



**Une introduction à la modélisation  
électromagnétique des cellules biologiques**

3<sup>ème</sup> année d'école d'ingénieurs ISPG (Paris13)  
Cursus Mathématiques Appliquées et Calcul Scientifique  
Volume horaire : 15h.

Clair Poignard<sup>1</sup>

<http://www.cmap.polytechnique.fr/~poignard>

---

<sup>1</sup>ESPCI, Laboratoire Ondes et Acoustique, 10 rue Vauquelin 75231 Paris Cedex 05



## Table des matières

Chapitre I. Prérequis : les équations de Maxwell et leurs approximations	3
1. L'équation vectorielle des ondes en régime harmonique	4
2. L'équation de Helmholtz	5
3. La formulation diélectrique	6
Chapitre II. Contexte	7
1. Les tissus vivants : des matériaux complexes	7
2. La cellule biologique	9
3. Le potentiel transmembranaire	12
Chapitre III. La cellule biologique d'un point de vue électromagnétique	17
1. Le modèle de Fear et Stuchly	17
2. Le calcul du TMP dans le domaine du bioélectromagnétisme	19
3. Pourquoi une étude mathématique ?	21
Chapitre IV. Introduction aux développements asymptotiques	23
1. Rappel du modèle et notations	23
2. Changement de variables dans la membrane	24
3. Asymptotiques formelles	25
TP FreeFEM++	29
Préalable	29
Le problème de Pucihar <i>et al.</i>	29
Comparaison des résultats	29
Approximation par développement limité	30
Bibliographie	31



## CHAPITRE I

# Prérequis : les équations de Maxwell et leurs approximations

Les équations de Maxwell décrivent les phénomènes électromagnétiques dans un matériau. Nous notons  $\varepsilon$ ,  $\mu$  et  $\sigma$  respectivement les permittivité diélectrique, perméabilité magnétique et conductivité électrique de ce matériau.

Les équations de Maxwell relient les champs de vecteurs  $\mathbf{E}$ ,  $\mathbf{H}$  (appelés champs électriques et magnétiques) ainsi que les champs de vecteurs  $\mathbf{D}$  et  $\mathbf{B}$  (appelés inductions électrique<sup>1</sup> et magnétique) à la densité de courant  $\mathbf{J}$  et à la densité de charge électrique  $\rho$ . Le lecteur désirant de plus amples précisions à ce sujet se référera au livre de Balanis [2] pour une approche physique ou à ceux de Bossavit [4] ou Cessenat [5] pour une approche plus mathématique. Le système d'équations fondamentales s'écrit sous la forme suivante :

$$(0.1a) \quad \text{Loi de Faraday : } \nabla \times \mathbf{E} + \partial_t \mathbf{B} = 0,$$

$$(0.1b) \quad \text{Loi d'Ampère : } \nabla \times \mathbf{H} - \partial_t \mathbf{D} = \mathbf{J},$$

$$(0.1c) \quad \text{Loi de Gauss magnétique : } \nabla \cdot \mathbf{B} = 0,$$

$$(0.1d) \quad \text{Loi de Gauss électrique : } \nabla \cdot \mathbf{D} = \rho.$$

La relation de conservation de la charge se déduit de la loi d'Ampère (0.1b) et de la loi de Gauss électrique (0.1d) :

$$\nabla \cdot \mathbf{J} + \partial_t \rho = 0.$$

Afin de modéliser complètement les phénomènes électromagnétiques, il est nécessaire de rajouter les équations constitutives suivantes :

$$(0.2a) \quad \mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E},$$

$$(0.2b) \quad \mathbf{B} = \mu \mathbf{H},$$

ainsi que la loi d'Ohm

$$(0.2c) \quad \mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}.$$

Remarquons que la dépendance linéaire de  $\mathbf{B}$  et  $\mathbf{D}$  respectivement par rapport à  $\mathbf{H}$  et  $\mathbf{E}$ , bien qu'assez générale, n'a pas lieu pour une classe importante de matériaux (les matériaux ferromagnétiques par exemple). Cependant, dans ce cours, nous ne considérons que des matériaux vérifiant les équations (0.2), et nous supposons que les constantes  $\varepsilon$ ,  $\mu$  et  $\sigma$  sont des quantités positives qui ne dépendent que de la variable d'espace et sont indépendantes des champs électromagnétiques. De cette modélisation, nous déduisons les équations satisfaites par  $\mathbf{E}$  et  $\mathbf{H}$ , en éliminant les inconnues  $\mathbf{D}$  et  $\mathbf{B}$ .

---

<sup>1</sup> $\mathbf{D}$  est aussi appelé vecteur de déplacement.

L'électrostatique (resp. la magnéto-statique) décrit le champ électrique (resp. le champ magnétique) lorsque les champs sont indépendants du temps.

EXERCICE 1. *Ecrire les équations de l'électrostatique et de la magnéto-statique.*

### 1. L'équation vectorielle des ondes en régime harmonique

En régime harmonique, les champs électrique et magnétique s'écrivent sous la forme suivante :

$$(1.3) \quad \mathbf{E}(x, t) = E(x)e^{i\omega t}, \quad \mathbf{H}(x, t) = H(x)e^{i\omega t},$$

où  $\omega$  est la pulsation à laquelle se déroule le phénomène étudié. Rappelons le lien entre la pulsation et la fréquence :

$$\omega = 2\pi f.$$

Notons que l'unité du système international (S.I.) de la pulsation est le radian par seconde (rad/s) et celle de la fréquence le hertz (Hz).

Nous déduisons des équations (0.1) et (0.2) les équations de Maxwell en régime harmonique :

$$(1.4a) \quad \nabla \times E = -i\omega\mu H,$$

$$(1.4b) \quad \nabla \times H = i\omega\varepsilon E + \sigma E.$$

Remarquons que le système de Maxwell harmonique (1.4) est un système d'équations aux dérivées partielles (EDP) d'ordre 1. Si nous ne nous intéressons qu'à une seule grandeur ( $E$  ou  $H$ ), il est possible de transformer le système (1.4) d'ordre 1 en une EDP d'ordre 2. Cette nouvelle EDP, appelée équation vectorielle des ondes en régime harmonique, s'écrit, pour  $E$ , sous la forme suivante :

$$(1.5) \quad \nabla \times \left( \frac{1}{\mu} \nabla \times E \right) - \omega^2 (\varepsilon - i\sigma/\omega) E = 0;$$

le champ  $H$  vérifie quant à lui

$$(1.6) \quad \nabla \times \left( \frac{1}{\varepsilon - i\sigma/\omega} \nabla \times H \right) - \omega^2 \mu H = 0.$$

Ces égalités sont écrites au sens faible, ce qui signifie que des conditions de transmission sont sous-entendues lorsque les paramètres  $\sigma$ ,  $\varepsilon$  ou  $\mu$  présentent des discontinuités.

Il reste à imposer une condition aux limites du domaine étudié pour déterminer de manière unique le champ électrique  $E$  ou le champ magnétique  $H$ . Différents types de conditions aux limites (C.L.) du domaine sont utilisées, par exemple, celles de type Neumann

$$(1.7) \quad \nabla \times E \times n = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle,$$

ou de Dirichlet

$$E \times n = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle.$$

Il existe aussi des conditions d'impédance reliant le champ électrique au champ magnétique qui traduisent le fait que l'onde ne peut pénétrer dans le matériau que

sur une faible épaisseur  $\delta$  appelée épaisseur de peau :

$$\frac{1}{\mu} \nabla \times E \times n - \delta n \times E \times n = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle .$$

Ces conditions d'impédance sont aussi appelées conditions de radiation lorsqu'elles permettent de ramener les problèmes de diffraction à des domaines bornés [5].

## 2. L'équation de Helmholtz

Dans la plupart des matériaux, les paramètres  $\sigma$  et  $\varepsilon$  sont constants par morceau et  $\varepsilon - i\sigma/\omega$  n'est jamais nul, ce qui implique (en prenant la divergence de (1.4b)) que le champ électrique est à divergence nulle presque partout.

De même, si  $\mu$  est constant par morceau,  $\nabla \cdot H$  est nul presque partout. Il est alors judicieux de transformer l'opérateur  $\nabla \times ((1/\mu) \nabla \times)$  de l'équation (1.5). En utilisant les relations suivantes<sup>2</sup> :

$$\nabla \times \left( \frac{1}{\mu} \nabla \times \right) = \nabla \left( \frac{1}{\mu} \nabla \cdot \right) - \nabla \cdot \left( \frac{1}{\mu} \nabla \right) ,$$

nous obtenons l'équation de Helmholtz sur  $E$  :

$$(2.8) \quad \nabla \cdot \left( \frac{1}{\mu} \nabla E \right) + \omega^2 (\varepsilon - i\sigma/\omega) E = 0 .$$

De manière analogue, nous obtenons pour  $H$  :

$$\nabla \cdot \left( \frac{1}{\varepsilon - i\sigma/\omega} \nabla H \right) + \omega^2 \mu H = 0 .$$

Différentes conditions aux limites sont utilisés pour déterminer complètement le champ  $E$ . Les plus courantes et les plus simples sont les conditions de Dirichlet :

$$E = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle ,$$

ou de Neumann

$$\frac{\partial E}{\partial n} = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle .$$

Il existe aussi des conditions mixtes liant  $E$  et sa dérivée normale  $\partial E/\partial n$ , telles que la condition de Robin par exemple :

$$a \frac{\partial E}{\partial n} + bE = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle ,$$

avec  $a$  et  $b$  des paramètres à ajuster en fonction des constantes électromagnétiques.

---

<sup>2</sup> Rappelons  $\nabla(E) = [\nabla(E_x), \nabla(E_y), \nabla(E_z)]$  et  $\Delta(E) = \begin{bmatrix} \Delta(E_x) \\ \Delta(E_y) \\ \Delta(E_z) \end{bmatrix}$ .

### 3. La formulation diélectrique

Dans cette formulation, aussi appelée approximation quasistatique, les variations temporelles de l'induction magnétique sont négligées. La loi de Faraday (0.1a) devient alors :

$$\nabla \times E = 0.$$

En régime harmonique, nous obtenons alors :

$$(3.9a) \quad \nabla \times E = 0,$$

$$(3.9b) \quad \nabla \times H = i\omega\varepsilon E + \sigma E.$$

Comme  $\nabla \times E$  est nul, cela revient à supposer que  $E$  dérive d'un potentiel  $V$  appelé potentiel scalaire :

$$E = \nabla V.$$

En prenant la divergence de (3.9b), nous obtenons l'EDP elliptique suivante pour  $V$ , appelée formulation diélectrique :

$$(3.10) \quad \nabla \cdot ((\omega\varepsilon - i\sigma) \nabla V) = 0.$$

Les conditions aux limites usuelles pour cette EDP sont des conditions de Neumann :

$$\frac{\partial V}{\partial n} = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle,$$

ou de Dirichlet

$$V = \langle \text{C.L. imposées sur le bord du domaine} \rangle.$$

Nous insistons sur le fait qu'à la différence des équations (1.4), (1.5), (1.6) et (2.8) qui ne négligent aucun phénomène, la formulation diélectrique néglige la partie rotationnelle du champ électrique.

Deux questions apparaissent alors. La première porte sur les conditions aux limites. Considérons le champ électrique  $E$  satisfaisant à l'équation vectorielle des ondes (1.5) avec une condition aux limites de Neumann (1.7) et  $V$  le potentiel scalaire satisfaisant à la formulation diélectrique (3.10). Quelles conditions aux limites faut-il imposer à  $V$  pour que les champs électriques  $E$  et  $\nabla(V)$  soient comparables ? Autrement dit, avec quelles conditions aux limites sur  $V$  pouvons-nous dire que le champ  $\nabla(V)$  est la partie statique du champ total  $E$  ?

La seconde interrogation porte sur l'utilisation de la formulation diélectrique. Comme nous venons de le voir, cette formulation est une approximation de l'équation vectorielle des ondes. Dans cette approximation, les variations temporelles de l'induction magnétique sont considérées comme nulles, c'est-à-dire que le rotationnel du champ électrique est nul. Est-il possible de quantifier, *a priori* et en fonction des paramètres du milieu et de la pulsation, l'erreur faite en utilisant l'approximation quasistatique et ainsi de savoir *a priori* quelle formulation il est plus judicieux d'utiliser ?

**EXERCICE 2.** Soit  $\Omega$  un ouvert borné de  $\mathbb{R}^3$ , partitionné en deux ouverts connexes à bord régulier  $\Omega_1$  et  $\Omega_2$ . Soit  $\varepsilon$ ,  $\mu$ ,  $\sigma$  trois fonctions constantes sur chaque  $\Omega_i$ ,  $i = 1, 2$ . Pour chaque formulation avec donnée de Neumann aux bords régulière, donner la formulation variationnelle et démontrer l'existence et l'unicité du problème dans les espaces fonctionnels appropriés.

## CHAPITRE II

### Contexte

Durant ces vingt dernières années, en raison de l'apparition de nouvelles technologies, les sources électromagnétiques se sont multipliées et l'exposition quotidienne de l'homme à ces champs s'est d'autant plus accrue. C'est pourquoi de nombreuses études se sont orientées vers les interactions entre champs électromagnétiques et tissus biologiques.

La connaissance de l'influence de ces champs sur le corps humain est d'une importance considérable, aussi bien dans le milieu médical qu'industriel. D'une part les champs électromagnétiques sont utilisés à des fins médicales, aussi bien pour les diagnostics (par exemple, en Imagerie par Résonance Magnétique (I.R.M.) ou plus généralement en imagerie médicale [3], [16]) que pour les traitements (en oncologie pour les traitements par électrochimiothérapie [20]). D'autre part, les matériels électriques sont soumis à une réglementation stricte imposée en vertu du principe de précaution [18] qui semble excessive à certains, laxiste à d'autres, et reste à justifier scientifiquement.

C'est pourquoi une modélisation précise de la répartition des champs électromagnétiques dans le corps humain est nécessaire. Cette modélisation doit tenir compte des particularités du "système" étudié.

- Les propriétés électromagnétiques des tissus sont très différentes de celles des matériaux habituellement étudiés en électromagnétisme, de plus elles sont partiellement connues.
- Dans la plupart des cas, les champs électromagnétiques sont à l'origine d'effets thermiques, eux-mêmes affectant la circulation des fluides des tissus. Ainsi, un problème couplant ces phénomènes doit être considéré.
- La géométrie complexe des tissus (partiellement connue, elle-aussi) constitue une difficulté majeure, aussi bien dans l'analyse mathématique que dans l'implémentation numérique.

#### 1. Les tissus vivants : des matériaux complexes

Comparés aux matériaux habituellement étudiés, le corps humain est un milieu fortement hétérogène composé d'une multitude de constituants ayant chacun des propriétés très spécifiques. Durant les 50 dernières années, les propriétés électromagnétiques de ces "matériaux" ont été largement étudiées pour des fréquences comprises entre 10Hz et 10GHz. A ce sujet, les travaux de Gabriel *et al.* [11], [12], [13] sont actuellement la référence la plus complète et la plus citée, donnant les propriétés électromagnétiques de plus de 45 tissus différents.

Les tissus biologiques sont principalement constitués d'eau, ils se comportent comme un matériau diélectrique à pertes. Gabriel *et al.* ont montré que les paramètres électriques dépendent fortement de la fréquence à laquelle sont étudiés les phénomènes (*cf* figure 1) .



dans la littérature peuvent varier significativement d'un article à l'autre pour un même organe, ce qui pose la question de leur validité. Les différences sont dues à la difficulté d'effectuer des mesures sur des corps vivants. La plupart du temps, une ablation du tissu est effectuée avant la mesure. Se pose alors la question de la préparation du tissu, de la date de la mesure après la mort du tissu, et des changements métaboliques chez un tissu mort. De plus les propriétés des tissus varient d'un sujet à l'autre. Il est donc impossible d'obtenir exactement les mêmes résultats expérimentaux.

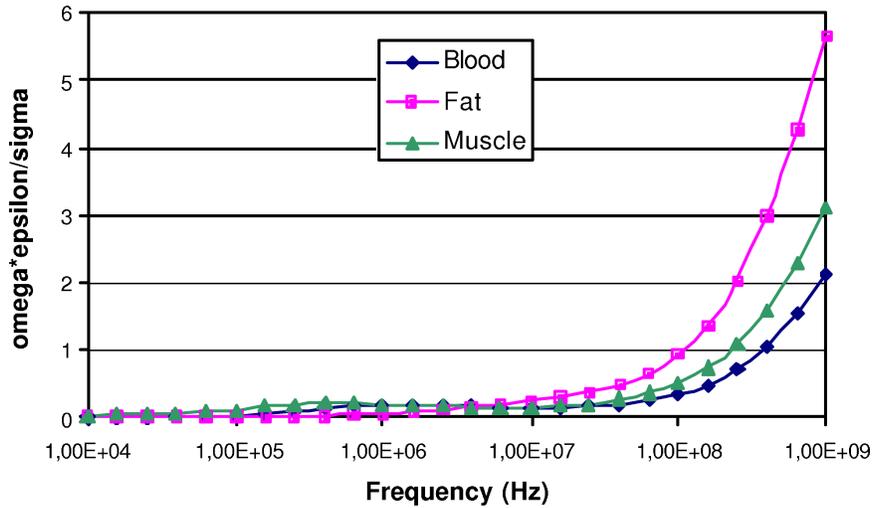


FIG. 2. Evolution du rapport  $\omega\varepsilon/\sigma$  en fonction de la fréquence [18].

Pour modéliser précisément la distribution des champs électromagnétiques dans un organe du corps humain, une approche consiste à partir d'une modélisation microscopique (c'est-à-dire au niveau cellulaire) afin de construire un modèle macroscopique de l'organe par des méthodes d'homogénéisation; un modèle électrique ainsi qu'une connaissance précise de la distribution des champs dans la cellule biologique sont alors indispensables [18].

## 2. La cellule biologique

La cellule biologique constitue l'unité de base du vivant. Les cellules que nous considérons dans ce cours sont des cellules eucaryotes dont la taille est de l'ordre d'une dizaine de micromètres : c'est le type de cellules dont notre organisme (et la plupart des organismes animaux) est constitué.

**2.1. Présentation générale.** De formes très variées<sup>2</sup> et de structure plus ou moins complexe, les cellules vivantes (eucaryotes ou procaryotes) présentent cependant une organisation universelle, à savoir une membrane plasmique (la plupart du

<sup>2</sup>La plupart des cellules sont déformables en fonction des contraintes qu'elles subissent.

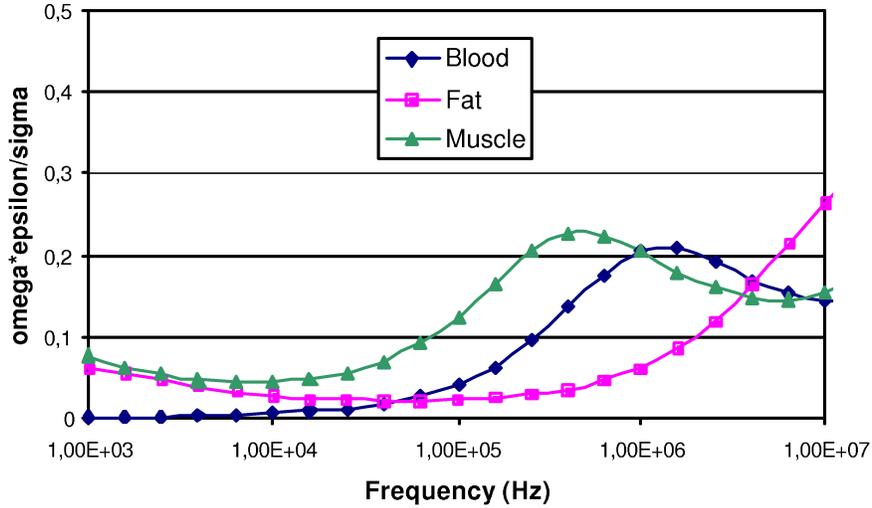


FIG. 3. Zoom de la figure 2 pour des fréquences entre 1kHz et 10MHz[18].

temps, cette membrane est formée d'une bicouche lipidique parsemée de quelques protéines transmembranaires) qui entoure le cytoplasme.

Dans les cellules eucaryotes, le cytoplasme est un milieu complexe très compartimenté. Il contient entre autres le noyau (contenant lui même le nucléole), des mitochondries, l'appareil de Golgi, le reticulum endoplasmique, des ribosomes et des polysomes, dont les fonctions sont spécifiques et permettent le maintien en vie de la cellule (*cf* figure 4 et 5).

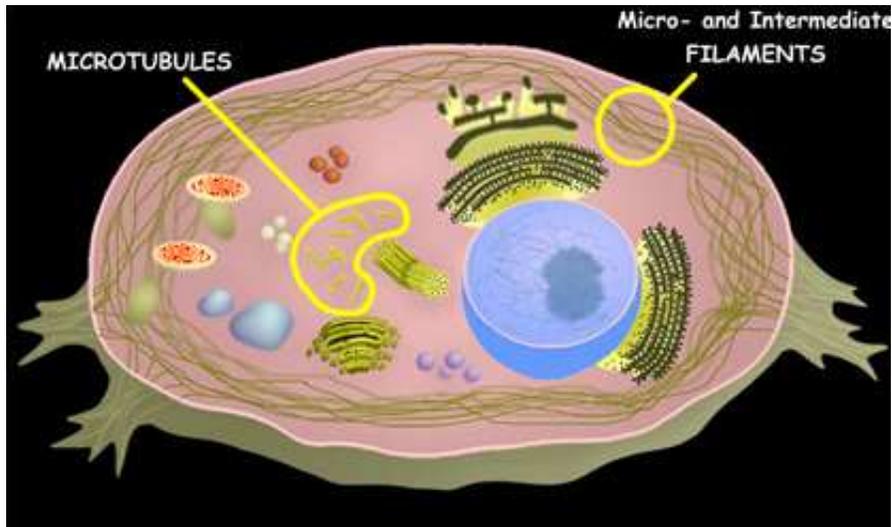


FIG. 4. Schéma d'une cellule animale.

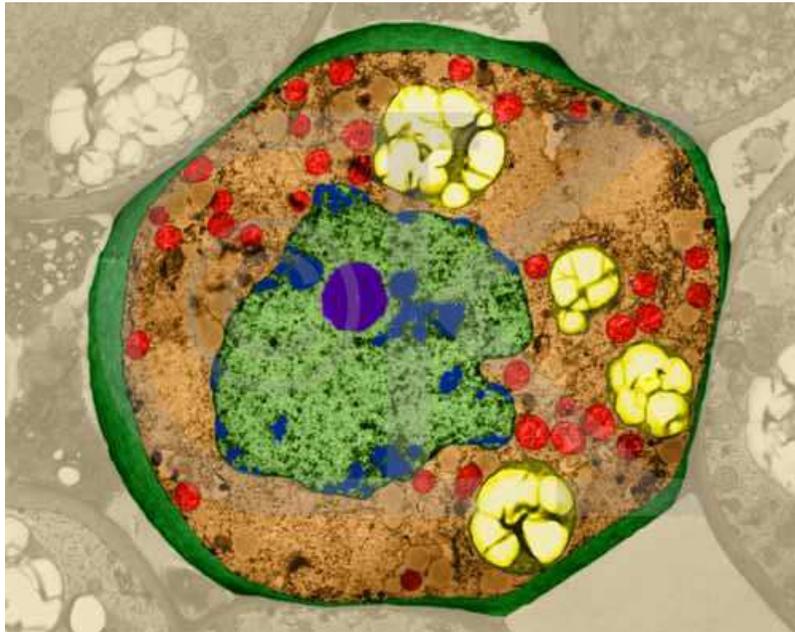


FIG. 5. Vue d'une cellule du foie au microscope.

Dans ce cours, et en conformité avec les travaux de Fear et Stuchly [7], Foster et Schwan [10] et la plupart des articles en bioélectromagnétisme modélisant l'influence des champs électriques sur les cellules biologiques, le cytoplasme est considéré comme un matériau homogène. C'est la structure de la membrane plasmique qui va être plus précisément étudiée. Notons que l'étude du modèle de Fear et Stuchly présente un grand intérêt pour les bioélectromagnéticiens.

Le lecteur désirant une description plus précise de la cellule biologique pourra se référer au livre d'Alberts *et al.* "Molecular biology of the cell" [1].

*REMARQUE. Il faut être conscient du fait que modéliser un système complexe c'est le simplifier de manière à pouvoir décrire un certain type de phénomène. Nous nous intéressons à l'influence de la membrane sur la répartition des champs électromagnétiques dans une cellule. En particulier, nous cherchons à calculer les champs électromagnétiques au niveau de la membrane. Comme nous le verrons par la suite, le modèle simplifié de la cellule pose déjà des difficultés aussi bien mathématiques que numériques.*

**2.2. La membrane plasmique.** La membrane plasmique cellulaire joue un rôle primordial dans la vie de la cellule [1]. Elle entoure le cytosol et les organites qui y baignent, définit la frontière de la cellule et la protège de l'environnement extracellulaire. Elle forme un film protecteur très fin (figure 6) constitué de molécules lipidiques et protéinaires.

Les molécules lipidiques (phospholipides) sont arrangées en une double couche épaisse d'environ 5 nanomètres (nm). Cette bicouche lipidique fournit la structure fluide de base de la membrane et forme une barrière imperméable à la plupart des

molécules solubles dans l'eau. Elle est parsemée de molécules protéiniques (figure 7) qui permettent notamment, la catalyse de réactions telles que la synthèse d'ATP, ou le transport de molécules à travers la membrane. Ces protéines jouent ainsi le rôle de lien structurel entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire ou une cellule adjacente.

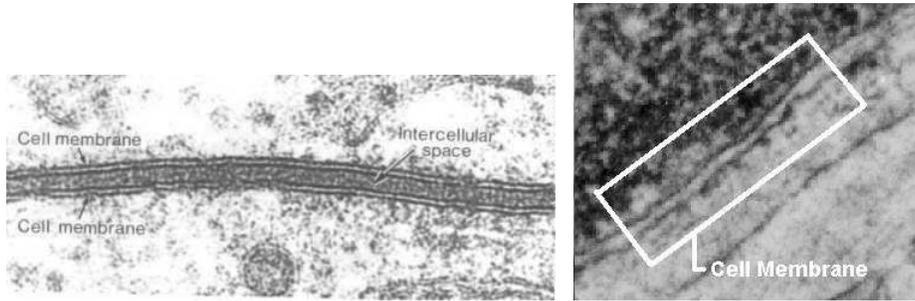


FIG. 6. Vues au microscope de membranes plasmiques [1].

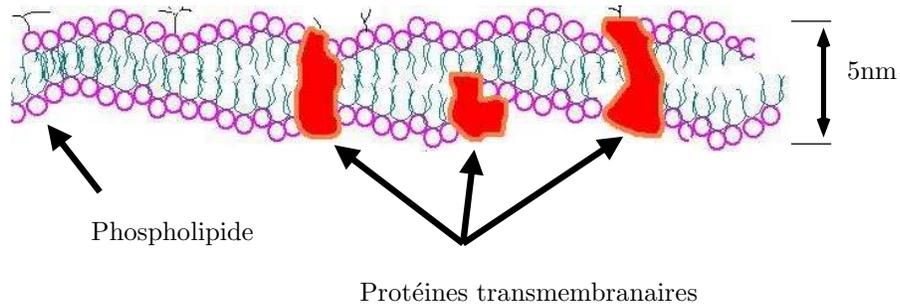


FIG. 7. Schéma bidimensionnel d'une membrane plasmique [1].

La membrane plasmique présente donc une structure moléculaire inhomogène qui lui permet de jouer un double rôle. Les phospholipides, qui constituent la matière de base de la membrane, en font un corps imperméable et isolant, protégeant ainsi la cellule des agressions extérieures, tandis que les molécules protéiniques éparses permettent, dans certaines circonstances, des échanges entre le cytoplasme et le milieu environnant (matrice cellulaire, ou autre cellule par exemple).

### 3. Le potentiel transmembranaire

Le potentiel transmembranaire (TMP<sup>3</sup>) est la différence de potentiel entre le potentiel électrique cytoplasmique et celui de la face externe de la cellule. Lorsque la cellule est au repos, il est de l'ordre de -90mV à -40mV, suivant le type de cellules. Ce potentiel est dû à un (infime) déficit d'ions positifs dans le cytoplasme, qui est

<sup>3</sup>TMP pour TransMembrane Potential

la conséquence du transport d'ions spécifiques à travers la membrane. Les acteurs principaux de ce transport sont :

- Les pompes  $Na - K^4$  qui exportent les ions  $Na^+$  hors de la cellule et simultanément importent les ions  $K^+$  du milieu extra-cellulaire.
- Les “ $K$  leak channels” (canaux potassiques), à travers lesquels les ions  $K^+$  peuvent traverser la membrane dans les deux sens.

Le potentiel transmembranaire au repos reflète l'équilibre électrochimique de l'action de ces deux mécanismes.

Lorsqu'une cellule est soumise à un champ électrique, l'amplitude du TMP peut devenir suffisamment grande pour être biologiquement significative. Le potentiel transmembranaire induit dans une cellule soumise à un champ électromagnétique est d'un grand intérêt dans diverses applications. Citons entre autres la fusion de cellules, les réponses des tissus cardiaques à des courants de défibrillation *etc.*

Nous présentons ici deux phénomènes pour lesquels la connaissance de la répartition des champs dans une cellule et en particulier la valeur du TMP sont importantes :

- l'électroporation
- la communication inter-cellulaire.

**3.1. L'électroporation.** L'électroporation [23],[25],[27] est un phénomène complexe qui permet d'ouvrir des pores au niveau de la membrane lorsque la cellule est soumise à un champ électrique spécifique. Cette technique, qui déstabilise la structure de la membrane cellulaire, permet de faire pénétrer au sein de cellules des molécules ou des gènes qui ne pourraient être “internalisés” naturellement. Par cette technique, il est possible d'injecter des médicaments efficaces uniquement à l'intérieur des cellules.

La mise en évidence de pores n'a pas encore été réalisée et le phénomène est assez mal connu, cependant des simulations d'électroperméabilisation ont montré la formation de pores irréversibles lorsque la membrane est soumise à un fort champ électrique.

A la figure 8, nous présentons une simulation de dynamique moléculaire décrivant l'évolution d'une bicouche lipidique immergée dans de l'eau et excitée par un champ intense de 0.5V/nm. La durée de la simulation est de 100ps. Nous pouvons voir que dès que le champ est appliqué (diapositive A), une déstructuration de la membrane apparaît. Cette déstructuration permet le passage de quelques molécules d'eau, et semble dans un premier temps réversible (jusqu'à la diapositive F). Puis, les têtes hydrophiles des phospholipides des couches supérieure et inférieure se rejoignent (diapositive G) entraînant l'apparition du pore. Ce phénomène est irréversible, car l'équilibre à la diapositive H est stable : pour retrouver la situation de la diapositive A, il faut réinjecter de l'énergie.

Des polémiques subsistent encore quant à savoir si des pores apparaissent ou non dans des conditions réversibles d'électroporation.

**3.2. La communication intercellulaire.** Les jonctions communicantes des membranes cellulaires sont de petits canaux larges de quelques nanomètres (*cf* figure 9) qui relient les milieux intérieurs des cellules voisines, permettant ainsi l'échange d'information entre ces cellules [7], [8].

---

<sup>4</sup> $Na^+$  : ions sodium,  $K^+$  : ions potassium

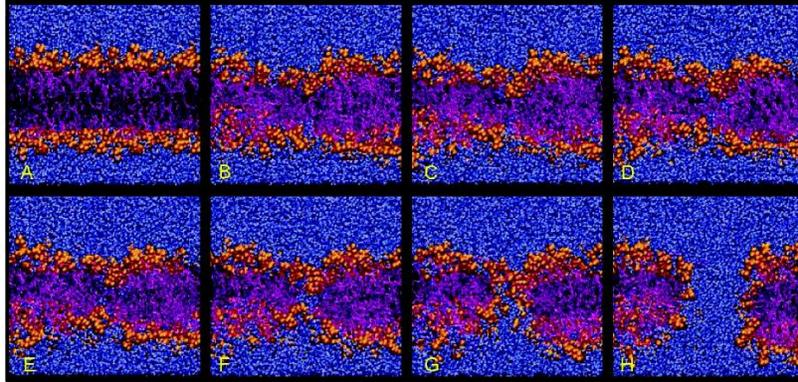


FIG. 8. Simulation (par dynamique moléculaire) de la formation de pores lorsqu'un champ de  $0.5\text{V/nm}$  est appliqué sur une membrane phospholipidique, [26].

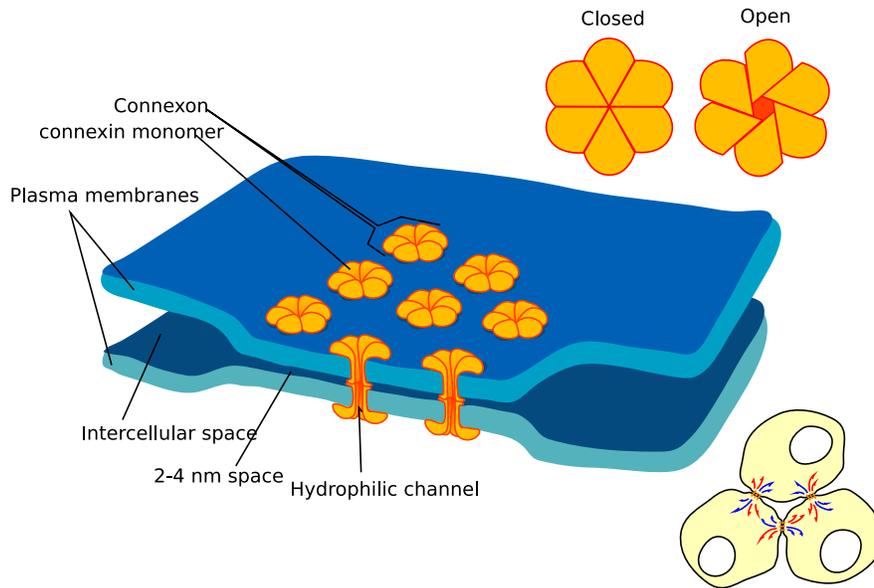


FIG. 9. Schéma d'une jonction communicante.

Yamasaki *et al.* ont montré, par des expériences *in vivo* et *in vitro*, que cette communication était altérée pour des cellules cancéreuses [28], [29], [15]. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les champs électromagnétiques influencent la communication à travers ces jonctions [21], [14]. Lorsqu'elles sont présentes, les jonctions communicantes connectent les cytoplasmes des cellules et augmentent ainsi leur taille globale ce qui induit des variations du potentiel transmembranaire.

**3.3. Un modèle est nécessaire.** Les deux précédents exemples nous montrent en quoi la connaissance des champs électromagnétiques dans des cellules, et en particulier dans la membrane plasmique est primordiale. Cependant les mesures expérimentales sur des cellules vivantes sont limitées en raison de la complexité du milieu et de la petitesse des cellules. Par ailleurs, il est difficile de quantifier les perturbations des champs dues aux instruments de mesures. Un modèle électromagnétique de la cellule est alors nécessaire, afin de pouvoir effectuer des simulations numériques.



## La cellule biologique d'un point de vue électromagnétique

A l'aide de mesures d'impédance macroscopiques effectuées sur des organes (les travaux de Gabriel *et al.* [11], [12] et [13] sont actuellement la référence la plus utilisée), Fear, Foster, Schwan et Stuchly (voir [7], [8], [10] et [24] par exemple) ont extrapolé un modèle électromagnétique simplifié de la cellule.

### 1. Le modèle de Fear et Stuchly

Dans ce modèle, la cellule biologique est considérée comme un matériau électriquement hétérogène composé d'un cytoplasme homogène dont la taille varie de 1 à quelques micromètres ( $\mu\text{m}$ ) suivant les cellules, entouré d'une fine membrane elle aussi homogène dont la taille est de l'ordre de quelques nanomètres. Le cytoplasme présente une conductivité de 1 Siemens par mètre (S/m) alors que la conductivité de la membrane varie de  $10^{-7}\text{S/m}$  à  $10^{-5}\text{S/m}$ , suivant le type de cellule. Les permittivités relatives sont respectivement égales à 80 dans le cytoplasme et à 11.3 dans la membrane. La perméabilité dans toute la cellule est égale à celle du vide,  $\mu_0$ . En figure Fig 1 sont résumés les paramètres électriques de ce modèle. Rappelons les valeurs des perméabilité et permittivité du vide en unités S.I.

$$\begin{aligned}\mu_0 &= 4\pi 10^{-7}, \\ \varepsilon_0 &= \frac{1}{36\pi} 10^{-9}.\end{aligned}$$

**1.1. Premières remarques.** Les échanges intercellulaires ou les échanges cellule-milieu extracellulaire ne sont pas pris en compte. Ce modèle est valable pour une gamme de fréquences allant du hertz à quelques gigahertz [22]. Des recherches sont actuellement menées (en particulier au Laboratoire Ampère de Lyon ainsi qu'à l'Institut Gustave Roussy du Kremlin-Bicêtre) pour modéliser d'une part les phénomènes d'électroperméabilisation [23], [25], [27] et d'autre part les échanges cellule-cellule à travers les jonctions communicantes, [7], [8].

L'analyse du modèle de Fear et Stuchly est cependant très importante car elle constitue une première approche dans l'étude de la répartition des champs dans une cellule. Par ailleurs, cette modélisation de la cellule est valide lorsque les phénomènes d'échange n'ont pas encore eu lieu.

1.1.a. *Les courants de déplacement dans la membrane.* Savoir si les courants de déplacement sont négligeables devant les courants de conduction permet de choisir *a priori* la bonne formulation (quasistatique, vectorielle des ondes, statique) qui

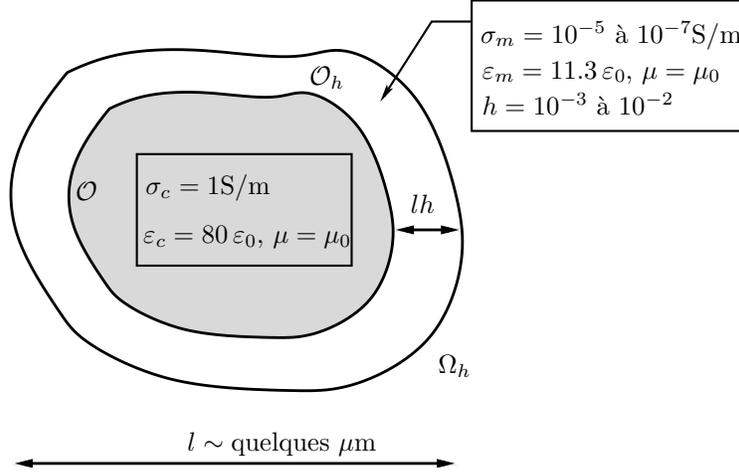


FIG. 1. Paramètres de la cellule biologique.

décrit le champ électrique. D'après la loi d'Ampère, il faut étudier l'évolution en fonction de la fréquence du rapport<sup>1</sup>  $\omega\epsilon/\sigma$ .

Dans la membrane, pour des fréquences comprises entre 1kHz et 1GHz, nous observons que ce rapport n'est pas négligeable, et donc il faut prendre en compte les courants de déplacement. En particulier, les équations de l'électrostatique ne sont pas valables. Nous devons utiliser l'approximation quasi-statique, ou mieux, l'équation vectorielle des ondes.

1.1.b. *Rapport des permittivités complexes.* Rappelons que la permittivité complexe  $\tilde{\epsilon}$  à la fréquence  $\omega$  d'un matériau de conductivité  $\sigma$  et de permittivité  $\epsilon$  est la quantité :

$$\tilde{\epsilon} = \epsilon - i\sigma/\omega.$$

Suivant la pulsation à laquelle est étudié le champ électrique, le rapport des permittivités complexes varie énormément. Pour des pulsations inférieures à  $10^6 \text{ rad/s}$ , nous avons

$$\left| \frac{\epsilon_m - i\sigma_m/\omega}{\epsilon_c - i\sigma_c/\omega} \right| \sim 10^{-5},$$

tandis que pour des pulsations dépassant  $10^9 \text{ rad/s}$ ,

$$\left| \frac{\epsilon_m - i\sigma_m/\omega}{\epsilon_c - i\sigma_c/\omega} \right| \sim 10^{-1}.$$

La cellule ainsi modélisée présente donc un double comportement. Pour des fréquences inférieures à  $10^7 \text{ Hz}$  c'est un matériau fortement hétérogène à couche mince, composé d'un milieu intérieur conducteur, le cytoplasme, entouré d'une fine membrane isolante, la membrane plasmique.

Lorsque la fréquence est supérieure à  $10^8 \text{ Hz}$ , c'est un matériau diélectrique faiblement hétérogène car le rapport des permittivités est grand devant l'épaisseur de la membrane ( $|\tilde{\epsilon}_m/\tilde{\epsilon}_c| \sim 0.1$  tandis que  $h \sim 10^{-3}$ ).

<sup>1</sup>D'où vient ce rapport ? Expliquer.

## 2. Le calcul du TMP dans le domaine du bioélectromagnétisme

De nombreuses études numériques utilisant le modèle présenté à la figure 1 ont été menées pour étudier le champ électrique dans une cellule biologique, [7], [22], [17], [20], *etc.*

**2.1. La géométrie : un facteur important.** En 2001, Sebastián *et al.* ont montré, par des calculs par éléments finis, l'influence de la géométrie sur la distribution du champ dans une cellule. En calculant les champs électromagnétiques par une méthode d'éléments finis pour des cellules de différente forme (sphérique, rectangulaire et ellipsoïdale), ils ont ainsi mis en évidence l'importance d'utiliser des modèles géométriquement réalistes de cellules biologiques [22], [17].

Ils se sont heurtés à une difficulté majeure : le maillage de la fine membrane. Pour s'assurer de la précision de leurs calculs par éléments finis, ils ont calculés les solutions analytiques de leur modèle. C'est là le point faible de leur étude : comment calculer les champs électromagnétiques dans des cellules de forme quelconque, avec des membranes très fines ?

**2.2. L'approximation de Pucihar *et al.*** Pour s'affranchir de ces inconvénients, Pucihar *et al.* [20] ont mené une étude permettant de supposer l'épaisseur de la membrane nulle : le problème du maillage de la fine couche est alors contourné.

Se basant sur des résultats d'imagerie et des considérations physiques, ils déduisent que la densité totale de courant  $J$  dans la membrane est égale à sa composante normale. En notant  $\kappa_m$  la conductivité spécifique de surface de la membrane égale au quotient de la conductivité par l'épaisseur de la membrane, ils obtiennent le potentiel transmembranaire via la formule

$$TMP = J/\kappa_m,$$

où  $J$  est la densité totale de courant dans la membrane, qui est quasiment égale à sa composante normale car la conductivité de la membrane est très faible devant celle des milieux extramembranaires.

L'explication et le problème qu'ils résolvent sont donnés en Fig 2.

This efficiently eliminates the problems related to the modeling of a realistic cell membrane.

## METHODS

### *Construction of the Model*

The three-dimensional model of an irregularly shaped biological cell was constructed from a sequence of microscopic fluorescence images representing cross-sections of a Chinese hamster ovary (CHO) cell attached to the cover glass. The fluorescence images were obtained by staining the cell with fluorescent dye di-8-ANEPPS. The dye emits a strong fluorescence when it binds to the membrane, thereby making the cell edges visible. Besides, its fluorescence is linearly proportional to the voltage on the membrane, and can therefore be used for the measurements of the ITV (see later for details). The cross-sections were obtained by shifting the focus on a fluorescence microscope (Zeiss AxioVert 200, objective  $\times 100$ , oil immersion, Zeiss, Germany) in constant steps of  $1 \mu\text{m}$  from the bottom to the top of the cell Fig. 1a. The images were acquired using a cooled CCD camera (VisiCam 1280, Visitron, Germany) and MetaMorph 5.0 software (Visitron, Germany), and converted from grayscale (8 bit) to black and white (1 bit) in Corel PhotoPaint 11.0 (Corel Corp., Ottawa, Canada). Subsequent processing was performed on a PC equipped with a 2.8 GHz Pentium IV processor and 1 GB RAM. Using FEMLAB 3.1 package (COMSOL Inc., Burlington, MA) with MATLAB 6.5 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA), the contours of the cell were detected using *film 2 curve* (Fig. 1b), transformed to solid planes with *solid 2*, and the planes were connected into a 3D object using *loft* to obtain the model of the cell. This model was then imported to the FEMLAB workspace, where it was positioned at the bottom of a rectangular block, thereby mimicking the cell attached with its bottom to the cover glass (Fig. 1c). To construct a model of several cells, this procedure was repeated for each cell separately (in this paper we illustrate this for the case of two cells).

As discussed in the Introduction, direct incorporation of a realistic cell membrane (i.e. a very thin layer of very small, yet non-zero thickness surrounding the cell) into the model is technically very problematic. Unless the distribution of the electric field, current density, and/or electric potential *within the membrane* is of interest, this can be avoided. Namely, the effect of the membrane on these electric quantities in the cell interior and exterior is equivalent to the effect of a corresponding surface conductivity assigned to the interface between the interior and the exterior. More precisely, as the specific conductivity of the membrane—typically about  $5 \times 10^{-7} \text{ S/m}^8$ —is at least five orders of magnitude lower than the specific conductivities of the aqueous media surrounding it, the current flows through the membrane practically orthogonally to its surface. Consequently, in the membrane the total current density is vir-

tually equal to its normal component alone ( $J$ ), which is given by

$$J = \frac{\sigma_m(V_o - V_i)}{d}, \quad (1)$$

where  $\sigma_m$  is the specific membrane conductivity,  $d$  is the membrane thickness and  $V_o, V_i$  are the electric potentials at the outer and inner surface of the membrane, respectively. Here  $J, V_o$ , and  $V_i$  are functions varying with the position on the membrane, while  $\sigma_m$  and  $d$  are constants. For the purpose of determining the induced transmembrane voltage, the events inside the membrane layer are not relevant, and the ratio  $\sigma_m/d$  can be treated as a single entity—the specific surface conductivity,  $\kappa_m = \sigma_m/d$ . The interface between the cell interior (the cytoplasm) and the cell exterior is then characterized by

$$J = \kappa_m(V_o - V_i). \quad (2)$$

Despite the membrane as such being absent from the model, the drop of electric potential at such an interface is equivalent to the transmembrane voltage induced on a membrane with a specific conductivity  $\sigma_m$  and thickness  $d$ . In models constructed in this way, the mesh of finite elements is generated without difficulty, as very small (and possibly very irregularly shaped) elements corresponding to the membrane itself are avoided.

The computation of the functions  $J, V_o$ , and  $V_i$  was performed in FEMLAB by introducing two application modes, cell exterior (extracellular medium) being active in the first, and the cell interior (cytoplasm) in the second mode. Both application modes were of a static current density type. For models containing several cells, an additional application mode active in the cytoplasm of each cell was introduced, and the functions  $J_1, J_2, \dots$  and  $V_o, V_{i1}, V_{i2}, \dots$  were computed.

The specific conductivity of the cell interior was set to  $0.2 \text{ S/m}$ , a typical conductivity of the cell cytoplasm,<sup>14</sup> and the specific conductivity of the rest of the block (the cell exterior) was set to  $0.15 \text{ S/m}$ , which is a typical value of the low conductivity extracellular medium.<sup>34</sup> Two of the opposite vertical faces of the block were modeled as electrodes, which was done by assigning fixed electric potentials;  $1 \text{ V}$  to one electrode, and  $0 \text{ V}$  to the other (ground). The electrodes were positioned  $0.01 \text{ cm}$  apart to obtain the voltage-to-distance ratio of  $100 \text{ V/cm}$ . The remaining four faces of the block were modeled as insulating surfaces, the bottom one representing the cover glass. At the boundary surface between the cell interior and exterior, the normal component of the current density was set corresponding to Eq. (2) with a negative sign ( $-J$ ) in the mode corresponding to the cell exterior, and with a positive sign in the mode corresponding to the cytoplasm (or, with several cells, in all such modes). The specific surface conductivity was set at  $\kappa_m = 100 \text{ S/m}^2$  which is the ratio between a specific

FIG. 2. Extrait de l'article de Pucihar *et al.* [20]

EXERCICE 3 (Analyse du texte de Pucihar *et al.*).

Lire le texte de Pucihar.

- (1) *Quel est le problème qu'ils résolvent ?*
- (2) *Ce problème est-il bien posé ? (Faire au moins le cas 2D d'une cellule circulaire plongée dans un milieu ambiant lui aussi circulaire, les deux cercles ayant le même centre)*
- (3) *Implémenter dans un code éléments finis le problème de Pucihar et al.*

INDICATIONS (Indications pour l'exercice 3).

- (1) *Notons  $\Omega$  le domaine ambiant dans lequel est plongée la cellule, et posons  $\mathcal{O}_e$  le milieu extracellulaire, de conductivité  $\sigma_e$  et  $\mathcal{O}_c$  le cytoplasme, de conductivité  $\sigma_c$ .*

*Etudier le problème couplé  $(V_e, V_c)$  suivant :*

$$\begin{aligned} \Delta V_e &= 0, & \text{dans } \mathcal{O}_e \\ V_e|_{\partial\Omega} &= f, & \text{sur } \partial\Omega, \\ \sigma_e \partial_n V_e &= \kappa_m (V_e - V_c), & \text{sur } \partial\mathcal{O}_c, \\ \Delta V_c &= 0, & \text{dans } \mathcal{O}_c \\ \sigma_e \partial_n V_c &= \kappa_m (V_e - V_c), & \text{sur } \partial\mathcal{O}_c, \end{aligned}$$

*où  $n$  est la normale extérieure à  $\partial\mathcal{O}_c$ , et  $f$  représente le potentiel appliqué aux bords du domaine ambiant.*

- (2) *Ecrire la formulation variationnelle de ce problème, en déduire existence et unicité pour le problème variationnel.*
- (3) *Montrer l'existence et l'unicité de la solution pour le problème fort.*
- (4) *Implémenter la formulation variationnelle.*

### 3. Pourquoi une étude mathématique ?

L'inconvénient principal de ces études par éléments finis vient des erreurs d'approximations et de la difficulté à quantifier de manière précise et *a priori* ces approximations.

En effet, pour toute une partie de la littérature (*cf* Sebastián *et al.* [22], [17]), les résultats sont sujets à des erreurs numériques dues d'une part aux forts contrastes entre les paramètres diélectriques de la membrane et du cytoplasme, et d'autre part à la finesse de la membrane, difficile à mailler. Pour pallier ces difficultés numériques, différentes approximations sont utilisées. Une première simplification est d'utiliser des géométries simples (sphériques, ovales etc.) qui présentent l'inconvénient d'être rarement réalistes d'un point de vue biologique. Une seconde simplification est de négliger certains phénomènes électromagnétiques et d'implémenter des formulations plus simples ; par exemple, à basse fréquence, la formulation diélectrique.

Par ailleurs les modélisations remplaçant la membrane par une surface d'épaisseur nulle avec des conductivités de surface (*cf* Pucihar *et al.*) ne donnent pas de justification rigoureuse de leur validité.

Dans le chapitre suivant, nous présentons une introduction aux méthodes asymptotiques qui permettent de répondre à ces précédentes questions et qui ont l'avantage d'avoir un large spectre d'applications, car ce sont des méthodes génériques.



## Introduction aux développements asymptotiques

Dans ce chapitre, nous présentons de manière heuristique, comment construire des conditions de transmission approchées pour le problème des potentiels électriques dans la cellule biologique. Cette construction permettra d'expliquer les conditions de transmission de Pucihar *et al.* présentées dans le chapitre précédent. Bien que la justification du développement asymptotique soit primordiale, par manque de temps nous ne la présenterons par ici. Le lecteur désirant de plus amples précisions consultera la thèse de l'auteur [19].

### 1. Rappel du modèle et notations

On s'intéresse au problème satisfait par le potentiel électroquasistatique dans une cellule plongée dans un milieu ambiant. On note  $\Omega$  le domaine composé d'une cellule (un cytoplasme  $\mathcal{O}^i$  entouré d'une fine membrane  $\mathcal{O}_\delta$ ) et du milieu ambiant dans lequel est plongée la cellule (Fig. 1)

$$\Omega = \mathcal{O}^i \cup \mathcal{O}_\delta \cup \mathcal{O}_\delta^e.$$

Soit  $\Gamma$  le bord de  $\mathcal{O}^i$ , supposé lisse, et soit  $\Gamma_\delta$  le bord extérieur de la membrane  $\mathcal{O}_\delta$ .

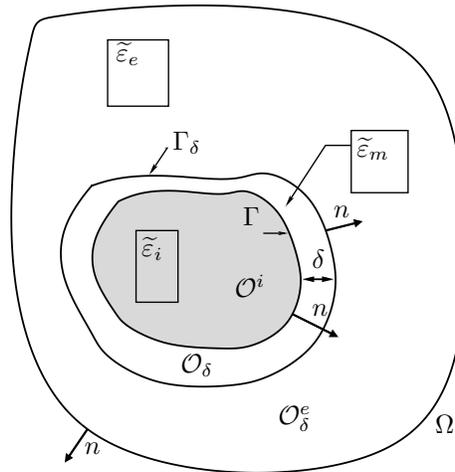


FIG. 1. Géométrie et constantes électromagnétiques.

On note  $\tilde{\varepsilon}_m, \tilde{\varepsilon}_i$  et  $\tilde{\varepsilon}_e$  les permittivités complexes des milieux  $\mathcal{O}_m, \mathcal{O}_i$  et  $\mathcal{O}_e$ . Soit  $\tilde{\varepsilon}_\delta$  la fonction constante par morceaux suivante :

$$\forall x \in \Omega, \quad \tilde{\varepsilon}_\delta(x) = \begin{cases} \tilde{\varepsilon}_i, & \text{si } x \in \mathcal{O}^i, \\ \tilde{\varepsilon}_m, & \text{si } x \in \mathcal{O}_\delta, \\ \tilde{\varepsilon}_e, & \text{si } x \in \mathcal{O}_\delta^e. \end{cases}$$

Soit  $V_\delta$  la solution du problème suivant :

$$(1.11) \quad \nabla \cdot (\tilde{\varepsilon}_\delta \nabla V_\delta) = 0 \text{ dans } \Omega,$$

$$(1.12) \quad V_\delta|_{\partial\Omega} = \varphi \text{ sur } \partial\Omega.$$

La fonction  $V_\delta$  est entièrement déterminée et appartient à l'espace de Sobolev  $H^{1+s}(\Omega)$  dès que  $\varphi$  est  $H^{1/2+s}(\partial\Omega)$ ,  $s \geq 0$ .

EXERCICE 4 (Régularité).

*En supposant que les bords des domaines  $\mathcal{O}^i, \mathcal{O}_\delta^e$  et  $\mathcal{O}_\delta$  sont des cercles concentriques, et en calculant explicitement mes coefficients de Fourier de  $V_\delta$ , démontrer la régularité énoncée.*

Observons que  $V_\delta$  est continue et que ses dérivées normales satisfont les conditions de saut suivantes :

$$(1.13a) \quad \tilde{\varepsilon}_m \partial_n V_\delta|_{\Gamma^+} = \tilde{\varepsilon}_i \partial_n V_\delta|_{\Gamma^-},$$

$$(1.13b) \quad \tilde{\varepsilon}_m \partial_n V_\delta|_{\Gamma_\delta^-} = \tilde{\varepsilon}_e \partial_n V_\delta|_{\Gamma_\delta^+}.$$

On veut remplacer à la limite  $\delta \rightarrow 0$  la membrane par une équation le long de  $\Gamma$ .

## 2. Changement de variables dans la membrane

Puisque  $\Gamma$  est une courbe fermée lisse du plan, on la paramètre par son abscisse curviligne :

$$\Gamma = \{\Psi(\theta), \theta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}\},$$

avec  $|\Psi'(\theta)| = 1$ . Soit

$$\Phi(\eta, \theta) = \Psi(\theta) + \delta\eta n(\theta), \quad (\eta, \theta) \in [0, 1] \times \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}.$$

On obtient une paramétrisation évidente de la membrane<sup>1</sup> :

$$\mathcal{O}_\delta = \{\Phi(\eta, \theta), (\eta, \theta) \in [0, 1] \times \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}\}.$$

Pour  $\theta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$ , les vecteurs  $\Psi'(\theta)$  et  $n'(\theta)$  sont colinéaires.

EXERCICE 5.

*En utilisant le fait que  $|\Psi'(\theta)| = 1$ , démontrer la colinéarité des vecteurs  $\Psi'$  et  $n'$ .*

On rappelle que la courbure  $\kappa$  est la fonction (lisse) à valeurs dans  $\mathbb{R}$  décrivant cette colinéarité :

$$\forall \theta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}, \quad \Psi'(\theta) = \kappa(\theta)n'(\theta).$$

Le changement de variables  $(x, y) \rightarrow (\eta, \theta)$  nous permet d'obtenir l'expression du laplacien en coordonnées  $(\eta, \theta)$ , après de fastidieux calculs. Il existe une autre manière d'obtenir le laplacien en coordonnées  $(\eta, \theta)$ . Il s'agit d'utiliser les formes différentielles et d'utiliser l'expression de la métrique euclidienne écrite en

<sup>1</sup>Faire un dessin !

coordonnées locales. Cette métrique est décrite par la matrice  $(g_{ij})_{i,j=1,2}$ , où les coefficients  $g_{ij}$  sont définis par :

$$g_{11} = \langle \partial_\eta \Phi, \partial_\eta \Phi \rangle, \quad g_{22} = \langle \partial_\eta \Phi, \partial_\eta \Phi \rangle, \quad g_{12} = g_{21} = \langle \partial_\eta \Phi, \partial_\theta \Phi \rangle,$$

où  $\langle ., . \rangle$  est le produit scalaire euclidien de  $\mathbb{R}^2$ . On a alors

$$(2.14) \quad g_{11} = \delta^2,$$

$$(2.15) \quad g_{22} = \left(1 + \delta \eta \kappa(\theta)\right)^2,$$

$$(2.16) \quad g_{12} = g_{21} = 0,$$

et le déterminant  $|G|$  vaut :

$$(2.17) \quad |G| = g_{11}g_{22} - g_{12}^2 = \delta^2 \left(1 + \eta \kappa(\theta) \delta\right)^2.$$

Le langage des formes différentielles (voir les livres de Flanders et Doubrovine [9, 6]) nous permet d'obtenir alors le laplacien en coordonnées  $(\eta, \theta)$  :

$$(2.18) \quad \Delta_{\eta, \theta} = \frac{1}{\sqrt{|G|}} \left\{ \partial_\eta \left( \frac{1}{\sqrt{|G|}} (g_{22} \partial_\eta - g_{12} \partial_\theta) \right) + \partial_\theta \left( \frac{1}{\sqrt{|G|}} (-g_{12} \partial_\eta + g_{11} \partial_\theta) \right) \right\}.$$

EXERCICE 6 (Formule du Laplacien en coordonnées  $(\eta, \theta)$ ). *Exprimer explicitement le Laplacien en coordonnées  $(\eta, \theta)$  en ordonnant les termes en puissance de  $\delta$ .*

Il est par ailleurs nécessaire d'exprimer les dérivées normales le long de  $\Gamma$  et de  $\Gamma_\delta$  en coordonnées locales :

$$\partial_n|_{\Gamma} \circ \Phi|_{\eta=0} = \frac{1}{\delta} \partial_\eta \Big|_{\eta=0},$$

et sur  $\Gamma_\delta$ ,

$$\partial_n|_{\Gamma_\delta} \circ \Phi|_{\eta=1} = \frac{1}{\delta} \partial_\eta \Big|_{\eta=1}.$$

### 3. Asymptotiques formelles

Nous sommes désormais prêts pour faire le développement asymptotique formel de  $V_\delta$ . Choisissons l'ansatz suivant :

$$(3.19a) \quad v^e = v_0^e + \delta v_1^e + \dots,$$

$$(3.19b) \quad v^c = v_0^i + \delta v_1^i + \dots,$$

$$(3.19c) \quad v^m = v_0^m + \delta v_1^m + \delta^2 v_2^m + \dots$$

Pour  $k \geq 0$ , nous posons :

$$\Delta v_k^e = 0, \text{ dans } \mathcal{O}^e,$$

$$\Delta v_k^i = 0, \text{ dans } \mathcal{O}^i,$$

$$v_k^e|_{\partial\Omega} = \delta_{0,k} \varphi, \text{ sur } \partial\Omega.$$

Ordonnons les termes de mêmes puissances de  $\delta$  dans l'expression de  $\Delta_{\eta,\theta}$ . En utilisant les égalités suivantes

$$\begin{aligned}\frac{\partial_\eta |G|}{2|G|} &= \frac{\delta\kappa(\theta)}{1 + \eta\kappa(\theta)\delta}, \\ \frac{\partial_\theta |G|}{2|G|} &= \eta\delta \frac{\kappa'(\theta)}{1 + \eta\kappa(\theta)\delta},\end{aligned}$$

on en déduit :

$$(3.20) \quad \begin{aligned}|G|\Delta_{\eta,\theta} &= \partial_\eta^2 + \delta\kappa(\theta) (2\eta\partial_\eta^2 + \partial_\eta) \\ &+ \delta^2 (\eta^2\kappa^2(\theta)\partial_\eta^2 + \partial_\theta^2 + \eta\kappa^2(\theta)\partial_\eta) \\ &+ \delta^3 R(\eta, \theta),\end{aligned}$$

où  $R$  est un opérateur différentiel d'ordre 1 sur  $[0, 1] \times \mathbb{T}$  défini par :

$$(3.21) \quad R(\eta) = -\frac{\eta}{1 + \kappa(\theta)\eta\delta} \left\{ \eta\kappa^3(\theta)\partial_\eta + \kappa'(\theta)\partial_\theta \right\}.$$

Pour obtenir les conditions de transmission approchées le long de  $\Gamma$ , nous devons étendre *formellement*  $v^e$  jusque dans la membrane. En utilisant un développement de Taylor dans la variable  $\eta$ , nous aboutissons développements suivants :

$$v^e \circ \Phi|_{\eta=1} = v_0^e \circ \Phi|_{\eta=0} + \delta \left( v_1^e \circ \Phi|_{\eta=0} + \partial_n v_0^e \circ \Phi|_{\eta=0} \right) + \dots,$$

et

$$\partial_n v^e \circ \Phi|_{\eta=1} = \partial_n v_0^e \circ \Phi|_{\eta=0} + \delta \left( \partial_n v_1^e \circ \Phi|_{\eta=0} + \partial_n^2 v_0^e \circ \Phi|_{\eta=0} \right) + \dots$$

Notons  $\mathfrak{K}$  la courbure de  $\Gamma$  en coordonnées euclidiennes :

$$\forall x \in \Gamma, \quad \mathfrak{K}(x) = \kappa \circ \Psi^{-1}(x).$$

EXERCICE 7 (Réécriture du problème avec l'ansatz).

- (1) *Ecrire le problème satisfait par le potentiel  $(v^e, v^m, v^i)$  dans les trois domaines, en utilisant les coordonnées locales dans la membrane.*
- (2) *Expliciter les conditions de transmission aux interfaces de  $\Gamma$  et  $\Gamma_\delta$ .*
- (3) *Injecter les expressions de  $v^e$ ,  $v^m$  et  $v^i$  dans les équations précédentes<sup>2</sup>, en ordonnant les termes de même puissance en  $\delta$ .*

Il nous reste à identifier les premiers termes en puissance de  $\delta$

– Termes d'ordre 0. Nécessairement,

$$\partial_\eta^2 v_0^m = 0,$$

et  $\partial_\eta v_0^m|_{\eta=0} = 0$ , ainsi  $v_0^m = v_0^m(\theta)$ . D'où la première condition de transmission :  $v_0^e|_{\Gamma^+} = v_0^i|_{\Gamma^-}$ .

<sup>2</sup>Pensez à utiliser les développements de Taylor formels de  $v^e$  et de  $\partial v^e$  le long de  $\Gamma_\delta$  en fonction de  $v^e$  et des ses dérivées normales le long de  $\Gamma$  !

– Termes d'ordre 1. Comme  $\partial_\eta v_0^m \equiv 0$ , nous obtenons :

$$\partial_\eta^2 v_1^m = 0,$$

et ainsi  $\partial_\eta v_1^m$  est constant par rapport à  $\eta$ . On en déduit alors :

$$\tilde{\varepsilon}_m \partial_\eta v_1^m|_{\eta=0} = \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi,$$

et

$$\tilde{\varepsilon}_m \partial_\eta v_1^m|_{\eta=1} = \tilde{\varepsilon}_e \partial_n v_0^e|_{\Gamma^+} \circ \Psi.$$

D'où la deuxième condition de transmission à l'ordre 1 :

$$\tilde{\varepsilon}_e \partial_n v_0^e|_{\Gamma^+} = \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-}.$$

Ainsi,  $v_0^e$  et  $v_0^i$  sont uniquement déterminés. De plus  $v_0^m = v_0^i \circ \Psi$  et

$$\partial_\eta v_1^m = \frac{\tilde{\varepsilon}_i}{\tilde{\varepsilon}_m} \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi.$$

– Termes d'ordre 2. D'après les égalités précédentes, nous obtenons :

$$\partial_\eta^2 v_2^m + \kappa \partial_\eta v_1^m + \partial_\theta^2 v_0^m = 0,$$

ainsi  $\partial_\eta v_2^m$  vaut :

$$(3.22) \quad \begin{aligned} \partial_\eta v_2^m &= -\eta \left( \kappa \frac{\tilde{\varepsilon}_i}{\tilde{\varepsilon}_m} \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi + \partial_t^2 v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi \right) \\ &+ \frac{\tilde{\varepsilon}_i}{\tilde{\varepsilon}_m} \partial_n v_1^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi. \end{aligned}$$

Puisque nous avons :

$$\partial_\eta v_2^m|_{\eta=1} = \frac{\tilde{\varepsilon}_e}{\tilde{\varepsilon}_m} \left( \partial_n v_1^e|_{\Gamma^+} + \partial_n^2 v_0^e|_{\Gamma^+} \right),$$

et comme<sup>3</sup>

$$\partial_n^2 v_0^e|_{\Gamma^+} = -\partial_t^2 v_0^e|_{\Gamma^+} - \mathfrak{K} \partial_n v_0^e|_{\Gamma^+},$$

on en déduit alors les conditions de transmission suivantes entre  $v_1^e$  et  $v_1^i$  :

$$\tilde{\varepsilon}_e \partial_n v_1^e|_{\Gamma^+} - \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_1^i|_{\Gamma^-} = (\tilde{\varepsilon}_e - \tilde{\varepsilon}_m) \partial_t^2 v_0^i|_{\Gamma^-},$$

et

$$v_1^e|_{\Gamma^+} - v_1^i|_{\Gamma^-} = - \left( \frac{1}{\tilde{\varepsilon}_e} - \frac{1}{\tilde{\varepsilon}_m} \right) \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-}.$$

De plus, dans la membrane, nous obtenons :

$$v_1^m = \eta \frac{\tilde{\varepsilon}_i}{\tilde{\varepsilon}_m} \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi + v_1^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi.$$

Ainsi, nous avons obtenu formellement les 2 premiers termes du développement asymptotique de  $V_\delta$  (1.11)–(1.12). Résumons les résultats.

---

<sup>3</sup>Retrouver l'égalité en utilisant l'expression du Laplacien en coordonnées locales et en l'appliquant en  $\eta = 0$ .

– *Coefficients d'ordre 0.* Les potentiels électriques  $v_0^e$  et  $v_0^i$  sont définies par :

$$\begin{cases} \Delta v_0^e = 0, & \text{dans } \Omega \setminus \mathcal{O}_i, \\ \Delta v_0^i = 0, & \text{dans } \mathcal{O}_i, \\ \tilde{\varepsilon}_e \partial_n v_0^e|_{\Gamma^+} = \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-}, & \text{sur } \Gamma, \\ v_0^e|_{\Gamma^+} = v_0^i|_{\Gamma^-}, & \text{sur } \Gamma. \end{cases}$$

Dans la membrane, le potentiel  $v_0^m$  vaut :

$$(3.23) \quad \forall (\eta, \theta) \in [0, 1] \times \mathbb{T}, \quad v_0^m = v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi.$$

– *Coefficients d'ordre 1.* Les potentiels  $v_1^e$  et  $v_1^i$  sont solutions du problème suivant dans  $\Omega$  :

$$(3.24a) \quad \begin{cases} \Delta v_1^e = 0, & \text{dans } \Omega \setminus \mathcal{O}^i, \\ \Delta v_1^i = 0, & \text{dans } \mathcal{O}^i, \\ v_1^e|_{\partial\Omega} = 0, \end{cases}$$

avec les conditions de transmission

$$(3.24b) \quad \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_1^i|_{\Gamma^-} - \tilde{\varepsilon}_e \partial_n v_1^e|_{\Gamma^+} = -(\tilde{\varepsilon}_e - \tilde{\varepsilon}_m) \partial_t^2 v_0^i|_{\Gamma^-},$$

$$(3.24c) \quad v_1^i|_{\Gamma^-} - v_1^e|_{\Gamma^+} = \left( \frac{1}{\tilde{\varepsilon}_e} - \frac{1}{\tilde{\varepsilon}_m} \right) \tilde{\varepsilon}_i \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-}.$$

Dans la membrane, nous obtenons :

$$(3.25) \quad \forall (\eta, \theta) \in [0, 1] \times \mathbb{T}, \quad v_1^m = \eta \frac{\tilde{\varepsilon}_i}{\tilde{\varepsilon}_m} \partial_n v_0^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi + v_1^i|_{\Gamma^-} \circ \Psi.$$

**REMARQUE 3.1.** *On remarque que dans l'obtention des termes d'ordre 1, tous les termes en  $\delta^2$  sont négligés. En utilisant cette observation, et en regardant le problème satisfait par  $v_0 + \delta v_1$ , on peut déduire les conditions de transmission approchées à l'ordre 1. Si on note  $V_{app}$  le potentiel approché (attention,  $V_{app}$  n'est pas égal à  $v_0 + \delta v_1$  !!), alors on obtient :*

$$\begin{cases} \Delta V_{app}^e = 0, & \text{dans } \Omega \setminus \mathcal{O}_i, \\ \Delta V_{app}^i = 0, & \text{dans } \mathcal{O}_i, \\ V_{app}^e|_{\partial\Omega} = \phi, \end{cases}$$

$$\tilde{\varepsilon}_i \partial_n V_{app}^i|_{\Gamma^-} - \tilde{\varepsilon}_e \partial_n V_{app}^e|_{\Gamma^+} = \delta(\tilde{\varepsilon}_m - \tilde{\varepsilon}_e) \partial_t^2 V_{app}^e|_{\Gamma^+},$$

$$V_{app}^i|_{\Gamma_c^-} - V_{app}^e|_{\Gamma_c^+} = \delta \left( 1 - \frac{\tilde{\varepsilon}_i}{\tilde{\varepsilon}_m} \right) \partial_n V_{app}^i|_{\Gamma_c^-}.$$

EXERCICE 8.

- (1) *Quelles sont les différences entre les conditions de Pucihar et al. et celles de  $V_{app}$  ?*
- (2) *Ecrire et estimer la différence entre l'approximation de Pucihar et al. et celle que l'on vient d'obtenir.*
- (3) *Pour quelles valeurs de  $\omega$  l'approximation de Pucihar et al. est-elle valable ?*

## TP FreeFEM++

### Calcul du potentiel électroquasistatique dans une cellule circulaire

Le but de ce TP est de calculer numériquement le potentiel électroquasistatique dans une cellule “biologique” circulaire. Pour ce faire, on comparera la modélisation de Pucihar, au calcul complet.

Dans toute la suite, on considère une cellule circulaire de centre  $(0, 0)$  de rayon  $1 + \delta$ , où  $\delta$  désigne l’épaisseur de la membrane. Cette cellule est placée dans un milieu ambiant carré de côté 4 centré en  $(0, 0)$  dont les propriétés électromagnétiques sont celles du cytoplasme. De façon à obtenir un champ électrique dans la direction  $(Ox)$  et de norme  $1V/m$ , on impose des conditions de Dirichlet égales respectivement à  $-2$  et  $2$  en  $x = -2$  et  $x = 2$ . Sur les bords parallèles à l’axe des abscisses, on impose des conditions aux limites naturelles.

#### Préalable

- Rappeler les propriétés électromagnétiques de la cellule.
- Rappeler les équations régissant le potentiel électroquasistatique.
- Donner les conditions de transmission aux bords des différents domaines ainsi que les conditions aux limites décrites au-dessus.
- Donner la formulation variationnelle du problème satisfaite par le potentiel.
- Mailler l’ensemble “milieu ambiant+cellule” pour des épaisseurs de membrane  $\delta$  égales à 0.1, 0.05, 0.01, 0.005 et 0.001, et mailler l’ensemble “milieu ambiant+cytoplasme” (sans membrane, *i.e.*  $\delta = 0$ ). (Sauver les fichiers de maillage!)

#### Le problème de Pucihar *et al.*

On suppose  $\delta = 1/10$ .

- Ecrire le problème “fort” résolu par Pucihar *et al.*
- Ecrire la formulation variationnelle associée.
- Implémenter numériquement le problème.
- Tracer les isovaleurs du potentiel.

#### Comparaison des résultats

On note  $V$  le potentiel exact et  $V_{app}$  le potentiel approché par la méthode de Pucihar.

- Ecrire le problème “fort” satisfait par l’erreur  $V - V_{app}$ .
- Ecrire la formulation variationnelle associée.
- Implémenter numériquement le problème pour  $\delta = 1/10$  et tracer les isovaleurs du potentiel. Comparer avec le calcul précédent.

- Tracer un diagramme  $\log - \log$  de l'erreur en fonction des différentes valeurs de  $\delta$  : qu'en déduit-on ?
- Prendre une conductivité membranaire égale à  $4/5$  de celle du cytoplasme. Qu'en déduit-on ?

### Approximation par développement limité

On suppose maintenant que la cellule est plongée dans le plan  $\mathbb{R}^2$  dans lequel règne un champ électrique dans la direction  $(Ox)$  de norme 1.

- A l'aide d'un développement limité par rapport à  $\delta$ , approchée le potentiel.
- Comparer avec le résultat de Pucihar *et al.*
- Expliquer l'approximation de Pucihar *et al.* et proposer une autre approximation.

On se replace maintenant dans la configuration du départ (milieu ambiant carré de côté 4 centré en  $(0, 0)$ ).

- Comparer numériquement la solution proposée à la question précédente et le potentiel exact pour les différentes valeurs de  $\delta$  ci-dessus, ainsi que pour les deux conductivités membranaires différentes.
- Conclure.

## Bibliographie

- [1] Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, and Walter. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, NY, 2002. Fourth Edition.
- [2] Constantine Balanis. *Advanced Engineering Electromagnetics*. John Wiley and Sons Ltd, 1989.
- [3] Essex J. Bond, Xu. Li, Susan C. Hagness, and D. Van Veen Barry. Microwave imaging via space-time beamforming for early detection of breast cancer. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 51(8), 2003.
- [4] Alain Bossavit. *Électromagnétisme, en vue de la modélisation*, volume 14 of *Mathématiques & Applications (Berlin) [Mathematics & Applications]*. Springer-Verlag, Paris, 1993.
- [5] Michel Cessenat. *Mathematical methods in electromagnetism*, volume 41 of *Series on Advances in Mathematics for Applied Sciences*. World Scientific Publishing Co. Inc., River Edge, NJ, 1996. Linear theory and applications.
- [6] B. Doubrovine, S. Novikov, and A. Fomenko. *Géométrie contemporaine. Méthodes et applications. I*. “Mir”, Moscow, 1982. Géométrie des surfaces, des groupes de transformations et des champs. [Geometry of surfaces, groups of transformations and fields], Translated from the Russian by Vladimir Kotliar.
- [7] E.C. Fear and M.A. Stuchly. Modeling assemblies of biological cells exposed to electric fields. *IEEE Trans. Bio. Eng.*, 45(1) :1259–1271 (electronic), 1998.
- [8] E.C. Fear and M.A. Stuchly. A novel equivalent circuit model for gap-connected cells. *Phys. Med. Biol.*, 43 :1439–1448 (electronic), 1998.
- [9] Harley Flanders. *Differential forms with applications to the physical sciences*. Academic Press, New York, 1963.
- [10] K.R. Foster and H.P. Schwan. Dielectric properties of tissues and biological materials : a critical review. *CRC in Biomedical Engineering*, 17(1) :25–104, 1989.
- [11] S Gabriel, R.W Lau, and E Corthout. The dielectric properties of biological tissues : I. literature survey. *Phys. Med. Biol*, 41 :2231–2249 (electronic), 1996.
- [12] S Gabriel, R.W Lau, and C Gabriel. The dielectric properties of biological tissues : II. measurements in the frequency range 10hz to 20ghz. *Phys. Med. Biol*, 41 :2251–2269 (electronic), 1996.
- [13] S Gabriel, R.W Lau, and C Gabriel. The dielectric properties of biological tissues : III. parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys. Med. Biol*, 41 :2271–2293 (electronic), 1996.
- [14] G. Knedelitschek, M. Noszvai-Nagy, H. Meyr-Waarden, and J. Schimmelpfeng. Cyclic amp response in cells exposed to electric fields of different frequencies and intensities. *Radiat. Environ. Biophys.*, 33 :141–147, 1994.
- [15] V. Krutovskikh, M. Oyamada, and H. Yamasaki. Sequential changes in gap junctional intercellular communication during multistage rat liver carcinogenesis : direct measurement of communication in vivo. *Carcinogenesis*, 12 :1701–1706, 1991.
- [16] Xu. Li and Susan C. Hagness. A conformal microwave imaging algorithm for breast cancer detection. *IEEE Microwave and wireless components letters*, 11(3), 2001.
- [17] S. Muñoz, J.L. Sebastián, M. Sancho, and J.M. Miranda. Transmembrane voltage induced on altered erythrocyte shapes exposed to rf fields. *Bioelectromagnetics*, 25(1) :631–633 (electronic), 2004.

- [18] L. Nicolas, N. Burais, F. Buret, O. Fabrègue, L. Krähenbühl, A. Nicolas, C. Poignard, R. Scoretta, N. Siauve, and C. Vollaire. Interactions between electromagnetic field and biological tissues : Questions, some answers and future trends. *International Compumag Society Newsletter*, 10(2), 2003.
- [19] C. Poignard. *Méthodes asymptotiques pour le calcul de champs électromagnétiques dans des milieux à couche mince. Application aux cellules biologiques*. PhD thesis, November 2006. Thesis.
- [20] G. Pucihar, T. Kotnik, B. Valič, and D. Miklavčič. Numerical determination of transmembrane voltage induced on irregularly shaped cells. *Annals of Biomedical Engineering*, 34(4) :642–652 (electronic), 2006.
- [21] J. Schimmelpfeng, J.-C. Stien, and H. Dertinger. Action of 50Hz magnetic fields on cyclic amp and intercellular communication in monolayers and spheroids of mammalian cells. *Bioelectromagn.*, 16 :382–386, 1995.
- [22] J.L. Sebastián, S. Muñoz, M. Sancho, and J.M. Miranda. Analysis of the influence of the cell geometry and cell proximity effects on the electric field distribution from direct rf exposure. *Phys. Med. Biol.*, 46 :213–225 (electronic), 2001.
- [23] D. Sel, D. Cukjati, D. Batiuskaite, T. Slivnik, L.M. Mir, and D. Miklavcic. Sequential finite element model of tissue electropermeabilization. *IEEE Trans. Bio. Eng.*, (52(5)) :816–827, 2005.
- [24] M.A. Stuchly and S.S. Stuchly. Electrical properties of biological substances. *Biological Effects and Medical Applications of Electromagnetic Energy*, 1990.
- [25] S.I. Sukharev, V.A. Klenchin, S.M. nad Chernomordik L.V. Serov, and Chizmadzhev Y.A. Electroporation and electrophoretic dna transfer into cells : The effect of dna interaction with electropores. *Biophys J.*, (63) :1320–1327, 1992.
- [26] D.P. Tieleman. The molecular basis of electroporation. *BMC Biochemistry*, (5 :10) :1–12, 2004.
- [27] T.Y. Tsong. Electroporation of cell membranes. *Biophys J.*, (60) :297–306, 1991.
- [28] H. Yamasaki. Gap junctional communication and carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 11(7) :1051–1058, 1990.
- [29] H. Yamasaki, V. Krutovskikh, M. Mesnil, A. Columbano, H. Tsuda, and N. Ito. Gap junctional intercellular communication and cell proliferation during rat liver carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 101(Suppl 5) :191–198, 1993.