and J. Riffle, “Deformation of a hydrophobic ferrofluid droplet suspended in a viscous medium under uniform magnetic fields,” *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 663, pp. 358–384, 2010.
-

- [210] S. Melle, O. G. Calderón, M. A. Rubio, and G. G. Fuller, “Microstructure evolution in magnetorheological suspensions governed by mason number,” *Physical Review E*, vol. 68, no. 4, p. 041503, 2003.
- [211] A. Komaee and B. Shapiro, “Steering a ferromagnetic particle by optimal magnetic feedback control,” *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 20, no. 4, pp. 1011–1024, 2012.
- [212] R. Probst, J. Lin, A. Komaee, A. Nacev, Z. Cummins, and B. Shapiro, “Planar steering of a single ferrofluid drop by optimal minimum power dynamic feedback control of four electromagnets at a distance,” *Journal of magnetism and magnetic materials*, vol. 323, no. 7, pp. 885–896, 2011.
- [213] A. G. El-Gazzar, L. E. Al-Khouly, A. Klingner, S. Misra, and I. S. Khalil, “Non-contact manipulation of microbeads via pushing and pulling using magnetically controlled clusters of paramagnetic microparticles,” in *Intelligent Robots and Systems (IROS), 2015 IEEE/RSJ International Conference on*. IEEE, 2015, pp. 778–783.
- [214] B. Derjaguin and L. Landau, “Theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and of the adhesion of strongly charged particles in solutions of electrolytes,” *Acta Physicochim URSS*, vol. 14, no. 6, pp. 633–662, 1941.
- [215] E. Verwey, J. Overbeek, and K. Van Nes, *Theory of the stability of lyophobic colloids : the interaction of sol particles having an electric double layer*. Elsevier New York, 1948.
- [216] M. Lhernould, A. Delchambre, S. Régnier, and P. Lambert, “Electrostatic forces in micro-manipulations : Review of analytical models and simulations including roughness,” *Applied surface science*, vol. 253, no. 14, pp. 6203–6210, 2007.
- [217] G. Kar, S. Chander, and T. Mika, “The potential energy of interaction between dissimilar electrical double layers,” *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 44, no. 2, pp. 347–355, 1973.
- [218] K. Iimura, S. Watanabe, M. Suzuki, M. Hirota, and K. Higashitani, “Simulation of entrainment of agglomerates from plate surfaces by shear flows,” *Chemical Engineering Science*, vol. 64, no. 7, pp. 1455–1461, 2009.
- [219] D. Horák, M. Babič, H. Macková, and M. Beneš, “Preparation and properties of magnetic nano-and micro-sized particles for biological and environmental separations,” *Journal of separation science*, vol. 30, no. 11, pp. 1751–1772, 2007.
- [220] H. S. Yoo, E. A. Lee, and T. G. Park, “Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages,” *Journal of Controlled Release*, vol. 82, no. 1, pp. 17–27, 2002.





# ANNEXE A

## Bolus magnétique en environnement vasculaire

Comme nous l'avons introduit au Chapitre III, nous nous intéressons à un bolus actionné magnétiquement. Plus spécifiquement, nous avons choisi de privilégier la stratégie dite du *bead pulling* (cf. section III.1.2), qui consiste à induire des force magnétiques par l'intermédiaire de gradients de champs magnétiques. Afin de mettre en œuvre des stratégies de navigation efficaces, il est important de modéliser les différentes interactions existant entre le microrobot et l'environnement endovasculaire qui peut être simplement modélisé par un cylindre de section variable (Fig. A.1). Le bolus magnétique sphéroïdal peut être caractérisé par son rayon équivalent sphérique  $r_e$ . Dans un environnement microfluidique, ce microrobot poussé par la force magnétique  $\mathbf{f}_m$ , subit également d'autres forces d'interactions vasculaires dont les principales sont : la force hydrodynamique,  $\mathbf{f}_d$ , la force gravitationnelle  $\mathbf{f}_g$ , les forces surfaciques : la force électrostatique,  $\mathbf{f}_{el}$ , et la force de van der Waals,  $\mathbf{f}_{vdw}$  [161, 162, 163]. Les forces magnétiques étant présentés au Chapitre III, nous introduisons dans cet annexe les autres forces pouvant être considérés en environnement microfluidique.

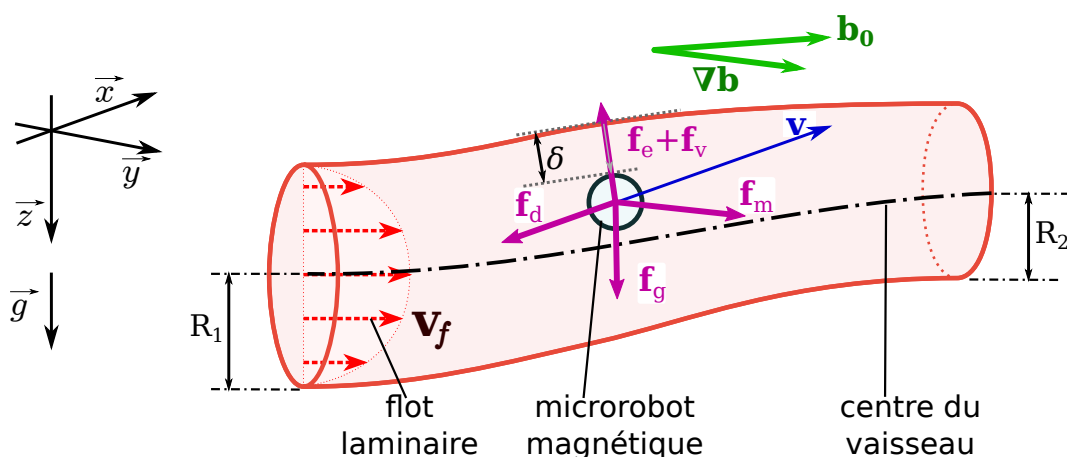


Figure A.1 – Représentation d'un bolus magnétique naviguant dans un vaisseau sanguin.

## A.1 Le poids apparent

Immergé dans un liquide, le bolus magnétique est soumis à l'action conjointe de son poids et de la poussée d'Archimède. Le poids est la force de la pesanteur, d'origine gravitationnelle, et s'exprime de la manière suivante :

$$\mathbf{f}_p = V_b \rho_b \cdot \mathbf{g} \quad (\text{A.1})$$

avec  $V_b = \frac{4}{3}\pi r_e^3$  le volume total du bolus,  $\mathbf{g}$  le vecteur orienté de l'accélération gravitationnelle ( $\|\mathbf{g}\| = 9.81 \text{ m/s}^2$ ), et  $\rho_b$  la masse volumique totale du microrobot. Rappelons, que la densité du bolus magnétique est déterminée à partir de :

$$\rho_b = (\tau_m \rho_p + \rho_{f/b}(1 - \tau_m)) \quad (\text{A.2})$$

avec  $\rho_p = 5735 \text{ kg/m}^3$  la densité des **SPIO** ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ;  $\rho_{f/b}$  la densité de fluide porteur du ferrofluide (cf. Tableau V.2) ; et  $\tau_m$  le taux de magnétisation.

La poussée d'Archimède d'un corps plongé dans un fluide est donnée par :

$$\mathbf{f}_a = -V_b \rho_f \cdot \mathbf{g} \quad (\text{A.3})$$

avec  $\rho_f$  la masse volumique du fluide.

Le bolus est alors soumis à son poids apparent, correspondant à la la résultante de ces deux forces opposées, soit :

$$\mathbf{f}_g = V_b(\rho_b - \rho_f) \cdot \mathbf{g} \quad (\text{A.4})$$

Nous pouvons noter que cette force  $\mathbf{f}_g$  est principalement reliée à la taille et à la composition du bolus magnétique. Ainsi, plus le volume du bolus est petit, plus le poids apparent devient alors négligeable.

La Fig. A.2 présente l'évolution du poids apparent  $\mathbf{f}_g$  pour différents rayons équivalent sphérique  $r_e$  d'un bolus sphéroïdal d'une densité  $\rho_b = 7500 \text{ kg/m}^3$  à l'intérieur d'un vaisseau sanguin. Classiquement, la densité du sang considéré dans nos simulations est de l'ordre de  $\rho_f = 1060 \text{ kg/m}^3$ . Pour un bolus magnétique dont le rayon équivalent sphérique est  $r_e = 100 \mu\text{m}$  la force liée au poids est de l'ordre de  $\mathbf{f}_g = 43.7 \text{ nN}$ . Cette force reste bien inférieur à celles liées aux forces de trainée hydrodynamique et d'actionnement magnétique.

## A.2 Forces surfaciques

Aux échelles considérées, lorsque le bolus se trouve à proximité des parois des vaisseaux sanguins, des forces surfaciques apparaissent : la force électrostatique et la force de van der Waals. Ces forces sont décrites dans le cadre de la théorie DLVO, du nom de leurs auteurs (Derkaguin, Landau, Verwey, Overbeek) [214, 215]. La résultante des forces d'interaction est obtenue en intégrant l'influence de chaque force avec les plus proches parois des vaisseaux sanguin (cf. Fig. A.3). Nous présentons dans les paragraphes suivants une modélisation de ces forces surfaciques communément rencontrées aux petites échelles.

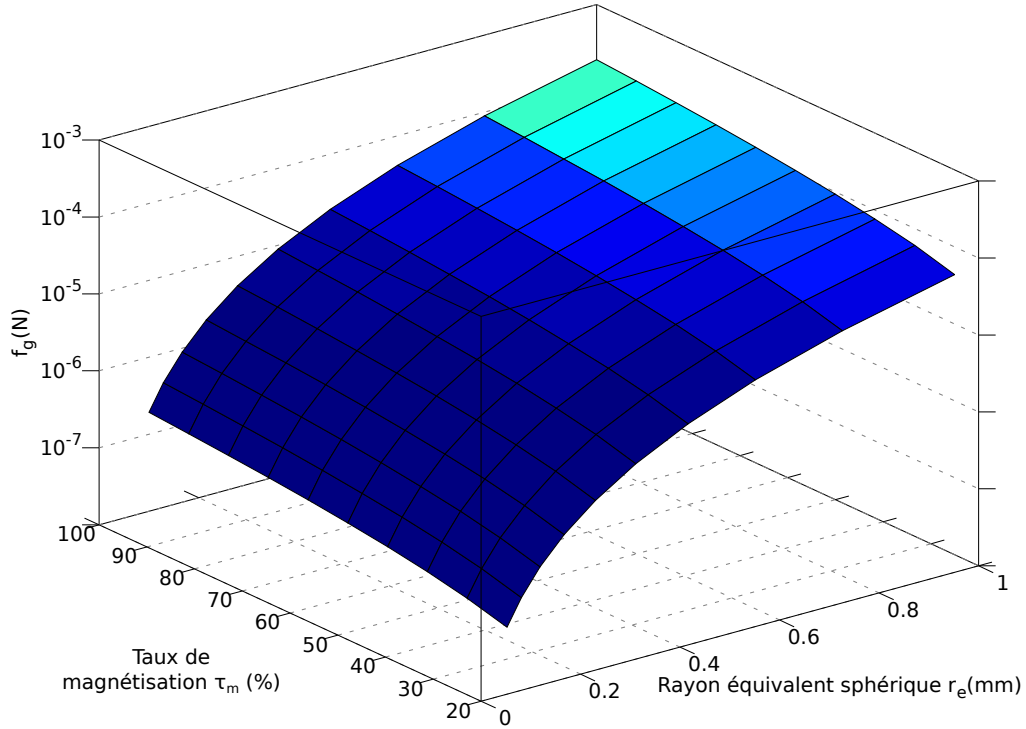


Figure A.2 – Évolution du poids apparent  $f_g$  pour un bolus magnétique dans un flot sanguin de densité  $\rho_f = 1060 \text{ kg/m}^3$ .

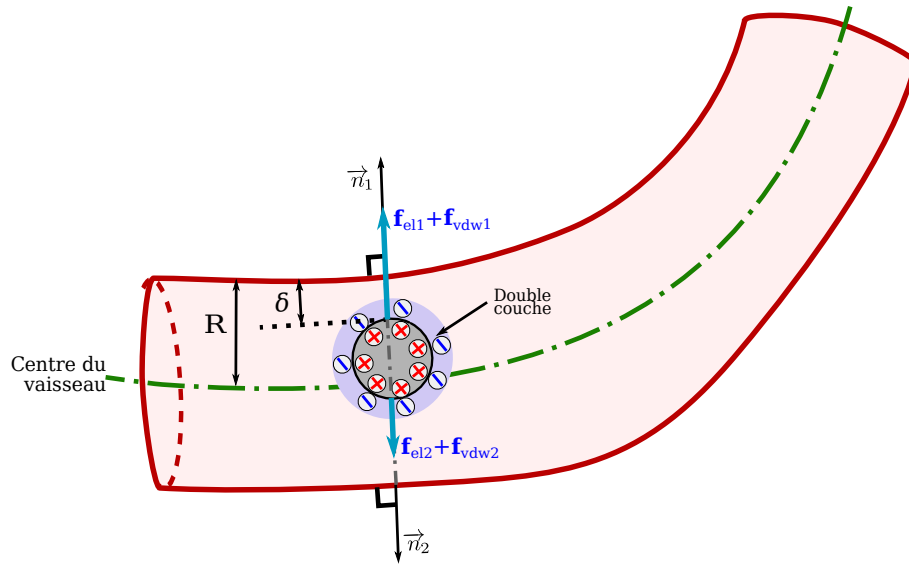


Figure A.3 – Représentation des forces surfaciques : forces électrostatique et de van der Waals.

## A.2.1 Force électrostatique

Quand le bolus est immergé dans une solution contenant des ions (électrolytes), des charges de surface sont induites par absorption d'ions présents dans le sang et/ou de dissociation de groupes de surface. Ces charges de surface sont alors neutralisées par une charge opposée dans

l'électrolyte, pour former une *double couche* (cf. Fig. A.3). Lorsque les doubles couches de deux surfaces se chevauchent, une interaction électrostatique se produit, entraînant une force électrostatique  $\mathbf{f}_{\text{el}}$  répulsive ou attractive. De nombreux travaux sont consacrés à déterminer des expressions analytiques modélisant l'évaluation de cette force en fonction du type d'interaction entre les objets (plan/plan, sphère/plan, etc.). Dans [216] sont résumés différents cas et expressions rencontrés dans la littérature. Dans notre étude, la force d'interaction électrostatique entre le bolus et la paroi du vaisseau sanguin peut s'exprimer comme suit [217] :

$$\mathbf{f}_{\text{el}} = \frac{q^2}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0 (r + |\delta|)^2} H(-\delta) \mathbf{n} \quad (\text{A.5})$$

où  $q$  définit la charge (positive ou négative) du bolus magnétique,  $\epsilon_r$  est la permittivité diélectrique relative du milieu (ie. celle du sang),  $\epsilon_0$  la permittivité du vide, et  $\mathbf{n}$  le vecteur normal à la paroi du vaisseau sanguin. La fonction  $H(\delta)$  représente la fonction d'Heaviside, définit par :

$$\forall \delta \in \mathbb{R}, H(\delta) = \begin{cases} 0 & \text{si } \delta < 0 \\ 1 & \text{si } \delta \geq 0. \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

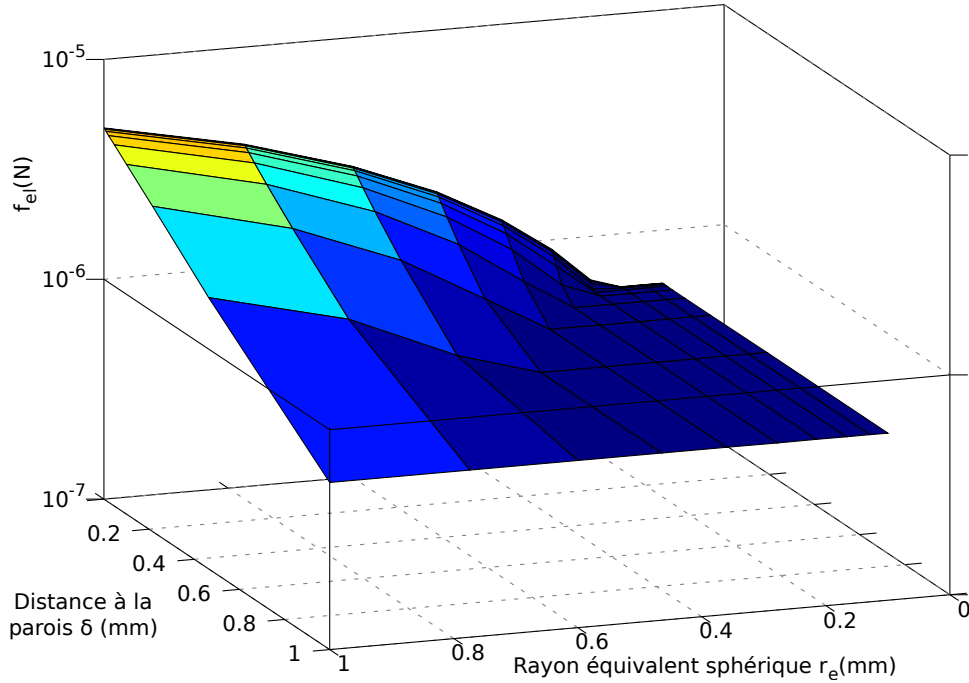


Figure A.4 – Évolution de la force électrostatique  $\mathbf{f}_{\text{el}}$ .

La Fig. A.4 représente l'évolution de la force électrostatique pour différents rayons équivalent sphérique  $r_e$  d'un bolus sphéroïdal en fonction de la distance à la paroi  $\delta$ . Cette courbe montre que cette force d'interaction  $\mathbf{f}_{\text{el}}$  perd vite de son influence sur le microrobot quand celui-ci s'éloigne de la paroi du vaisseau sanguin. Notamment, la force électrostatique s'annule sur l'axe central du vaisseau en raison de la symétrie adoptée. On note malgré tout, que la taille du bolus augmentant, les charges  $q$  devenant plus grandes, la force  $\mathbf{f}_{\text{el}}$  influence plus fortement le comportement du microrobot. Notamment, pour un bolus magnétique dont le rayon équivalent sphérique est  $r_e = 100 \mu\text{m}$  la force électrostatique est inférieure à  $\mathbf{f}_{\text{el}} < 1.014 \mu\text{N}$ . Cette force reste bien inférieure à celles liées aux forces de trainée hydrodynamique et d'actionnement magnétique.

## A.2.2 Force de van der Waals

Le bolus magnétique interagit également avec la paroi des vaisseaux sanguins à travers la force de van der Waals. Cette force d'interaction électrique de faible intensité entre atomes ou molécules est, dans la plupart des cas, une force attractive. En utilisant l'approche de Hamaker, le potentiel de la force de van der Waals entre une sphère et un plan, peut s'écrire de la manière suivante [218] :

$$\mathbf{V}_{vdw} = -\frac{A_h}{6} \left( \frac{r}{|\delta|} + \frac{r}{2r + |\delta|} + \ln \frac{|\delta|}{2r + |\delta|} \right) \cdot \mathbf{n} \quad (\text{A.7})$$

avec  $A_h$  la constante d'Hamaker. La force de van der Waals correspondante est alors obtenue en déterminant le gradient de ce potentiel (A.7), soit :

$$\begin{aligned} \mathbf{f}_{vdw} &= -(\nabla \mathbf{V}_{vdw}) H(-\delta) \\ &= \frac{A_h r}{6} \left( \frac{1}{|\delta|^2} + \frac{1}{(2r + |\delta|)^2} - \frac{2}{|\delta|(2r + |\delta|)} \right) H(-\delta) \cdot \mathbf{n} \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

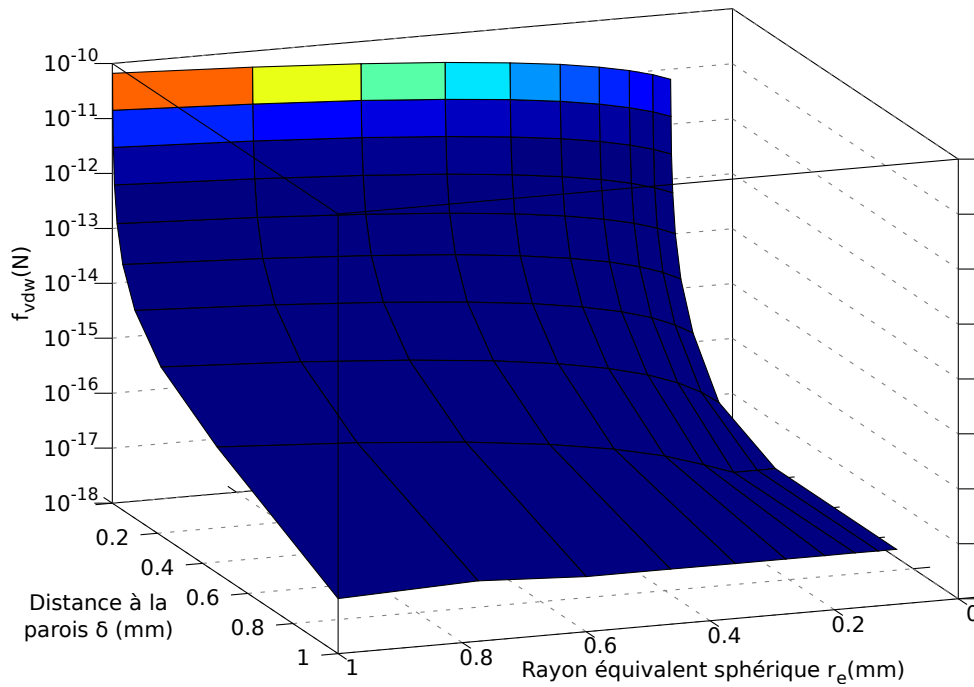


Figure A.5 – Évolution de la force de van der Waals  $\mathbf{f}_{vdw}$ .

La Fig. A.5 représente l'évolution de la force de van der Waals pour différents rayons équivalent sphérique  $r_e$  d'un bolus sphéroïdal en fonction de la distance à la paroi  $\delta$ . Tout comme dans le cas de la force électrostatique, cette courbe montre que cette force  $\mathbf{f}_{vdw}$  perd vite de son influence sur le microrobot quand celui-ci s'éloigne de la paroi du vaisseau sanguin. En outre, on constate que la force de van der Waals agit très faiblement sur le bolus par rapport à la force électrostatique. Ainsi, globalement cette dernière force  $\mathbf{f}_{vdw}$  peut souvent être négligée. Notamment, pour un bolus magnétique dont le rayon équivalent sphérique est  $r_e = 100 \mu\text{m}$  la force de van der Waals est inférieure à  $\mathbf{f}_{vdw} < 33.4 \text{ fN}$ .

### A.2.3 Bilan des forces d'interaction endovasculaires

Après avoir donné une liste des forces prépondérantes agissant sur le bolus, nous pouvons regrouper l'ensemble des forces d'interaction endovasculaires comme suit :

$$\mathbf{f}_{\text{vasc}} = \mathbf{f}_d + \mathbf{f}_g + \mathbf{f}_{\text{el}} + \mathbf{f}_{\text{vdw}} \approx \mathbf{f}_d \quad (\text{A.9})$$

Notons toutefois, que d'autres forces peuvent être ajoutées à ce modèle (A.9). Tout d'abord, le bolus magnétique peut entrer en collision avec les parois vasculaires, induisant une force de contact. Deux modèles principaux sont utilisés dans la littérature : le modèle Voigt et le modèle Hertz [88]. Néanmoins, dans le cadre de notre étude nous faisons l'hypothèse que le microrobot n'entre pas en collision avec les parois par soucis de simplicité.

En outre, la surface du bolus magnétique peut être fonctionnalisée par le biais de greffons [219]. Par exemple, des polymères (ou micelles) auxquelles sont fixées des composants anticancéreux comme la doxorubicine ont été utilisés pour fonctionnaliser des nanoparticules dans [220]. Dans ce contexte, la chaîne de polymères, affecte l'interaction du microrobot avec l'endothélium vasculaire des parois des vaisseaux sanguins, faisant apparaître une force stérique répulsive. Cependant, cette force stérique étant généralement très faible (une valeur inférieure à 25 nN est indiqué dans [88]), celle-ci peut être négligée compte tenu de la taille du microrobot considéré.

## La plateforme d'actionnement électromagnétique

Il est nécessaire d'utiliser un système générateur de champs et gradients de champs magnétiques pour produire une force ou un couple agissant sur un bolus magnétique. Notamment, pour pouvoir contrôler les déplacements des bolus magnétiques des plateformes d'**actionnement électromagnétique (EMA)** sont souvent considérées. Ces systèmes d'actionnement sont simple de mise en œuvre et repose sur l'assemblage d'un ensemble de bobine électromagnétique. Ainsi, dans le cadre de nos travaux de recherches, nous avons conduis nos expérimentation sur la plateforme  $\mu$ -IRM' disponible au sein du Laboratoire **PRISME**. Cette annexe présente, tout d'abord, les principes généraux des dispositifs magnétiques produisant des champs et des gradients de champs magnétiques classiquement utilisé dans les plateformes d'**EMA**. Puis, nous appliquons ces fondements aux systèmes d'**EMA** de la plateforme  $\mu$ -IRM'.

### B.1 Champ et gradient magnétique généré par des bobines circulaires

Une bobine est constituée d'un enroulement de fil conducteur, appelé spires, autour d'un noyau. En faisant circuler un courant électrique  $I$  dans les conducteur des bobines, un champ magnétique est créé dans leurs voisinages. Il est possible de modéliser l'expression de ce champ magnétique en utilisant la loi de Biot et Savart. Pour déterminer le champ magnétique généré par une bobine, nous nous intéressons tout d'abord au champ magnétique produit par une seule spire sur son axe comme illustré sur la figure B.1. Dans ce cas, la loi de Biot et Savart s'exprime comme suit :

$$\mathbf{b} = \frac{\mu I}{4\pi} \oint_{\text{spire}} \frac{\vec{dl} \wedge \vec{u}}{d_{PP_x}^2} \quad (\text{B.1})$$

avec  $\mu = 4\pi \times 10^{-7} \text{ T} \cdot \text{m/A}$  la perméabilité magnétique du vide ;  $I$  le courant circulant dans la spire ;  $\vec{dl}$  un vecteur tangent à la spire de centre  $O$  et de rayon  $r_b$  en un point source  $P$  considéré dans la direction de  $I$  ;  $\vec{u}$  représente le vecteur unitaire normal à l'élément  $\vec{dl}$  orienté du point source vers le point d'observation  $P_x$ , et  $d_{PP_x}$  représente la distance entre les points source  $P$  et



d'observation  $P_x$ . En notant que  $\|\vec{dl} \wedge \vec{u}\| = dl$ ,  $b_x = \|\mathbf{b}\| \cos(\alpha_1)$  et en intégrant  $\mathbf{b}$  le long de la spire, nous obtenons :

$$b_x = \frac{\mu I}{2} \frac{r_b}{d_{PP_x}^2} \cos(\alpha_1) \quad (\text{B.2})$$

Les relations suivantes peuvent être déterminées à partir de la figure B.1 par de simples transformations géométriques :

$$\cos(\alpha_1) = \sin(\alpha_2), \quad d_{PP_x} = \frac{r_b}{\sin(\alpha_2)}, \quad d_{PP_x} = \sqrt{x^2 + r_b^2} \quad (\text{B.3})$$

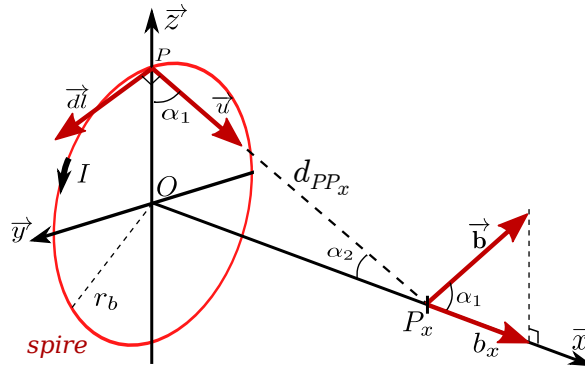


Figure B.1 – Loi de Biot et Savart : champ magnétique créé par une spire circulaire sur son axe.

En substituant les relations (B.3) dans l'équation (B.2), nous obtenons l'expression du champ magnétique obtenu en tout point le long de l'axe  $x$  :

$$b_x = \frac{\mu I r_b^2}{2} \frac{1}{(x^2 + r_b^2)^{3/2}} \quad (\text{B.4})$$

La relation (B.4) caractérise le champ magnétique induit par une seule spire sur son axe. L'expression du champ magnétique créé par une bobine contenant  $N_{\text{spire}}$  spires, se déduit simplement par :

$$b_x = \frac{N_{\text{spire}} \mu I r_b^2}{2} \frac{1}{(x^2 + r_b^2)^{3/2}} \quad (\text{B.5})$$

Par la suite, nous posons  $A_\ell = N_{\text{spire}} \mu I$ . Les bobines sont généralement associées par paires identiques  $B_1$  et  $B_2$ , parallèles entre elles, et séparées d'une distance  $d_{12}$ , comme décrit sur la figure B.2. Dans un repère orthonormé de centre  $O$  situé au centre de la paire de bobines, les champs magnétiques sont déduits de (B.5) pour chaque bobine par un simple changement de variable, et conduit aux résultats suivants :

$$b_1(x) = \frac{A_\ell r_b^2}{2} \frac{1}{\left(r_b^2 + \left(x - \frac{d_{12}}{2}\right)^2\right)^{3/2}} \quad (\text{B.6})$$

$$b_2(x) = \frac{A_\ell r_b^2}{2} \frac{1}{\left(r_b^2 + \left(x + \frac{d_{12}}{2}\right)^2\right)^{3/2}} \quad (\text{B.7})$$

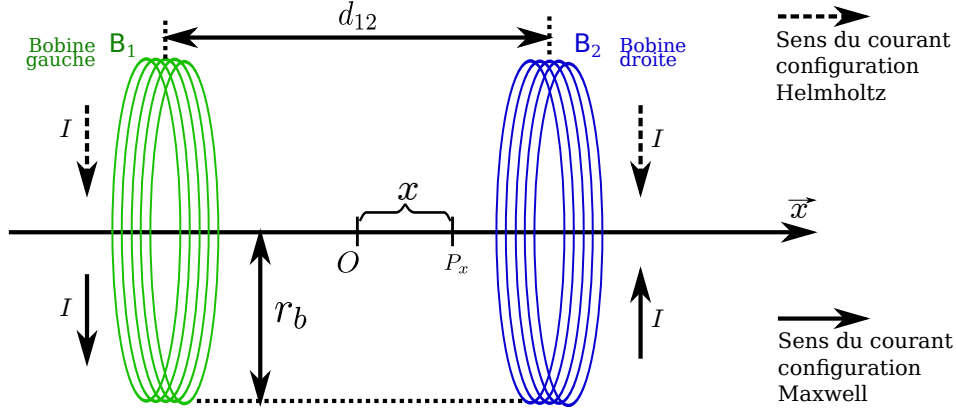


Figure B.2 – Schéma représentant les différentes configurations de bobines circulaires.

Finalement, l'expression du champ magnétique résultant généré en un point situé à une distance  $x$  du centre  $O$  des bobines (cf. figure B.2), est la composition des deux champs magnétiques précédents. En effet, la linéarité des équations de Maxwell permet d'utiliser le théorème de superposition, c'est-à-dire  $\mathbf{b}(x) = b_1(x) + b_2(x)$ , et on obtient :

$$b(x) = \frac{A_t r_b^2}{2} \cdot \left( \frac{1}{\left( r_b^2 + \left( x - \frac{d_{12}}{2} \right)^2 \right)^{\frac{3}{2}}} + \frac{1}{\left( r_b^2 + \left( x + \frac{d_{12}}{2} \right)^2 \right)^{\frac{3}{2}}} \right) \quad (\text{B.8})$$

Enfin, en dérivant l'équation (B.8) par rapport à  $x$ , on obtient le gradient généré par la paire bobines, soit :

$$\frac{\partial b(x)}{\partial x} = \frac{3A_t r_b^2}{2} \cdot \left( \frac{\left( \frac{d_{12}}{2} - x \right)}{\left( r_b^2 + \left( x - \frac{d_{12}}{2} \right)^2 \right)^{\frac{5}{2}}} - \frac{\left( x + \frac{d_{12}}{2} \right)}{\left( r_b^2 + \left( x + \frac{d_{12}}{2} \right)^2 \right)^{\frac{5}{2}}} \right) \quad (\text{B.9})$$

Comme l'illustre la figure B.2, différentes configurations de bobines peuvent être obtenues, entre autre selon le sens de circulation du courant dans les bobines. La modélisation de ces configurations, à savoir d'Helmholtz et Maxwell, est présentée ci-après.

### B.1.1 Modélisation des bobines d'Helmholtz

La configuration d'Helmholtz consiste en deux bobines  $B_1$  et  $B_2$  identiques, circulaires de rayon  $r_b$ , placées en parallèles, séparées par une distance  $d_{12} = r_b$ , et parcourues par un courant  $I$  circulant dans le même sens. Dans cette configuration les courants sont en phase (cf. figure B.2). Au moyen de la relation (B.8), nous pouvons alors modéliser le champ magnétique créé par une paire de bobines d'Helmholtz. Les courbes obtenues sont alors représentées sur la figure B.3, pour des bobines d'un rayon  $r_b = 50$  mm, avec un nombre de spire  $N_{\text{spire}} = 100$ , traversées par un courant d'intensité  $I = 10$  A.

Sur la figure B.3-a est tracé le champ magnétique axial  $b_1(x)$  de la bobine  $B_1$  (en vert), le champ magnétique axial  $b_2(x)$  de la bobine  $B_2$  (en bleu), et le champ magnétique axial résultant

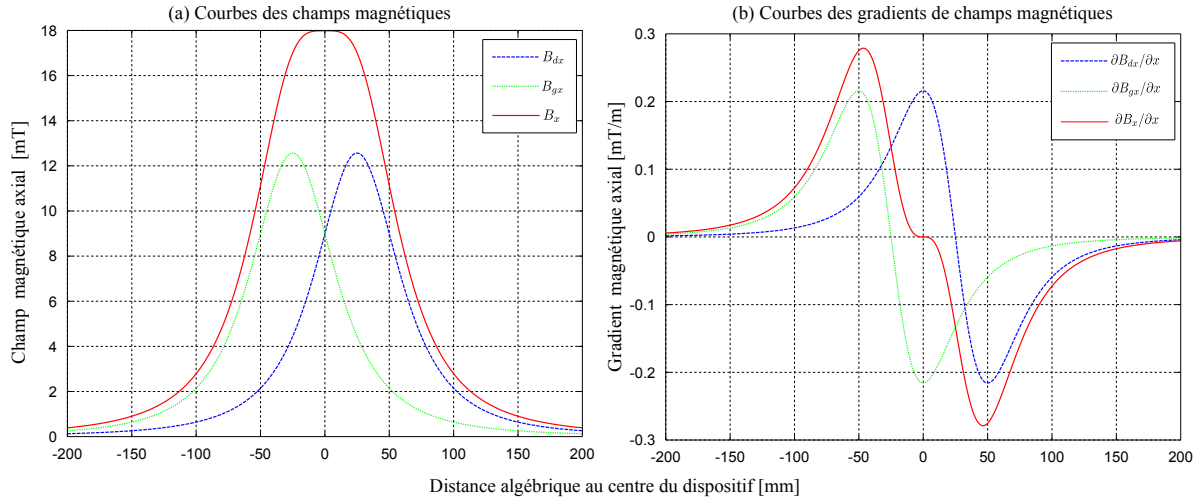


Figure B.3 – Champ et gradient magnétique axial induit par des bobines d'Helmholtz.

$b(x)$  (en rouge). On constate que la résultante du champ magnétique  $b(x)$  créé par les deux bobines est uniforme au centre  $O$  du dispositif. En effet, dans cette zone située entre les deux bobines, le champ magnétique est relativement constant atteignant  $b(0) = 18 \text{ mT}$  pour une variation inférieure à 6%. Par conséquent, lorsque un dipôle magnétique (aimant permanent) est utilisé comme microrobot, la configuration d'Helmholtz permet d'aligner celui-ci dans la direction de l'axe des bobines. Cette configuration est généralement utilisée pour contrôler la direction de la propulsion magnétique, ou encore magnétiser des microrobots constitués de matériaux paramagnétiques.

La figure B.3-b décrit le tracé du gradient magnétique axial  $\partial b_1(x)/\partial x$  de la bobine  $B_1$  (en vert), le gradient magnétique axial  $\partial b_2(x)/\partial x$  de la bobine  $B_2$  (en bleu), et le gradient magnétique  $\partial b(x)/\partial x$  résultant (en rouge). La résultante du gradient de champs magnétiques des deux bobines présente un comportement quasi linéaire entre les deux bobines. La configuration d'Helmholtz semble donc peu adaptée pour générer un gradient magnétique adéquat pour la propulsion de microrobots magnétiques.

## B.1.2 Modélisation des bobines de Maxwell

Les bobines de Maxwell utilisent le même type de configuration que les bobines de Helmholtz (voir figure B.2), où deux bobines identiques circulaires de rayon  $r_b$  sont placées en parallèles. Toutefois, dans la configuration de Maxwell les bobines sont séparées à présent par une distance  $d_{12} = \sqrt{3}r_b$ , et parcourues par des courants de même intensité circulant dans des sens opposés (courant en opposition de phase). La figure B.4 présente les champ et gradient magnétiques axiaux pour les mêmes bobines utilisées précédemment, soit  $r_b = 50 \text{ mm}$  et  $N_{\text{spire}} = 100$ , mais cette fois-ci traversées par des courants d'intensité  $I = 10 \text{ A}$  circulant en sens opposés.

Sur la figure B.4-a est tracé les champs magnétiques axiaux  $b_1(x)$  de la bobine  $B_1$  (en vert),  $b_2(x)$  de la bobine  $B_2$  (en bleu), et le champ magnétique axial résultant  $b(x)$  (en rouge). La résultante des champs magnétiques créés par les deux bobines est quasi-linéaire autour du centre des bobines. La figure B.4-b révèle une zone entre les deux bobines où le gradient du champ magnétique  $\partial b(x)/\partial x$  (en rouge) est constant. Ce phénomène est rendu possible en raison du

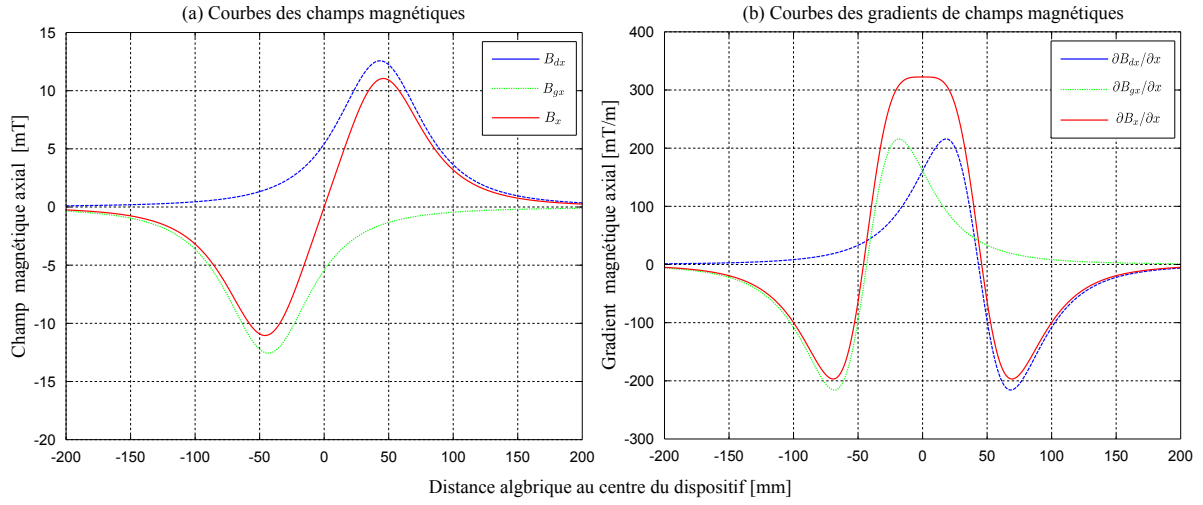


Figure B.4 – Champ et gradient magnétique axial induit par des bobines Maxwell.

courant  $I$  circulant en opposition de phase dans les deux bobines. Grâce aux caractéristiques du dispositif de Maxwell, il est possible d'atteindre dans une zone de 4 cm centrée autour de  $O$  un gradient de champ magnétique d'amplitude maximale d'environ  $\partial b(0)/\partial x = 320 \text{ mT/m}$ , pour une variation de l'ordre de 6%. L'homogénéité du gradient de champ magnétique permet alors d'obtenir une force motrice constante dans cet interval. La configuration de Maxwell est donc souvent utilisée pour contrôler la force de propulsion (III.5).

### B.1.3 Discussions

Au vue de l'étude précédente, la configurations de Maxwell est la plus adaptée pour créer un gradient de champ magnétique uniforme dans une zone autour du centre des dispositifs. Le champ magnétique uniforme, créé dans le cas des arrangements d'Helmholtz, peut être utilisé pour la magnétisation des bolus magnétiques, ou le contrôle de l'orientation dans le cas des bolus non sphériques. Ces pour ces diverses raisons que la grande majorité des plateforme d'EMA exploite principalement des paires de bobines de Maxwell et de Helmholtz. Il est donc tout à fait naturel de retrouver ces ensembles de bobines sur la plateforme d'EMA du système  $\mu\text{-IRM}'$  disponible au sein du Laboratoire PRISME.

## B.2 Le système d'actionnement électromagnétique de la plateforme $\mu\text{-IRM}'$

Afin de tester et valider les stratégies de navigation proposées dans le cadre de nos travaux de thèse, nous avons utilisé la plateforme de guidage magnétique, dénommé  $\mu\text{-IRM}'$ , disponible au sein du laboratoire PRISME. L'élément principal de la plateforme de guidage magnétique réside dans le dispositif de propulsion magnétique, c'est-à-dire du système d'EMA. La plateforme  $\mu\text{-IRM}'$  est ainsi dotée de trois paires de bobines de Maxwell fixées perpendiculairement, pour

générer des gradients de champs magnétiques uniforme dans les trois directions  $x - y - z$  de l'espace de travail. Une paire de bobine de Helmholtz permet quant à elle de générer un champ magnétique uniforme. La Fig. B.5 présente le système d'EMA de la plateforme  $\mu$ -IRM', et le Tableau B.1 résume ces principales caractéristiques géométriques [61].

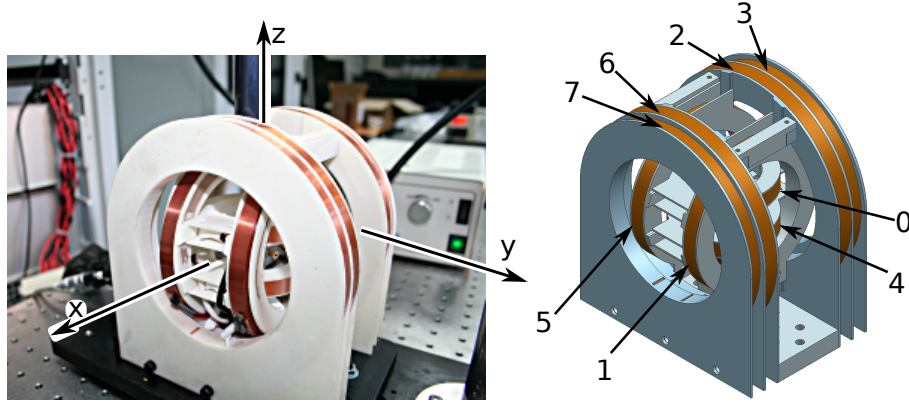


Figure B.5 – Le système d'actionnement électromagnétique de la plateforme  $\mu$ -IRM' du Laboratoire PRISME.

| Paire de bobines | Axe   | Rayon (mm) | Nombre de spires | Configuration |
|------------------|-------|------------|------------------|---------------|
| $B_z(0, 4)$      | $(z)$ | 34         | 45               | Maxwell       |
| $B_y(1, 5)$      | $(y)$ | 51         | 58               | Maxwell       |
| $B_x(2, 6)$      | $(x)$ | 72         | 80               | Maxwell       |
| $B_{x2}(3, 7)$   | $(x)$ | 68         | 91               | Helmholtz     |

Tableau B.1 – Caractéristiques de l'ensemble des bobines de la plateforme  $\mu$ -IRM'.

### B.2.1 Caractérisation du système d'EMA

Comme nous l'avons introduit dans la section B.1, les équations modélisant les phénomènes magnétiques du dispositif sont issues de la loi de Biot et Savart. Les gradients de champ magnétique se déduisent alors de la relation (B.9), et nous obtenons selon chaque axe des trois paires de bobines de Maxwell le gradient de champ magnétique suivant :

$$\nabla \mathbf{b} = \begin{pmatrix} \frac{\partial b(x, I_x)}{\partial x} \\ \frac{\partial b(y, I_y)}{\partial y} \\ \frac{\partial b(z, I_z)}{\partial z} \end{pmatrix} = \frac{3}{2} \begin{pmatrix} A_x r_{bx}^2 \cdot \left( \frac{\left(\frac{dx}{2} - x\right)}{\left(r_{bx}^2 + \left(x - \frac{dx}{2}\right)^2\right)^{\frac{5}{2}}} - \frac{\left(x + \frac{dx}{2}\right)}{\left(r_{bx}^2 + \left(x + \frac{dx}{2}\right)^2\right)^{\frac{5}{2}}} \right) \\ A_y r_{by}^2 \cdot \left( \frac{\left(\frac{dy}{2} - y\right)}{\left(r_{by}^2 + \left(y - \frac{dy}{2}\right)^2\right)^{\frac{5}{2}}} - \frac{\left(y + \frac{dy}{2}\right)}{\left(r_{by}^2 + \left(y + \frac{dy}{2}\right)^2\right)^{\frac{5}{2}}} \right) \\ A_z r_{bz}^2 \cdot \left( \frac{\left(\frac{dz}{2} - z\right)}{\left(r_{bz}^2 + \left(z - \frac{dz}{2}\right)^2\right)^{\frac{5}{2}}} - \frac{\left(z + \frac{dz}{2}\right)}{\left(r_{bz}^2 + \left(z + \frac{dz}{2}\right)^2\right)^{\frac{5}{2}}} \right) \end{pmatrix} \quad (\text{B.10})$$

où  $A_l = N_l \mu I_l$  avec  $N_l$ ,  $r_{bl}$  et  $I_l$  respectivement le nombre d'enroulement, le rayon, le courant parcourant chaque bobine, et  $d_l$  est la distance séparant les paires de bobines selon chaque axe  $\iota = \{x, y, z\}$ , dont les caractéristiques sont indiquées dans le Tableau B.1.

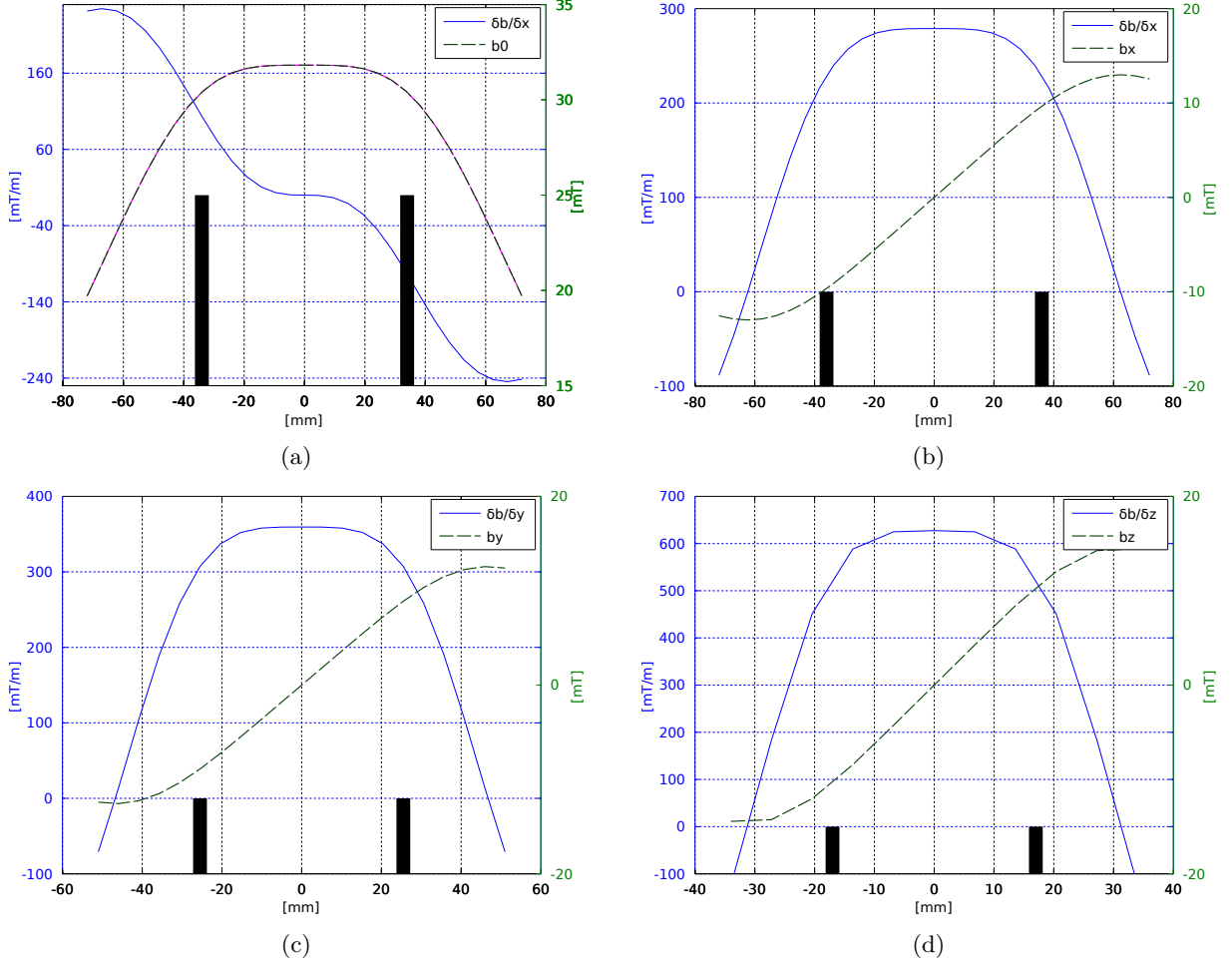


Figure B.6 – Simulation des champs et gradients de champ magnétique de (a) la paire de Helmholtz ; (b) la paire de Maxwell selon l'axe  $x$  ; (c) la paire de Maxwell selon l'axe  $y$  ; et (d) la paire de Maxwell selon l'axe  $z$ , lorsqu'elles sont toutes traversées par un courant  $I = 20$  A.

La Fig. B.6 montre le champ magnétique et le gradient de champ magnétique obtenu par le dispositif d'EMA de la plateforme  $\mu$ -IRM'. Comme dans la section B.1, les résultats obtenus montrent dans les intervalles délimités par les bandes noires i) la paire de bobine de Helmholtz crée un champ magnétique  $\mathbf{b}_0$  quasi-uniforme ; et ii) que les paires de bobines de Maxwell créent des champs magnétiques quasiment linéaires conduisant à des gradients de champs magnétique quasi-constants. Ces résultats obtenus nous permettent de conclure que l'ensemble des bobines permettent de générer des champs et gradients de champ magnétique fonction des courants  $I$  circulant dans les enroulements :

$$\mathbf{b}_0 = \begin{pmatrix} k_h i_h \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ et } \mathbf{b}_g = \begin{pmatrix} k_x x i_x \\ k_y y i_y \\ k_z z i_z \end{pmatrix} \quad (\text{B.11})$$

où  $\mathbf{b}_0$  correspond au champ magnétique uniforme créé par la paire de bobine de Helmholtz ;  $\mathbf{b}_g$  le champ magnétique créé par les paires de bobines de Maxwell ;  $\{i_h, i_x, i_y, i_z\}$  les courants circulant dans les différentes paires de bobines, et  $\{k_h, k_x, k_y, k_z\}$  les constantes associées à leurs géométries. À partir de ces résultats, il vient que le dispositif d'EMA offre un volume de travail ayant les dimensions suivantes :

$$\Delta X = [-10; +10]\text{mm}, \Delta Y = [-7.5; +7.5]\text{mm}, \text{ et } \Delta Z = [-5; +5]\text{mm} \quad (\text{B.12})$$

centré autour du centre  $O$  de l'ensemble des bobines. L'homogénéité du gradient de champ magnétique permet alors d'obtenir une force motrice constante dans cet intervalle.

## B.2.2 Calibration du système d'EMA

Les champs et gradients de champ magnétique générés par le système d'EMA sont contrôlés à travers les courants  $\{i_h, i_x, i_y, i_z\}$  circulant dans les ensembles de bobines. Ces courants proviennent de 8 amplificateurs de courant conçus par Aeon Scientific avec un courant maximum de 25 A par voie, contrôlés depuis un PC à travers deux cartes d'acquisition (NI PCI-6229). Le processus de calibration du système d'EMA commence donc par l'étalonnage de chacun des 8 amplificateurs de courant, en utilisant des ajustements linéaires. En effet, il convient de calibrer les champs magnétiques induits par le dispositif d'EMA. Pour cela, des mesures du champ magnétique, au centre  $O$  des bobines, sont réalisées, avec les bobines de Maxwell en mode “*Helmholtz*” (ie. les courants circulent dans le même sens). Cet arrangement permet d'induire un champ magnétique globalement uniforme au centre du dispositif. Les mesures sont obtenues avec un magnétomètre à effet Hall 3-axes (THM1176), en collaboration avec nos partenaires de l'IRIS-ETH. Le Tableau B.2 résume les résultats obtenus, avec chacun des amplificateurs de courant fixés à  $I = 6.25 \text{ A}$  [61]. Les données collectées montrent que le champ magnétique généré par une paire de bobines sur son axe est nettement supérieur au champ magnétique généré par les autres axes.

|       | $B_z(0, 4)$<br>[mT] | $B_y(1, 5)$<br>[mT] | $B_x(2, 6)$<br>[mT] | $B_{x2}(3, 7)$<br>[mT] |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| $b_x$ | -0.07               | -0.15               | <b>-6.24</b>        | <b>-6.36</b>           |
| $b_y$ | 0.17                | <b>6.37</b>         | -0.12               | -0.14                  |
| $b_z$ | <b>-7.40</b>        | 0.16                | -0.09               | -0.05                  |

Tableau B.2 – Mesures du champs magnétiques du système d'EMA au centre de l'espace de travail (les bobines sont en mode Helmholtz parcourues par un courant  $I = 6.25 \text{ A}$ )

Enfin, ces mesures démontrent qu'il n'y a pas d'interactions magnétiques entre les différentes paires de bobines, impliquant :

$$\frac{\partial b_x}{\partial y} = \frac{\partial b_x}{\partial z} = \frac{\partial b_y}{\partial x} = \frac{\partial b_y}{\partial z} = \frac{\partial b_z}{\partial x} = \frac{\partial b_z}{\partial y} = 0 \quad (\text{B.13})$$



**Lyès MELLAL**

## **Modélisation et Commande de Microrobots Magnétiques pour le Traitement Ciblé du Cancer**

### **Résumé :**

Le cancer est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée des cellules. Le nombre de personnes atteintes par le carcinome hépatocellulaire (CHC) est en progression croissante. Les traitements utilisés jusqu'à présent par les médecins tels que la chimioembolisation transartérielle (TACE) et la radioembolisation transartérielle (TARE) présentent des limitations à cause des effets secondaires causés sur les tissus sains. En vue d'atteindre un meilleur contrôle tumoral avec le minimum de complications des tissus sains, les approches microrobotiques peuvent apporter des solutions au problème du ciblage thérapeutique. Une solution consiste à contrôler la direction de transporteurs thérapeutiques (bolus magnétiques), composés de microparticules magnétiques et d'agents anti-cancéreux, à l'intérieur des vaisseaux sanguins vers la zone tumorale. Des champs magnétiques extérieurs sont alors utilisés pour propulser, guider et naviguer une flottille de bolus magnétiques au travers du réseau artériel. Cette thèse propose donc une méthodologie globale à mettre en place afin de rendre les procédures locorégionales transartérielles robotisées plus ciblées et plus localisées. Dans un premier temps, nous avons optimisé la quantité de médicament à injecter sous forme de bolus magnétiques. Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la structure du bolus en vue d'assurer d'une part, la navigation optimale à l'intérieur des vaisseaux et d'autre part, d'offrir la possibilité d'embarquer une quantité d'agents thérapeutiques plus importante. La navigation des bolus délivrés par un cathéter vers la zone ciblée (tumeur) est assurée grâce au développement et à l'implémentation d'une loi de commande optimale. La validation de l'injection et de la navigation des bolus magnétiques a été réalisée sur une plateforme magnétique robotisée développée dans le cadre de cette thèse.

Mots clés : Microrobot magnétique, Optimisation, Cancer, Commande optimale (LQI, LQR), Navigation

## **Modeling and Control of Magnetic Microrobots for Therapeutic Targeting**

### **Summary :**

Cancer is a disease characterized by an uncontrolled cell growth. The number of people with hepatocellular carcinoma (HCC) is growing constantly. The treatments used by doctors until nowadays such as transarterial chemoembolization (TACE) and transarterial Radioembolization (TARE) have limitations because of the side effects caused to healthy tissues. In order to achieve best tumor control with minimal complications on healthy tissues, microrobotics technology can provide solutions to the problem of therapeutic targeting. One solution is to control the direction of the therapeutic carriers (magnetic bolus), composed of magnetic microparticles and anti-cancer agents, inside the blood vessels to the tumor area (target). External magnetic fields are then used to propel, steer and navigate a magnetic bolus fleet through the arterial system. This thesis offers a global methodology to implement in order to make the robotic transarterial locoregional procedures more targeted and localized. First, we have optimized the amount of drug to be injected as magnetic boluses. Then, we have carried out the optimization of the magnetic bolus structure in order to ensure firstly, the optimal navigation inside the vessels and secondly, to offer the possibility of carrying a larger amount of therapeutic agents. The navigation of boluses delivered by the catheter to the target area (tumor) is ensured through the development and implementation of the optimal control law. The validation of the injection and navigation magnetic bolus are performed on a magnetic microrobotic platform.

Key words: Magnetic microrobot, Optimization, Cancer, Optimal control (LQI, LQR), Navigation



**Laboratoire PRISME, INSA de Bourges**  
**88, Boulevard Lahitolle**  
**18022 Bourges**





