

RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN
PAIX-TRAVAIL-PATRIE

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ 1

CENTRE DE RECHERCHE ET
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES
GÉOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET
FORMATION DOCTORALE SCIENCE
PHYSIQUES ET APPLICATIONS

B.P Box 812 Yaoundé

Email : crfd_stg@uy1.uninet.cm



REPUBLIC OF CAMEROON
PEACE-WORK-FATHERLAND

UNIVERSITY OF YAOUNDÉ 1

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCE

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING UNIT IN PHYSICS AND
APPLICATION

B.P BOX 812 Yaoundé

Email : crfd_stg@uy1.uninet.cm

DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE

LABORATOIRE DE PHYSIQUE NUCLÉAIRE, ATOMIQUE, MOLÉCULAIRE
ET BIOPHYSIQUE

THÈME

Calcul des énergies d'excitation sur
calculateur quantique du BODIPY en
tant qu'agents de bio-imagerie et
photothérapeutiques

Mémoire rédigé en vue de l'obtention du diplôme de Master of Science in Physics

Spécialité : Physique Atomique, Moléculaire et Biophysique

Option : Biophysique

Par

FENGA FRANKLIN MARSHALL

Matricule 2002735

Licencié en Physique

Sous la direction de

NANA ENGO Serge Guy

Professeur, Université de Yaoundé I

TCHAPET NJAFA Jean-Pierre

Chargé de cours, Université de Yaoundé I

Année académique 2024-2025

Table des matières

Liste des figures	iii
Liste des tableaux	iv
Remerciements	vi
Résumé	ix
Abstract	x
Introduction générale	1
1 Revue de littérature	1
1.1 PTT et PDT dans le traitement du cancer de la prostate	2
1.1.1 Présentation générale du cancer	2
1.1.2 Cancer de la prostate et son impact	3
1.1.3 Photothérapie dynamique et photothérapie photothermique	5
1.2 Molécules BODIPY : Propriétés et Synthèse	8
1.2.1 Structure chimique et propriétés photophysiques des BODIPY	8
1.2.2 Stratégies de synthèse et de fonctionnalisation	9
1.3 Applications des BODIPY en bio-imagerie et PDT	10
1.3.1 Applications en bio-imagerie	10
1.3.2 Applications en PDT et théranostique	10
1.3.3 Études in vitro et in vivo	11
1.4 Méthodes de calcul des énergies d'excitation	11
1.4.1 Méthodes classiques de chimie quantique	11
1.4.2 Comparaison des performances sur les molécules BODIPY	13
1.5 Calculateurs quantiques et algorithmes pour la chimie quantique	14
1.5.1 Présentation des principes de base du calcul quantique	14
1.5.2 Algorithmes variationnels pour le calcul de l'énergie électronique	14
1.5.3 Algorithme SSVQE	15
2 Modèle et Méthodes	17
2.1 Présentation de la molécule d'intérêt	17
2.1.1 BODIPY	17
2.1.2 Descripteurs	18
2.1.3 Optimisation de géométrie	19
2.2 Présentation de l'algorithme SSVQE	21
2.2.1 Principe de l'algorithme SSVQE	22
2.3 Implémentation de l'algorithme SSVQE	22
2.3.1 Description détaillée de l'implémentation	23
2.3.2 Choix de la base d'orbitales atomiques	24

2.3.3	Détail des étapes de calcul	24
2.4	Méthodes de comparaison	26
2.4.1	Description des méthodes de chimie quantique utilisées pour la comparaison	27
2.5	Protocole d'analyse des résultats	28
2.5.1	Indicateurs de comparaison des résultats	28
2.5.2	Méthodologie d'analyse statistique	29
3	Résultats et discussions	31
3.1	Présentation des résultats obtenus avec SSVQE	31
3.2	Comparaison avec les méthodes QEOM et TDDFT	33
3.2.1	Présentation des résultats obtenus avec les méthodes QEOM et TDDFT	33
3.2.2	Comparaison quantitative et qualitative des résultats	33
3.2.3	Analyse des écarts et discussion des causes possibles	34
3.3	Validation et discussion	35
3.3.1	Comparaison avec les données expérimentales	35
3.3.2	Analyse des erreurs et des incertitudes	35
3.3.3	Discussion des limites de l'approche quantique	37
3.3.4	Perspectives	37
	Conclusion générale	40
	Bibliographie	42

Table des figures

1.1.1 Formation d'une cellule cancéreuse [8].	2
1.1.2 Évolution de l'incidence et de la mortalité liées au cancer de la prostate dans différentes régions du monde [5].	3
1.1.3 Illustration des systèmes de classification du cancer de la prostate.	4
1.1.4 Mécanismes d'action des thérapies photodynamique et photothermique [17, 18].	6
1.2.1 Représentation schématique de la structure de base du colorant BODIPY [15]. .	9
1.2.2 Structure de base du AZA- BODIPY [26].	9
1.5.1 schéma du workflow hybride quantique-classique du VQE [34].	15
2.1.1 Représentation 2D du BODIPY	18
2.2.1 Architecture hybride de l'algorithme SSVQE : boucle quantique-classique[35] . .	21
3.2.1 Comparaison des énergies d'excitation et longueurs d'onde d'absorption pour le BODIPY.	34
3.3.1 Comparaison graphique des résultats calculés et expérimentaux pour la molécule de BODIPY.	36
3.3.2 Écarts absolus des énergies d'excitation par rapport à l'expérience, mettant en évidence la précision du SSVQE.	36

Liste des tableaux

2.1.1 Descripteurs moléculaires pour BODIPY	18
2.3.1 Caractéristiques matérielles des environnements de calcul utilisés	26
3.1.1 Énergies calculées pour les états S_0 et S_1 du BODIPY avec SSVQE	32
3.2.1 Énergies calculées pour les états S_0 et S_1 du BODIPY avec QEOM.	33
3.2.2 Énergies calculées pour les états S_0 et S_1 du BODIPY avec TD-DFT.	33
3.2.3 Comparaison des énergies d'excitation et longueurs d'onde pour le BODIPY. . .	33
3.3.1 Énergies d'excitation et longueurs d'onde d'absorption pour la molécule de BODIPY. Les valeurs expérimentales servent de référence.	35
3.3.2 Analyse quantitative des écarts par rapport aux valeurs expérimentales pour la molécule de BODIPY.	35

Dédicace

À
mes chers parents

MEYOPO MAUREEN
et
FENGA ROGER

Remerciements

La réalisation de ce mémoire n'aurait pu aboutir sans le soutien bienveillant et l'apport décisif de plusieurs personnes et institutions, auxquelles j'exprime ma plus profonde gratitude.

Je souhaite avant tout remercier mon Directeur de mémoire, le Professeur **Serge Guy NANA ENGO**, pour son accueil chaleureux, le partage de ses vastes connaissances, le temps précieux qu'il m'a consacré et la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de ce travail. Ma reconnaissance s'adresse également à mon Co-directeur, le Docteur **Jean-Pierre TCHAPET NJAFA**, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et la richesse de ses enseignements.

J'exprime ma gratitude aux Professeurs **Serge Sylvain ZEKENG** et **Bertrand BODO** pour avoir accepté de présider et d'évaluer ce mémoire avec rigueur et bienveillance. Mes remerciements vont également au Doyen de la Faculté des Sciences, le Professeur **OWONO OWONO Luc Calvin**, au Chef du Département de Physique, le Professeur **Jean-Marie NDJAKA**, ainsi qu'à l'ensemble des enseignants du Département pour la qualité de leurs enseignements.

Je tiens à exprimer une reconnaissance particulière au Professeur **Henri Paul EKOBEA FOUDA**, responsable du Laboratoire de Physique Atomique, Moléculaire et Biophysique, au Professeur **Alain MVOGO**, ainsi qu'aux Docteurs **TIOMELA** et **ETEME**, pour leurs encadrements et orientations qui m'ont permis d'acquérir des bases solides en Biophysique.

Ma gratitude va également à mes compagnons de l'équipe *Néo-quanticiens* pour leur solidarité et leur soutien indéfectible, avec une mention spéciale à **Ulrich LEUGA**, **Wilfried FOTSO**, **Myke SAO**, **Orlane ZANG**, **Kevin AMASSA**, **Fortune ATSAFACK**, **Patrick MVOTO**, **Théodore GOUMAI** et **Aissatou MAGHAME**. J'associe à ces remerciements mes camarades de promotion, notamment **Ingrid KENMOE**, **Naomi NDEMBA**, **Sharon DJAPAROU**, **Jordan TAMBE**, **Maxime TAYOU** et **Janvier MBORA**, pour la richesse de nos échanges et l'esprit d'équipe partagé.

Enfin, j'exprime ma gratitude la plus sincère à ma famille pour son soutien moral et matériel, ainsi qu'à toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Abréviations

CPa	Cancer de la prostate
PSA	Prostate-Specific Antigen
TR	Toucher Rectal (Digital Rectal Exam)
TME	Tumor Microenvironment
PDT	Photodynamic Therapy
PTT	Photothermal Therapy
PS	Photosensitizer
PTA	Photothermal Agent
ROS	Reactive Oxygen Species
BODIPY	Boron Dipyrromethene
DFT	Density Functional Theory
TD-DFT	Time-Dependent Density Functional Theory
VQE	Variational Quantum Eigensolver
SSVQE	Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver
qEOM	Quantum Equation-of-Motion
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory

Lettres Grecques

Theta	θ	Θ
Pi	π	Π
Psi	ψ	Ψ
Lambda	λ	Λ
Delta	δ	Δ
Rho	ρ	ρ

Résumé

Ce mémoire explore le potentiel des calculateurs quantiques de type NISQ (Noisy Intermediate-Scale Quantum) dans la prédiction des énergies d'excitation de la molécule de BODIPY, largement étudiée pour ses applications en bio-imagerie et en photothérapie dynamique. L'algorithme variationnel Subspace-Search VQE (SSVQE) y est implémenté afin de calculer les états excités en optimisant un ansatz paramétrique dans un espace de sous-espaces énergétiques. Les calculs, réalisés avec une base minimale sur un simulateur quantique haute fidélité, sont comparés aux méthodes de référence que sont la TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory) et le qEOM (Quantum Equation-of-Motion). Les résultats montrent que le SSVQE fournit une concordance nettement plus proche des données expérimentales que les approches traditionnelles, qui présentent des écarts plus marqués. Cette performance met en évidence la pertinence des méthodes variationnelles quantiques pour l'étude des transitions électroniques dans des systèmes moléculaires d'intérêt biomédical. L'étude met également en lumière certaines limites, notamment la taille restreinte de la base de fonctions, la sensibilité des dispositifs quantiques aux bruits, le choix d'ansatz adaptés et l'absence de modélisation explicite de l'environnement solvant. Ces contraintes soulignent la nécessité de futures optimisations et d'applications à des systèmes moléculaires plus complexes. Ce travail démontre ainsi que les méthodes quantiques variationnelles constituent une approche prometteuse pour la chimie computationnelle appliquée à la conception rationnelle d'agents photothérapeutiques et ouvrent la voie à de nouvelles perspectives de recherche.

Mots clés : BODIPY, SSVQE, TD-DFT, QEOM, énergie d'excitation, photothérapie dynamique.

Abstract

This thesis explores the potential of NISQ (Noisy Intermediate-Scale Quantum) computers in predicting the excitation energies of the BODIPY molecule, widely investigated for its applications in bioimaging and photodynamic therapy. The variational Subspace-Search VQE (SSVQE) algorithm is implemented to compute excited states by optimizing a parametric ansatz within an energy subspace framework. Calculations, carried out with a minimal basis set on a high-fidelity quantum simulator, are compared with reference methods such as TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory) and qEOM (Quantum Equation-of-Motion). The results show that SSVQE provides significantly closer agreement with experimental data than traditional approaches, which exhibit larger deviations. This performance highlights the relevance of variational quantum methods for studying electronic transitions in molecular systems of biomedical interest. The study also underscores several limitations, including the restricted size of the basis set, the sensitivity of quantum devices to noise, the selection of appropriate ansatz, and the absence of explicit modeling of the solvent environment. These constraints emphasize the need for further optimizations and applications to more complex molecular systems. This work therefore demonstrates that variational quantum methods represent a promising approach for computational chemistry applied to the rational design of phototherapeutic agents and opens the way to new research perspectives.

Keywords : BODIPY, SSVQE, TD-DFT, QEOM, excitation energy, photodynamic therapy.

Introduction générale

Dans le domaine en constante évolution de la recherche biomédicale, les thérapies innovantes pour le cancer visent à améliorer à la fois la rémission tumorale et la réduction des effets secondaires. La photothérapie, et en particulier la photothérapie dynamique (PDT), est devenue une approche prometteuse pour le traitement du cancer, y compris le cancer de la prostate (CPa). La PDT repose sur l'utilisation de photosensibilisateurs (PS) qui, activés par la lumière, génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) toxiques pour les cellules cancéreuses [1].

Parmi les molécules, les molécules de Boron Dipyrromethene (BODIPY) se distinguent comme une frontière nouvelle et prometteuse dans l'imagerie cellulaire et les applications théranostiques, grâce à leurs excellentes propriétés photophysiques, notamment leur fluorescence élevée et leur stabilité. Elles sont largement étudiées pour la conception de systèmes d'administration de médicaments, la détection du cancer et la PDT [2]. Cependant, la conception rationnelle et l'optimisation de ces molécules BODIPY pour des applications précises, notamment en tant qu'agents photothérapeutiques, nécessitent une compréhension approfondie de leurs propriétés électroniques, en particulier de leurs énergies d'excitation [3].

Les méthodes de chimie quantique classiques, telles que la théorie de la fonctionnelle de densité dépendante du temps (TD-DFT) ou les méthodes de couplage de clusters (CC), bien qu'utiles, rencontrent des limitations pour le calcul précis de ces énergies, surtout pour des systèmes moléculaires complexes ou pour les états excités. Ces limitations sont dues aux coûts computationnels élevés, aux approximations intrinsèques qui peuvent introduire des erreurs systématiques, et à leur difficulté à décrire les colorants expérimentaux tels que les BODIPY. La complexité et l'hétérogénéité des microenvironnements tumoraux, souvent caractérisées par l'hypoxie, posent également des défis significatifs pour l'efficacité de la PDT et l'optimisation des photosensibilisateurs [3]. Face à ces défis, nous nous proposons d'explorer une nouvelle voie. L'émergence des calculateurs quantiques offre une nouvelle perspective pour surmonter ces limitations. Des algorithmes quantiques variationnels, tels que le SSVQE (subspace search Variational Quantum Eigensolver), promettent de calculer les énergies d'excitation avec une précision supérieure à celle des méthodes classiques. L'intégration de ces techniques de pointe en chimie quantique computationnelle pourrait révolutionner la conception de nouveaux agents de bio-imagerie et de PDT basés sur les BODIPY [4].

Dans quelle mesure les approches quantiques basées sur le SSVQE peuvent-elles surpasser les méthodes classiques (comme TDDFT) pour calculer les énergies d'excitation des molécules de BODIPY, et quels impacts cela peut-il avoir sur leur conception et leur fonctionnalité en tant qu'agents photothérapeutiques ? Pour adresser ce problème, il convient de :

- Implémenter l'algorithme SSVQE sur un ordinateur quantique (ou un simulateur quantique haute-fidélité) pour le calcul des énergies d'excitation de la molécule de BODIPY

parent.

- Comparer les résultats obtenus avec SSVQE à ceux de la TDDFT et de la QEOM, afin d'évaluer l'exactitude et l'efficacité de l'approche quantique.
- Analyser la corrélation entre les énergies d'excitation calculées et les données expérimentales disponibles pour la molécule BODIPY étudiée, dans le but de valider le modèle et d'identifier des pistes d'optimisation.

Cette étude se concentre spécifiquement sur la molécule de BODIPY parent en tant que système modèle pour évaluer l'applicabilité des méthodes de calcul quantiques pour les énergies d'excitation. Nous nous limiterons à l'utilisation de l'algorithme SSVQE comme principale approche quantique et aux comparaisons avec les méthodes telles que la TD-DFT et le QEOM. La portée des applications se concentre principalement sur l'optimisation des agents photothérapeutiques, reconnaissant que des validations *in vivo* et des études cliniques approfondies seront nécessaires pour une transposition complète.

Ce travail représente une tentative de combler une lacune théorique et computationnelle significative, en proposant une nouvelle approche basée sur l'informatique quantique pour une prédiction plus précise des propriétés optiques des molécules de BODIPY. Cette initiative s'inscrit directement dans l'Objectif de Développement Durable 9 (Industrie, Innovation et Infrastructure), en favorisant le progrès scientifique et le développement de nouvelles infrastructures de recherche capables de surmonter les limites des méthodes classiques dans la description des états excités de systèmes complexes. En améliorant la prédiction des propriétés optiques des molécules BODIPY, essentielle pour leur conception optimisée en tant qu'agents photothérapeutiques, cette étude contribue à l'innovation dans le domaine biomédical. À terme, cela ouvrira des pistes pour le développement de médicaments plus efficaces, plus ciblés et présentant moins d'effets secondaires dans la lutte contre le cancer, répondant ainsi à l'Objectif de Développement Durable 3 (Bonne Santé et Bien-être) en améliorant la santé et le bien-être à l'échelle mondiale.

À cet effet, notre travail est organisé ainsi qu'il suit : Au chapitre 1 nous ferons une revue de la littérature sur les molécules BODIPY, leurs propriétés, applications en bio-imagerie et PDT, ainsi que sur les méthodes de calcul des énergies d'excitation, incluant une introduction aux calculateurs quantiques et aux algorithmes pertinents. Nous détaillons ensuite au chapitre 2 le modèle et les méthodes employés pour l'implémentation de l'algorithme SSVQE sur la molécule de BODIPY parent, les méthodes de comparaison et le protocole d'analyse des résultats. Enfin, nous présentons au chapitre 3 les résultats obtenus avec le SSVQE, les comparera aux méthodes TDDFT, QEOM et aux données expérimentales.

Chapitre 1

Revue de littérature

Introduction

Le cancer est un problème sociétal de santé publique et économique majeur au XXI^e siècle, responsable de près d'un décès sur six (16,8%) et d'un décès sur quatre (22,8%) dus aux maladies non transmissibles (MNT) dans le monde [5]. Cette maladie, souvent difficile à détecter à un stade précoce en raison de l'absence de symptômes, en particulier le cancer de la prostate, reste un défi majeur pour la santé mondiale, caractérisée par des taux élevés d'incapacité (pouvant se manifester par des douleurs osseuses, des difficultés urinaires,...), de mortalité et de récurrence [1]. Les diagnostics tardifs et les échecs thérapeutiques sont des facteurs clés de l'augmentation du taux de mortalité de certains cancers, tels que le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer du foie, le cancer du sein féminin, le cancer de l'estomac et le cancer de la prostate [6]. En dépit des avancées thérapeutiques comme la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, des limites subsistent, notamment la faible spécificité des traitements envers les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines, les effets secondaires sévères, et le développement de la résistance aux médicaments. Pour surmonter ces obstacles et développer des traitements plus efficaces et moins toxiques, des approches innovantes sont nécessaires, telles que les thérapies basées sur la lumière (comme la PDT, la PTT, les thérapies focales, ...) [7]. Dans ce contexte, l'émergence des calculateurs quantiques, avec des algorithmes comme le SSVQE permettant une simulation plus précise des propriétés photophysiques complexes, offre une nouvelle perspective prometteuse pour la conception d'agents photothérapeutiques.

Dans ce chapitre, nous faisons à la section 1.1 une présentation générale du cancer, incluant son épidémiologie et son impact mondial, et introduisons les thérapies basées sur la lumière telles que la thérapie photodynamique (PDT) et la thérapie photothermique (PTT) en tant qu'approches innovantes dans le traitement du cancer, notamment celui de la prostate. La section 1.2 est dédiée aux molécules BODIPY, explorant leur structure chimique, leurs propriétés photophysiques remarquables et les diverses stratégies de synthèse et de fonctionnalisation qui les rendent particulièrement adaptées à la bio-imagerie et à la PDT. La section 1.3 se concentre sur les applications concrètes des BODIPY en bio-imagerie et en PDT, détaillant leurs mécanismes d'action, y compris la production d'espèces réactives de l'oxygène, et présentant des exemples significatifs d'études *in vitro* et *in vivo*. Enfin, les sections 1.4 et 1.5 discutent des méthodes de calcul des énergies d'excitation, en soulignant les défis des méthodes classiques de chimie quantique et en présentant le calculateur quantique et l'algorithme SSVQE comme une solution prometteuse pour obtenir des prédictions plus précises de ces propriétés cruciales pour la conception de nouveaux agents photothérapeutiques.

1.1 PTT et PDT dans le traitement du cancer de la prostate

1.1.1 Présentation générale du cancer

Le terme cancer est le terme générique désignant toutes les formations néoplasiques malignes, quelle qu'en soit la nature histologique. Le cancer est une tumeur maligne composée de cellules atypiques, caractérisées par une perte d'architecture tissulaire, une tendance à s'affranchir des lois de différenciation et une tendance à disséminer par la production de métastases [8].

Le cancer est donc une maladie qui se caractérise par une prolifération anarchique de cellules anormales (voir la figure 1.1.1) d'un tissu ou d'un organe, voire de plusieurs organes. En effet, des cellules initialement normales s'altèrent suite au déclenchement d'anomalies (mutations génétiques, épigénétiques) et se prolifèrent de façon anarchique du fait de l'absence de réparation ou de mort cellulaire habituellement mise en place en cas d'anomalies. Ces cellules peuvent se

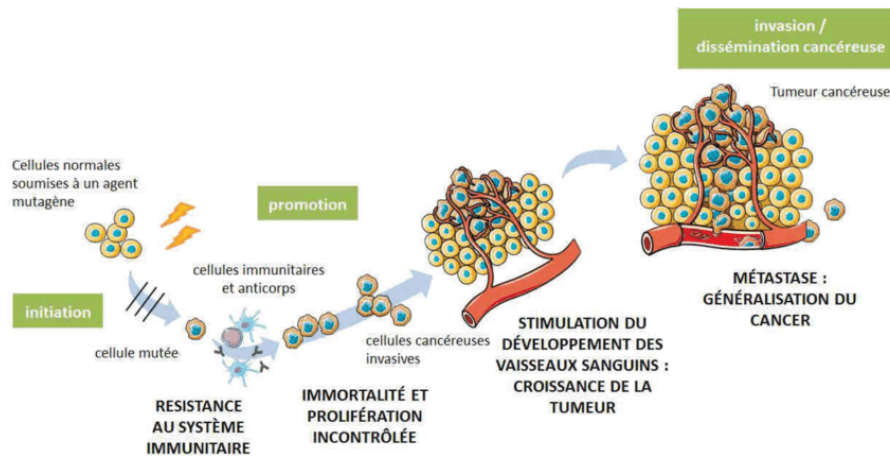


FIGURE 1.1.1 — Formation d'une cellule cancéreuse [8].

développer localement et demeurer confinées dans le tissu où la tumeur est apparue ; elles sont alors qualifiées de **bénignes**. À l'inverse, certaines cellules présentent une capacité de multiplication rapide et migrent par voie lymphatique ou sanguine vers d'autres organes, où elles forment des tumeurs secondaires appelées métastases. Dans ce cas, on parle de tumeurs **malignes**. La transformation progressive d'une cellule normale en cellule cancéreuse constitue un processus long, pouvant s'étendre sur plusieurs décennies [8].

Propriétés essentielles des cellules cancéreuses

Au terme de ce processus, la cellule cancéreuse acquiert plusieurs caractéristiques fondamentales :

1. Une indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent normalement la croissance et la division cellulaire.
2. Une capacité à échapper aux mécanismes de mort cellulaire programmée.
3. Une aptitude à se diviser de manière illimitée.

1.1.2 Cancer de la prostate et son impact

Le cancer de la prostate (CPa) représente une problématique de santé publique mondiale, caractérisée par une incidence élevée, en particulier chez les hommes âgés. Sa physiopathologie, associée principalement aux adénocarcinomes se développant à partir des cellules glandulaires, demeure complexe et multifactorielle, avec le vieillissement comme facteur de risque majeur [1].

Épidémiologie et charge mondiale

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme et la cinquième cause de décès par cancer à l'échelle mondiale. En 2020, cette pathologie a été responsable de 1 414 259 nouveaux cas, représentant 14,1% de l'ensemble des cancers masculins, et de 375 304 décès, soit 6,8% des décès par cancer chez les hommes [1]. La prévalence du cancer de la prostate augmente significativement avec l'âge .

En Afrique, les estimations indiquent environ 95 000 nouveaux cas annuels, avec une incidence de 8,4% et un taux de décès élevé de 6,6%. Au Cameroun, 2 200 nouveaux cas sont rapportés chaque année, correspondant à une incidence de 10,6% et un taux de mortalité de 9,0%. Le taux de survie à cinq ans n'y est que de 17%, comparativement à 44% au niveau mondial, ce décalage étant principalement attribuable à un diagnostic tardif [9].

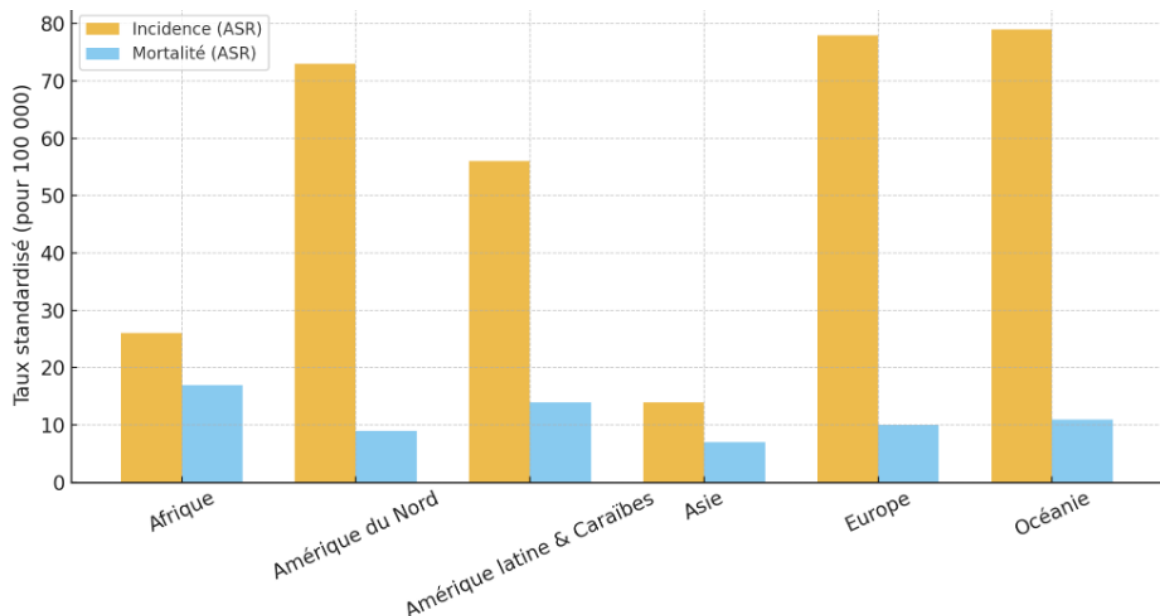


FIGURE 1.1.2 — Évolution de l'incidence et de la mortalité liées au cancer de la prostate dans différentes régions du monde [5].

Une étude menée à Douala entre janvier 2011 et décembre 2020 a confirmé la prépondérance du cancer de la prostate parmi les cancers urologiques, représentant 71,22% de ces cas. L'âge moyen des patients était de $68,67 \pm 7,65$ ans, avec des extrêmes allant de 47 à 89 ans, et les patients de 60 ans et plus étant les plus touchés [9]. Le rapport national sur les cancers diagnostiqués au Cameroun en 2021 a identifié le cancer de la prostate comme la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme, avec 201 cas, représentant 84,5% des cancers génito-urinaires masculins et 7,19% de l'ensemble des cancers diagnostiqués cette année-là [10].

Caractéristiques cliniques et diagnostic

Le diagnostic du cancer de la prostate (CPa) repose sur un ensemble d'examen cliniques, biologiques et d'imagerie. Le toucher rectal (TR) constitue un outil essentiel pour détecter des nodules ou des irrégularités prostatiques, tandis que le dosage sanguin de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) permet d'orienter le pronostic des taux élevés sont souvent associés à une maladie avancée et à une espérance de vie réduite, alors que des valeurs basses suggèrent un meilleur pronostic. Toutefois, le PSA n'est pas spécifique au cancer et peut être augmenté en cas d'hypertrophie bénigne ou d'infection prostatique, ce qui explique les controverses entourant son dépistage systématique dans les pays à revenus élevés, en raison du risque de surdiagnostic et de biopsies inutiles [1].

En complément, l'échographie transrectale (ETR) est utilisée pour guider les biopsies, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour localiser les zones suspectes, et la tomodensitométrie (TDM) pour évaluer l'extension tumorale et rechercher des métastases. Le diagnostic définitif repose sur l'examen histologique d'un prélèvement tissulaire. La stadification combine les données du PSA, du TR, de la biopsie et du score de Gleason, en s'appuyant sur le système TNM (voir figure 1.1.3) de l'American Joint Committee on Cancer. Les études rapportent une prévalence élevée des stades avancés (T3 et T4) au moment du diagnostic, avec des tumeurs le plus souvent moyennement différenciées (score de Gleason 6 ou 7) et des métastases secondaires touchant principalement les os et la colonne vertébrale.

			Score de Gleason	Groupe ISUP	Caractéristiques
T	N	M			
Taille de la tumeur	Ganglions lymphatiques (nodules)	Métastases			
T1 Affection locale	N0 Ganglions lymphatiques régionaux non affectés	M0 Pas de métastases à distance	6	Groupe ISUP 1	<ul style="list-style-type: none"> Moins agressif Croissance très lente Risque bas
T2 Affection locale	N1 La tumeur s'est propagée à un ou plusieurs ganglions lymphatiques régionaux.		3+4=7	Groupe ISUP 2	<ul style="list-style-type: none"> Légèrement agressif Croissance lente Risque bas à intermédiaire
T3 Affection locale	N2 Augmentation de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux		4+3=7	Groupe ISUP 3	<ul style="list-style-type: none"> Modérément agressif Croissance rapide Risque intermédiaire à élevé
T4 Tumeur de toute taille envahissant d'autres organes	N3 La tumeur s'est propagée à des ganglions lymphatiques plus éloignés ou régionaux.	M1 La tumeur s'est propagée à d'autres organes, provoquant des métastases à distance.	8	Groupe ISUP 4	<ul style="list-style-type: none"> Agressif Croissance plus rapide Risque élevé
			9-10	Groupe ISUP 5	<ul style="list-style-type: none"> Hautement agressif Croissance plus rapide Risque élevé

(a) Classification TNM [11].

(b) Score de Gleason [12].

FIGURE 1.1.3 — Illustration des systèmes de classification du cancer de la prostate.

Le diagnostic précoce reste difficile en raison de l'absence de symptômes spécifiques. Les signes cliniques les plus fréquents sont des troubles urinaires, une asthénie et des douleurs osseuses, les motifs de consultation dominants étant la rétention aiguë d'urines et la dysurie. Plus de la moitié des patients présentent une prostate suspecte au TR, bien qu'un examen normal n'exclue pas la maladie, notamment dans les formes localisées. Sur le plan paraclinique, les taux moyens de PSA sont souvent très élevés, traduisant un stade avancé, et l'échographie met généralement en évidence une hypertrophie prostatique hétéronodulaire. Au Cameroun, et particulièrement à Douala, le diagnostic est le plus souvent posé à un stade tardif, rendant le débat sur le surdiagnostic moins pertinent que dans les pays à revenus élevés [9].

Méthodes de traitement conventionnelles et leurs limites

Le traitement du cancer de la prostate (CPa) varie selon le stade, l'étendue, l'âge et les comorbidités, avec pour objectif de préserver la qualité de vie. La surveillance active ou l'attente vigilante est indiquée pour les formes à faible ou intermédiaire risque, afin d'éviter des traitements agressifs inutiles, bien qu'elle implique un suivi régulier du PSA et des biopsies. La prostatectomie radicale (RP), souvent robot-assistée, reste une référence pour les cancers localisés, offrant de meilleurs résultats fonctionnels mais exposant à des complications et à un coût élevé. La radiothérapie (externe ou curiethérapie) détruit les cellules tumorales par irradiation, parfois associée à une privation androgénique (ADT), mais sa dose est limitée par la tolérance des tissus sains. L'ADT, via analogues de la LHRH, inhibiteurs du récepteur ou de la production d'androgènes, réduit la mortalité mais entraîne des effets secondaires chroniques. La chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel, mitoxantrone, estramustine) est réservée aux formes évolutives après échec hormonal, avec des effets indésirables notables. De nouvelles approches ciblées (inhibiteurs de PARP) et radionucléides (Radium-223) sont en cours d'évaluation. Globalement, ces traitements manquent de spécificité, provoquent des effets secondaires sévères et peuvent induire des résistances, d'où l'intérêt pour des alternatives plus efficaces et moins toxiques comme les photothérapies [1].

Impact et lacunes dans la prise en charge

L'impact majeur du cancer de la prostate au Cameroun et dans des contextes similaires réside dans le diagnostic tardif, entraînant une faible survie et une qualité de vie altérée, en raison de la présence de stades avancés et de métastases au moment de la détection. Cette situation est aggravée par la faiblesse des registres de population et le manque de données complètes, limitant l'élaboration de stratégies efficaces de prévention et de dépistage [10].

Le cadre conceptuel pour lutter contre le cancer de la prostate doit intégrer la nécessité de développer des stratégies de prévention, de dépistage et de diagnostic précoce. L'amélioration des infrastructures médicales, des ressources humaines et la mise en place de systèmes de surveillance épidémiologique robustes sont essentielles pour orienter efficacement les interventions et prendre des décisions basées sur des données fiables [10].

1.1.3 Photothérapie dynamique et photothérapie photothermique

Les photothérapies, englobant la PTT et la PDT, représentent des avancées significatives dans la quête de traitements anticancéreux plus ciblés et moins toxiques, en tirant parti de l'activation lumineuse de photosensibilisateurs (PSs) [13].

Définition et principes fondamentaux

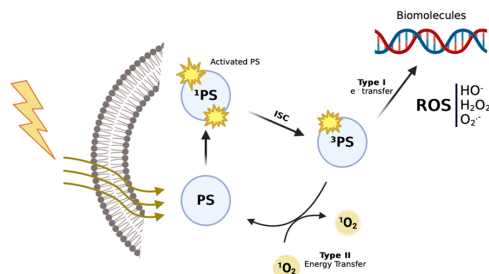
La **photothérapie dynamique (PDT)** est une technique thérapeutique qui implique l'action synergique d'un photosensibilisateur (PS), d'une lumière d'une longueur d'onde spécifique et de l'oxygène moléculaire pour éliminer sélectivement les cellules cancéreuses [14]. Une fois le PS accumulé sélectivement dans les tissus malins, il est activé par une irradiation lumineuse (généralement dans la fenêtre thérapeutique compris entre 600 à 900 nm pour une meilleure pénétration tissulaire) [15]. L'activation du PS le fait passer d'un état fondamental à un état

singulet excité, puis, via un processus de croisement intersystème (ISC) stimulé par le couplage spin-orbite (SOC), à un état triplet excité [16]. Cet état triplet peut ensuite déclencher deux types de réactions photochimiques (figure 1.1.4a) :

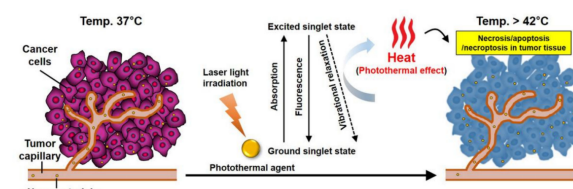
Réactions de type I : Ces réactions impliquent la formation de radicaux libres et d'ions radicaux qui, en réagissant avec l'oxygène moléculaire, génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle (HO^\cdot) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces ROS peuvent endommager l'ADN ainsi que d'autres biomolécules [16].

Réactions de type II : Elles représentent le mécanisme le plus courant et important, où l'énergie de l'état triplet du photosensibilisateur est transférée à l'oxygène moléculaire à l'état fondamental (3O_2), produisant de l'oxygène singulet (1O_2), une ROS hautement réactive. L'oxygène singulet oxyde une large gamme de biomolécules, induisant la mort des cellules cancéreuses par nécrose, apoptose et/ou autophagie, et déclenche également des réponses immunitaires anti-tumorales [7].

La **photothérapie photothermique (PTT)** est une stratégie thérapeutique qui repose sur l'induction d'une hyperthermie localisée dans les cellules cancéreuses par irradiation avec des faisceaux lumineux à des longueurs d'onde spécifiques (voir figure 1.1.4b), souvent dans la région du proche infrarouge (NIR) [6]. Cette chaleur élevée endommage irréversiblement les cellules tumorales, entraînant leur destruction. Pour améliorer la génération de chaleur, des matériaux tels que les nanoparticules d'or (AuNPs) sont fréquemment utilisés en raison de leurs propriétés photothermiques désirables.



(a) Mécanisme d'action de la PDT



(b) Mécanisme d'action de la PTT

FIGURE 1.1.4 – Mécanismes d'action des thérapies photodynamique et photothermique [17, 18].

Avantages des PTT et PDT

Les photothérapies présentent plusieurs avantages distincts par rapport aux traitements conventionnels, ce qui en fait des approches particulièrement prometteuses dans le domaine de l'oncologie. Elles sont tout d'abord minimalement invasives, voire non invasives, puisqu'elles ne nécessitent pas de chirurgie majeure. Leur application ciblée réduit ainsi considérablement le traumatisme pour le patient [19]. De plus, elles offrent un contrôle spatio-temporel précis, l'activation du traitement étant déclenchée uniquement au site tumoral par l'irradiation lumineuse. Cela permet une destruction sélective des cellules cancéreuses tout en minimisant les dommages aux tissus sains environnants [7].

Un autre avantage réside dans leur faible toxicité systémique, associée à des effets secondaires réduits, puisque l'action thérapeutique est localisée. En comparaison avec la chimiothérapie

ou la radiothérapie, les effets indésirables généraux sont donc beaucoup plus limités [6]. Par ailleurs, les mécanismes de mort cellulaire induits par les espèces réactives de l'oxygène et par l'hyperthermie diffèrent de ceux des agents chimiothérapeutiques classiques. Cette particularité permet de contourner la résistance acquise ou intrinsèque des cellules tumorales. L'utilisation de lumière non ionisante, conjuguée à la spécificité des effets, autorise également des applications répétées sans accumulation de dommages délétères sur l'ADN ou les tissus conjonctifs [14].

Les photothérapies contribuent en outre à la stimulation de réponses immunitaires antitumorales. En particulier, la photothérapie dynamique peut induire une mort cellulaire immunogénique (ICD), capable de déclencher une réponse immunitaire adaptative qui inhibe non seulement la croissance tumorale mais aussi la formation de métastases [13]. Enfin, les PTT et PDT peuvent être combinées efficacement avec d'autres approches telles que la chimiothérapie, l'immunothérapie, la radiothérapie ou encore la chimiothérapie photoactivée (PACT). Ces combinaisons favorisent des effets additifs ou synergiques, permettant d'améliorer les résultats thérapeutiques tout en réduisant les doses administrées [20]. À titre d'exemple, la PTT permet de surmonter l'hypoxie tumorale et d'augmenter l'efficacité de la PDT, tandis que cette dernière peut cibler les cellules résistantes à la chaleur. Des essais cliniques menés avec la thérapie AuroLase dans le traitement du cancer de la prostate ont déjà montré des résultats cliniquement significatifs, associés à des dommages minimaux pour les tissus sains environnants.

Inconvénients et limitations

Malgré leurs nombreux avantages, les PTT et PDT doivent encore faire face à plusieurs défis majeurs qui restreignent leur application clinique généralisée. L'une des limitations fondamentales concerne la pénétration restreinte de la lumière, en particulier dans le cas de tumeurs profondes ou volumineuses. La lumière visible ou du proche infrarouge ne peut pénétrer que faiblement dans les tissus biologiques, et la majorité des photosensibilisateurs actuels, qui absorbent essentiellement dans le domaine visible (longueurs d'onde inférieures à 600 nm), sont donc inadaptés pour l'illumination de tissus profonds [21]. Le développement de photosensibilisateurs activables par des longueurs d'onde NIR ou NIR-II (supérieur à 600 nm), voire par absorption à deux photons, apparaît dès lors indispensable pour surmonter ces limitations spectrales.

L'environnement tumoral hypoxique constitue une autre contrainte importante. L'efficacité de la PDT repose en effet fortement sur la disponibilité de l'oxygène, nécessaire à la production d'espèces réactives de l'oxygène, notamment l'oxygène singulet formé lors des réactions de type II. Or, les tumeurs solides, du fait de leur prolifération rapide et de leur forte consommation d'oxygène, présentent fréquemment une hypoxie marquée. Cette particularité réduit considérablement la génération de ROS et donc l'efficacité thérapeutique, pouvant même conduire à des rechutes. Des stratégies doivent ainsi être envisagées afin de produire des ROS moins dépendantes de l'oxygène (type I) ou d'améliorer l'oxygénation du microenvironnement tumoral [13].

Un autre obstacle réside dans la distribution et la spécificité des photosensibilisateurs. Leur accumulation inégale au niveau tumoral, ainsi que leur élimination par le système phagocytaire, peuvent engendrer des effets hors-cible responsables de dommages aux cellules saines. À cela s'ajoutent la complexité de la préparation des nanomolécules et l'ambiguïté de la composition de certains photosensibilisateurs, qui représentent également des défis techniques notables. Certains d'entre eux, en particulier ceux intégrant des atomes lourds ou des métaux de transition,

présentent une toxicité intrinsèque même en l'absence d'irradiation lumineuse, ce que l'on désigne comme une toxicité à l'obscurité [20]. Ce phénomène compromet leur biocompatibilité et limite leur emploi clinique.

La photothérapie thermique n'échappe pas elle non plus à certaines contraintes. Les cellules tumorales résiduelles peuvent développer une résistance à la chaleur, réduisant ainsi l'efficacité de la PTT pour une ablation complète. De plus, une irradiation excessive à forte puissance NIR peut induire une nécrose des tissus sains et déclencher une réponse pro-inflammatoire indésirable [6]. Les modalités d'administration peuvent également se révéler complexes, notamment dans le cas des photosensibilisateurs activables par des processus bioorthogonaux en deux étapes, associant pré-ciblage et activation. L'optimisation des modes d'administration et la clarification des profils pharmacocinétiques sont donc nécessaires [20].

Enfin, le contrôle thermique et le dosage constituent un point critique. La surveillance précise de l'élévation de température induite par la PTT est indispensable afin de garantir l'efficacité du traitement tout en évitant des dommages collatéraux aux tissus sains [1].

1.2 Molécules BODIPY : Propriétés et Synthèse

1.2.1 Structure chimique et propriétés photophysiques des BODIPY

Les colorants BODIPY constituent une classe de fluorophores organiques caractérisés par un cadre tricyclique rigide et planaire, formé de deux unités pyrrole reliées par un pont méthine, avec un atome de bore central. Leur structure de dipyrrométhène unique confère des propriétés photophysiques remarquables, notamment de forts coefficients d'absorption molaire, des bandes d'émission étroites et une excellente photostabilité [22]. Les principales propriétés photophysiques des BODIPY incluent un rendement quantique de fluorescence élevé, souvent proche de 0,8, traduisant une conversion efficace de l'énergie absorbée en fluorescence [23]. Cette brillance élevée est essentielle pour les applications d'imagerie nécessitant des signaux intenses et durables. Ils présentent également de forts coefficients d'extinction, leur permettant d'absorber efficacement la lumière dans les régions visible et proche infrarouge (NIR) du spectre électromagnétique [24]. Leur remarquable photostabilité assure une résistance élevée au photoblanchiment, un atout majeur pour l'imagerie à long terme et les applications *in vivo* [25]. De plus, leurs spectres d'absorption et d'émission se distinguent par des bandes étroites et bien définies, minimisant l'auto-absorption et facilitant la détection efficace de la fluorescence émise. Enfin, la structure chimique des BODIPY peut être aisément modifiée aux positions meso, α et β (voir figure 1.2.1), offrant ainsi la possibilité d'ajuster finement leurs longueurs d'onde d'absorption et d'émission sur une large plage spectrale, allant du visible jusqu'au proche infrarouge [22].

Un phénomène important associé aux propriétés optiques des BODIPY est l'émission induite par l'agrégation (AIE). Contrairement aux colorants organiques conventionnels qui subissent un phénomène d'extinction par agrégation (ACQ), certains BODIPY présentant des caractéristiques AIE deviennent fortement fluorescents lorsqu'ils sont agrégés [21]. Cette propriété confère une tolérance accrue aux fortes concentrations et améliore la fiabilité du signal, ce qui constitue un avantage majeur pour l'imagerie tumorale et la thérapie, en facilitant le suivi prolongé des processus biologiques.

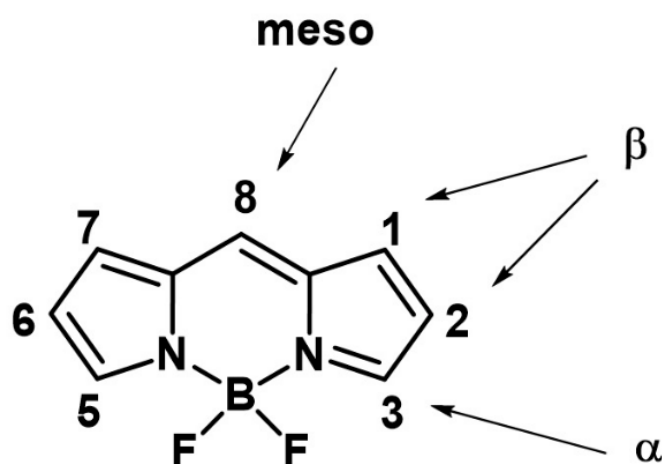


FIGURE 1.2.1 — Représentation schématique de la structure de base du colorant BODIPY [15].

Par ailleurs, l'introduction d'un atome d'azote en position méso conduit à la formation des *aza*-BODIPY (voir figure 1.2.2), dont les caractéristiques photophysiques diffèrent sensiblement des BODIPY classiques [15]. Ces dérivés absorbent et émettent dans la région du rouge au proche infrarouge, contrairement aux BODIPY standards qui émettent principalement dans le vert. Bien que leur rendement quantique de fluorescence soit généralement plus faible, les *aza*-BODIPY présentent une propension accrue au croisement intersystème (*intersystem crossing*, ISC) vers les états triplets [21]. Cette propriété les rend particulièrement adaptés aux applications impliquant des processus d'état triplet, notamment en thérapie photodynamique (PDT).



FIGURE 1.2.2 — Structure de base du AZA- BODIPY [26].

1.2.2 Stratégies de synthèse et de fonctionnalisation

La première synthèse des colorants BODIPY a été rapportée en 1968 par Treibs et Kreuzer à travers la condensation d'un aldéhyde aromatique avec un pyrrole. Depuis, des méthodes plus modernes ont vu le jour, notamment l'utilisation de précurseurs tels que les chlorures d'acide, qui offrent des rendements supérieurs ainsi qu'une flexibilité accrue [22].

L'un des atouts majeurs des BODIPY réside dans leur grande versatilité structurale, permettant une modulation fine de leurs propriétés photophysiques et biologiques. Les modifications chimiques sont principalement effectuées aux positions α , β ou méso du noyau (voir figure

1.2.1) [22]. Ainsi, le remplacement du carbone méso par un atome d'azote conduit aux Aza-BODIPY, dont les spectres sont décalés vers le rouge ou le proche infrarouge et qui favorisent le croisement intersystème (ISC). L'incorporation d'atomes lourds tels que l'iode, le brome ou certains métaux permet d'accroître le couplage spin-orbite et d'améliorer la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [23].

De plus, l'introduction de groupes donneurs ou accepteurs d'électrons autorise un ajustement précis des transitions électroniques et des longueurs d'onde d'émission. L'ajout de substituants hydrophiles tels que des ammoniums, des sulfonates ou des chaînes de PEG augmente quant à lui la solubilité aqueuse et la biocompatibilité des colorants. Par ailleurs, certaines stratégies visent la conception de sondes amphiphiles ou spécifiquement ciblées, comme les dérivés portant un groupement TPP^+ pour localiser les mitochondries ou des peptides RGD pour reconnaître les intégrines. Enfin, la formation de J-agrégats ou de structures auto-assemblées sous forme de nanoparticules constitue une approche intéressante, puisqu'elle favorise à la fois l'intensification de la luminescence et l'accumulation sélective dans les tumeurs grâce à l'effet EPR [24].

1.3 Applications des BODIPY en bio-imagerie et PDT

Les BODIPY constituent une classe de photosensibilisateurs particulièrement adaptés à la bio-imagerie et à la thérapie photodynamique (PDT). Leur double capacité diagnostique et thérapeutique en fait des agents théranostiques prometteurs.

1.3.1 Applications en bio-imagerie

Les dérivés du BODIPY ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine de la bio-imagerie. Ils sont largement utilisés en microscopie de fluorescence confocale ainsi qu'en microscopie à deux photons, offrant une résolution élevée et une sensibilité remarquable. Ces sondes permettent également une imagerie ciblée de divers compartiments subcellulaires, notamment la membrane plasmique, les mitochondries, les lysosomes, le noyau ainsi que les gouttelettes lipidiques. Par ailleurs, certains BODIPY absorbant dans le proche infrarouge (NIR) ont été exploités pour l'imagerie photoacoustique (PAI), tandis que d'autres ont été appliqués en imagerie par durée de vie de fluorescence (FLIM), technique particulièrement utile pour sonder la polarité locale ou la viscosité cellulaire. Enfin, des avancées récentes ont montré l'intérêt des BODIPY pour l'imagerie dans la fenêtre NIR-II, offrant une meilleure pénétration optique au sein des tissus biologiques [7, 27].

1.3.2 Applications en PDT et théranostique

Au-delà de leurs applications diagnostiques, les BODIPY se révèlent être des agents thérapeutiques efficaces. Ils sont employés dans l'ablation tumorale ciblée, et leur polyvalence permet de concevoir des stratégies combinées intégrant la thérapie photodynamique (PDT) à d'autres approches, telles que la photothermie (PTT), la chimiothérapie ou encore l'immunothérapie. De plus, les BODIPY sont de plus en plus utilisés dans le cadre de la théranostique, où une seule molécule assure simultanément le suivi diagnostique et l'action thérapeutique, ouvrant ainsi la voie à une médecine de précision plus efficace [19].

1.3.3 Études *in vitro* et *in vivo*

De nombreuses investigations ont confirmé l'efficacité des BODIPY dans des modèles biologiques. *In vitro*, les complexes BODIPY- β -CD ont montré une capacité remarquable en éliminant jusqu'à 80 % des cellules HeLa. De même, certains dérivés Aza-BODIPY halogénés ont réduit la viabilité cellulaire à moins de 30 %. D'autres sondes, telles que le BODIPY-PDT-3 ou le BDP-Lys, ont mis en évidence une production efficace d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et une rétention prolongée dans les cellules cancéreuses. *In vivo*, des sondes PEGylées sensibles à un pH acide ont démontré une accumulation tumorale spécifique. De plus, les nanoparticules BrBDP-2PTX et NCOFs ont révélé une phototoxicité marquée accompagnée d'une inhibition durable de la croissance tumorale. Enfin, le BODIPY-RGD-2 a présenté une absorption sélective par les tumeurs, avec un rapport tumeur/tissu sain élevé et une faible toxicité, confirmant son potentiel en oncologie translationnelle [19]. Les BODIPY offrent un potentiel remarquable en imagerie et PDT. Leur modularité structurelle permet d'améliorer la solubilité, de cibler spécifiquement certains organites et d'optimiser la production de ROS. Les recherches actuelles se concentrent sur les agents NIR-II et les systèmes nanostructurés pour un diagnostic et un traitement plus efficaces des cancers.

1.4 Méthodes de calcul des énergies d'excitation

L'élucidation des propriétés photophysiques et photochimiques des molécules, en particulier les énergies d'excitation, constitue une étape cruciale pour la conception de nouveaux matériaux fonctionnels et pour le développement de thérapies innovantes. La chimie quantique offre un large éventail de méthodes permettant d'aborder ce problème, chacune reposant sur des compromis entre coût computationnel et précision [3].

1.4.1 Méthodes classiques de chimie quantique

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est aujourd'hui l'une des approches les plus utilisées pour l'étude de l'état fondamental des systèmes moléculaires et des matériaux avancés. Fondée sur les théorèmes de Hohenberg-Kohn, elle établit une relation directe entre la densité électronique et l'énergie totale du système [3].

Atouts de la DFT

La DFT est adaptée à l'étude de systèmes de grande taille, pouvant inclure plusieurs centaines d'atomes. Elle fournit des informations pertinentes sur les gaps de bande ainsi que sur les spectres d'absorption, tout en conservant un coût computationnel relativement faible, généralement compris entre $O(N^3)$ et $O(N^7)$ selon la fonctionnelle utilisée [3].

Limitations de la DFT

La précision des résultats dépend fortement du choix de la fonctionnelle d'échange-corrélation, et l'utilisation de fonctionnelles plus complexes ne garantit pas nécessairement une meilleure description. La DFT peine également à rendre compte des corrélations électroniques statiques et dynamiques, essentielles pour l'étude fine des états excités et des liaisons chimiques. Enfin, le théorème de Hohenberg-Kohn s'applique uniquement à la configuration de spin la plus stable, ce qui complique son extension rigoureuse aux états excités [3].

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La TD-DFT représente l'extension naturelle de la DFT pour l'étude des états excités et des propriétés optiques. Basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger dépendante du temps, elle est devenue une méthode incontournable de la chimie quantique computationnelle en raison de son bon compromis entre précision et coût [3].

Atouts de la TD-DFT

La TD-DFT bénéficie d'une évolutivité favorable de l'ordre de $O(N^4)$, ce qui la rend applicable à des systèmes de taille moyenne à grande. Pour les excitations de valence, elle atteint une précision comparable à celle de certaines méthodes fondées sur la fonction d'onde. L'introduction de fonctionnelles hybrides à portée séparée (RSH) et de fonctionnelles double-hybrides (DH) permet d'améliorer la description des états à transfert de charge et des systèmes moléculaires étendus [3]. De plus, l'approximation de Tamm-Dancoff (TDA) confère une meilleure stabilité numérique, notamment à proximité des intersections coniques, tout en atténuant les instabilités associées aux états triplets [25].

Limites de la TD-DFT

L'approximation adiabatique, au cœur de la TD-DFT, rend les énergies de transition fortement dépendantes de la fonctionnelle choisie. De nombreuses fonctionnelles standards échouent à décrire correctement les états à transfert de charge, les états de Rydberg ou encore les doubles excitations. Dans le cas particulier des molécules de type BODIPY, la TD-DFT tend à surestimer la première énergie d'excitation singulet tout en sous-estimant la première énergie de triplet [3].

Les méthodes post-Hartree-Fock (basées sur la fonction d'onde)

Les méthodes post-Hartree-Fock reposent sur l'approximation de Hartree-Fock (HF), qui décrit les électrons comme des particules indépendantes évoluant dans un potentiel moyen. Bien que simple, la HF néglige la corrélation électronique, ce qui limite sa précision. Les méthodes post-HF ont été développées pour pallier cette lacune et offrent des alternatives puissantes pour l'étude des états excités [28].

Parmi elles, la théorie de la perturbation de Møller-Plesset (MP2) permet d'améliorer l'énergie HF en intégrant des termes de corrélation. Les méthodes d'interaction de configuration (CI),

comme le CIS et le CISD, introduisent respectivement des excitations simples et doubles, mais souffrent d'un manque de cohérence vis-à-vis de la taille du système. Les méthodes de type Coupled-Cluster (CC), et en particulier l'Equation-of-Motion Coupled-Cluster (EOM-CC), sont reconnues pour leur grande précision dans le calcul des états excités [29]. L'EOM-CCSD (Singles and Doubles) constitue un standard, tandis que des variantes plus coûteuses comme le CC3 ou l'EOM-CCSDT(Q) offrent une meilleure description des excitations complexes. Pour réduire le coût computationnel, des approximations locales comme DLPNO-STEOM-CCSD ont été introduites, permettant d'étudier des systèmes atteignant une centaine d'atomes [30].

Le schéma ADC (Algebraic Diagrammatic Construction) constitue une autre approche cohérente et extensive, dont les versions ADC(2) et ADC(3) offrent une bonne précision à coût modéré. Enfin, les méthodes multiconfigurationnelles (CASSCF/CASPT2) s'avèrent incontournables pour l'étude des mécanismes réactionnels et des intersections coniques, mais leur efficacité dépend étroitement de la sélection de l'espace actif, ce qui représente une difficulté majeure [31].

Atouts des méthodes post-HF

Les méthodes post-HF offrent une précision supérieure à la DFT/TD-DFT, en particulier pour les systèmes multiréférence et les excitations complexes. Elles permettent d'atteindre la précision chimique pour de petites molécules et fournissent des résultats fiables pour les états excités des BODIPY, notamment via DLPNO-STEOM-CCSD.

Limites des méthodes post-HF

Leur coût computationnel élevé limite leur applicabilité à de petites molécules. De plus, les méthodes multiconfigurationnelles exigent une sélection délicate de l'espace actif, ce qui peut introduire des biais significatifs.

1.4.2 Comparaison des performances sur les molécules BODIPY

Les colorants de type BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène) présentent des propriétés photophysiques remarquables, telles que des coefficients d'extinction molaire élevés, des rendements quantiques de fluorescence importants et une grande stabilité chimique. Leur étude constitue ainsi un banc d'essai idéal pour l'évaluation des méthodes de calcul [14].

Des études ont montré que la TD-DFT et la TDA surestiment généralement la première énergie d'excitation singulet et sous-estiment la première énergie de triplet. Les fonctionnelles double-hybrides, comme DSD-BLYP ou DSD-PBEP86, améliorent ces prédictions, tandis que les fonctionnelles SCS-DH réduisent l'erreur moyenne à environ 0,1 eV. Les méthodes post-HF, notamment DLPNO-STEOM-CCSD, fournissent certaines des meilleures estimations théoriques des états excités S1 et T1, avec un coût computationnel réduit [3].

D'autres approches, comme LCC2* et SOS-ADC(2), se révèlent efficaces pour les dérivés de grande taille, bien que leur performance puisse parfois résulter d'une compensation d'erreurs. Les méthodes multiréférences (CASSCF, CASPT2, NEVPT2) offrent des descriptions précises mais nécessitent un choix rigoureux des espaces actifs. Une étude sur l'I-BODIPY a par ailleurs montré que les calculs ADC(2) (2,56 eV) concordaient étroitement avec les données expérimentales (2,46 eV), soulignant l'intérêt de ces méthodes pour certaines excitations π - π^* [3].

Malgré leurs succès, les méthodes classiques atteignent leurs limites face à la complexité croissante des systèmes moléculaires étudiés. L'augmentation exponentielle du coût computationnel et les difficultés à prédire avec précision certains états excités motivent l'exploration de nouvelles approches.

Les calculateurs quantiques, exploitant directement les principes de la mécanique quantique, apparaissent comme une alternative prometteuse. En particulier, les dispositifs quantiques dits NISQ (Noisy Intermediate-Scale Quantum) représentent une étape cruciale vers le développement d'algorithmes quantiques adaptés à la simulation moléculaire. Leur capacité à traiter directement des corrélations électroniques complexes ouvre la voie à une nouvelle ère dans la compréhension et la conception des matériaux photoniques et bio-inspirés [32].

1.5 Calculateurs quantiques et algorithmes pour la chimie quantique

1.5.1 Présentation des principes de base du calcul quantique

Le calcul quantique constitue un paradigme radicalement différent du calcul classique. Il repose sur des principes fondamentaux de la mécanique quantique, tels que la *superposition* et l'*intrication*, pour exécuter des opérations. Alors que les ordinateurs classiques manipulent des bits pouvant prendre les valeurs 0 ou 1, les calculateurs quantiques utilisent des qubits capables d'exister dans une superposition de ces deux états. Cette propriété confère aux systèmes quantiques une puissance de traitement potentiellement exponentielle [32].

Ainsi, les calculateurs quantiques apparaissent particulièrement adaptés à des problèmes où les méthodes classiques montrent leurs limites, comme la simulation des systèmes moléculaires complexes ou le calcul des états excités.

La génération actuelle de machines quantiques, désignée par l'acronyme NISQ (Noisy Intermediate-Scale Quantum), se caractérise par un nombre limité de qubits et une forte sensibilité au bruit. Malgré ces contraintes, elles représentent une étape cruciale dans le développement d'algorithmes quantiques applicables à la chimie quantique.

1.5.2 Algorithmes variationnels pour le calcul de l'énergie électronique

L'algorithme *Variational Quantum Eigensolver* (VQE) représente une approche hybride quantique-classique particulièrement adaptée aux dispositifs NISQ. Son objectif est de déterminer une approximation de l'état fondamental d'un Hamiltonien moléculaire [33].

Principe du VQE

- **Ansatz quantique** : un circuit quantique paramétré $U(\theta)$ génère un état $|\psi(\theta)\rangle$.
- **Évaluation de l'énergie** : la valeur moyenne $\langle H(\theta) \rangle = \langle \psi(\theta) | H | \psi(\theta) \rangle$ est mesurée sur le dispositif quantique.
- **Optimisation classique** : un algorithme classique ajuste les paramètres θ afin de minimiser l'énergie.

À l'origine, le VQE s'est concentré sur l'état fondamental. Toutefois, le calcul des états excités est d'un grand intérêt en chimie quantique et constitue un défi majeur pour les ordinateurs classiques. L'extension du VQE à ces états est donc un domaine de recherche particulièrement actif.

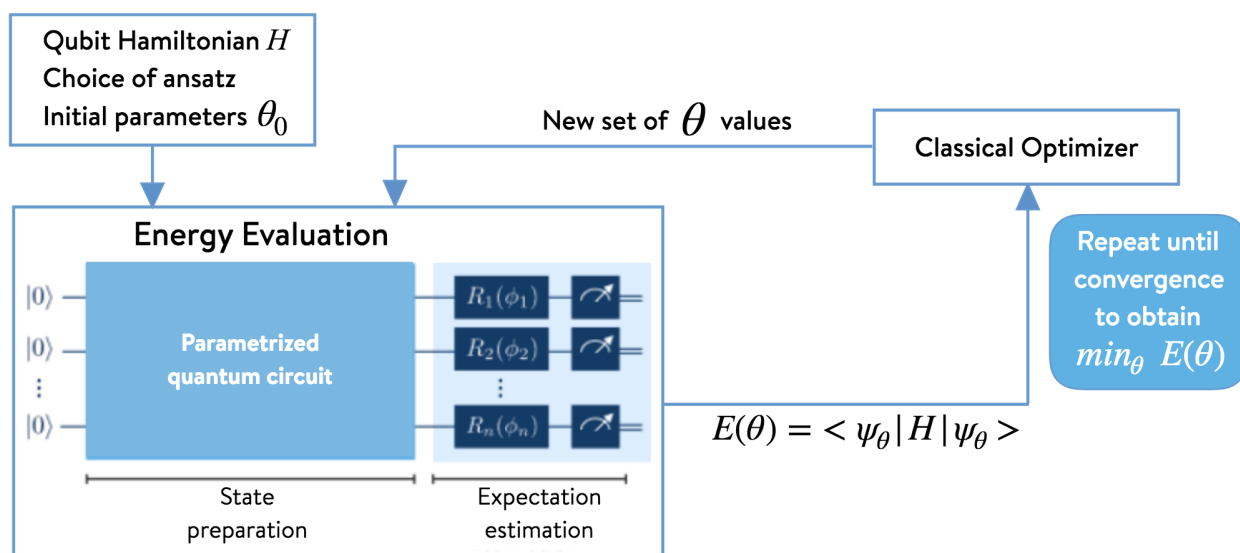


FIGURE 1.5.1 — schéma du workflow hybride quantique-classique du VQE [34].

1.5.3 Algorithme SSVQE

Afin d'étendre le VQE au calcul des états excités, l'algorithme *Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver* (SSVQE) a été proposé. Il repose sur l'exploration d'un sous-espace de basse énergie et sur l'orthogonalité des états générés par l'ansatz [4].

Caractéristiques du SSVQE

- **Principe** : l'ansatz est alimenté par des états d'entrée orthogonaux ; l'unitarité assure la conservation de cette orthogonalité. Le k -ième état excité est obtenu comme l'état le plus élevé en énergie dans le sous-espace.
- **Pas de qubits auxiliaires** : contrairement à d'autres approches, le SSVQE ne nécessite pas de tests de type swap.
- **Optimisation efficace** : une ou deux procédures d'optimisation suffisent.
- **Précision potentielle** : le spectre est exact si l'ansatz capture la transformation unitaire idéale.
- **Simplicité** : absence d'hyperparamètres, mise en œuvre facilitée.

Des simulations numériques ont validé l'efficacité du SSVQE sur différents modèles, notamment le modèle de spin d'Ising transverse et l'hydrure d'hélium. Dans ce dernier cas, l'algorithme a permis de reproduire avec succès les niveaux d'énergie de l'état fondamental ainsi que ceux des trois premiers états excités. En outre, il est possible d'utiliser le SSVQE pour accéder à des propriétés de transition, comme la permittivité ou les taux d'émission spontanée.

Le SSVQE étend considérablement la portée du VQE en rendant accessible le calcul des états excités sur des dispositifs NISQ. Cette avancée ouvre de nouvelles perspectives pour la simulation moléculaire quantique et pour le développement de méthodes computationnelles adaptées aux défis actuels de la chimie quantique.

Conclusion

Le cancer de la prostate représente un défi majeur en santé publique, souvent diagnostiqué tardivement et traité par des méthodes conventionnelles qui présentent des limitations, notamment en termes de spécificité et d'effets secondaires. Pour y remédier, les thérapies basées sur la lumière, comme la photothérapie dynamique (PDT) et photothermique (PTT), se distinguent comme des approches innovantes et moins invasives, ciblant les cellules tumorales avec précision. Les molécules BODIPY sont des agents prometteurs pour ces thérapies, grâce à leurs propriétés photophysiques ajustables et leur capacité à absorber dans la fenêtre du proche infrarouge, permettant une pénétration tissulaire profonde.

Cependant, la conception et l'optimisation des BODIPY sont complexes, car les méthodes de chimie quantique classiques (ex : TD-DFT) peinent à prédire avec précision leurs énergies d'excitation, en particulier pour les systèmes complexes et les états excités. L'émergence des calculateurs quantiques, avec des algorithmes comme le SSVQE, offre une solution prometteuse pour surmonter ces limites, en permettant des calculs plus exacts. Cette avancée est cruciale pour la conception rationnelle de photothérapeutiques plus efficaces et ciblés, transformant ainsi le traitement du cancer.

Chapitre 2

Modèle et Méthodes

Introduction

Après avoir exploré les fondements du cancer, notamment du cancer de la prostate, et les approches photothérapeutiques innovantes telles que la PDT et la PTT dans le chapitre précédent, ainsi que l'importance de la molécule BODIPY en tant qu'agent photothérapeutique prometteur pour la bio-imagerie et la PDT, ce chapitre se consacre à l'exposition détaillée de la méthodologie mise en œuvre pour le calcul des énergies d'excitation de cette molécule. En effet, la prédiction précise des états excités est essentielle pour les systèmes présentant une forte corrélation électronique, un domaine où les méthodes classiques comme la TD-DFT ont montré leurs limites. Dans ce contexte, l'approche que nous présentons vise à combiner une préparation rigoureuse de la structure moléculaire avec une implémentation sur plateforme quantique, notamment l'algorithme Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver (SSVQE), afin d'atteindre une précision supérieure tout en réduisant le coût en ressources computationnelles.

Dans la section 2.1, nous détaillons la présentation et l'optimisation de la géométrie de la molécule BODIPY parent étudiée. La section 2.2 est consacrée à une description approfondie de l'algorithme SSVQE, de son implémentation, de ses composants clés et des étapes de calcul associées. Enfin, les sections 2.4 et 2.5 présentent respectivement les méthodes de chimie quantique utilisées pour la comparaison des résultats, ainsi que le protocole d'analyse statistique mis en œuvre.

2.1 Présentation de la molécule d'intérêt

2.1.1 BODIPY

La molécule BODIPY, répertoriée dans la base de données PubChem sous le numéro de composé 25058173, est également connue sous le nom de 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène. Elle se distingue par sa structure unique, dont la formule moléculaire est $C_9H_7BF_2N_2$.

Cette molécule possède un noyau dipyrroménique tout à fait remarquable pour sa planéité et son excellente délocalisation électronique. Autrement dit, sa structure se compose de deux cycles pyrroliques intriqués qui se fondent en un système aromatique étendu. Au cœur de cet agencement, un atome de bore est inséré et stabilisé par deux atomes de fluor, lesquels jouent un rôle crucial en renforçant la rigidité du squelette et en optimisant ses propriétés photophysiques (absorption et émission fluorescente très efficaces). Cette architecture intrinsèquement

minimaliste offre aussi une belle opportunité de fonctionnalisation, permettant la conception de multiples dérivés adaptés à des applications en optoélectronique, imagerie ou capteurs. De plus, son SMILES isomérique est :

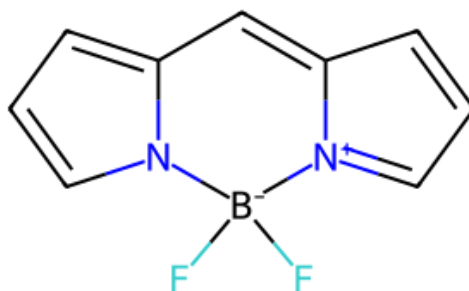
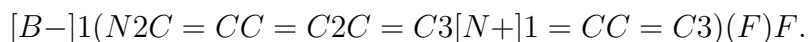


FIGURE 2.1.1 – Représentation 2D du BODIPY.

On peut remarquer que l'intégration du bore dans la matrice π -conjuguée rend non seulement la molécule très stable, mais également modulable via des modifications sur les cycles pyrroliques ou autour du centre boronique. Ces ajustements structuraux permettent d'ajuster les longueurs d'onde d'absorption et d'émission, ce qui est vivement exploité dans le développement de nouveaux matériaux luminescents et de systèmes bio-imagerie.

2.1.2 Descripteurs

Descripteurs	BODIPY
Masse molaire (g/mol)	192.07
LogP	1.72
Hbd	0
Hba	1
TPSA (\AA^2)	7.94
SA-SCORE	7.31
N. d'atomes	21

TABLE 2.1.1 – Descripteurs moléculaires pour BODIPY. Ce tableau présente les principales propriétés structurales et physico-chimiques du composé BODIPY, incluant la Masse molaire, la lipophilie (LogP), les caractéristiques de liaison hydrogène (Hbd et Hba), la surface polaire topologique (TPSA), le score de synthétisabilité (SA score) et le nombre d'atomes.

L'interprétation du tableau 2.1.1 sur les descripteurs moléculaires de la molécule BODIPY permet de mieux comprendre l'influence de ces paramètres sur ses propriétés et son potentiel dans les dispositifs optoélectroniques.

1. **Masse molaire** : Avec une Masse molaire modéré de 192.07 g/mol, le BODIPY présente une structure relativement compacte, ce qui facilite sa manipulation en laboratoire et son incorporation dans divers dispositifs.
2. **LogP (lipophilie)** : La valeur de LogP de 1.72 indique une lipophilie modérée. Cela suggère que BODIPY possède une certaine affinité pour les milieux organiques, tout en conservant une solubilité raisonnable dans certains solvants polaires, ce qui peut être avantageux pour les applications en solution.
3. **Hbd (Donneurs de liaison hydrogène)** : L'absence de donneurs de liaison hydrogène ($Hbd = 0$) signifie que BODIPY est peu susceptible de former des interactions de type donneur avec d'autres molécules. Cette caractéristique limite les interactions intermoléculaires indésirables et favorise la stabilité photophysique.
4. **Hba (Accepteurs de liaison hydrogène)** : Avec un seul accepteur de liaison hydrogène ($Hba = 1$), BODIPY montre une capacité réduite d'interaction avec des solvants polaires par liaison hydrogène. Cela peut limiter la polarité globale du système mais améliorer la stabilité dans des matrices apolaires.
5. **TPSA (Aire de surface polaire topologique)** : La valeur de TPSA de 7.94 \AA^2 indique une surface polaire très faible, ce qui favorise la perméabilité membranaire et la mobilité électronique. Cela rend BODIPY particulièrement intéressant pour les dispositifs électroniques à base organique où la faible polarité est recherchée.
6. **SA-SCORE (Score de synthétisabilité)** : Le SA score élevé de 7.31 suggère une complexité de synthèse relativement importante pour BODIPY. Cela peut impliquer un coût de production plus élevé ou la nécessité de conditions spécifiques de synthèse.
7. **Nombre d'atomes** : Avec seulement 21 atomes, BODIPY est une molécule de taille modeste, ce qui limite la flexibilité structurale mais renforce la rigidité du squelette conjugué, favorable à la fluorescence efficace.

Ces caractéristiques font du BODIPY un candidat de choix pour les applications en fluorescence, en bio-imagerie et en marquage biologique, où une forte émission et une bonne stabilité sont requises. Cependant, son score de synthétisabilité (SA-SCORE) élevé de 7,31 indique une complexité de synthèse relativement importante, ce qui doit être pris en compte lors du choix des procédés de fabrication et des coûts de production.

2.1.3 Optimisation de géométrie

L'optimisation de la géométrie moléculaire est une étape cruciale, car la configuration spatiale optimale détermine non seulement la stabilité énergétique, mais également la distribution électronique qui impacte fortement les propriétés d'excitation. Pour garantir une préparation rigoureuse des structures moléculaires essentielle pour la précision des calculs des propriétés photophysiques des molécules, la méthodologie mise en œuvre s'appuie sur une combinaison d'outils complémentaires pour l'initialisation et l'optimisation des géométries moléculaires.

Cette méthodologie se déroule en plusieurs étapes successives :

2.1.3.1 Initialisation de la géométrie des molécules

La géométrie initiale d'une molécule est générée à partir d'informations fournies sous format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) qui est un langage de représentation textuelle des structures chimiques. Il permet de décrire une molécule de façon concise en utilisant une chaîne de caractères ASCII. Le code suivant permet de présenter sa structure 2D.

```
from rdkit import Chem
from pathlib import Path
import rdkit

smile = '[B-]1(N2C=CC=C2C=C3[N+]1=CC=C3)(F)F'
smi_key='BODIPY'
mol_rdkit = Chem.MolFromSmiles(smile)
```

Il s'ensuit une visualisation 3D de la molécule, suivie d'une préoptimisation avec *RDKit* de ses coordonnées cartésiennes en utilisant le champ de force **MMFF94s** (Merck Molecular Force Field 1994), donné par l'extrait de code suivant :

```
from rdkit.Chem import AllChem

# Optimizes the 3D conformation of the molecule using MMFF - Merck
# Molecular Force Field
AllChem.MMFFOptimizeMolecule(mol_rdkit, maxIters=200, mmffVariant="
MMFF94s")
```

Cette étape est une estimation initiale de la conformation stable qui vise à obtenir une première approximation de la configuration spatiale de la molécule qui minimise son énergie potentielle. Il s'agit d'une étape rapide qui prépare la structure pour des optimisations plus poussées.

2.1.3.2 Optimisation de la géométrie et exploration conformationnelle avec XTB et CREST

L'objectif de cette étape est de déterminer la configuration spatiale de la molécule qui minimise son énergie potentielle, améliorant ainsi la concordance entre les calculs théoriques et les mesures expérimentales. Les structures 3D pré-optimisées avec *RDKit* sont soumises à une optimisation plus poussée avec le logiciel **xTB** (extended Tight Binding), spécifiquement la variante GFN2-xTB. xTB est choisi pour sa capacité à calculer rapidement l'énergie et les gradients, ce qui est idéal pour l'optimisation préliminaire des géométries moléculaires, tout en gérant les interactions dispersives et électrostatiques. Cela se réalise grâce au code suivant :

```
# xTB geometry optimization of the crest best conformation
xtb mol_rdkit.xyz --gfn 2 --ohess vtight --parallel 4 --alpb Toluene >
xtbopt.out
```

Après cette optimisation initiale par xTB, le logiciel **CREST** (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool) est employé pour explorer le paysage conformationnel des molécules. Cela est crucial, en particulier pour les molécules flexibles, afin d'identifier l'ensemble des

conformères accessibles à température ambiante et de sélectionner le conformère le plus stable énergétiquement. Cela se réalise grâce au code suivant :

```
# Best conformation search with CREST 3 which integrate pre-
  optimization with xTB
crest xtb_opt.xyz --gfn2 --mquick --prop hess --noreftopo -T 4 --alpb
Toluene
```

L'utilisation combinée de xTB et CREST garantit que la conformation obtenue est la plus représentative de l'état fondamental, améliorant ainsi la précision des propriétés calculées, y compris les énergies d'excitation. Le processus inclut également une optimisation finale de la géométrie avec xTB, en incorporant les effets de solvant (par exemple, le toluène) pour un réalisme accru des conditions biologiques.

La structure retenue correspond à la conformation présentant l'énergie la plus faible, déterminée à l'issue du protocole d'optimisation. Cette étape garantit une préparation rigoureuse de la géométrie en amont des simulations quantiques, assurant que la structure utilisée pour le calcul des énergies d'excitation soit optimisée de manière fiable et reproductible. L'objectif est de disposer d'un modèle représentatif du BODIPY parent, offrant des propriétés optiques adaptées à l'application visée, et pouvant servir de référence pour tester et affiner l'algorithme SSVQE destiné au calcul des états excités sur des systèmes quantiques.

2.2 Présentation de l'algorithme SSVQE

Le **SSVQE** (Subspace Search Variational Quantum Eigensolver) est une variante de l'algorithme VQE qui permet d'estimer les k premières valeurs propres d'un opérateur hermitien \hat{H} , dont les valeurs propres sont données par l'ensemble $\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_{N-1}$, avec $N \geq k$. Sans perte de généralité, on suppose que $\lambda_0 < \lambda_1 < \dots < \lambda_{N-1}$. Le SSVQE introduit une idée nouvelle en ajoutant des *poids* afin de prioriser l'optimisation du terme associé au poids le plus élevé [4].

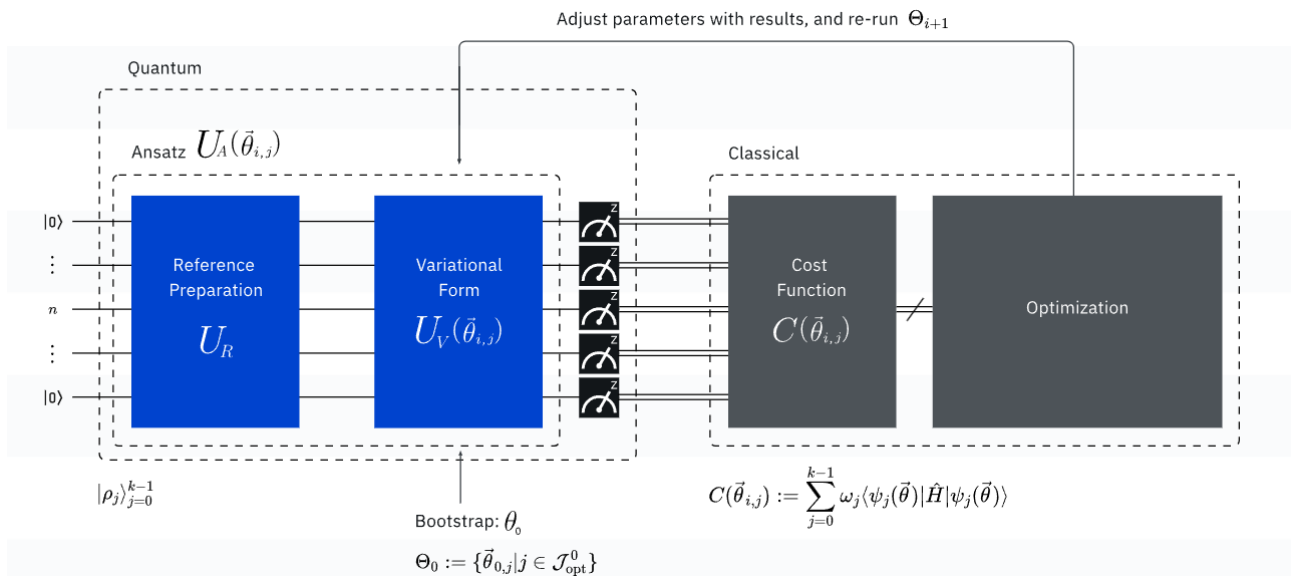


FIGURE 2.2.1 – Architecture hybride de l'algorithme SSVQE : boucle quantique-classique[35]

2.2.1 Principe de l'algorithme SSVQE

Pour implémenter cet algorithme, on a besoin de k états de référence mutuellement orthogonaux, notés $\{|\rho_j\rangle\}_{j=0}^{k-1}$, ce qui signifie que $\langle\rho_j|\rho_l\rangle = \delta_{jl}$, pour $j, l < k$. Ces états peuvent être construits à l'aide des opérateurs de Pauli. La fonction coût associée à cet algorithme est donnée par :

$$C(\vec{\theta}) = \sum_{j=0}^{k-1} w_j \langle\rho_j|U_V^\dagger(\vec{\theta})\hat{H}U_V(\vec{\theta})|\rho_j\rangle = \sum_{j=0}^{k-1} w_j \langle\psi_j(\vec{\theta})|\hat{H}|\psi_j(\vec{\theta})\rangle \quad (2.2.1)$$

où w_j est un coefficient strictement positif tel que si $j < l < k$, alors $w_j > w_l$, et $U_V(\vec{\theta})$ est une forme variationnelle définie par l'utilisateur.

L'algorithme SSVQE repose sur le fait que les états propres associés à des valeurs propres différentes sont mutuellement orthogonaux. En particulier, le produit scalaire entre les états $U_V(\vec{\theta})|\rho_j\rangle$ et $U_V(\vec{\theta})|\rho_l\rangle$ s'écrit :

$$\langle\rho_j|U_V^\dagger(\vec{\theta})U_V(\vec{\theta})|\rho_l\rangle = \langle\rho_j|\mathbb{I}|\rho_l\rangle = \langle\rho_j|\rho_l\rangle = \delta_{jl} \quad (2.2.2)$$

La première égalité découle du fait que $U_V(\vec{\theta})$ est un opérateur unitaire, et la dernière de l'orthogonalité des états de référence. Le fait que l'orthogonalité soit préservée par les transformations unitaires reflète un principe fondamental de la science de l'information quantique : la conservation de l'information. En ce sens, toute transformation non unitaire correspond à un processus où de l'information est perdue ou injectée.

Les coefficients w_j permettent de s'assurer que tous les états convergent vers des états propres. Si les poids sont suffisamment distincts, le terme avec le plus grand poids (c'est-à-dire w_0) sera privilégié lors de l'optimisation. Par conséquent, l'état $U_V(\vec{\theta})|\rho_0\rangle$ deviendra l'état propre associé à λ_0 .

Puisque les états $\{U_V(\vec{\theta})|\rho_j\rangle\}_{j=0}^{k-1}$ restent orthogonaux, les autres états seront orthogonaux à celui-ci, donc contenus dans le sous-espace associé aux valeurs propres $\{\lambda_1, \dots, \lambda_{N-1}\}$.

En appliquant le même raisonnement au second terme, la priorité suivante revient au poids w_1 , de sorte que $U_V(\vec{\theta})|\rho_1\rangle$ devienne l'état propre associé à λ_1 , et les autres soient projetés dans le sous-espace engendré par $\{\lambda_2, \dots, \lambda_{N-1}\}$.

Par récurrence, on en déduit que chaque état $U_V(\vec{\theta})|\rho_j\rangle$ devient une approximation de l'état propre associé à la valeur propre λ_j , pour tout $0 \leq j < k$ [4].

2.3 Implémentation de l'algorithme SSVQE

Dans cette section, nous détaillons l'implémentation de l'algorithme SSVQE appliqué à la détermination des états excités d'un Hamiltonien donné. Le SSVQE est un algorithme hybride quantique-classique conçu pour trouver des états fondamentaux et excités sur des dispositifs quantiques à court terme (NISQ).

2.3.1 Description détaillée de l'implémentation

Pour l'implémentation de l'algorithme SSVQE, nous avons retenu la plateforme **PennyLane** [36], qui offre un cadre flexible pour le développement d'algorithmes hybrides quantique-classique grâce à ses capacités d'auto-différentiation. L'environnement de travail s'appuie sur plusieurs librairies essentielles. Le langage **Python** constitue la base de la programmation générale et de l'orchestration des différentes étapes. La librairie **NumPy** est utilisée pour la manipulation efficace des tableaux et l'exécution d'opérations numériques de bas niveau, tandis que **SciPy** intervient principalement pour les tâches d'optimisation, notamment à travers l'optimiseur Adam [37]. Enfin, les modules **PySCF** et **OpenFermion** sont mobilisés pour la génération de l'Hamiltonien moléculaire ainsi que pour sa transformation en une forme exploitable sur un circuit quantique [38].

Le backend utilisé peut être un simulateur sans bruit, tel que `default.qubit` de PennyLane, permettant d'étudier le comportement idéal d'un algorithme quantique avant d'introduire les effets du bruit inhérent aux dispositifs réels. Dans le cadre de ce travail, nous avons opté pour un simulateur réaliste, à savoir `bluequbit.cpu` proposé par BlueQubit, qui intègre les caractéristiques physiques et les imperfections des processeurs quantiques actuels. Ce choix permet une évaluation plus fidèle des performances de l'algorithme dans des conditions proches de l'expérimentation sur matériel quantique.

Les étapes clés comprennent :

1. **Construction de l'ansatz quantique.** Un circuit paramétrique, noté $U(\vec{\theta})$, est construit à partir de portes de rotation (par exemple, R_X , R_Z) agencées en plusieurs *layers* afin d'assurer une capacité expressive suffisante.
2. **Préparation des états d'entrée.** On choisit un ensemble d'états orthogonaux (souvent issus de la base computationnelle) garantissant que la transformation unitaire préserve la condition d'orthogonalité des états en sortie.
3. **Optimisation de la fonction de coût.** La première étape d'optimisation consiste à minimiser la fonction de coût

$$\sum_{j=0}^{k-1} w_j \langle \psi_j(\vec{\theta}) | \hat{H} | \psi_j(\vec{\theta}) \rangle, \quad (2.3.1)$$

où les ψ_i représentent les états générés par l'ansatz. Dans la variante classique du SSVQE, une seconde optimisation est menée (via par exemple la fonction de coût $\mathcal{C}_2(\vec{\phi})$) afin d'extraire spécifiquement le k-ième état excité.

4. **Utilisation d'optimiseurs robustes.** Pour la minimisation, des méthodes telles que l'algorithme BFGS (via la librairie SciPy[37]) ou AdamOptimizer sont mises en œuvre. Les paramètres initiaux sont tirés aléatoirement dans l'intervalle $[0, 2\pi)$.

Ces choix logiciels et algorithmiques garantissent une implémentation pratique et modulable pour des expériences sur dispositifs réels ou des simulations classiques.

2.3.2 Choix de la base d'orbitales atomiques

La sélection de la base d'orbitales atomiques est déterminante pour représenter fidèlement les états moléculaires dans les calculs de chimie quantique. Dans notre mise en œuvre, nous avons retenu la base STO-3G, une base minimale qui approxime les orbitales de Slater par une combinaison linéaire de trois fonctions gaussiennes. Ce choix s'explique par sa simplicité et son efficacité computationnelle, permettant de réduire significativement le coût des calculs tout en conservant une précision acceptable pour l'étude des états excités. Très largement utilisée et validée expérimentalement, cette base facilite la comparaison des résultats avec ceux de la littérature, assurant ainsi la robustesse et la reproductibilité des simulations. Enfin, bien que des bases plus étendues puissent être envisagées pour des systèmes nécessitant une précision accrue, la STO-3G constitue un choix pertinent lors des phases initiales de tests ou pour la réalisation de benchmarks sur des systèmes de taille modérée.

2.3.3 Détail des étapes de calcul

L'algorithme SSVQE (Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver) s'appuie sur une succession d'étapes permettant l'approximation systématique des états excités d'un Hamiltonien quantique. L'implémentation en Python ci-dessous illustre la variante pondérée de l'algorithme :

```
def WEIGHTED_SSVQE(hamiltonian, ansatz, opt_name='Adam', stepsize
    =0.05, iterations=100, k=0, device_name='bluequbit.cpu'):
    """Calculates the kth excited state energy for of a given
        Hamiltonian.

    Args:
        => hamiltonian (qml.Hamiltonian): Hamiltonian for which the Kth
            excited state energy is to be found.
        => ansatz (function(params, wires, *args)): The circuit ansatz
            for which the cost function will be optimized.
            ansatz must have atleast two arguments 'params' and 'wires'.
            There is no need to prepare orthogonal basis stats, they
            will be prepared by the algorithm.
        => params (any): Parameters that can be passed to the provided
            ansatz.
        => opt_name(string): Name of the optimizer to use for
            optimization.
            Currently the function supports 'Adam' 'Adagrad' '
            GradientDescent'.
        => stepsize (float): Stepsize for the optimizer.
        => iterations (int): No. of Iterations for the optimization.
        => k (int): K for which the Kth excited state energy will be
            calculated.  $K \leq 2^{\text{qubits}} - 1$ .
        => device_name(string): device name for creating device such
            that qml.device(device_name, wires=wires).

    Returns:
        => (Energy, Energies): The function returns a tuple of Energy
            of Kth excited state and list of energies at each iteration
            for plotting the graph.
```

" " "

1. Préparation des états d'entrée Les états initiaux sont sélectionnés dans la base computationnelle ($|0000\rangle, |0001\rangle, |0010\rangle, \dots$). Cette préparation garantit leur orthogonalité, propriété essentielle car conservée lors de l'application des transformations unitaires ultérieures. Elle permet ainsi d'explorer un sous-espace orthogonal convenablement adapté à la recherche des états propres.

2. Construction de l'ansatz et optimisation initiale Un circuit paramétré $U(\vec{\theta})$ est appliqué simultanément aux états préparés. La fonction de coût pondérée est définie par :

$$\mathcal{L}_1(\vec{\theta}) = \sum_{j=0}^{k-1} w_j \langle \psi_j(\vec{\theta}) | \hat{H} | \psi_j(\vec{\theta}) \rangle, \quad (2.3.2)$$

où $w_j > 0$ représentent les poids attribués aux différents états. La minimisation de $\mathcal{L}_1(\vec{\theta})$ permet d'approximer les k premiers états propres de l'Hamiltonien. La convergence est évaluée par la décroissance monotone de la fonction de coût et par le calcul de la fidélité (overlap entre les états générés et les états attendus).

3. Extraction du k -ième état excité L'étape suivante vise à isoler spécifiquement l'état excité d'indice k . Pour cela, une seconde optimisation est effectuée, en minimisant directement :

$$\mathcal{L}_2(\vec{\phi}) = \langle \psi_k(\vec{\phi}) | \hat{H} | \psi_k(\vec{\phi}) \rangle, \quad (2.3.3)$$

afin de raffiner la solution et d'améliorer la séparation énergétique vis-à-vis des autres états. Cette étape est particulièrement importante pour éviter les recouvrements résiduels avec les états de plus basse énergie.

4. Vérification de la convergence et validation Les critères de convergence incluent : (i) la stabilité de la valeur minimale de la fonction de coût, (ii) la constance des paramètres optimisés au cours des dernières itérations, et (iii) l'évaluation de la fidélité des états obtenus à l'aide de protocoles de *state tomography*. Ces éléments garantissent que l'état extrait correspond effectivement à l'état excité ciblé et que la précision numérique est suffisante pour permettre une interprétation physique fiable.

L'ensemble des calculs sera effectué en combinant deux environnements de calcul complémentaires : un ordinateur portable HP ProBook 455 G8, et le simulateur `bluequbit.cpu` [39], basé sur une architecture *state-vector* optimisée. Les principales caractéristiques matérielles de ces deux environnements sont résumées ci-dessous :

Caractéristiques	HP ProBook 455 G8	Simulateur BlueQubit (bluequbit.cpu)
Type d'architecture	Processeur classique (CPU)	Simulateur quantique <i>state-vector</i>
Processeur	AMD Ryzen 5 5600U (6 cœurs / 12 threads)	Backend optimisé basé sur PennyLane-Lightning
Fréquence CPU	Jusqu'à 4.2 GHz (Boost)	Multi-threading optimisé
Mémoire vive	16 Go RAM	Ressources cloud dédiées
Capacité de calcul quantique	—	34 qubits

TABLE 2.3.1 — Caractéristiques matérielles des environnements de calcul utilisés

Discussions sur les challenges liés à l'implémentation

L'implémentation de l'algorithme SSVQE se heurte à plusieurs défis techniques majeurs. L'augmentation du nombre de qubits ou de la complexité de l'Hamiltonien entraîne une expansion exponentielle de l'espace des paramètres, phénomène aggravé par le problème du barren plateau une zone de platitude excessive dans le paysage de la fonction de coût qui rend la recherche du minimum global particulièrement difficile. Sur les dispositifs NISQ, le bruit quantique, les erreurs liées aux portes, le déphasage et la décohérence limitent la fiabilité des résultats, nécessitant le recours à des circuits moins profonds, à une optimisation fine du timing et à des techniques de mitigation du bruit. Par ailleurs, la complexité du paysage d'optimisation, marqué par la présence de multiples minima locaux, impose l'utilisation d'algorithmes robustes tels que BFGS ou SPSA, ainsi qu'un nombre important d'itérations pour atteindre une convergence satisfaisante. Une compréhension approfondie de ces enjeux permet d'orienter les développements futurs, notamment par l'intégration de méthodes hybrides et de protocoles de correction d'erreurs, en vue d'une exploitation optimale sur du matériel quantique réel.

L'implémentation présentée repose sur des outils logiciels éprouvés et sur une approche méthodique qui joint la préparation d'états orthogonaux, la conception d'un ansatz puissant et une optimisation rigoureuse. Le choix de la base STO-3G s'avère judicieux pour des études préliminaires en chimie quantique, tout en offrant une porte d'entrée vers des bases plus sophistiquées lorsque cela sera nécessaire. Malgré les défis liés à la taille du système et au bruit quantique, les stratégies d'optimisation avancées permettent d'obtenir des résultats prometteurs quant à l'extraction des états excités, ouvrant ainsi la voie à des applications concrètes sur des dispositifs quantiques actuels.

2.4 Méthodes de comparaison

Pour comparer efficacement notre approche quantique aux méthodes existantes, nous avons retenu plusieurs types d'approches de référence en chimie quantique.

2.4.1 Description des méthodes de chimie quantique utilisées pour la comparaison

2.4.1.1 Méthode Quantum Equation-of-Motion (qEOM)

La méthode qEOM s'inspire des techniques classiques de la théorie des équations de mouvement appliquées à des théories de couplage, en particulier la méthode Coupled Cluster. Dans la version classique, la méthode EOM-CCSD (Equation-of-Motion Coupled Cluster avec simple et double excitations) est largement utilisée pour la prédiction des états excités. Toutefois, pour des états excités présentant une forte contribution d'excitations doubles, voire triples, l'extension de la méthode aux excitations triples est nécessaire. C'est précisément l'objectif des travaux de Zheng *et al.* [40] qui ont développé une version qEOM incluant des excitations simples, doubles et triples (qEOM-SDT). Cette méthode permet de traiter avec finesse des états excités pour lesquels les approches ne tenant compte que des excitations simples et doubles (qEOM-SD) présentent d'importantes erreurs (par exemple, une surestimation allant jusqu'à plusieurs eV pour certains états de CH^+ ou de HF).

2.4.1.2 Méthode DFT et TD-DFT

Méthode DFT

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) est une méthode de calcul quantique fondamentale qui permet d'étudier de manière exacte la structure électronique de la matière. Fondée sur les travaux de Hohenberg et Kohn, suivis de ceux de Kohn et Sham, la DFT représente une approche puissante pour résoudre l'équation de Schrödinger pour les systèmes à plusieurs électrons. Contrairement à la méthode de Hartree-Fock (HF) qui utilise une seule fonction d'onde, la DFT se concentre sur la densité électronique pour minimiser l'énergie d'un système, permettant une description plus efficace des interactions électroniques [41].

Avantages et limites de la DFT : La DFT est largement appréciée pour sa capacité à étudier des systèmes relativement grands, offrant une précision supérieure à celle des méthodes de chimie quantique traditionnelles comme Hartree-Fock pour la description de l'état fondamental [3]. Elle intègre les effets de corrélation électronique, ce qui conduit à des énergies totales plus basses et une meilleure description de l'état fondamental par rapport à la méthode HF [41].

Cependant, la DFT présente des limites significatives. Elle reste très gourmande en temps de calcul (complexité en $O(N^4)$) et est inadaptée pour la description précise des états excités des molécules. De plus, le choix de la fonctionnelle d'échange et de corrélation est crucial et peut fortement influencer les résultats, car de nombreuses approximations sont faites dans leur construction [41].

TD-DFT

Pour pallier les limitations de la DFT dans la description des états excités, la DFT Dépendante du Temps (TD-DFT) a été développée comme une extension de la DFT. Établie par Runge et Gross, la TD-DFT permet de traiter les systèmes quantiques dynamiques en fonction du temps, ce qui est crucial pour l'étude des états excités et des réponses des systèmes électroniques aux perturbations temporelles [41]. La TD-DFT permet de calculer les énergies et les propriétés des états excités, et d'étudier les dynamiques ultrarapides des électrons, offrant des informations essentielles sur les processus de relaxation et de désexcitation, ainsi que sur les spectres d'absorption et d'émission.

Ces deux méthodes offrent ainsi des références solides pour évaluer la performance de notre modèle quantiques. Leur comparaison avec des benchmarks classiques (tels que FCI ou CASCI) permet de quantifier l'efficacité des corrections apportées par les approches quantiques sur le calcul des états excités.

2.5 Protocole d'analyse des résultats

La comparaison entre différents calculs qu'ils soient réalisés de façon classique ou à l'aide de dispositifs quantiques nécessite l'utilisation d'indicateurs précis et d'une méthodologie rigoureuse d'analyse statistique. Dans cette section, nous détaillons les indicateurs utilisés et la méthode d'analyse statistique employée.

2.5.1 Indicateurs de comparaison des résultats

Pour évaluer la performance des méthodes de calcul des états excités, nous prenons en compte plusieurs indicateurs quantitatifs, notamment :

- **L'écart absolu et relatif en énergie d'excitation :**

Cet indicateur consiste à calculer la différence entre l'énergie d'excitation calculée et la valeur expérimentale ou obtenue par une méthode de référence (telle que FCI ou CASCI).

$$\Delta E = |E_{\text{exc}}^{\text{calc}} - E_{\text{exc}}^{\text{ref}}| \quad (2.5.1)$$

Le rapport d'erreur relatif est défini par :

$$\varepsilon = \frac{|E_{\text{exc}}^{\text{calc}} - E_{\text{exc}}^{\text{exp}}|}{E_{\text{exc}}^{\text{exp}}} \times 100\% \quad (2.5.2)$$

Ces indicateurs permettent d'estimer la précision des méthodes quantiques par rapport aux données expérimentales ou aux méthodes classiques de haute précision [40, 42].

- **L'écart quadratique moyen (RMSE) et l'erreur absolue moyenne (MAE) :**

Pour une série de calculs sur plusieurs états ou différentes configurations, on peut définir :

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (E_{\text{exc},i}^{\text{calc}} - E_{\text{exc},i}^{\text{ref}})^2} \quad (2.5.3)$$

$$\text{MAE} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |E_{\text{exc},i}^{\text{calc}} - E_{\text{exc},i}^{\text{ref}}| \quad (2.5.4)$$

Ces indicateurs fournissent une mesure globale de la dispersion des écarts et sont largement utilisés en analyse de la performance des modèles.

2.5.2 Méthodologie d'analyse statistique

Pour interpréter les résultats obtenus, une analyse statistique rigoureuse s'avère indispensable. La méthodologie adoptée repose notamment sur la réalisation de tests d'hypothèses et d'analyses de variance : le test t de Student est utilisé pour comparer les moyennes des écarts d'énergie entre les méthodes, tandis qu'une analyse de variance (ANOVA) est appliquée lorsque plusieurs groupes doivent être comparés, afin de déterminer si les différences observées sont statistiquement significatives. Par ailleurs, pour chaque indicateur (MAE, RMSE, etc.), des intervalles de confiance sont calculés afin d'évaluer la robustesse des résultats et de quantifier la variabilité liée à l'incertitude numérique ainsi qu'aux écarts provenant des mesures expérimentales.

Le protocole d'analyse des résultats repose sur la quantification des écarts entre les énergies calculées et les valeurs de référence (expérimentales ou issues de calculs de haute précision), complétée par une série d'analyses statistiques permettant d'évaluer la significativité et la robustesse des différences observées.

Conclusion

Ce chapitre a détaillé la méthodologie rigoureuse adoptée pour le calcul et la comparaison des énergies d'excitation de la molécule BODIPY parent. Le choix de cette molécule spécifique est pleinement justifié par son importance cruciale en chimie et ses propriétés optiques particulièrement intéressantes pour des applications biomédicales, telles que la bio-imagerie et la photothérapie, la rendant un système modèle idéal pour le benchmarking. Nous avons notamment souligné l'importance d'une optimisation rigoureuse de sa géométrie de manière classique afin d'assurer la fiabilité des simulations. L'approche quantique centrale de ce travail repose sur une implémentation détaillée de l'algorithme variationnel SSVQE, en explicitant les étapes clés de ce processus hybride quantique-classique, le choix judicieux de la base d'orbitales atomiques, et les défis inhérents à l'utilisation des dispositifs quantiques à court terme (NISQ). Pour garantir un cadre de comparaison robuste et évaluer l'efficacité de cette approche, les calculs seront également effectués avec d'autres méthodes de chimie quantique bien établies, telles que le Quantum Equation-of-Motion (qEOM) et la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité dépendante du temps (TD-DFT). Finalement, un protocole d'analyse statistique robuste, utilisant des indicateurs comme l'écart absolu et relatif en énergie d'excitation, a été défini pour évaluer objectivement la performance de chaque méthode.

Cette méthodologie complète nous permettra, dans le chapitre suivant, d'analyser en profondeur les résultats obtenus et de discuter de la capacité des algorithmes quantiques variationnels, tels que le SSVQE, à prédire avec précision les énergies d'excitation de la molécule BODIPY et à positionner leur performance par rapport aux autres approches de pointe, ouvrant ainsi la voie à la conception rationnelle d'agents photothérapeutiques plus efficaces et moins toxiques.

Chapitre 3

Résultats et discussions

Introduction

Ce chapitre vise à présenter de manière structurée et analytique les résultats obtenus dans le cadre du calcul des énergies d'excitation de molécules de type BODIPY à l'aide de l'algorithme Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver (SSVQE), implémenté selon le protocole détaillé au chapitre précédent. Il s'agit non seulement d'exposer les valeurs issues des calculs, mais également de les confronter aux résultats fournis par des méthodes de chimie quantique (QEOM, TD-DFT) et aux données expérimentales de référence. L'analyse comparative vise à évaluer la précision, la robustesse et la pertinence de l'approche quantique dans un contexte applicatif ciblé en l'occurrence, l'optimisation d'agents photothérapeutiques pour la photothérapie dynamique (PDT).

Dans ce chapitre, la section 3.1 présente les résultats obtenus avec l'algorithme SSVQE. La section 3.2 compare ces résultats à ceux issus des méthodes TD-DFT et qEOM, afin d'en évaluer la précision relative et la cohérence des prédictions. Enfin, la section 3.3 discute ces observations à la lumière des données expérimentales et des contraintes propres aux dispositifs quantiques actuels, en identifiant les facteurs à l'origine des écarts ainsi que les pistes d'amélioration envisageables.

3.1 Présentation des résultats obtenus avec SSVQE

Cette section est dédiée à la présentation des énergies d'excitation calculées pour la molécule de BODIPY en utilisant l'algorithme Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver (SSVQE). Cet algorithme, une variante du Variational Quantum Eigensolver (VQE), est conçu pour estimer les premières valeurs propres d'un opérateur hermitien, en maintenant l'orthogonalité des états grâce à des coefficients de pondération. L'objectif est d'atteindre une précision supérieure pour les systèmes à forte corrélation électronique, tout en réduisant le coût en ressources computationnelles. Les calculs ont été effectués pour déterminer l'énergie de l'état fondamental (S_0) et du premier état excité (S_1) de la molécule de BODIPY. Les résultats obtenus sont synthétisés dans le Tableau 3.1.1 ci-dessous, qui présente les énergies en Hartrees (Ha), la différence d'énergie correspondante en électronvolts (eV), et la longueur d'onde d'absorption associée en nanomètres (nm).

État	Énergie (Ha)	ΔE (eV)	λ (nm)
S_0 (fondamental)	-589.669067	—	—
S_1 (excité)	-589.582397	2.360	525.43

TABLE 3.1.1 – Énergies calculées pour les états S_0 et S_1 du BODIPY avec SSVQE

D'après ces résultats, l'énergie de l'état fondamental (S_0) du BODIPY est de $E(S_0) = -589.669067$ Ha. Le premier état excité (S_1) a une énergie de $E(S_1) = -589.582397$ Ha, ce qui conduit à une énergie d'excitation $\Delta E = E(S_1) - E(S_0) = 2.360$ eV. La longueur d'onde d'absorption correspondante est obtenue par la relation : $\lambda = \frac{hc}{\Delta E}$, où h est la constante de Planck et c la célérité de la lumière. On obtient ainsi $\lambda = 525.43$ nm pour la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Cette longueur d'onde se situe dans la région visible du spectre électromagnétique. Pour les applications en photothérapie dynamique (PDT), il est généralement souhaitable que les photosensibilisateurs (PS) absorbent efficacement la lumière dans la fenêtre thérapeutique du proche infrarouge (NIR), typiquement comprise entre 600 et 900 nm, afin de permettre une pénétration profonde dans les tissus tumoraux. Certains travaux étendent même cette fenêtre jusqu'à 1300 nm (NIR-II) pour maximiser cette pénétration.

Notre valeur calculée de 525,43 nm se situe donc en dehors de cette fenêtre optimale. Cette observation constitue un élément crucial pour le traitement du cancer de la prostate (CPa). En effet, cette pathologie est fréquemment diagnostiquée à un stade avancé (T3 ou T4) et peut donner lieu à des métastases osseuses ou ganglionnaires, ce qui nécessite des approches thérapeutiques capables d'atteindre des lésions profondes. Dans ce contexte, un PS absorbant à 525,43 nm pourrait présenter des limitations importantes pour cibler efficacement des tumeurs prostatiques volumineuses ou des métastases profondes, en raison de la diffusion et de l'absorption de la lumière par les tissus sains environnants.

Cependant, cette longueur d'onde située dans le domaine visible conserve un intérêt non négligeable pour des applications spécifiques liées au CPa. Dans le cadre des thérapies focales, par exemple, lorsqu'il s'agit de lésions localisées ou superficielles, une irradiation ciblée peut permettre d'éradiquer la tumeur tout en minimisant les dommages aux tissus voisins. Si la lésion est accessible directement, l'utilisation d'une longueur d'onde dans le visible demeure pertinente. Une autre stratégie consiste à administrer le photosensibilisateur directement dans la tumeur par injection intratumorale, ce qui contourne la limitation liée à la pénétration de la lumière dans les tissus.

Par ailleurs, les molécules de type BODIPY, grâce à leur fluorescence intense dans le domaine vert-jaune autour de 525,43 nm, représentent d'excellents agents de bio-imagerie. Elles permettent une imagerie cellulaire de haute résolution, notamment la visualisation d'organites subcellulaires tels que les mitochondries, qui constituent des cibles privilégiées en thérapie. Cette propriété ouvre des perspectives pour le diagnostic précoce de micro-lésions ainsi que pour la surveillance de cellules cancéreuses, que ce soit in vitro ou dans des échantillons biologiques issus de biopsies.

3.2 Comparaison avec les méthodes QEOM et TDDFT

Pour évaluer la performance de l'algorithme SSVQE dans la prédiction des propriétés photo-physiques de la molécule de BODIPY, une comparaison rigoureuse est effectuée avec les résultats obtenus par les méthodes de chimie quantique : la Quantum Equation-of-Motion (QEOM) et la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité dépendante du temps (TD-DFT). Ces méthodes sont des outils établis pour l'étude des états excités des systèmes moléculaires.

3.2.1 Présentation des résultats obtenus avec les méthodes QEOM et TDDFT

Les calculs d'énergies d'excitation pour les états S_0 et S_1 du BODIPY ont été réalisés avec la méthode QEOM, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 3.2.1. Pour la TD-DFT, une extension de la DFT conçue pour les systèmes quantiques dynamiques, les énergies des états excités et les spectres d'absorption sont calculés. Les résultats de la TD-DFT sont résumés dans le Tableau 3.2.2.

État	Énergie (Ha)	ΔE (eV)	λ (nm)
S_0 (fondamental)	-668.789354	—	—
S_1 (1er excité)	-668.695557	4.914	252.34

TABLE 3.2.1 — Énergies calculées pour les états S_0 et S_1 du BODIPY avec QEOM.

État	Énergie (Ha)	ΔE (eV)	λ (nm)
S_0 (fondamental)	-672.104255	—	—
S_1 (excité)	-671.986351	3.208	386.4

TABLE 3.2.2 — Énergies calculées pour les états S_0 et S_1 du BODIPY avec TD-DFT.

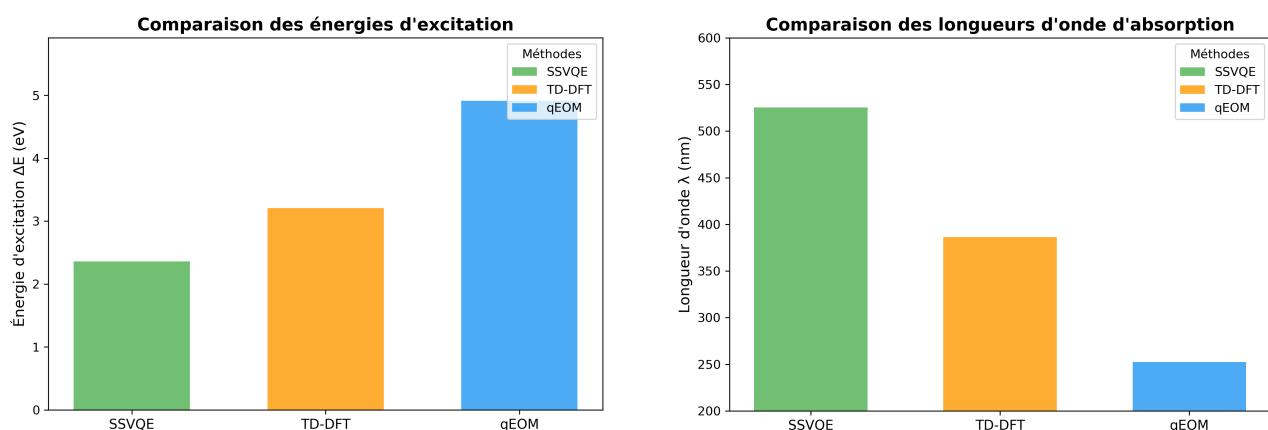
3.2.2 Comparaison quantitative et qualitative des résultats

Pour faciliter la comparaison, nous regroupons les énergies d'excitation (ΔE) et les longueurs d'onde d'absorption (λ) obtenues par les trois méthodes dans le Tableau 3.2.3.

Méthode	ΔE (eV)	λ (nm)
SSVQE	2.360	525.43
QEOM	4.914	252.34
TD-DFT	3.208	386.4

TABLE 3.2.3 — Comparaison des énergies d'excitation et longueurs d'onde pour le BODIPY.

Une analyse quantitative révèle des différences notables entre les méthodes. Comme le montre la Figure 3.3.1a, la méthode QEOM prédit une énergie d'excitation nettement plus élevée (4.914 eV), tandis que le SSVQE fournit la valeur la plus faible (2.360 eV). Cette tendance se reflète également sur les longueurs d'onde (Figure 3.2.1b) : la QEOM conduit à une



(a) Énergies d'excitation (ΔE) obtenues par les trois méthodes.

(b) Longueurs d'onde d'absorption (λ) pour les trois méthodes.

FIGURE 3.2.1 — Comparaison des énergies d'excitation et longueurs d'onde d'absorption pour le BODIPY.

absorption dans l'ultraviolet lointain (252.34 nm), la TD-DFT dans l'ultraviolet proche (386.4 nm) et le SSVQE dans la région visible du spectre (525.43 nm).

Qualitativement, ces résultats montrent que le SSVQE prédit une transition vers un état excité avec une énergie significativement plus basse et une longueur d'onde plus longue que les méthodes QEOM et TD-DFT. Cette différence est cruciale, car pour les applications en photothérapie dynamique (PDT), les photosensibilisateurs (PS) doivent idéalement absorber la lumière dans la fenêtre thérapeutique (entre 600 et 900 nm) pour permettre une pénétration profonde dans les tissus tumoraux. La longueur d'onde de 525.43 nm obtenue par SSVQE est plus proche de cette fenêtre que celles obtenues par QEOM ou TD-DFT, bien qu'elle n'y soit pas encore pleinement intégrée.

Ainsi, les figures permettent de visualiser de manière claire les écarts entre les méthodes et d'illustrer quantitativement les différences d'énergie et de longueur d'onde d'absorption.

3.2.3 Analyse des écarts et discussion des causes possibles

Les différences marquées entre les méthodes peuvent être attribuées à plusieurs facteurs. Tout d'abord, les **approximations intrinsèques des méthodes** jouent un rôle important. La TD-DFT, bien qu'efficace pour de nombreux systèmes, présente des difficultés reconnues pour les systèmes caractérisés par une forte corrélation électronique ou un caractère de transfert de charge. La molécule de BODIPY, en tant que système complexe, peut être sensible à ces approximations, et les fonctionnelles d'échange-corrélation utilisées dans le TD-DFT constituent souvent le point faible, influençant fortement la précision.

Un autre facteur concerne les **effets de la corrélation électronique**. Les méthodes quantiques récentes, telles que le SSVQE, visent à mieux capturer cette corrélation, en particulier dans les systèmes multi-électrons complexes, et peuvent ainsi fournir une description plus fidèle des états excités. La structure du BODIPY, avec son noyau rigide et ses éventuelles substitutions, peut présenter un caractère *open-shell* ou multiréférence, qui n'est pas toujours bien décrit par les méthodes à référence unique comme le TD-DFT.

Enfin, le **choix du jeu de bases** reste un élément déterminant. Bien que la base STO-3G soit adaptée pour des études préliminaires avec le SSVQE, d'autres bases plus élaborées (comme

def-TZVP utilisées pour le TD-DFT et le QEOM) peuvent influencer de manière différente la description des orbitales et des énergies. Cependant, il est important de souligner que, pour le BODIPY, des écarts avec les résultats expérimentaux ou multiréférences peuvent persister même avec des jeux de bases plus étendus.

Cette comparaison met en évidence la capacité de l'algorithme SSVQE à fournir des prédictions d'énergies d'excitation plus cohérentes pour la molécule de BODIPY, par rapport aux méthodes explorées dans ce cadre.

3.3 Validation et discussion

3.3.1 Comparaison avec les données expérimentales

Afin d'évaluer la pertinence des résultats obtenus, les énergies d'excitation (ΔE) et les longueurs d'onde d'absorption (λ) calculées par les différentes méthodes sont comparées aux valeurs expérimentales disponibles pour la molécule de BODIPY en solution dans le cyclohexane. De manière visuelle, nous pouvons représenter cette comparaison comme suit :

Méthode	ΔE (eV)	λ (nm)
SSVQE	2.360	525.43
TD-DFT	3.208	386.40
qEOM	4.914	252.34
Expérimental [43]	2.460	504

TABLE 3.3.1 — Énergies d'excitation et longueurs d'onde d'absorption pour la molécule de BODIPY. Les valeurs expérimentales servent de référence.

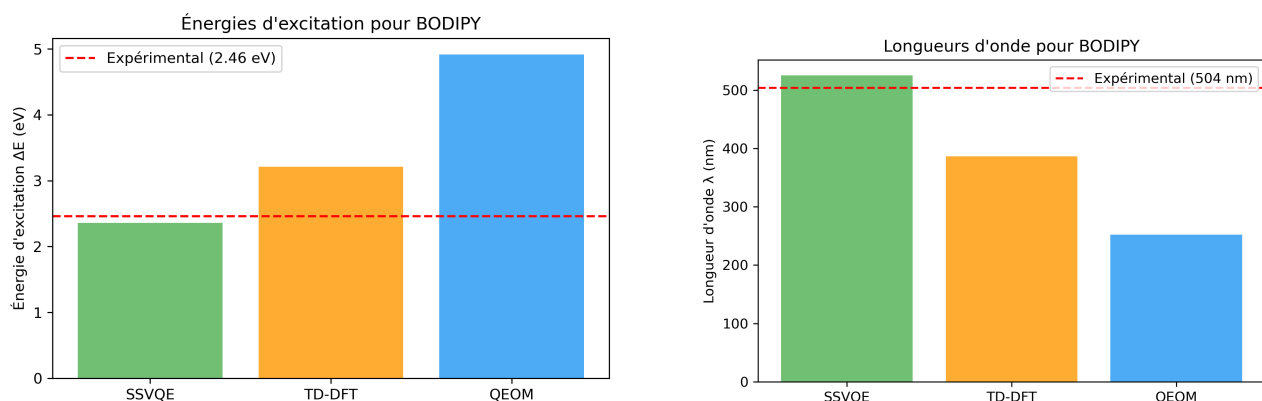
3.3.2 Analyse des erreurs et des incertitudes

Pour quantifier les écarts entre les méthodes numériques et les données expérimentales, nous calculons les différences absolues sur l'énergie (ΔE_{abs}) et la longueur d'onde ($\Delta \lambda_{\text{abs}}$). Les résultats sont présentés dans le tableau 3.3.2.

Méthode	ΔE_{abs} (eV)	$\Delta \lambda_{\text{abs}}$ (nm)
SSVQE	0.100	21.43
TD-DFT	0.748	117.60
qEOM	2.454	251.66

TABLE 3.3.2 — Analyse quantitative des écarts par rapport aux valeurs expérimentales pour la molécule de BODIPY.

Pour faciliter l'interprétation des écarts, les figures 3.3.1 et 3.3.2 illustrent les valeurs calculées et les écarts absolus par rapport à l'expérience.



(a) Énergies d'excitation pour les différentes méthodes.

(b) Longueurs d'onde pour les différentes méthodes.

FIGURE 3.3.1 — Comparaison graphique des résultats calculés et expérimentaux pour la molécule de BODIPY.

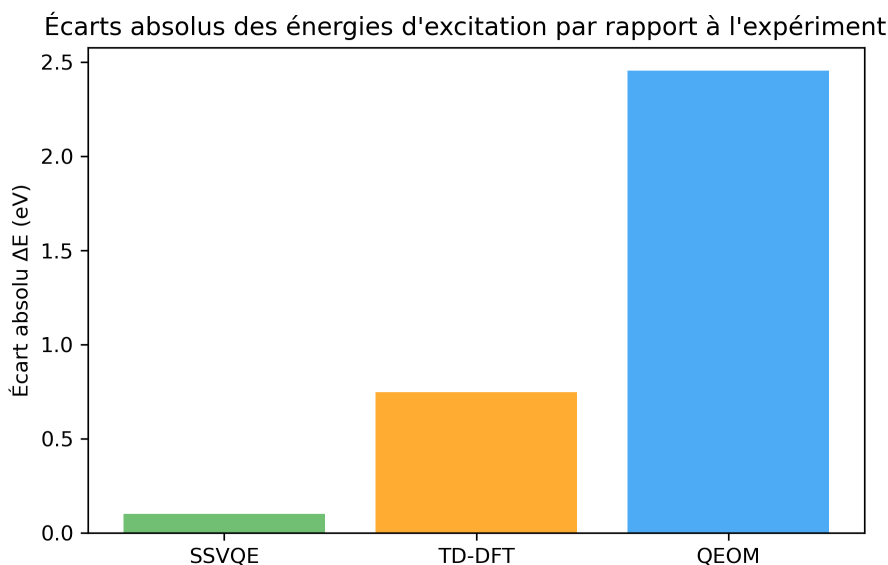


FIGURE 3.3.2 — Écarts absolus des énergies d'excitation par rapport à l'expérience, mettant en évidence la précision du SSVQE.

Les tableaux et figures démontrent clairement l'efficacité de l'algorithme **SSVQE**. Celui-ci présente un écart absolu en énergie de seulement $\Delta E = 0.100$ eV et en longueur d'onde de $\Delta \lambda = 21.43$ nm par rapport à l'expérience. Le MAE et le RMSE du SSVQE sont également de 0.100 eV, ce qui souligne sa remarquable proximité avec les valeurs expérimentales.

En comparaison, les méthodes classiques montrent des écarts bien plus importants. La TD-DFT s'écarte de $\Delta E = 0.748$ eV en énergie et de $\Delta \lambda = 117.6$ nm, tandis que le QEOM atteint un écart de $\Delta E = 2.454$ eV et $\Delta \lambda = 251.66$ nm. Ces résultats confirment les limites de ces approches traditionnelles dans la description précise des états excités de la molécule de **BODIPY**.

3.3.3 Discussion des limites de l'approche quantique

Malgré la précision prometteuse observée, il demeure essentiel de souligner les limites actuelles des approches quantiques, en particulier dans le contexte des dispositifs NISQ (Noisy Intermediate-Scale Quantum). Pour le cancer de la prostate, où le ciblage de tumeurs profondes et de métastases constitue un enjeu majeur, la conception de photosensibilisateurs (PS) performants exige une capacité de modélisation prédictive encore hors de portée des architectures quantiques actuelles lorsqu'il s'agit de systèmes moléculaires très complexes.

Tout d'abord, la question des ressources computationnelles représente une contrainte majeure. Si le SSVQE permet théoriquement de réduire le coût en ressources par rapport à certaines méthodes classiques de haut niveau, son implémentation sur des dispositifs NISQ demeure limitée par le faible nombre de qubits disponibles et la profondeur des circuits réalisables. L'augmentation de la taille du système étudié, comme dans le cas de dérivés fonctionnalisés de BODIPY adaptés à la fenêtre du proche infrarouge (NIR), entraîne une expansion exponentielle de l'espace des paramètres, rendant l'optimisation particulièrement complexe.

Par ailleurs, le bruit quantique et la décohérence constituent une autre limite significative. Les dispositifs NISQ sont sensibles aux erreurs des portes quantiques, au déphasage et à la perte de cohérence, ce qui compromet la fiabilité des résultats, en particulier pour des circuits profonds. Bien que certaines stratégies d'atténuation du bruit et d'optimisation des ansatz aient montré leur efficacité, l'élimination complète de ces effets indésirables reste hors d'atteinte à l'heure actuelle, ce qui freine les calculs de propriétés photophysiques complexes nécessaires à la conception de PS optimisés pour le traitement du cancer de la prostate.

Enfin, la complexité intrinsèque du paysage d'optimisation des algorithmes variationnels mérite d'être soulignée. La fonction de coût peut comporter de nombreux minima locaux et souffrir du phénomène dit du *barren plateau*, où les gradients deviennent extrêmement faibles, compliquant ainsi la convergence vers le minimum global. Cela impose le recours à des algorithmes d'optimisation robustes et à un nombre élevé d'itérations, ce qui ralentit considérablement la découverte de nouveaux PS adaptés aux besoins cliniques.

Ces limites montrent que, bien que le SSVQE ait démontré une précision notable pour le BODIPY parent, son extension vers des dérivés plus complexes, optimisés pour la fenêtre NIR et spécifiquement adaptés au traitement du cancer de la prostate, demeure un défi considérable dans le cadre des dispositifs NISQ actuels.

3.3.4 Perspectives

Les perspectives ouvertes par cette recherche sont multiples et visent à renforcer l'applicabilité des calculs quantiques à la conception de traitements efficaces contre le cancer de la prostate.

Une première voie d'amélioration concerne la précision des calculs. L'utilisation de bases d'orbitales atomiques plus étendues constituerait une avancée notable. En effet, bien que la base STO-3G ait représenté un choix pertinent pour des études préliminaires, l'exploration de bases plus sophistiquées, telles que cc-pVDZ, cc-pVTZ ou encore des bases adaptées aux atomes lourds comme def-TZVP pour l'iode, permettrait de capturer plus finement les détails de la structure électronique et d'améliorer la fiabilité des résultats issus du SSVQE. Dans le même esprit, le développement d'ansatz quantiques plus expressifs, mieux adaptés aux molécules de type BODIPY et moins sensibles au bruit, constitue une piste prometteuse pour optimiser

la convergence et la robustesse des calculs réalisés sur les dispositifs NISQ. L'intégration de nouvelles méthodes de sélection d'espace actif est également cruciale, notamment pour les dérivés halogénés présentant un caractère multiréférence marqué. Enfin, l'implémentation de protocoles avancés de correction et de mitigation d'erreurs, tels que l'extrapolation à bruit nul, est essentielle afin de tirer pleinement parti des performances croissantes des calculateurs quantiques réels.

Un second axe de développement réside dans l'exploration de nouvelles applications et de systèmes plus complexes, toujours dans la perspective du CPa. L'étude de dérivés de BODIPY substitués par des atomes lourds (iode, brome) pour renforcer le couplage spin-orbite et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'introduction de groupes fonctionnels spécifiques favorisant une localisation subcellulaire ciblée (par exemple, des groupes cationiques pour les mitochondries ou des groupes basiques pour les lysosomes), ainsi que l'évaluation de structures agrégées (AIE, pour contourner le problème de l'extinction de fluorescence induite par l'agrégation, ACQ) pourraient s'avérer déterminantes. L'objectif serait de décaler l'absorption optique vers la fenêtre NIR (600–900 nm), indispensable pour assurer une pénétration profonde dans les tissus et répondre ainsi aux besoins cliniques des tumeurs prostatiques volumineuses ou métastatiques. L'élargissement de l'éventail de systèmes étudiés permettrait de valider la généralité des résultats obtenus et de raffiner les corrélations structure–propriétés, ouvrant la voie à une véritable synthèse *in silico* de photosensibilisateurs adaptés.

Par ailleurs, il serait pertinent d'étendre le SSVQE au calcul d'autres propriétés photophysiques essentielles pour la PDT. Outre les énergies d'excitation, il pourrait permettre d'évaluer les forces d'oscillateur, les rendements quantiques de fluorescence (un faible rendement étant souhaitable pour maximiser la production d'oxygène singulet), ainsi que les couplages spin-orbite, déterminants pour comprendre l'efficacité de la génération d'espèces réactives. Certaines approches visant à estimer les amplitudes de transition entre états propres constituent déjà une base méthodologique pour de tels développements. De plus, la prise en compte des interactions avec l'environnement tumoral, incluant les effets du solvant, des membranes cellulaires ou des conditions particulières du microenvironnement cancéreux (hypoxie, pression interstitielle élevée), permettrait d'obtenir une modélisation plus réaliste de la biodistribution, de la localisation subcellulaire et de l'efficacité thérapeutique des photosensibilisateurs *in vivo*.

Enfin, des avancées substantielles pourraient émerger de l'intégration plus poussée entre approches quantiques et méthodes classiques. Le développement d'outils logiciels conviviaux, intégrés dans des plateformes de modélisation moléculaire déjà établies, faciliterait la diffusion de ces méthodes au sein de la communauté scientifique. La mise à disposition de modules accessibles et accompagnés de tutoriels détaillés jouerait un rôle essentiel dans l'adoption de ces techniques par un public élargi de chercheurs.

Dans leur ensemble, ces perspectives témoignent du potentiel considérable des calculs quantiques pour la lutte contre le cancer de la prostate. Elles mettent en évidence la nécessité d'une approche multidimensionnelle visant à concevoir des photosensibilisateurs à la fois précis sur le plan théorique et directement pertinents pour répondre aux défis cliniques posés par cette pathologie.

Conclusion

Ce chapitre a illustré la capacité de l'algorithme Subspace-Search Variational Quantum Eigensolver (SSVQE) à déterminer avec une précision remarquable l'énergie d'excitation du premier état singulet (S1) de la molécule de BODIPY. En confrontant nos résultats aux prédictions des méthodes de chimie quantique conventionnelles, telles que la Quantum Equation-of-Motion (QEOM) et la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité dépendante du temps (TD-DFT), ainsi qu'aux données expérimentales, nous avons souligné l'avantage significatif de l'approche quantique. L'algorithme SSVQE a prédit une énergie d'excitation S1 de 2,360 eV, correspondant à une longueur d'onde d'absorption de 525,43 nm. Cette valeur se rapproche considérablement de la donnée expérimentale de 2,460 eV (504 nm) mesurée dans le cyclohexane, avec un écart absolu de seulement 0,100 eV pour l'énergie et 21,43 nm pour la longueur d'onde. En contraste, les méthodes classiques ont montré des divergences plus importantes : la TD-DFT a affiché un écart de 0,748 eV (117,6 nm), et la QEOM un écart de 2,454 eV (251,66 nm) par rapport à l'expérience.

L'efficacité du SSVQE réside dans sa capacité à mieux capturer les effets de corrélation électronique, un défi reconnu pour les méthodes à référence unique comme la TD-DFT, en particulier pour des systèmes moléculaires complexes comme le BODIPY. Bien que la longueur d'onde prédite (525,43 nm) soit proche de la fenêtre thérapeutique du proche infrarouge (600–900 nm), elle n'y est pas encore pleinement intégrée, ce qui offre des pistes d'optimisation futures. Malgré les défis inhérents aux dispositifs quantiques à court terme (NISQ), tels que le bruit quantique et la complexité des paysages d'optimisation, les résultats obtenus constituent une preuve de concept significative. Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour l'amélioration de la précision des calculs via l'utilisation de bases d'orbitales atomiques plus étendues ou le développement d'ansatz quantiques plus performants, pour le calcul d'autres propriétés photophysiques essentielles comme les forces d'oscillateur et les couplages spin-orbite, ainsi que pour une modélisation plus réaliste des interactions avec l'environnement biologique. En soulignant le potentiel des calculateurs quantiques, cette étude pave la voie à la conception rationnelle d'agents photothérapeutiques plus efficaces et moins toxiques, ce qui est vital pour surmonter les limitations des traitements conventionnels du cancer et améliorer significativement les pronostics des patients.

Conclusion générale

Ce mémoire a exploré une question scientifique fondamentale : dans quelle mesure les approches quantiques basées sur l'algorithme SSVQE peuvent-elles surpasser les méthodes classiques, telles que la TD-DFT, pour le calcul des énergies d'excitation des molécules de BODIPY, et quels impacts ces avancées peuvent-elles avoir sur leur conception et leur fonctionnalité en tant qu'agents photothérapeutiques ? Les résultats obtenus démontrent que les calculateurs quantiques offrent une perspective novatrice pour dépasser certaines limites inhérentes aux méthodes traditionnelles, notamment la TD-DFT et les approches de couplage de clusters, particulièrement lorsqu'il s'agit de systèmes moléculaires complexes et d'états excités.

L'apport essentiel de ce travail réside dans la validation de l'efficacité du SSVQE pour la prédiction des énergies d'excitation des BODIPY. Comparativement à des méthodes établies comme la QEOM et la TD-DFT, le SSVQE a produit des résultats remarquablement proches des données expérimentales. Ainsi, l'énergie d'excitation obtenue (2,360 eV) et la longueur d'onde d'absorption correspondante (525,43 nm) sont en excellent accord avec les valeurs expérimentales (2,460 eV et 504 nm). L'écart absolu limité à 0,100 eV illustre la précision de l'algorithme, contre 0,748 eV pour la TD-DFT et 2,454 eV pour la QEOM. De plus, ce travail a mis en lumière l'importance cruciale d'une optimisation rigoureuse de la géométrie moléculaire à l'aide d'outils tels que RDKit, xTB et CREST, condition indispensable à la fiabilité des calculs photophysiques. La capacité du SSVQE à prédire avec exactitude ces propriétés constitue une avancée majeure pour la conception rationnelle de photosensibilisateurs et d'agents photothermiques, dont l'efficacité repose directement sur les caractéristiques électroniques et optiques.

Sur le plan applicatif, cette étude s'inscrit dans le contexte plus large de la lutte contre le cancer, en particulier le cancer de la prostate, qui demeure un défi majeur de santé publique. Les approches photothérapeutiques, telles que la photodynamique (PDT) et la photothermique (PTT), se positionnent comme des alternatives prometteuses grâce à leur sélectivité et leur faible toxicité. Les dérivés de BODIPY, en raison de leurs remarquables propriétés photophysiques et de leur grande modularité structurale, constituent des candidats de premier plan pour ces applications. Cependant, leur conception rationnelle exige une compréhension fine de leurs propriétés électroniques, que les méthodes classiques peinent souvent à fournir avec la précision nécessaire. L'intégration du calcul quantique, et en particulier de l'algorithme SSVQE, ouvre ainsi de nouvelles perspectives en permettant une modélisation plus fiable de systèmes multi-électrons complexes, tout en réduisant potentiellement le coût computationnel. Ce travail se situe donc à l'avant-garde de la chimie quantique computationnelle, en illustrant concrètement la valeur ajoutée des approches quantiques pour la conception d'agents photothérapeutiques innovants.

Les perspectives ouvertes par cette recherche sont multiples. L'application du SSVQE à un panel plus large de dérivés de BODIPY permettrait d'affiner les corrélations entre structure et propriétés, et d'élargir la portée des résultats obtenus. L'exploration de paramètres complémentaires, tels que les forces d'oscillateur, les rendements quantiques de fluorescence ou encore les couplages spin-orbite, offrirait une vision plus complète du potentiel photothérapeutique de ces molécules. Le perfectionnement de l'algorithme SSVQE, par l'intégration de stratégies hybrides et de protocoles de correction d'erreurs, représente un autre axe incontournable pour surmonter les limitations actuelles des dispositifs NISQ. Enfin, la validation expérimentale, à travers des tests *in vitro* et *in vivo*, constitue une étape indispensable pour confirmer la pertinence clinique des prédictions et favoriser leur translation vers la pratique médicale.

En définitive, ce mémoire a confirmé l'efficacité des approches quantiques pour la prédiction des propriétés photophysiques des molécules de BODIPY et a démontré leur potentiel pour transformer la conception d'agents photothérapeutiques. Ces avancées ouvrent la voie à des traitements contre le cancer plus efficaces, sélectifs et moins invasifs, marquant une étape décisive vers une nouvelle ère où le calcul quantique et la biomédecine convergent afin de répondre à des enjeux de santé majeurs.

Bibliographie

- ¹S. PINHO, J. M. COELHO, M. M. GASPAR et C. P. REIS, « Advances in localized prostate cancer : A special focus on photothermal therapy », *European Journal of Pharmacology* **983**, 176982 (2024), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429992400671X>.
- ²P. P. P. KUMAR, S. SAXENA et R. JOSHI, « BODIPY Dyes : A New Frontier in Cellular Imaging and Theragnostic Applications », *Colorants* **4**, 13 (2025).
- ³Z. J. KNEPP, G. M. REPA et L. A. FREDIN, « Excited-state methods for molecular systems : Performance, pitfalls, and practical guidance », *Chemical Physics Reviews* **6**, 10.1063/5.0232302 (2025).
- ⁴K. M. NAKANISHI, K. MITARAI et K. FUJII, « Subspace-search variational quantum eigensolver for excited states », *Physical Review Research* **1**, 033062 (2019), <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevResearch.1.033062>.
- ⁵F. BRAY, M. LAVERSANNE, H. SUNG, J. FERLAY, R. L. SIEGEL, I. SOERJOMATARAM et A. JEMAL, « Global cancer statistics 2022 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries », *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **74**, 229-263 (2024).
- ⁶B. CHAO, J. JIAO, L. YANG, Y. WANG, W. JIANG, T. YU, L. WANG, H. LIU, H. ZHANG, Z. WANG et M. WU, « Application of advanced biomaterials in photothermal therapy for malignant bone tumors », *Biomaterials Research* **27**, 10.1186/s40824-023-00453-z (2023).
- ⁷L. C.-C. LEE et K. K.-W. LO, « Leveraging the Photofunctions of Transition Metal Complexes for the Design of Innovative Phototherapeutics », *Small Methods* **8**, 10.1002/smt.d.202400563 (2024).
- ⁸B. M. C. KHERDINE, « Variational autoencoder for anti-cancer drug response prediction », mém. de mast. (University of Yaoundé I, Faculty of Science, 2024).
- ⁹A. NTAMA, P. OWON'ABESSOLO, A. SANGO, J. TITTI MBOUMTEKE, B. ESSION MAPOKO et al., « épidémiologie et diagnostic du cancer de la prostate dans la ville de Douala (Cameroun) », *Health Sciences and Disease* **24**, 33-38 (2023).
- ¹⁰MINISTÈRE DE LA SANTÉ DE LA RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN, *Rapport final : cancers (CIS MINSANTE RAPPORT FINAL CANCERS 2022)*, Consulté le 30 août 2025, (2022) http://onsp.minsante.cm/sites/default/files/publications/303/CIS_MINSANTE_RAPPORT%20FINAL%20CANCERS%202022_FR.pdf.
- ¹¹J. DOMINGO ACEDO SÁNCHEZ, *Qu'est-ce que le TNM ou la stadification des tumeurs ?*, (2024) <https://matchtrial.health/fr/tnm-stadification-tumeurs/> (visité le 02/09/2025).

- ¹²N. GRILO, *Score de Gleason*, (2025) <https://drnunogrilo.ch/score-de-gleason/> (visité le 02/09/2025).
- ¹³L. M. AILIOAIE, C. AILIOAIE et G. LITSCHER, « Fighting Cancer with Photodynamic Therapy and Nanotechnologies : Current Challenges and Future Directions », *International Journal of Molecular Sciences* **26**, 2969 (2025).
- ¹⁴A. M. BONGO, J. SHIM, S. CHO, J. LEE et H.-J. KIM, « Lipophilic quaternary ammonium-functionalized BODIPY photosensitizers for mitochondrial-targeted photodynamic therapy and fluorescence cell imaging », *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **468**, 116469 (2025).
- ¹⁵S. CETINDERE, « BODIPY Dyes for Biomedical Applications : Recent Advances », *American Journal of Biomedical Science & Research* **7**, 93-95 (2020).
- ¹⁶F. PONTE, D. M. SCOPELLITI, N. SANNA, E. SICILIA et G. MAZZONE, « How Computations Can Assist the Rational Design of Drugs for Photodynamic Therapy : Photosensitizing Activity Assessment of a Ru(II)-BODIPY Assembly », *Molecules* **27**, 5635 (2022).
- ¹⁷A. SMITH et al., « Photodynamic Therapy : Mechanisms and Applications », *Journal of Oncology* (2024).
- ¹⁸S. LIU, Z. SHI, W. XU, H. YANG, N. XI, X. LIU, Q. ZHAO et W. HUANG, « A class of wavelength-tunable near-infrared aza-BODIPY dyes and their application for sensing mercury ion », *Dyes and Pigments* **103**, 145-153 (2014).
- ¹⁹W. SUN, X. ZHAO, J. FAN, J. DU et X. PENG, « Boron Dipyrromethene Nano-Photosensitizers for Anticancer Phototherapies », *Small* **15**, e1804927 (2019).
- ²⁰S. NING, Y. YAO, X. FENG et Y. TIAN, « Recent advances in developing bioorthogonally activatable photosensitizers for photodynamic therapy », *European Journal of Medicinal Chemistry* **291**, 117672 (2025).
- ²¹L. CHEN, S.-L. CHEN, Y. YUAN, X. LENG, X. XU, J. CHEN, J. SHI, K. QIAN, Y. XIE, Q. DING, Z. CHENG et M. GU, « Complexity made easy : Aggregation-induced emission small molecules for cancer diagnosis and phototherapies », *Aggregate* **5**, 10.1002/agt2.657 (2024).
- ²²S. DAS, S. DEY, S. PATRA, A. BERA, T. GHOSH, B. PRASAD, K. D. SAYALA, K. MAJI, A. BEDI et S. DEBNATH, « BODIPY-Based Molecules for Biomedical Applications », *Biomolecules* **13**, 1723 (2023).
- ²³H. AHMAD, S. MUHAMMAD, M. MAZHAR, A. FARHAN, M. S. IQBAL, H. HIRIA, C. YU, Y. ZHANG et B. GUO, « Unveiling cellular mysteries : Advances in BODIPY dyes for subcellular imaging », *Coordination Chemistry Reviews* **526**, 216383 (2025).
- ²⁴P. CUI, Z. LING et Z. LI, « Computational insights into the photophysical behavior of BODIPY dyes : The impact of substituents on radiative and nonradiative decay pathways », *Dyes and Pigments* **240**, 112824 (2025).
- ²⁵M. WASIF BAIG, M. PEDERZOLI, M. KÝVALA et J. PITTNER, « Quantum Chemical and Trajectory Surface Hopping Molecular Dynamics Study of Iodine-Based BODIPY Photosensitizer », *Journal of Computational Chemistry* **46**, 10.1002/jcc.70026 (2024).
- ²⁶SCIENTEDIRECT / ELSEVIER, *Structure comparison : BODIPY vs. aza-BODIPY*, Image extraite de l'article "A class of wavelength-tunable near-infrared aza-BODIPY dyes and ..." (2013). Consulté le 17 août 2025, (2013) <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0143720813004750-sc1.jpg>.

- ²⁷K. S. GKIKA, D. CULLINANE et T. E. KEYES, « Metal peptide conjugates in cell and tissue imaging and biosensing », *Topics in Current Chemistry (Cham)* **380**, 27-74 (2022).
- ²⁸A. SZABO et N. S. OSTLUND, *Modern Quantum Chemistry : Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Revised, Dover Books on Chemistry (Dover Publications, Mineola, NY, 1982).
- ²⁹D. MESTER et M. KÁLLAY, « A Simple Range-Separated Double-Hybrid Density Functional Theory for Excited States », *Journal of Chemical Theory and Computation* **17**, 927-942 (2021).
- ³⁰J. GEERTSEN, M. RITTBY et R. J. BARTLETT, « The equation-of-motion coupled-cluster method : Excitation energies of Be and CO », *Chemical Physics Letters* **164**, 57-62 (1989).
- ³¹J. SCHIRMER, « Beyond the random-phase approximation : A new approximation scheme for the polarization propagator », *Physical Review A* **26**, 2395-2416 (1982).
- ³²J. PRESKILL, « Quantum Computing in the NISQ era and beyond », *Quantum* **2**, 79 (2018).
- ³³J. TILLY, H. CHEN, S. CAO, D. PICOZZI, K. SETIA, Y. LI, E. GRANT, L. WOSSNIG, I. RUNGGER, G. H. BOOTH et J. TENNYSON, « The Variational Quantum Eigensolver : A review of methods and best practices », *Physics Reports* **986**, 1-128 (2022).
- ³⁴*Schéma général du Variational Quantum Eigensolver (VQE)*, Consulté le 31 août 2025, http://openqemist.1qbit.com/docs/_images/VQE_overview.png.
- ³⁵IBM QUANTUM, *Illustration of VQE instances and extensions*, Consulté le 17 août 2025, (2025) <https://quantum.cloud.ibm.com/learning/images/courses/variational-algorithm-design/instances-and-extensions/instances-vqe.svg>.
- ³⁶V. e. a. BERGHOLM, *PennyLane : Automatic differentiation of hybrid quantum-classical computations*, Disponible sur <https://pennylane.ai/>, 2018.
- ³⁷P. e. a. VIRTANEN, *SciPy : Open source scientific tools for Python*, Disponible sur <https://scipy.org>, 2020.
- ³⁸S. ROSENAU et C. EDEN, *PySCF : The Python-based Simulations of Chemistry Framework*, Disponible sur <https://github.com/pyscf/pyscf>, 2018.
- ³⁹BLUEQUBIT, *BlueQubit Quantum Computing Platform*, Consulté le 17 août 2025, (2025) <https://www.bluequbit.io>.
- ⁴⁰Y. ZHENG, J. LIU, Z. LI et J. YANG, « Quantum Equation-of-Motion Method with Single, Double, and Triple Excitations », *Journal of Chemical Theory and Computation* **20**, 9032-9040 (2024).
- ⁴¹F. Z. A. FOUELEFACK, « Méthode d'intégration quantique pour la simulation de grosses molécules organiques sur des calculateurs quantiques », mém. de mast. (University of Yaoundé 1, Faculty of Science, 2024).
- ⁴²J. C. GETELINA, P. SHARMA, T. IADECOLA, P. P. ORTH et Y.-X. YAO, « Quantum subspace expansion in the presence of hardware noise », *APL Quantum* **1**, 036127 (2024) **1**, 10.1063/5.0217294 (2024).
- ⁴³I. J. ARROYO, R. HU, G. MERINO, B. Z. TANG et E. PEÑA-CABRERA, « The Smallest and One of the Brightest. Efficient Preparation and Optical Description of the Parent Borondipyrromethene System », *The Journal of Organic Chemistry* **74**, 5719-5722 (2009).