



HAL
open science

Perovskites de manganèse nanométriques : vers des applications biomédicales

Romain Epherre

► **To cite this version:**

Romain Epherre. Perovskites de manganèse nanométriques : vers des applications biomédicales. Matériaux. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2010. Français. NNT : 2010BOR14116 . tel-00685350

HAL Id: tel-00685350

<https://theses.hal.science/tel-00685350>

Submitted on 4 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

N° d'ordre : 4116

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Romain Epherre**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : Physico-Chimie de la Matière Condensée

Perovskites de manganèse nanométriques : vers des applications biomédicales.

Directeurs de thèse : Etienne Duguet, Graziella Goglio

Soutenue le 29 Novembre 2010

Après avis favorable de :

M O. CHAUVET, Professeur, Polytech'Nantes, Nantes

Rapporteurs

Mme N. MILLOT, Professeur, Université de Bourgogne, Dijon

Devant la commission d'examen formée de :

M. C. DELMAS, Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux

Président

M. J. ETOURNEAU, Professeur émérite, Université de Bordeaux 1, Bordeaux

Rapporteur

M O. CHAUVET, Professeur, Polytech'Nantes, Nantes

Examineurs

M. E. DUGUET, Professeur, Université de Bordeaux 1, Bordeaux

Mme. G. GOGLIO, Maître de conférences, Université de Bordeaux 1, Bordeaux

Mme N. MILLOT, Professeur, Université de Bourgogne, Dijon

M. E. POLLERT, Directeur de recherche, Académie des Sciences, Prague

Cette thèse a été réalisée à l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux dans le groupe 5, Matériaux fonctionnalisés : Fluor, Hybrides et Nanoparticules. A cet égard, je remercie Monsieur Claude Delmas pour m'avoir accueilli au sein de ce laboratoire et d'avoir accepté de présider le jury de thèse.

Je souhaite également adresser mes plus sincères remerciements à Madame Nadine Millot et Monsieur Olivier Chauvet pour avoir accepté de rapporter ce travail de thèse ainsi que Madame Eva Natividad Blanco et Monsieur Jean Etourneau pour leur participation à mon jury de thèse, les discussions et leurs suggestions constructives pour finaliser ce manuscrit. Une pensée particulière pour Emil Pollert qui m'a également fait la gentillesse de m'accueillir dans son groupe à Prague dans le cadre de notre collaboration.

Je tiens particulièrement à exprimer toute ma reconnaissance à mes deux directeurs de thèse Graziella Goglio et Etienne Duguet pour m'avoir guidé pendant ces trois ans. Leur encadrement, parfaitement complémentaire, m'aura fait progresser tous les jours, tant professionnellement qu'humainement, et restera, pour moi, plus qu'un excellent souvenir. Je les remercie également pour la liberté et la confiance qu'ils m'ont accordées pour mener ce travail à bien, me permettant de m'investir pleinement dans la vie associative doctorante. Pour toutes ces raisons et bien d'autres encore, Maman, Papa, Merci !

J'aimerais aussi remercier les différentes personnes avec qui j'ai eu la chance de collaborer pour ce travail : Stéphane Mornet, Lydia Raison, Laetitia Etienne, Eric Lebrau, Stan Pechev, Olivier Nguyen, Nicolas Penin, Jérôme Majimel, Sonia Gomez, François Guillen, Alexandre Fargues, Alain Wattiaux, Gérard Raffard, Philippe Massot, Véronique Bouchaud et Sylvain Miraux. Cette thèse n'aurait pas pu être faite sans leur aide et leurs conseils. Une pensée amicale également pour Stéphane Toulain qui, bien qu'il n'aime pas qu'on le lui dise, fait un travail énorme pour nous, toujours avec bonne humeur et la gentillesse qui le caractérise.

Mes remerciements vont bien entendu à l'ensemble des personnes du groupe 5, actuelles et passées, qui ont permis de vivre ces trois ans dans des conditions idéales. Ma première pensée est pour Lydia sans qui nous ne serions pas grand-chose ici et pour Etienne (son alter-ego) qui nous simplifient la vie au quotidien. Je n'oublie pas également les autres membres permanents du groupe qui ont joué un rôle, soit scientifiquement, soit amicalement dans cette période. Un grand merci aussi à ceux qui ont partagé mon quotidien au labo ou qui ont eu à me supporter dans le bureau : Dawid, Sandrine, Céline, Dae Hoon, Anthony, Pascal, Julien, Virginia, Laetitia, Sonia, Hakim, Nora, Thomas, Romain, Jonathan, Hélène, Iona, Cinta, Aurélie, Sébastien, Nico, Manu (si si il est un peu du groupe 5 !).

Cette thèse aura également été l'occasion de rencontrer bon nombre de personnes et de partager de nombreux moments inoubliables. Je pense notamment aux gens que j'ai eu la chance de rencontrer à AquIDoc (Sabine, Cathel, Charles, Bertrand, Delphine, Mathilde, Sam, Fred, Guillaume et ceux qui prennent la relève ...) et à l'ADoC (Elsa, Mélanie, Fabrice, Kevin, Cécile, Alex, Jérémy, Manu, Elias, Lionel, Tibal, Cindy, Nico, Filou, Guillaume, Mathieu, ...).

Finalement, pour le nombre incalculable de fous rires, de soirées et de bons moments en général qu'on a pu passer ensemble, j'ai une pensée très spéciale pour la Team Pimousse® : Manu,

Etienne, Cécile, Iona, Nico, Clémence, Nico Nico, les jeunes pousses (Seb, Guillaume, Aurélie, Cinta) et ceux qui n'y sont pas officiellement mais qui s'y greffent fréquemment ! Bien entendu je ne peux pas clore cette partie sans remercier ma famille qui a toujours été derrière moi ainsi que Marika et sa famille qui ont aussi participé à cette aventure et mon évolution.

A tous, encore un grand merci, pour tous les échanges qu'on a pu avoir et qui m'ont construit. Cette thèse laisse, comme je l'ai dit, de nombreux bons souvenirs derrière moi et n'aurait pas été pareille sans toutes ces personnes.

Introduction	1 -
CHAPITRE I: Échauffement de composés magnétiques sous champ AC et applications biomédicales attendues	7 -
I-1 Généralités sur le magnétisme et les mécanismes d'échauffement	10 -
I-1-1 Matériaux magnétiques	10 -
I-1-2 Nanoparticules magnétiques	11 -
I-1-3 Mécanismes d'échauffement des nanoparticules magnétiques	12 -
I-1-4 Calcul de la puissance d'échauffement massique	14 -
I-1-5 Contraintes physiologiques.....	15 -
I-2 Expériences de thérapie par échauffement de nanoparticules magnétiques	16 -
I-3 Libération contrôlée de principes actifs par des nanovecteurs magnétiques	18 -
I-4 Vers des nanoparticules magnétiques à échauffement autorégulé	19 -

CHAPITRE II: Synthèse par autocombustion en voie aqueuse et caractérisation de nanoparticules de composition $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$	23 -
II-1 État de l'art de la synthèse des perovskites de manganèse	25 -
II-1-1 La voie céramique classique.....	26 -
II-1-2 Mécanosynthèse	26 -
II-1-3 Pyrolyse par spray	27 -
II-1-4 Voie sol-gel organométallique	28 -
II-1-5 Voie Pechini : voie sol-gel inorganique.....	29 -
II-1-6 Précipitation	31 -
II-1-7 Autocombustion.....	31 -
II-1-8 Voie solvothermale	33 -
II-1-9 Autres voies de synthèse	33 -

II-1-10 Quelles voies de synthèse ont été utilisées pour les perovskites de manganèse destinées à l'hyperthermie ?	- 34 -
II-1-11 Conclusion	- 35 -
II-2 Synthèse par autocombustion en voie aqueuse et caractérisation de nanoparticules de composition $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$	- 35 -
II-2-1 Principes du GNP	- 36 -
II-2-1-1 Choix de la glycine	- 36 -
II-2-1-2 Paramètre Glycine/nitrate.....	- 37 -
II-2-2 Synthèse en une étape - influence du rapport G/N	- 39 -
II-2-3 Synthèse en deux étapes : $G/N = 1$	- 45 -
II-2-3-1 Influence de la calcination sur les particules.....	- 47 -
II-2-3-2 Désagglomération des particules.....	- 50 -
II-2-3-3 Propriétés des particules optimisées.....	- 52 -
II-3 Conclusions	- 56 -

CHAPITRE III : Étude des effets de taille sur les propriétés magnétiques de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$

III-1 Généralités sur les perovskites de manganèse	- 61 -
III-1-1 La structure perovskite	- 62 -
III-1-1-1 Distorsions dues aux effets de taille.....	- 62 -
III-1-1-2 Distorsions d'origines électroniques	- 64 -
III-1-2 Interaction d'échange dans les manganites	- 66 -
III-1-2-1 Le double échange (Zener – Hasegawa – Anderson)	- 66 -
III-1-2-2 Le super échange : règles de Goodenough – Kanamori – Anderson	- 68 -
III-1-3 La solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$	- 70 -
III-1-3-1 Influence du dopage par trous	- 70 -
III-1-3-2 Influence de la non-stœchiométrie.....	- 72 -
III-1-4 Effets de taille	- 77 -
III-2 Effets de taille sur les propriétés magnétiques de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$	- 80 -

III-2-1	Élaboration	- 80 -
III-2-2	Caractérisation	- 80 -
III-2-2-1	Caractérisation chimique.....	- 80 -
III-2-2-2	Caractérisation par diffraction des rayons X	- 81 -
III-2-2-2-1	<i>Évolution des paramètres de maille de la solution solide.....</i>	<i>- 81 -</i>
III-2-2-2-2	<i>Détermination de la taille des cristallites</i>	<i>- 82 -</i>
III-2-2-2-3	<i>Évolution des propriétés structurales de la solution solide</i>	<i>- 83 -</i>
III-2-2-3	Évolution de la valence mixte du manganèse	- 86 -
III-2-2-4	Propriétés magnétiques de la solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$	- 89 -
III-2-3	Analyse du comportement des manganites nanométriques	- 95 -
III-2-3-1	Corrélations entre les propriétés observées et la valence du manganèse	- 95 -
III-2-3-2	Etude préliminaire sur les matériaux nanométriques réduits	- 97 -
III-2-3-3	Conclusion.....	- 104 -
III-3	Conclusion	- 104 -
CHAPITRE IV	: Vers des applications biomédicales	- 107 -
IV-1	Mise en conformité par rapport aux cahiers des charges	- 109 -
IV-1-1	Stabilisation chimique et colloïdale : encapsulation par une couche de silice d'épaisseur contrôlée.....	- 109 -
IV-1-1-1	Activation et peptisation de la surface des particules.....	- 110 -
IV-1-1-2	Encapsulation par une couche de silice de taille contrôlée.....	- 112 -
IV-1-1-3	Sélection en taille des particules.....	- 114 -
IV-1-1-4	Caractérisation des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@\text{SiO}_2$	- 116 -
IV-1-2	Tests de cytotoxicité	- 121 -
IV-1-3	Étude de vieillissement en milieu aqueux	- 122 -
IV-2	Médiateurs d'hyperthermie.....	- 125 -
IV-2-1	Echauffement de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$	- 126 -
IV-2-1-1	Description de l'inducteur magnétique et traitement des données.....	- 126 -
IV-2-1-2	Étude de l'échauffement de la solution solide.....	- 127 -

IV-2-1-2 Étude de l'échauffement de la solution solide.....	- 127 -
IV-2-1-2-1 Influence de la concentration en particules	- 129 -
IV-2-1-2-2 Influence de l'amplitude du champ magnétique	- 131 -
IV-2-2 Echauffement de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ dans des conditions adiabatiques	- 134 -
IV-2-2-1 Description du dispositif.....	- 134 -
IV-2-2-2 Résultats expérimentaux.....	- 135 -
IV-3 Propriété de contraste en IRM	- 139 -
IV-4 Vers la libération thermostimulée de principes actifs	- 142 -
IV-4-1 Choix des molécules thermosensibles, résultats préliminaires	- 142 -
IV-4-2 Greffage d'aminosilanes à la surface des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$...	- 144 -
IV-4-3 Réticulation de macromolécules thermosensibles	- 146 -
IV-4-3-1 Synthèse d'un gel réticulé macroscopique de Poloxamers.....	- 146 -
IV-4-3-2 Réticulation d'une couronne de gel autour des particules de $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2@ \text{EDPS}$	- 150 -
III-4-3-3 Évolution de l'épaisseur de la couronne de polymère en fonction des conditions expérimentales.....	- 154 -
IV-5 Conclusion.....	- 156 -
Conclusion générale	-157-
Références	
Annexes	

INTRODUCTION

Introduction

Les nanosciences et les nanotechnologies (NST) sont de jeunes disciplines en plein essor. La société royale du Royaume-Uni les distingue clairement : les nanosciences concernent l'étude des phénomènes et la manipulation de la matière à l'échelle atomique, moléculaire et macromoléculaire, là où les propriétés diffèrent de manière significative de celles aux échelles supérieures, alors que les nanotechnologies s'intéressent à la conception, la caractérisation et la production de structures, dispositifs et systèmes en contrôlant la forme et la taille à l'échelle nanométrique [UKRS04]. Puisque les NST sont avant tout liées à la matière et définies par une unité de longueur, elles sont indissociables de la notion de nanomatériaux dont une définition communément admise est : « tout matériau dont l'une des dimensions caractéristiques est inférieure à la centaine de nanomètres ». Dans la pratique, il convient de distinguer :

- les matériaux massifs « nanostructurés dans leur volume » comprenant essentiellement les matériaux nanoporeux et les matériaux nanocomposites (combinant une matrice et des charges de dimensions nanométriques),
- les matériaux massifs « nanostructurés en surface » : ceux qui sont recouverts de couches minces continues ou bien de couches minces elles-mêmes nanotexturées (par exemple obtenues par nanolithographie),
- les nanoparticules à l'état libre dans l'air ou dans un liquide qui peuvent prendre des formes diverses : sphères, tubes, fils, plaquettes, *etc.*

Aujourd'hui, les NST sont non seulement au cœur des défis scientifiques et technologiques en s'adressant à de nombreux secteurs tels que les technologies de l'information et de la communication, l'énergie, l'environnement, la catalyse, la cosmétique, l'alimentation, *etc.*, mais encore l'objet d'interrogations éthiques et scientifiques quant aux risques environnementaux et sanitaires et aux incertitudes encore associées aux nanoparticules et à certains de leurs usages [UKRS04].

Malgré ces mises en garde, le domaine médical est également l'un des domaines les plus actifs des NST et la majorité des protagonistes semblent s'accorder sur ces recherches, car elles nourrissent de vrais espoirs face à certains fléaux de santé publique. On parle désormais de *nanomédecine* qui peut être définie comme la surveillance, la réparation, la construction et le contrôle à l'échelle moléculaire de systèmes biologiques humains à l'aide de dispositifs de taille nanométrique. Et ce sont les nanoparticules qui seront sans doute les outils diagnostiques et thérapeutiques de demain. En effet, elles sont nettement plus petites qu'une cellule (10 à 100 μm) et de taille comparable à celle des virus (20 à 450 nm), des protéines (5 à 50 nm) ou encore des gènes (2 nm de large et 20 à 450 nm de long). De plus, elles sont capables de circuler dans le compartiment sanguin, y compris dans les capillaires pulmonaires (5 μm de diamètre), de traverser les membranes biologiques et également d'être internalisées dans les cellules, voire leurs différents compartiments. Ainsi, toutes ces caractéristiques des nanoparticules, qui font qu'elles sont décriées pour leur toxicité dans la plupart des autres secteurs, pourraient devenir de véritables atouts dans le contexte d'un usage strictement médical.

Introduction

En médecine, l'utilisation de nanoparticules magnétiques est d'autant plus pertinente que les tissus vivants sont transparents aux champs magnétiques (du moins pour les champs statiques et dans une certaine gamme de fréquences pour les champs alternatifs). Ainsi, on dénombre trois principales applications (actuelles ou à venir) utilisant des nanoparticules magnétiques [Epherre11] : le renforcement du contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), la thermothérapie et la délivrance/libération contrôlée de médicaments.

Pour l'IRM, quelques compagnies formulent et commercialisent des nanoparticules d'oxyde de fer sous le nom générique de SPIO (SuperParamagnetic Iron Oxide), tel que le produit de contraste Endorem[®] de la société Guerbet (Roissy, France) [Bonnemain98]. Grâce à leurs propriétés magnétiques, ces nanoparticules modifient les temps de relaxation des protons présents dans les tissus, exaltent leur contraste, améliorent le discernement des différents organes et donc la visualisation d'éventuelles lésions, tumeurs, etc. Les images sont ainsi mieux résolues autorisant des diagnostics plus précoces et par conséquent des prises en charge des patients plus efficaces. La R&D dans ce domaine reste très active à la fois pour augmenter l'efficacité (relaxivité) des SPIOs et diversifier leur usage en jouant sur leur biodistribution grâce à des paramètres physico-chimiques tels que leur volume hydrodynamique, leur chimie de surface ou encore le greffage de ligands, spécifiques d'épitopes présents à la surface des cellules des organes ciblés [Corot06].

Une autre propriété des matériaux magnétiques est qu'ils ont la capacité de s'échauffer lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique alternatif, ce qui en fait des candidats tout indiqués pour la thermothérapie (ou hyperthermie) notamment en oncologie. Le rôle thérapeutique de la chaleur n'est pas un concept nouveau puisqu'il était déjà utilisé il y a plus de 5000 ans par les égyptiens qui cautérisaient les tumeurs superficielles [Nielsen01]. Depuis, les modalités d'application se sont largement diversifiées [Duguet06b] et celles qui utilisent des nanoparticules d'oxyde de fer sont actuellement en phase clinique II, notamment pour traiter les glioblastomes multiformes et les cancers de la prostate [Magforce07]. Cependant, les procédures actuelles pourraient être largement améliorées, notamment au niveau du contrôle *in vivo* de la température qui nécessite aujourd'hui une thermométrie lourdement invasive.

Enfin, les nanoparticules magnétiques pourraient être utilisées pour la délivrance de médicaments tant au niveau du ciblage physique, en tirant parti de l'aptitude de tout matériau magnétique à se déplacer dans un gradient de champ magnétique, que de la libération contrôlée qui pourrait être déclenchée par l'échauffement des nanoparticules magnétiques développé plus haut. Dans chacun de ces cas, il s'agirait d'incorporer des nanoparticules magnétiques au sein de nanoréservoirs de principes actifs tels que des liposomes ou des capsules polymères.

Quelle que soit l'application biomédicale envisagée, le cahier des charges remis aux chimistes en charge de la synthèse et de la fonctionnalisation de surface de ces nanoparticules est très fourni et souvent incomplet. Les critères les plus sévères concernent le contrôle de la taille et de la forme des nanoparticules, de leurs propriétés magnétiques (qui évoluent notamment avec la taille et la forme), de leur biodistribution et de leur biocompatibilité.

Introduction

L'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB) s'est investi dans le domaine des applications *in vivo* des nanoparticules magnétiques dès 1998. La thèse de Stéphane Mornet a porté sur la synthèse et la modification chimique de la surface de nanoparticules de maghémite en tant qu'agent de contraste pour l'IRM (plateforme VUSPIO pour Versatile Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxide) [Mornet05a]. Ensuite Sébastien Vasseur s'est intéressé à l'hyperthermie magnétique sur la base de nanoparticules de manganites $\text{La}_{0.75}\text{Sr}_{0.25}\text{MnO}_3$ préparées par l'Institut de Physique de l'Académie des Sciences de la République Tchèque (Prague) [Vasseur06]. Ces nanoparticules présentent l'intérêt d'une température de Curie dont la valeur correspond à la température thérapeutique de l'hyperthermie (environ 44°C). Ainsi elles pourraient avantageusement remplacer les oxydes de fer actuels puisque, jouant à la fois le rôle de radiateur et de thermostat, elles ne nécessiteraient aucun contrôle *in vivo* de la température. Sébastien Vasseur avait également montré qu'une fine coque de silice permet de les rendre non-cytotoxiques et qu'insérées dans une matrice polymère thermosensible elles pourraient accélérer la libération d'un principe actif. Enfin, il avait développé un inducteur travaillant à différentes fréquences pour les tests d'échauffement.

Le travail présenté dans ce manuscrit s'inscrit dans la continuité de cette dernière étude et avait notamment pour objectifs de répondre à un certain nombre de questions restées en suspens : (i) est-il possible de développer une voie de synthèse plus efficace que la voie Pechini développée à Prague et qui nécessite des étapes supplémentaires fastidieuses de recuit et de broyage ? (ii) quel phénomène est à l'origine de la variation observée de la T_c avec la taille des particules ? (iii) quel est le rôle exact de la couche de silice vis-à-vis de la cytotoxicité ? (iv) comment préparer des nanocapsules de polymères thermosensibles autour de chaque nanoparticule de manganite ?

Ainsi ce manuscrit adopte le plan suivant. Dans un premier chapitre, nous ferons l'état de l'art sur le concept de thérapie, les nanoparticules magnétiques en tant que médiateur de chaleur et les nanoparticules magnétiques à T_c contrôlée. Le second chapitre sera consacré à l'optimisation de la synthèse de nanoparticules de manganite par la voie autocombustion pour la préparation de dispersions magnétiques aqueuses stables. Le troisième chapitre présentera l'étude de la solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x \leq 0,5$) pour des particules de tailles nanométriques et la compréhension de l'évolution des propriétés magnétiques. Enfin, dans un dernier chapitre seront abordés la modification de surface des particules, l'étude des propriétés d'échauffement des différents composés obtenus et les premiers essais réalisés sur une nouvelle méthode d'encapsulation des particules magnétiques basée sur le principe de « chimie localement stimulée » sous champ magnétique alternatif.

CHAPITRE I

**Échauffement de composés magnétiques
sous champ AC et les applications
biomédicales attendues**

Chapitre I

La lutte contre le cancer est aujourd'hui élevée au rang de cause nationale. Avec 350 000 nouveaux cas chaque année, c'est la première cause de mortalité en France depuis 2004. De nombreux efforts sont fournis pour améliorer la prise en charge des patients, les diagnostics et les traitements. Actuellement, les principales voies thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Le développement du traitement de la tumeur indiquée dépend en grande partie du type, de la localisation, du stade, de l'âge et de l'état de santé du patient. Ces voies sont généralement combinées et parfois associées à une 4^{ème} technologie utilisant la chaleur : la thermothérapie ou hyperthermie. Elle peut être appliquée localement ou sur le corps entier et a prouvé sa capacité à causer moins d'effets secondaires. Des études *in vitro*, *in vivo* et des essais cliniques ont montré une amélioration des résultats quand la thermothérapie est indiquée en complément de la chimiothérapie ou la radiothérapie [Seegenschmiedt96, Latorre09].

Quand la gamme de température appliquée varie de 41°C à 47°C, on parle d'hyperthermie douce. Elle permet de traiter des tumeurs hypoxiques (peu oxygénées) qui sont des cellules plus sensibles à l'élévation de température que les cellules normalement oxygénées. L'utilisation de ce type de traitement permet d'avoir un effet sélectif sur les différentes cellules, puisque seules les cellules malades (plus sensible à la chaleur que les saines) sont affectées ce qui limite les effets secondaires. La mort des cellules est alors induite par apoptose, c'est-à-dire la mort programmée de la cellule suite à un stress externe entraînant des changements irréversibles.

Au-delà d'une température de traitement de 47°C, on parle de thermoablation. Dans ce cas, les tumeurs sont détruites par nécrose (mort cellulaire causée par des dommages physiques ou chimiques) mais les conséquences sur les tissus sains environnants sont mal contrôlées.

Il existe plusieurs techniques de thermothérapie qui peuvent être classées suivant le mode de chauffage : (i) contact avec un liquide chauffé depuis l'extérieur, (ii) échauffement sans contact grâce à des dispositifs libérant de l'énergie à distance (ultrasons, micro-ondes, rayonnements infrarouge, etc.) et (iii) implantation *in vivo* de dispositifs (fibres optiques, antennes, etc.) capables de transporter ou de convertir en chaleur une énergie contrôlée depuis l'extérieur [Gel'vich01, Moroz01, Moroz02, Mornet04]. Elles nécessitent généralement des gestes chirurgicaux lourds pour implanter puis retirer le dispositif ; elles créent de forts gradients thermiques, délicats à maîtriser, et surtout elles ne sont pas applicables à tous les types de cancers : tumeurs profondes (donc non accessibles), liquides ou diffuses. L'utilisation de médiateurs de chaleur à l'échelle nanométrique apparaît donc comme une solution pertinente puisqu'ils peuvent être administrés par voie systémique et concentrés dans la zone tumorale sous réserve d'une stratégie de ciblage efficace. Les nanoparticules magnétiques représentent une voie prometteuse d'hyperthermie. En effet, elles possèdent, en plus de leur taille, la propriété de libérer de la chaleur lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique alternatif. La première voie explorée a été celle des oxydes de fer, dont la chimie est simple, qui possèdent de bonnes propriétés magnétiques et sont surtout déjà utilisés en tant qu'agent de contraste en IRM [Sun08].

Chapitre I

Avant de détailler les différentes études menées sur les nanoparticules magnétiques dans le cadre de traitement de cancers par hyperthermie, nous allons tout d'abord décrire brièvement les différents types de particules magnétiques ainsi que les mécanismes d'échauffement possibles lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique alternatif.

I-1 Généralités sur le magnétisme et les mécanismes d'échauffement

I-1-1 Matériaux magnétiques

Les propriétés magnétiques d'un solide sont la conséquence de la contribution des électrons constituant le solide (grâce à leurs propriétés quantiques), des angles de leurs moments de spin ainsi que ceux de leurs orbitales. Tout ceci constitue le moment magnétique. Ces électrons déterminent également la force des interactions entre les atomes dans le solide et c'est cette force qui est la base des différences de comportement magnétique observées. Selon l'arrangement de leurs dipôles magnétiques en l'absence et en présence d'un champ magnétique extérieur, les matériaux massifs peuvent être classés en différentes classes : diamagnétique, paramagnétique, ferromagnétique, ferrimagnétique et antiferromagnétique [O'handley00, Spaldin03]. Dans le cas des matériaux ferromagnétiques, qui nous intéressent plus particulièrement, les dipôles magnétiques sont parallèles, orientés dans le même sens et expriment un ordre magnétique à longue distance. Afin de diminuer leur énergie magnétostatique, ces matériaux se subdivisent en différentes régions appelées domaines magnétiques ou domaines de Weiss [Goya08]. Au sein d'un même domaine, tous les moments magnétiques sont parallèles, mais chaque domaine est orienté de façon aléatoire pour que le moment de l'échantillon soit nul (*Figure I-1-1 A*). Cette situation crée des interfaces entre les domaines que l'on appelle parois de Bloch (ou parois de domaine) très énergétiques car les moments adjacents sont dans une configuration non-favorable. De plus, cette organisation est dépendante de la température et disparaît complètement au-delà d'une valeur critique appelée température de Curie (T_c) [Jeong07].

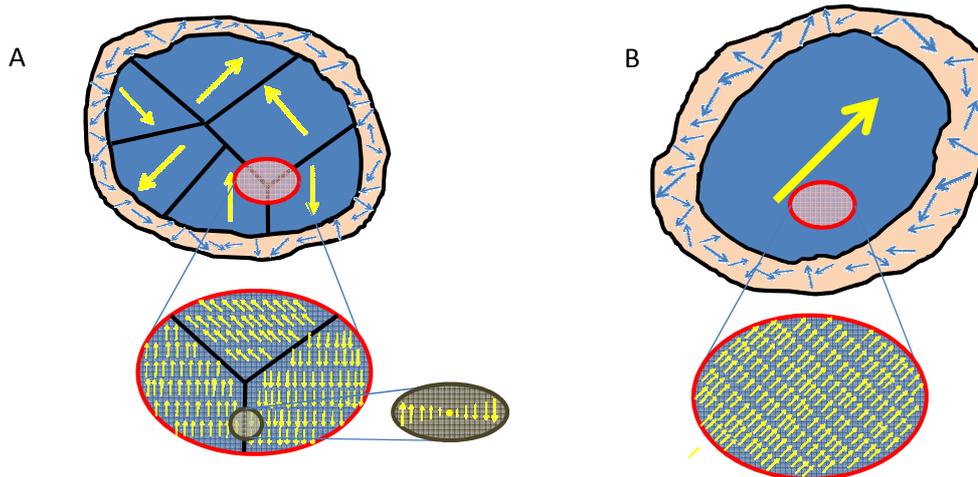


Figure I-1-1 Représentation schématique de domaines magnétiques dans une particule ferromagnétique (A) multidomaine ($D > D_c$) et (B) monodomaine ($D < D_c$). Le désordre de spin à la surface des particules est représenté en rouge dans les deux cas ; selon [Ephere11].

I-1-2 Nanoparticules magnétiques

Lorsque la taille d'un matériau ferromagnétique diminue en-deçà d'une certaine valeur critique D_c , les particules passent d'un état multi-domaine à un état monodomaine (Figure I-1-1 B). C'est pour cette taille critique que le champ coercitif (H_c) est maximal et la boucle d'hystérèse du matériau est la plus large (Figure I-1-2 A). Elle est atteinte lorsque l'énergie magnétostatique, qui augmente avec le volume de la particule, devient égale à l'énergie des parois de Bloch. Dans le cas de particules sphériques et isolées, la taille critique est donnée par l'équation :

$$D_c \approx \frac{18\sqrt{AK_{eff}}}{\mu_0 M_s^2}$$

où A est la constante d'échange, K_{eff} est la constante d'anisotropie effective, μ_0 est la perméabilité du vide et M_s est l'aimantation à saturation. D_c dépend de la composition chimique et varie de quelques nm à quelques dizaines de nm.

Lorsque la taille de la particule diminue encore, H_c décroît jusqu'à atteindre zéro. Dans ces conditions, les nanoparticules magnétiques ont également une aimantation rémanente nulle et deviennent alors superparamagnétiques : leur comportement magnétique rappelle à celui des composés paramagnétiques, mais avec une susceptibilité plus grande. Leur cycle d'hystérèse disparaît, mais la courbe d'aimantation en fonction du champ reste sigmoïdale (Figure I-1-2).

On distingue donc deux grands types de nanoparticules, les ferromagnétiques et les superparamagnétiques, qui, lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique alternatif, subissent des mécanismes d'échauffement très différents.

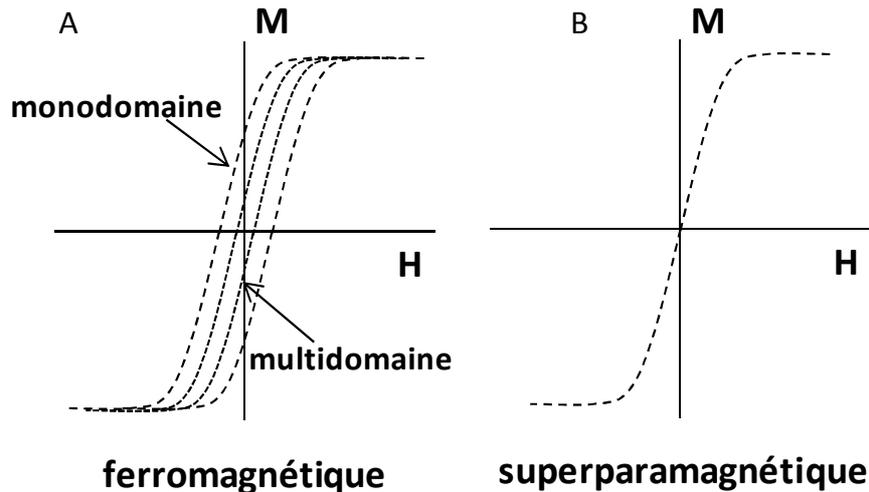


Figure I-1-2 Courbes d'aimantation caractéristiques pour les matériaux (A) ferromagnétiques et (B) superparamagnétiques (H est l'amplitude du champ magnétique, M est l'aimantation totale du matériau).

I-1-3 Mécanismes d'échauffement des nanoparticules magnétiques

L'échauffement d'un matériau magnétique sous l'effet d'un champ magnétique alternatif peut être dû à trois mécanismes : échauffement par perte par hystérèse, par rotation de Néel ou par rotation de Brown.

L'échauffement par perte par hystérèse s'explique grâce aux domaines magnétiques des matériaux ferromagnétiques. En présence d'un champ magnétique, les domaines de Weiss possédant une aimantation dans la même direction que celle du champ magnétique grossissent au détriment des autres domaines (Figure I-1-3). Ainsi les parois de Block se déplacent jusqu'à ce qu'il ne subsiste plus que le domaine de même sens que le champ appliqué (saturation magnétique). Lorsque le champ s'inverse, le phénomène change de sens également et c'est le déplacement successif des parois qui entraîne une libération de chaleur.

Chapitre I

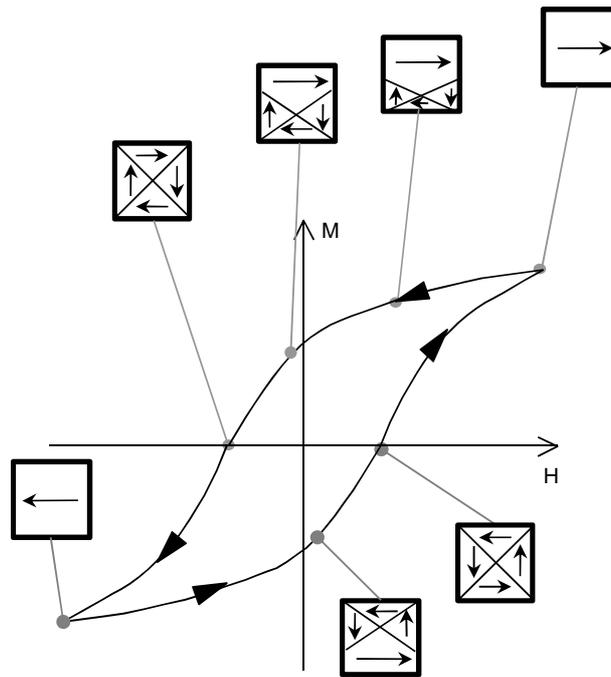


Figure I-1-3 Cycle d'hystérésis d'un matériau à plusieurs domaines magnétiques et déplacement des parois de domaines dans un tel matériau [les carrés représentent le matériau multidomaine, avec l'aimantation de chaque domaine magnétique (petites flèches) ; les flèches sur le cycle d'hystérésis indiquent le sens du tracé du cycle d'hystérésis lorsque l'amplitude du champ magnétique augmente ou diminue].

L'échauffement par relaxation de Néel concerne les particules superparamagnétiques et trouve son origine dans le fait que, soumise à un champ magnétique alternatif, l'aimantation d'une particule (normalement « bloquée » dans une direction) s'inverse par passage d'une barrière de potentiel $E = K.V$, où K est la constante d'anisotropie de la particule et V le volume du cœur magnétique. Cette énergie est dissipée sous forme de chaleur lorsque l'aimantation relaxe vers son orientation d'équilibre. Le temps caractéristique de cette relaxation est appelé temps de relaxation de Néel t_N et est donné par la formule :

$$t_N = t_0 e^{\frac{KV}{kT}}$$

où $t_0 \sim 10^{-9}$ s, k est la constante de Boltzmann et T la température [Jordan93, Andra98]. La fréquence de Néel ν_N , associée à ce temps de relaxation et donnée par la relation $2\pi\nu_N t_N = 1$, correspond à la fréquence du maximum de $\chi''(\nu)$, partie imaginaire de la susceptibilité magnétique complexe $\chi(\nu) = \chi'(\nu) - i\chi''(\nu)$, et à la fréquence à partir de laquelle l'échauffement par rotation de Néel devient prépondérant [Fannin91].

Enfin, que les particules soient mono ou multidomaine, l'échauffement magnétique peut aussi être dû à la relaxation de Brown, liée à la rotation de la particule magnétique toute entière sous l'effet du couple exercé par le champ magnétique extérieur sur l'aimantation de la particule. Dans ce cas, la chaleur provient de la friction de la particule avec le milieu environnant. Cette rotation est caractérisée par le temps de relaxation de Brown t_B donné par la formule :

Chapitre I

$$t_B = \frac{3\eta V_B}{kT}$$

où η est la viscosité du milieu environnant et V_B le volume hydrodynamique de la particule [Jordan93, Andra98]. La fréquence de Brown ν_B , associée à ce temps de relaxation et donnée par la relation $2\pi\nu_B t_B = 1$, correspond à la fréquence à partir de laquelle l'échauffement par rotation de Brown devient prépondérant [Fannin91].

L'origine de l'échauffement magnétique des nanoparticules magnétiques dépend essentiellement de leur taille, de leurs propriétés magnétiques, de leur habillage organique, de leur état d'agglomération et de leur degré de liberté de rotation [Andra98].

I-1-4 Calcul de la puissance d'échauffement massique

Pour mesurer cette aptitude à l'échauffement et ainsi comparer les matériaux entre eux, la grandeur généralement utilisée est la puissance d'échauffement massique, également appelée *specific absorption rate* (SAR) en anglais [Jordan93], ou *specific heating power* (SHP) [Glockl06] ou encore *specific loss power* (SLP) [Hergt06] selon les auteurs. Elle correspond à la puissance libérée sous forme de chaleur par gramme d'élément magnétique. La SAR est basée sur une observation directe lors de l'élévation de température et peut être définie comme la quantité de chaleur générée en une seconde par un gramme d'élément magnétique :

$$SAR_T = C \frac{m_L}{m_M} \cdot \frac{dT}{dt}$$

où C est la capacité calorifique du liquide dispersant et des particules, dT/dt est la pente de la courbe d'élévation de température $T=f(t)$ à une température donnée, m_L est la masse de liquide et m_M est la masse d'élément magnétique.

La SAR dépend des caractéristiques des particules magnétiques, mais aussi des paramètres du champ magnétique AC. La tendance générale est que la SAR augmente avec l'amplitude et la fréquence du champ appliqué. Dans le cas de pertes par hystérèse, la SAR_H est proportionnelle au produit $A \cdot \nu$, où A est l'aire du cycle d'hystérésis et ν la fréquence du champ AC [Andra98] (dans le cas de faibles amplitudes de champ, l'aimantation des particules décrit un cycle d'hystérèse mineur compris à l'intérieur du cycle mesuré à fort champ). La SAR_H est donc proportionnelle à la fréquence du champ magnétique et au cube de son amplitude (H^3) pour les faibles champs magnétiques [Hergt98, Hergt07]. Dans le cas d'un échauffement par rotation, la dépendance des pertes magnétiques par rapport à l'amplitude du champ et à la fréquence obéit à chaque fois à une loi au carré [Andra98].

Chapitre I

Pour résumer, dans l'optique d'avoir une SAR la plus élevée possible pour un échauffement par pertes par hystérèse, l'amplitude du champ doit être favorisée par rapport à la fréquence dans le cas de champs faibles (évolution selon une loi au cube), en revanche, il n'y a pas de grandeurs à privilégier lorsque l'on a atteint la saturation de l'aimantation (aire du cycle maximale). Pour les particules superparamagnétiques, la fréquence et l'amplitude du champ ont la même incidence sur la puissance d'échauffement, cependant il est techniquement plus facile d'augmenter la fréquence d'un champ magnétique que son amplitude, ce qui explique que l'on favorisera les expériences à haute fréquence et basse amplitude de champ magnétique [Vasseur07].

Si on se réfère aux travaux publiés sur la synthèse d'oxydes magnétiques appliqués à l'hyperthermie, la SAR est généralement considérée comme le paramètre majeur à maximiser. En effet, plus la SAR sera élevée, plus la dose de nanoparticules à injecter au patient sera faible. Cependant, comme nous venons de le voir, cette valeur est un paramètre extrinsèque qui dépend non seulement des propriétés d'échauffement des particules, mais aussi de facteurs externes comme l'amplitude et la fréquence du champ magnétique alternatif utilisé. Pour pouvoir mieux comparer les valeurs entre elles, la notion de puissance de pertes intrinsèques *Intrinsic Loss Power* (ILP) a été introduite pour normaliser la SAR par les caractéristiques du champ appliqué [Pankhurst09] :

$$ILP = SAR/H^2v$$

I-1-5 Contraintes physiologiques

Le dernier point primordial à prendre en compte est l'effet d'un tel traitement sur le corps humain. Bien que le champ magnétique en lui-même soit transparent pour le corps humain, il est impossible de supprimer totalement sa composante électrique et donc d'éviter l'échauffement intrinsèque du corps humain par courants de Foucault. Pour le confort du patient, il a été observé par Brezovich que le produit $H.v$ (où H est l'amplitude et v la fréquence du champ magnétique alternatif) devait être inférieur à $4,85.10^8 \text{ A.m}^{-1}.s^{-1}$ pour un traitement d'une heure [Brezovich89]. La fréquence doit également être supérieure à 50 kHz, afin d'éviter une électrostimulation neuromusculaire, et inférieure à 10 MHz, afin que les radiofréquences pénètrent suffisamment profondément dans le corps [Hill85]. Cette limitation sur le produit $H.v$ est cependant encore soumise à discussion. Elle peut tout d'abord être dépassée suivant le diamètre de la région exposée, la durée du traitement et la gravité de la maladie. De plus, de récentes études ont montré la possibilité de bloquer ces courants de Foucault en faisant passer un flux d'eau autour du patient jouant ainsi le rôle de bouclier [Ivkov10]. Cette même équipe avait également montré la possibilité de dépasser ces conditions-limites en utilisant des pulses de courant alternatifs [Ivkov05].

I-2 Expériences de thermothérapie par échauffement de nanoparticules magnétiques

Depuis la première expérience de thermoablation réalisée *in vivo* en 1957 par Gilchrist, de nombreux travaux ont permis de mieux comprendre l'ensemble des phénomènes [Gilchrist57]. Aujourd'hui, pour des raisons évidentes de biocompatibilité mais aussi en raison de bonnes propriétés magnétiques, les oxydes de fer sont très largement utilisés en hyperthermie et représentent la majorité des recherches menées actuellement. D'un point de vue clinique, deux stratégies complémentaires sont actuellement développées par des équipes de recherches australiennes et allemandes :

- La *thermothérapie par embolisation artérielle*. Elle repose sur le fait que les tumeurs du foie sont irriguées principalement par le système artériel hépatique, alors que les cellules saines sont alimentées par le système veineux portal. Suite à ces résultats positifs chez l'animal, la compagnie SIRTEx Medical Ltd (Sidney) est actuellement en train d'étudier le potentiel de cette technologie chez l'homme et de l'étendre à des cancers autres que ceux du foie [Gray97, SIRTEx07].
- L'injection directe de particules au sein des tumeurs. Elle remonte au début des années 80 en ce qui concerne les nanoparticules de magnétite entourées d'une couronne de dextran [Gordon79]. Les expériences *in vitro* ont montré que les nanoparticules magnétite-dextran sont internalisées par les cellules cancéreuses. L'application d'un champ magnétique alternatif (520 kHz, 7-13 kA/m) conduit à un traitement de la tumeur identique à celui provoqué par l'échauffement par bain d'eau chaude. L'injection des particules directement dans la tumeur présente un avantage, dont l'origine n'est pas encore totalement comprise pour l'instant, appelé *thermal bystander effect* : même si, avant l'application du champ magnétique alternatif, les particules sont concentrées aux points de dépôt, celles-ci se répartissent de manière beaucoup plus uniforme après le premier traitement de thermothérapie [Jordan97, Jordan99]. Actuellement, c'est cette stratégie qui est la plus avancée puisqu'une plateforme à échelle humaine a été développée à la Clinique de la Charité de Berlin conduisant à la création de la compagnie MagForce Nanotechnologies AG et aux premiers essais cliniques utilisant des nanoparticules magnétiques pour le traitement de tumeurs intracrâniennes [Jordan07, Maier-Hauff07] ou encore des cancers de la prostate [Johannsen05, Johannsen07]. Ces résultats sont très prometteurs cependant certains inconvénients sont déjà connus dans les protocoles utilisés par l'équipe de Jordan comme les fortes doses de nanoparticules injectées, la nécessité d'implanter de nombreux thermomètres lors du traitement pour prévenir d'une surchauffe éventuelle des particules qui serait néfaste pour le patient, ou encore la voie d'administration invasive des particules qui ne permet pas de travailler sur tous les types de tumeurs (profondes, liquides ou diffuses).

Chapitre I

L'hyperthermie magnétique a désormais franchi le cap des 1^{ers} essais cliniques. Cependant, les méthodes appliquées ont certaines limites et plusieurs voies d'amélioration sont à l'étude :

- les deux études que nous venons de décrire n'utilisent pas de ciblage actif pour atteindre les cellules malades, or c'est bien vers cette stratégie que l'on peut faire de réels progrès et diminuer notamment les quantités de particules injectées grâce à un ciblage efficace. L'équipe du Dr Kobayashi fait référence dans le milieu avec de nombreuses études datant d'une dizaine d'années utilisant des magnétoliposomes (liposomes contenant des particules magnétiques) en tant que nanovecteurs [Le01, Shinkai01, Ito04, Shido10]. Ils ont mis en évidence l'efficacité du ciblage induit par des anticorps greffés en surface de ces objets après injection par voie intraveineuse ainsi que de bons résultats obtenus par la suite après un traitement en hyperthermie. Plus récemment, De Nardo et al. [De Nardo05, De Nardo07] ont publié des travaux portant sur des nanoparticules d'oxyde de fer fonctionnalisées avec des anticorps permettant un ciblage actif efficace des nanoparticules sur les tumeurs cibles. D'autres approches sont également possibles pour augmenter l'accumulation locale de nanoparticules dans les tissus malades comme l'utilisation de protéines [Kresse98], de peptides [Wunderbaldinger02], d'aptamères [Farokhzad04, Herr06, Yigit07], d'anticorps [Weissleder05] ou encore de molécules spécifiques [Cerdan89, Weissleder91, Bulte92, Tiefenauer93].
- L'augmentation de la SAR est également une voie d'optimisation. La préparation de particules avec une dispersion en taille toujours plus faible est un réel challenge puisqu'on sait qu'il existe alors un couple optimal amplitude/fréquence pour une taille de particules donnée.
- Une dernière voie, beaucoup moins explorée, est d'essayer de contrôler la température d'échauffement *in vivo* de façon à s'assurer de ne jamais chauffer au-delà d'une certaine température limite. Cette stratégie est intéressante puisqu'elle permet de ne plus se soucier de la surchauffe potentielle, de diminuer donc par la même occasion les effets secondaires potentiels et d'éliminer la nécessité de la thermométrie invasive précédemment évoquée. Une idée originale est de tirer partie de la dépendance en température des propriétés magnétiques des matériaux ferromagnétiques. Elle consiste à utiliser des composés avec des températures de Curie ajustées aux gammes de températures thérapeutiques ciblées. En effet, lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique alternatif, ils vont s'échauffer jusqu'à ce que le milieu atteigne la température de Curie du matériau. A cette température, le composé perd ses propriétés magnétiques et ne peut plus libérer d'énergie. De cette façon, chaque élément chauffant va jouer le rôle de médiateur thermique, mais également celui de son propre fusible. Certains traitements d'hyperthermie utilisent déjà cette notion avec notamment des thermo-implants macroscopiques (à base d'alliage PdNi par exemple [Matsuki94, Meijer95, VanWieringen97] NiCo et PdCo [Paulus96, Paulus97], mais les recherches actuelles tentent d'appliquer ce concept aux nanoparticules. C'est dans ce dernier objectif que s'inscrit la présente étude.

I-3 Libération contrôlée de principes actifs par des nanovecteurs magnétiques

Pour l'industrie pharmaceutique, le développement de systèmes de délivrance de médicaments originaux à l'échelle nanométrique est un énorme enjeu, car ils présentent de nombreux avantages par rapport aux voies d'administrations conventionnelles : amélioration de l'efficacité, du confort du patient mais aussi réduction de la toxicité et des coûts effectifs du traitement. L'utilisation de nanoparticules magnétiques dans de tels systèmes permettrait en outre de libérer les principes actifs de façon contrôlée sous l'action d'un champ magnétique extérieur.

L'une des premières stratégies envisagées pour développer un système de délivrance de médicament contrôlé à distance fût d'utiliser un champ magnétique oscillant pour moduler les taux de libération d'une matrice de polymère chargée en nanoparticules magnétiques. L'application du champ faisait vibrer les particules et les molécules étaient libérées à cause des déformations de la matrice dues au stress mécanique. Par exemple, le taux de libération de l'insuline à partir de poly[éthylène-co-(vinyl acetate)] chargé de particules de SmCo_5 s'est avéré 50 fois plus grand qu'en l'absence de champ magnétique (0,5-60 Hz) [Kost87]. Cependant, cette voie semble avoir été abandonnée puisqu'aucune publication récente ne traite de cette stratégie.

Une seconde stratégie consiste à utiliser la capacité des particules magnétiques à s'échauffer sous champ magnétique alternatif (cf. *Paragraphe I-1-3*) pour accélérer la diffusion des médicaments à travers la matrice du système de délivrance par un simple effet de température. En outre, quelques polymères réticulés hydrophiles sont connus pour être thermosensibles et subissent une transition de phase à une certaine température appelée LCST (*Low Critical Solution Temperature*) et passe d'un état soluble à un état insoluble. Parmi les homopolymères possédant une LCST, les plus étudiés sont les poly(*N*-isopropylacrylamide) (poly(NIPPA_m)) pour qui le comportement à la LCST se traduit par un passage d'une forme enroulée à une forme de globule [Maeda00, Zrinyi00, Xu07, Cheng08]. Ce collapse de la structure est très intéressant dans le cadre de la libération de médicaments car il crée une libération instantanée des molécules (*burst effect*). En revanche, la biocompatibilité de ces composés n'a pas encore été démontrée ce qui limite pour le moment leur utilisation dans le cadre d'applications thérapeutiques. L'autre famille de polymères très étudiée pour leur LCST est celle des polymères à blocs avec notamment les poly(oxyde d'éthylène) - poly(oxyde de propylène) - poly(oxyde d'éthylène) (POE—POP—POE) [Alexandridis95, Bae06, Choi06, Choi06a, Bae07]. L'avantage de ces composés est qu'ils sont biocompatibles mais, en plus, le bloc PEO aussi connu sous le nom de polyéthylène glycol (PEG) est fréquemment utilisé pour recouvrir des nanoparticules de façon à améliorer leur circulation *in vivo* [Daly05]. Dans ce cas, la transition se manifeste par un passage d'une forme pelote à une conformation globule en raison d'une augmentation soudaine du caractère hydrophobe des chaînes qui se regroupent sur elles mêmes.

Les critères importants recherchés dans ce cas-là seront donc une LCST en adéquation avec les températures atteintes dans le corps humain et, bien entendu, une biocompatibilité acceptable pour l'application.

I-4 Vers des nanoparticules magnétiques à échauffement autorégulé

Les premières tentatives de nanoparticules à température de Curie modulée pour une application en hyperthermie ont été faites avec des grenats du type $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ ($0 < x < 2$) de diamètre moyen 100 nm, synthétisés par voie citrate [Grasset01]. Ces matériaux étaient prometteurs pour l'application puisque la T_C évolue continûment entre -40°C ($x = 2$) et 280°C ($x = 0$). Ainsi, par extrapolation, la valeur de $x = 1,5$ semblait pouvoir convenir dans le cas de la thérapie. Cependant, à 37°C , l'aimantation de ce composé, qui diminue lorsqu'on substitue du fer (élément magnétique) par de l'aluminium (diamagnétique), n'est plus suffisante pour un échauffement efficace. Cette famille de matériaux a donc été abandonnée et aucun test d'échauffement par induction magnétique n'a été réalisé.

D'autres composés magnétiques à température de Curie ajustable ont été étudiés avec notamment des alliages cuivre-nickel ($Cu_{1-x}Ni_x$) [Chatterjee05, Kuznetsov07, Apostolova09], des ferrites de cobalt ($Co_{1-x}Zn_xFe_2O_4$) [Giri03, Pollert09, Veverka10], des ferrites de manganèse ($Mn_{1-x}Zn_x(Fe_{2-y}Gd_y)O_4$) [Brusentsova05, Yao09], des ferrites de strontium [Veverka07], ou encore des perovskites de manganèse ($La_{1-x}M_xMnO_3$ où M est un alcalino-terreux [Kuznetsov02, Vasseur06], un alcalin [Kuznetsov07, Shlyakhtin07] ou encore un métal noble [Melnikov08, Atsarkin09, Gorbenko09]).

Dans la suite de notre étude, nous nous concentrerons plus particulièrement sur les perovskites de type $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ qui s'inscrivent dans la suite du travail réalisé par Sébastien Vasseur et qui correspondent aux compétences développées au laboratoire depuis plusieurs années. La température de Curie de ces matériaux varie entre -130°C et 100°C [Tokura99] en fonction du taux de substitution du lanthane et en fait donc un candidat potentiel pour la thérapie. De plus, les propriétés magnétiques ne sont pas perdues lors de ce dopage ce qui est encore un avantage. Les premiers essais ont été menés par l'équipe de Kuznetsov [Kuznetsov02] sur deux compositions $La_{0,75}Sr_{0,25}MnO_3$ et $La_{0,80}Sr_{0,20}MnO_3$ qui après l'application d'un champ magnétique alternatif (800 kHz – 7,2 kA/m) ont vu leur température d'échauffement atteindre un palier à $46,3^\circ\text{C}$ et $37,8^\circ\text{C}$ respectivement (Figure I-4-1). La SAR pour les particules avec un $x = 0,25$ était de l'ordre de 5 W/g_{Mn} à 37°C (la SAR des autres particules est pratiquement nulle puisque l'échauffement dT/dt est presque nul à 37°C). Dans les mêmes conditions de champ, les particules de Fe_3O_4 , utilisées comme référence, ne présentent pas de stabilisation de température et démontrent bien l'intérêt d'une telle stratégie.

Chapitre I

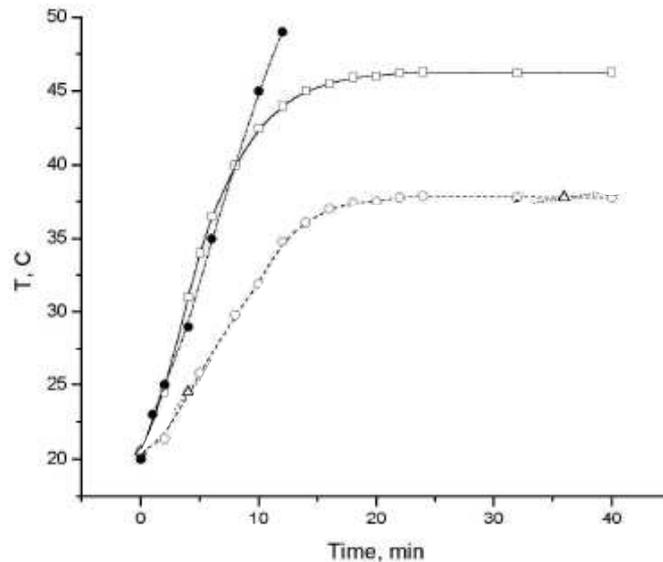


Figure I-4-1 Élévation de température d'un échantillon de particules $La_{0,75}Sr_{0,25}MnO_3$ (□) et $La_{0,80}Sr_{0,20}MnO_3$ (○) sous champ magnétique alternatif de fréquence 880 kHz et d'amplitude 7,2 kA/m (les particules Fe_3O_4 (●) servent de référence) ; selon [Kuznetsov02]

Malgré ces résultats prometteurs, Kuznetsov et son équipe n'ont pas continué à travailler sur ces matériaux préférant orienter leurs recherches vers des manganites de lanthane substituées avec du sodium ou de l'argent [Kuznetsov07, Shlyakhtin07]. Les principaux défauts mis en avant sont notamment une trop grande sensibilité de la température de Curie par rapport à la composition dans la zone de température visée, une cytotoxicité importante et leur dissolution partielle sous certaines conditions en milieu aqueux [Shlyakhtin07]. Cependant, d'autres équipes ont tout de même poursuivi ces études et tenté d'améliorer l'efficacité de ces matériaux, leur mise en forme ainsi que leur biocompatibilité. De nombreuses voies d'élaboration ont été utilisées pour les synthétiser : « *freeze drying* » (lyophilisation) [Kuznetsov02, Koksharov05], voie Pechini [Vasseur06, pollert07, Phuc08b, Kaman09, Pollert09, Prasad09], coprécipitation [Uskokovic07], pyrolyse par spray [Melnikov08, Atsarkin09] ou encore des voies solides classiques suivies d'une phase de broyage [Uskokovich06, Uskokovic06b, Phuc08]. Cependant, le principal problème commun à toutes ces voies est l'étape de calcination qui y est associée afin d'induire une bonne cristallisation des particules et qui entraîne inévitablement des problèmes de frittage partiel. Un broyage est alors obligatoire pour obtenir des particules individualisées et pour resserrer leur distribution en taille (broyage planétaire [Kuznetsov02, Uskokovic06], laminage/mixer [Vasseur06] et sélection en taille par centrifugation ou tamisage [Kale07]) ce qui rend les synthèses consommatrices en temps et en matériel. Peu d'équipes en 2007 se préoccupaient réellement de la désagglomération des particules et de leur mise en forme pour obtenir un fluide magnétique stable et c'est un des challenges de notre étude.

Pour le moment, aucune équipe n'a réussi à obtenir un matériau possédant toutes les propriétés désirées (taille, propriétés physiques, biocompatibilité) cependant des avancées importantes ont été faites sur ce sujet : Kale et al. ont démontré qu'il était possible d'enrober les

Chapitre I

particules de perovskite de manganèse avec différents composés (Dextran, protéine [Bhayani07], amine grasse [Rajagopal06]) afin de les rendre biocompatibles. Les tests menés lors de ces études révèlent des survies cellulaires largement améliorées après recouvrement des particules pour différentes lignées de cellules. Une seconde équipe indienne a également montré des tendances similaires en mettant les particules dans de l'acrypol afin de protéger les cellules de tout contact direct avec les manganites [Prasad07]. Une voie également connue pour améliorer la biocompatibilité est de les encapsuler avec une couche de silice. C'est la méthode utilisée notamment par Sébastien Vasseur qui a obtenu des survies cellulaires supérieures à 90% [Vasseur2007]. Il est donc possible de limiter la cytotoxicité de ces matériaux par diverses méthodes.

Du point de vue de l'échauffement des particules synthétisées, les auteurs arrivent à travailler dans la fenêtre de température thérapeutique indiquée pour l'application (41 - 47°C) suivant les compositions étudiées. En revanche, dans le cas de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, aucune composition définitive n'est avancée pour obtenir ces températures d'échauffement. Dans la littérature, les compositions les plus souvent utilisées varient entre 0,2 et 0,3 mais les températures maximales atteintes oscillent entre 37°C et 57°C. Sébastien Vasseur avait synthétisé des $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{MnO}_3$ de différentes tailles et avait montré que dans la plupart des cas l'échauffement était supérieur à 50°C ce qui ne correspond pas à la gamme de température définie pour l'application, et nous a amené à travailler avec un plus taux de strontium plus faible ($x = 0,18$).

Le dernier objectif à atteindre est de greffer une couronne de polymère thermosensible autour de nos particules. Ainsi, en chargeant ce polymère de principe actif, il serait possible d'allier la chimiothérapie à la thermothérapie. L'idée serait de transporter les principes actifs en même temps que nos particules (grâce au ciblage actif mis en place en collaboration avec les biologistes) puis d'utiliser la montée en température des particules pour faire contracter le polymère et ainsi libérer les médicaments au contact même des tumeurs. Sébastien Vasseur a déjà montré la faisabilité d'une telle libération pendant ses travaux de thèse en synthétisant un gel thermosensible macroscopique contenant des particules de perovskite de manganèse. L'enjeu ici consiste à contrôler la formation de ce gel de façon à former une couronne autour d'une ou d'un nombre limité de particules pour que les objets restent injectables.

Le cahier des charges que nous nous sommes finalement fixé est d'avoir des particules de diamètre contrôlé. Bhayani reporte en 2007 que la taille optimum des objets doit être comprise entre 10 nm et 100 nm [Bhayani07] : au-dessous, les particules sont rapidement retirées par extravasation ainsi que par le système rénal ; au dessus (> 200 nm), elles peuvent être séquestrées par la rate et éventuellement détruites par les phagocytes. Du point de vue des propriétés magnétiques, nous avons choisi de travailler avec des matériaux ferromagnétiques ce qui implique une taille supérieure à 15 nm pour être sûrs de ne pas tomber dans le régime superparamagnétique. Ensuite, le matériau ne doit pas présenter de cytotoxicité avancée. Comme Sébastien Vasseur, nous avons donc proposé une encapsulation dans une couche de silice pour protéger nos particules mais

Chapitre I

également disposer d'une surface facilement modifiable pour greffer dans le futur notre couronne de polymère thermosensible. Au final, les propriétés recherchées sont une bonne stabilité en solution et des propriétés d'échauffement contrôlées avec une température d'échauffement maximale comprise entre 41°C et 47°C.

CHAPITRE II

**Synthèse par autocombustion en voie aqueuse et
caractérisation de nanoparticules de composition**



Chapitre II

Les perovskites de manganèse nanométriques de type $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ont été utilisées pour la première fois dans l'objectif d'applications biomédicales par l'équipe de Kuznetsov en 2002 [Kuznetsov02]. Elles présentent l'avantage d'offrir une dépendance de T_C en fonction de leur composition et ce sur une large gamme de température : -130 à 98°C (143 à 371 K) [Urushibara95] (Figure II-1-1). En ajustant uniquement la composition de nos matériaux, nous devrions donc pouvoir contrôler cet échauffement entre 41 et 47°C (314 à 320 K) pour être en accord avec notre cahier des charges.

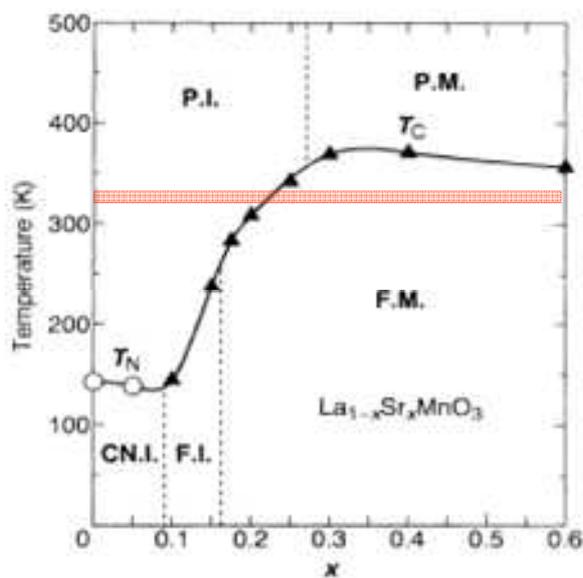


Figure II-1-1 Diagramme de phase magnétique de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$. Les cercles et les triangles correspondent respectivement aux températures de Néel (T_N) et de Curie (T_C). Les abréviations correspondent à : (PI) paramagnétique isolant, (PM) paramagnétique métallique, (CNI) isolant à spin canté, (FI) ferromagnétique isolant et (FM) ferromagnétique métallique ; selon [Urushibara95].

Dans une première partie, nous présenterons un état de l'art des voies de synthèse des manganites nanométriques et une discussion sur leurs avantages et inconvénients respectifs. Ensuite, nous décrirons plus précisément la synthèse par autocombustion et comment nous avons optimisé cette voie pour que nos matériaux répondent au cahier des charges.

II-1 État de l'art de la synthèse des perovskites de manganèse

Les perovskites de manganèse ont été largement étudiées depuis soixante ans, que ce soit pour comprendre les différents phénomènes rencontrés au sein de cette structure (cf. Chapitre III) ou encore pour développer de nouvelles applications (électronique, dépollution, pile à combustible, etc.). Les nombreuses méthodes répertoriées dans la littérature peuvent être classées en deux principales catégories. Les voies *top-down* consistent à réduire en taille des matériaux micrométriques jusqu'à l'obtention des dimensions nanométriques désirées. Les voies *bottom-up*

Chapitre II

sont basées sur la mise en solution de cations métalliques suivie de la construction des particules à partir d'un mécanisme d'agrégation contrôlée. Dans ce cas, il faut maîtriser les étapes de germination et de croissance. L'étude qui suit n'a pas pour objectif d'être exhaustive en rendant compte de tous les travaux publiés, mais d'être représentative des tendances majeures et des résultats les plus pertinents.

II-1-1 La voie céramique classique

Aussi appelée chamottage-broyage, cette technique *top-down* est simple à mettre en œuvre et donc couramment utilisée pour préparer des matériaux massifs [Wollan55, Yake155, Urushibara95, Ritter97]. Elle consiste à faire réagir des précurseurs solides à haute température. Les précurseurs de métaux sont introduits en quantités stœchiométriques, généralement sous forme de poudres (oxydes, oxalates, carbonates, nitrates, etc.). Ils sont ensuite finement broyés afin d'homogénéiser le mélange et d'augmenter la surface de contact intergrains. Un contact intime entre les grains est alors assuré par pastillage. Ensuite, la pastille est soumise à un chamottage : cette étape de calcination vise à éliminer les constituants volatiles et à synthétiser avec les espèces restantes de nouvelles phases stables à la température de traitement. Pour les manganites, les températures d'élaboration (qui dépendent bien sûr de la nature des réactifs) sont classiquement de l'ordre de 1000 à 1400°C. A noter qu'il est généralement nécessaire de répéter le cycle de chamottage-broyage afin de réactiver les chemins de diffusion pour obtenir un matériau homogène en composition.

C'est cette technique qui est généralement utilisée lors des études portant sur les propriétés des manganites à l'état massif. Simple à mettre en place, nécessitant des précurseurs peu coûteux, elle permet la formation d'un grand nombre de matériaux (qui devront néanmoins être stables à la température de synthèse). En revanche, la synthèse présente la particularité d'être longue et les matériaux obtenus ne sont pas toujours homogènes en composition. De plus, les températures utilisées lors de la calcination (généralement supérieures à 1000°C) entraînent des tailles de grain micrométriques. Ainsi, pour que cette voie d'élaboration soit envisageable pour l'obtention de manganites nanométriques, il faudra la compléter par une étape ultérieure de broyage mécanique très énergétique (*cf. paragraphe II-1-2*).

II-1-2 Mécanosynthèse

La mécanosynthèse est un procédé mécanique qui permet l'obtention de poudres dont la caractéristique essentielle est la nanostructuration. Elle se définit comme un procédé de synthèse de matériaux par cobroyage (à sec ou en présence d'un agent de contrôle du procédé) de mélanges de poudres d'éléments purs ou pré-alliés dans un broyeur à haute énergie. Elle est un excellent moyen d'étude de la métastabilité. Ce procédé est basé sur les chocs mécaniques très énergétiques intervenant lors du broyage. L'énergie transmise par ces chocs génère une succession de fractures et

Chapitre II

soudures conduisant à la formation d'objets de taille nanométrique. Dans les laboratoires, il existe différentes catégories de broyeurs : attriteurs, broyeurs planétaires ou encore broyeurs vibratoires verticaux. De nombreux paramètres conditionnent donc la nature du produit obtenu par mécanosynthèse auxquels viennent s'ajouter les conditions expérimentales : nature des gaz, des dispersants liquides utilisés ou encore la vitesse de rotation, etc.

Cette voie a peu été explorée à ce jour en tant que voie de synthèse directe pour obtenir directement des manganites [Manh09, Manh10]. Elle est le plus souvent utilisée en complément de la voie céramique pour diminuer la taille des grains micrométriques [Balcells98, Roy04, Uskokovic06, Uskokovic06b, Conceicao09c]. Récemment, N.X. Phuc a étudié l'évolution de la taille de particules $\text{La}_{0,7}\text{A}_{0,3}\text{MnO}_3$ (A = Sr ou Ca) en fonction de la durée de broyage, les précurseurs étant des oxydes métalliques [Phuc06]. Plusieurs conclusions ont été tirées de cette étude : la taille des grains diminue à durée de broyage croissante ; par exemple le diamètre de particules mesuré par microscopie électronique varie de 17 nm (après 8h de broyage) à moins de 9 nm (24h). Ces particules ont une tendance naturelle à s'agréger en clusters dont la taille peut atteindre 200 nm, phénomène fréquent avec les nanoparticules magnétiques. Les mesures magnétiques ont permis de montrer que chacun des nanoobjets peut être décrit comme une particule cœur-écorce, le cœur étant cristallisé et magnétique alors que l'écorce est non cristalline et non magnétique à cause des défauts induits au cours de la synthèse (lacunes, non-stœchiométrie en oxygène, etc.). Enfin, du fait de la très faible taille du cœur, ces nanomatériaux adoptent, selon les auteurs, un comportement de type superparamagnétique [Balcells98, Roy04, Phuc06]. Toutefois, des essais sur des temps de broyage plus courts pourraient être intéressants et permettre d'accéder à des tailles de cœurs un peu plus élevées (quelques dizaines de nm).

Les voies « *top-down* » présentent l'inconvénient majeur de ne permettre aucun contrôle de la morphologie des particules. Au contraire, la stratégie « *bottom-up* » donne des résultats très satisfaisants quant au contrôle de la taille des particules et de leur morphologie. En effet, les synthèses en voie liquide permettent de partir des cations préalablement dissous dans un solvant et de construire brique par brique le matériau. Elles assurent aussi une bonne homogénéité chimique puisque les cations sont aléatoirement distribués en solution.

II-1-3 Pyrolyse par spray

Cette méthode est classée dans les techniques de synthèses physiques. Les aérosols sont obtenus par atomisation (pneumatique (air comprimé), par ultrasons, par vibration piézoélectrique) de solutions où les cations métalliques sont mis en solution [Schubert00]. En général, on utilise des précurseurs peu coûteux comme les nitrates, les chlorures ou encore les acétates que l'on dissout dans l'eau ou l'alcool [Okuyama03]. La phase d'atomisation est l'étape-clé de la pyrolyse par spray car elle détermine la taille des futures particules et leur composition : selon la concentration de la solution et la taille des gouttelettes, les particules formées seront plus ou moins petites et agrégées.

Chapitre II

Chaque gouttelette est un réacteur indépendant ce qui permet de confiner la réaction au sein même de cette entité. Ces particules solvatées sont ensuite entraînées dans un four par un gaz vecteur (H_2 , N_2) [Okuyama03]. Le solvant et les composés organiques sont alors éliminés par évaporation et on obtient des nanoparticules. L'avantage de cette technique est de pouvoir synthétiser des particules sphériques (*Figure II-1-2*) et de haute pureté mais le coût reste très élevé, les quantités de produits formés sont limitées et la taille des objets finaux est en général supérieure au micromètre [Melnikov09].

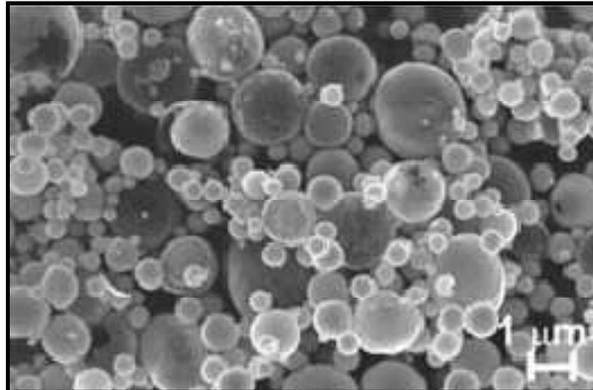


Figure II-1-2 Cliché de microscopie électronique à balayage (MEB) présentant la microstructure de $La_{1-x}Ag_xMnO_{3+\delta}$ obtenu par pyrolyse par spray ; selon [Melnikov09].

II-1-4 Voie sol-gel organométallique

Le sol-gel est un procédé de chimie douce pouvant être décrit comme la création d'un réseau d'oxyde par polycondensation des précurseurs. On passe alors d'une phase en solution (le sol) à un gel [Schubert00]. Un sol est une suspension colloïdale de particules solides (amorphes ou cristallines) dans un liquide organique (*Figure II-1-3 A*). Les sols évoluent au cours de l'étape de gélification par une suite d'interactions entre les espèces en suspension et le solvant pour donner naissance à un réseau solide tridimensionnel expansé au travers du milieu liquide. Le système est alors dans un état de gel, réseau tridimensionnel poreux, dans lequel le liquide est enfermé (*Figure II-1-3 B*). Ces gels hydratés peuvent ensuite être transformés en matière sèche amorphe par traitement en conditions supercritiques (aérogel) ou par simple évaporation à pression atmosphérique (xerogel). La dernière étape consiste en une calcination afin d'accéder à un état cristallisé de la matière.

Chapitre II

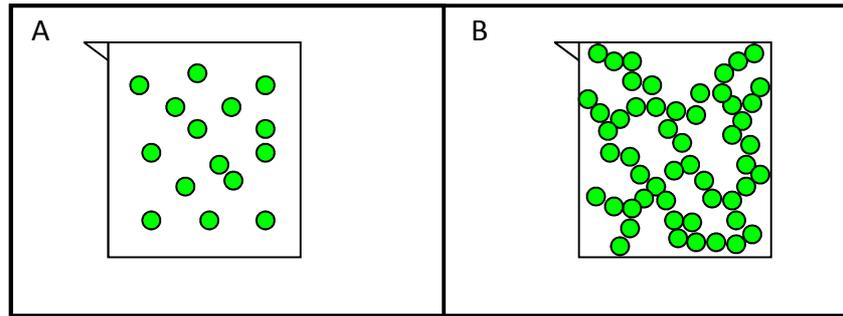


Figure II-1-3 Représentation schématique (A) d'un sol et (B) d'un gel.

Les solutions sont préparées à partir d'alkoxydes, d'acétates, etc. contenant les métaux désirés [Bae98, Bell00, Pinna08, Zhou10]. Ces espèces s'hydrolysent généralement dès qu'elles entrent en contact avec l'eau ce qui nécessite des précautions lors de leur manipulation. La condensation des espèces se propage par les motifs hydroxyle, générés lors des étapes d'hydrolyse, selon deux mécanismes en compétition : l'olation (formation de ponts hydroxo $M-(OH)_2-M$) et l'oxolation (formation de ponts oxo $M-O-M$). Récemment, Zhou et al. ont utilisé des acétates métalliques dissous dans le méthanol pour obtenir $La_{1-x}Ca_xMnO_3$ après évaporation du solvant et calcination du gel à $700^\circ C$ [Zhou10]. Ils obtiennent des nanoparticules (~ 20 nm) monophasées et bien cristallisées mais fortement agglomérées.

Ces résultats paraissent encourageants cependant peu de travaux concernant la synthèse de manganites ont été publiés et il semble que l'obtention de particules isolées nécessiterait de nombreuses étapes pour l'optimisation du procédé.

II-1-5 Voie Pechini : voie sol-gel inorganique

La voie Pechini peut être considérée comme une variante de la voie sol-gel. En effet, elle reprend quelques principes comme la mise en solution de cations en solution aqueuse et la formation d'un réseau organique que l'on devra calciner afin d'obtenir les particules.

Dans ce procédé, on utilise l'aptitude de certains acides carboxyliques tels que l'acide citrique pour former des solutions stables « chélates – ions métalliques ». Ces solutions conduisent, par chauffage en présence de polyols comme l'éthylène glycol à des gels par polyestérification (*Figure II-1-4*) [Gaudon02, Kuznetsova05, Moreira06, Vasseur06, Prasad09]. Cette polycondensation libère de l'eau en tant que sous produit de réaction. Les cations introduits dans la solution se complexent avec l'acide. Ils sont isolés et répartis de façon complètement aléatoire au sein du polymère (homogénéité de la solution selon les lois de Fick). Lors de la calcination sous air, les cations réagissent et forment des oxydes de compositions complexes. Les deux étapes clés sont donc la bonne solubilité des cations pour avoir un sol homogène en évitant les précipitations sélectives et

Chapitre II

une bonne maîtrise des conditions de calcination pour éliminer tous les résidus organiques tout en évitant une croissance granulaire trop importante.

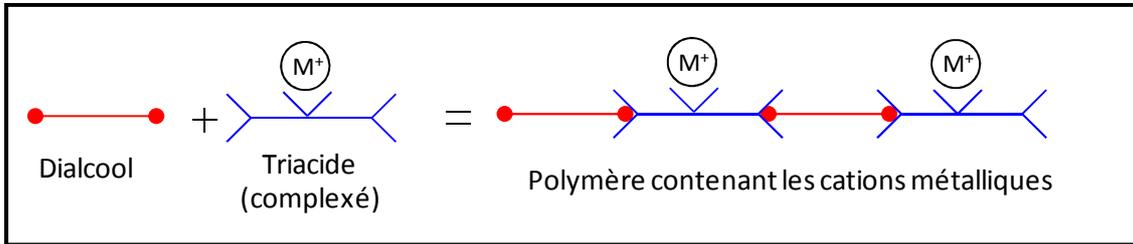


Figure II-1-4 Schéma de principe du procédé Pechini, synthèse par polyestérification d'un dialcool et d'un triacide.

C'est ce procédé qui a été choisi par Sébastien Vasseur, en collaboration avec l'équipe tchèque du Dr E. Pollert, pour obtenir les perovskites de composition $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{MnO}_3$. Ils ont mis en évidence un bon contrôle de la composition et la nécessité d'une calcination à 700°C en fin de réaction pour prévenir la formation de SrCO_3 [Vasseur06]. Ils montrent également la création de cous de frittage entre les particules à la suite de ce recuit et donc l'obtention en fin de réaction d'agglomérats de quelques centaines de nanomètres formés de petites cristallites (~30 nm) (Figure II-1-5).

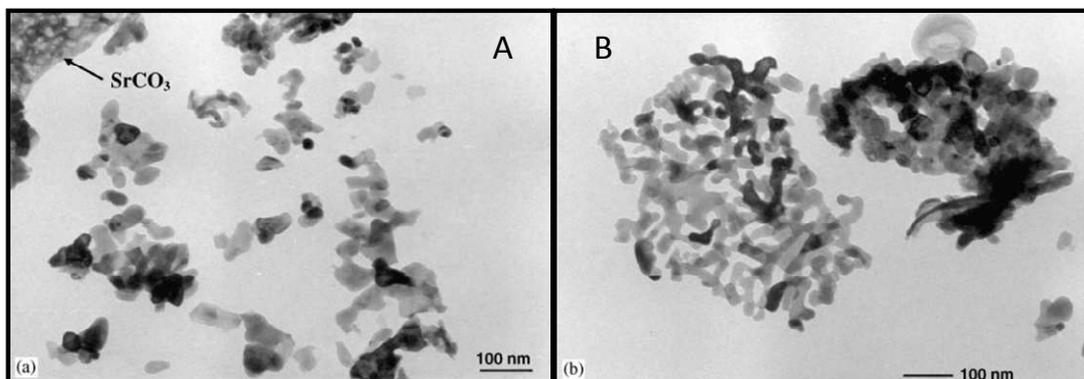


Figure II-1-5 Clichés de microscopie électronique à transmission (MET) de particules de composition $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{MnO}_3$ obtenues par voie Pechini et après calcination à (A) 570°C et (B) 650°C.

D'autres travaux relatifs à la synthèse de perovskites de manganèse par voie Pechini ont été publiés et font l'objet d'études sur les effets de tailles. En effet, cette méthode permet d'avoir accès à des compositions précises mais surtout à de faibles tailles de particules (à partir de 10 nm). Les tailles plus importantes peuvent ensuite être atteintes en augmentant la température et/ou la durée de calcination [Sanchez96, Zhang97, Dutta03, Venkataiah05, Vasseur06, Kale07].

Chapitre II

II-1-6 Précipitation

Cette voie permet d'obtenir des phases solides d'hydroxydes ou d'oxydes hydratés. Les particules ainsi formées ont une taille moyenne pouvant varier de quelques nanomètres à quelques micromètres. La morphologie des particules dépend fortement des conditions de synthèse. Les précipités obtenus doivent subir un traitement thermique à température modérée pour former l'oxyde. Si l'équation bilan de la réaction est généralement simple, le phénomène de précipitation est complexe car il met en jeu une succession d'étapes [Schubert00] :

- 1°) mise en solution des sels contenant les cations voulus qui conduit, lorsque la saturation est atteinte, à la formation de précurseurs de charge nulle de type $[M(OH)_z(OH_2)_{n-z}]^0$;
- 2°) germination induite par condensation des mécanismes d'olation et/ou oxolation ;
- 3°) croissance des germes se faisant ensuite par apport de matière jusqu'au stade de particules primaires ;
- 4°) stabilisation du système selon le phénomène de mûrissement d'Oswald (petites particules absorbées par les plus grosses) ;
- 5°) calcination (après séchage de la solution) pour éliminer les résidus et former l'oxyde.

Dans la littérature, on retrouve plusieurs protocoles de synthèse de manganites par précipitation. Ils se différencient par la nature des précurseurs métalliques de départ (nitrates [Bell00, Ramanathan04], chlorures [Uskokovic07], carbonates [Gosh05] ou encore oxydes [Ghosh05], etc.) et par la nature du bain précipitant (carbonate d'ammonium [Ramanathan04], soude [Uskokovic07], ammoniacque [Ghosh05], etc.). L'important est de choisir les bons couples lors de la synthèse afin d'éviter les précipitations sélectives et de favoriser dans les zones de pH compatibles pour la précipitation de tous les éléments. Des variantes sont aussi possibles afin de confiner les réactifs en utilisant un système de micelles inverses comme l'ont fait Uskokovic et al. en 2006 [Uskokovic07]. Les inconvénients récurrents de cette technique sont des problèmes de précipitations sélectives, d'hétérogénéité et de frittage au cours de la calcination.

II-1-7 Autocombustion

Elle est basée sur la réaction d'autopropagation d'une réaction sans (ou avec un faible) apport énergétique extérieur. La réaction est hautement exothermique et très rapide. On assiste ainsi à une montée en température très brutale (10^3 à 10^6 K.s⁻¹) [Schubert00], une combustion de tous les précurseurs puis un refroidissement jusqu'à la température ambiante. Parmi les conditions requises, la solution aqueuse de cations métalliques doit contenir un combustible (urée, acide citrique, glycine...) et un comburant (nitrates). Le combustible joue aussi le rôle d'agent complexant ce qui a pour effet de favoriser l'homogénéité des cations en solution. Une fois ce mélange fait, il

Chapitre II

suffit de lui apporter une énergie minimale (comme le placer sur une plaque chauffante) pour générer la formation d'un gel. Une fois le point de gélification atteint, la réaction s'autoamorce et se propage induisant alors une flamme ou un plasma qui brûle tous les résidus organiques du mélange et forme ainsi l'oxyde.

L'autocombustion a été utilisée ces dernières années pour obtenir des perovskites de manganèse destinés à être des matériaux de cathodes en présentant donc la particularité d'avoir de fortes surfaces spécifiques [Aruna97, Bell00, Guo06, Peng06, Boskovic07, Markovic08, Conceicao09b]. En effet, la violente calcination du gel formé associée aux forts dégagements gazeux mène à des cendres très volumineuses qui ont une structure dite « d'éponge » (*Figure II-1-6 A*). En revanche, bien que connue pour donner accès à des faibles tailles, cette technique n'est pas utilisée pour obtenir des particules isolées et dispersées. Toutefois, les travaux de Yang et al en 2000 sur des chromites laissent penser qu'un broyage doux peut permettre d'obtenir des particules de faibles tailles et séparées les unes des autres (*Figure II-1-6 B*) [Yang00].

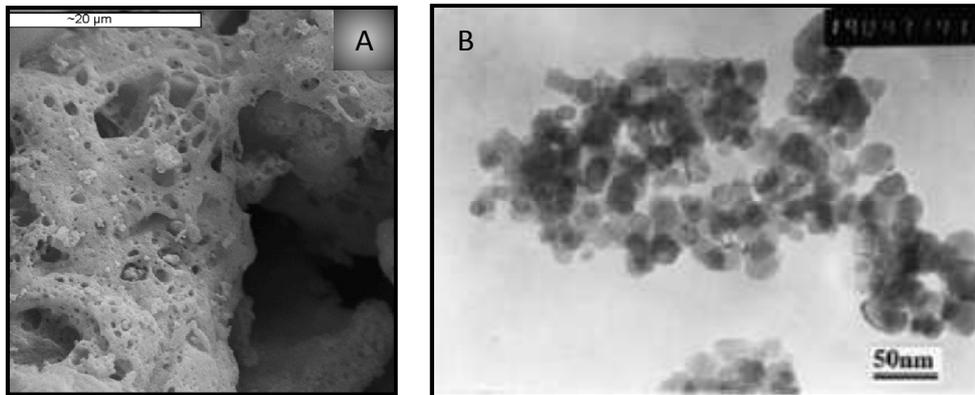


Figure II-1-6 (A) Cliché de MEB représentant la structure éponge des cendres obtenues après autocombustion [Conceicao09b] et (B) cliché de MET représentant des particules de $La_{0,8}Sr_{0,2}CrO_3$ obtenues par autocombustion après désagglomération par broyage mécanique doux [Yang00].

La synthèse par d'autocombustion est prometteuse pour notre étude car elle est rapide, ne nécessite pas de moyens importants et semble favoriser les faibles dispersions en taille et l'homogénéité cationique. Les réactifs ne sont pas onéreux et il y a peu d'énergie à fournir. Dans certaines conditions de synthèse et pour certains systèmes, le matériau obtenu brut de synthèse est cristallisé et monophasé ce qui permet de s'affranchir d'une étape de recuit ultérieur, ce qui constituerait un avantage majeur au regard du procédé Pechini utilisé jusqu'alors dans notre équipe. De plus, de nombreux paramètres peuvent être ajustés de façon à contrôler les caractéristiques des particules obtenues telles que la nature de l'agent chélatant [Hwang04, Lenka08, Conceicao09b], de l'oxydant [Boskovic07] et leur rapport molaire [Pingbo00, Purohit01, Toniolo05, Berger07, Markovic10].

Chapitre II

II-1-8 Voie solvothermale

Comme nous venons de le voir, la majorité des procédés de synthèse mis en œuvre pour obtenir des oxydes implique un traitement thermique ultérieur à température élevée afin d'assurer une bonne cristallinité. Or, cette étape est très contraignante puisqu'elle induit la formation de trous de frittage et favorise l'agglomération des particules. Les voies solvothermales permettent d'une part d'abaisser considérablement les températures de réaction (donc de s'affranchir des problèmes de frittage) mais aussi de laisser les particules en milieu liquide et de ne pas être confronté à la formation d'agrégats au cours de l'étape de séchage. Ce procédé consiste en une réaction chimique en autoclave (sous pression et température généralement modérées) en présence d'un solvant. Plusieurs solvants peuvent être utilisés comme l'ammoniac, les alcools ou encore l'eau (dans ce dernier cas, on parlera alors de synthèse hydrothermale) ou encore des mélanges de ceux-ci. Paradoxalement, bien que la voie solvothermale soit appropriée pour la synthèse de monocristaux de taille millimétrique, elle est aussi particulièrement adaptée à l'élaboration de nanoparticules. Dans ce cas, elle est basée sur la chute brutale de solubilité des matériaux inorganiques au passage du point critique du solvant. Il est alors possible de favoriser les processus de germination au détriment de la croissance et d'accéder à des morphologies contrôlées en fonction des paramètres expérimentaux [Pinna08]. Les perovskites de manganèse obtenues sont en général très bien cristallisées avec des morphologies particulières comme des nanofils [Zhu02] ou encore des nanocubes [Urban04, Chen09, Querejeta09]. Cependant, les tailles sont variables et les poudres obtenues lors de ces études sont souvent polydisperses en taille.

Les synthèses par voie solvothermale ont donc de nombreux avantages mais elles restent difficiles à maîtriser. En effet, les mécanismes de réaction ne sont pas encore tous compris, notamment pour contrôler la morphologie des objets obtenus. De plus, les synthèses sont faites sous certaines normes de sécurité qui peuvent être contraignantes.

II-1-9 Autres voies de synthèse

- **Lyophilisation** : tout comme la pyrolyse par spray, la lyophilisation est basée sur la pulvérisation d'une solution aqueuse contenant les cations désirés mais, cette fois ci, les gouttes sont directement congelées dans l'azote liquide avant de passer dans un four. Le solvant se sublime alors et laisse ensuite des cations mélangés intimement. Une calcination ensuite est nécessaire pour induire la cristallisation. Les particules ont une taille qui dépend de celle des gouttes formées au départ (en général supérieure au micron) et ont tendance à s'agglomérer [Tretyakov97, Kuznetzov02].
- **synthèse par papier** : elle est basée sur un principe très simple. Un papier est imbibé d'une solution aqueuse contenant les cations métalliques sous forme de nitrates, puis séché. Il est ensuite brûlé et les cendres obtenues sont calcinées pour former la poudre désirée. Les particules obtenues ont une bonne composition mais les problèmes de frittage et

Chapitre II

d'agglomération sont fréquents ainsi qu'une forte polydispersité en taille [Atsarkin09, Melnikov09].

II-1-10 Quelles voies de synthèse ont été utilisées pour les perovskites de manganèse destinées à l'hyperthermie ?

L'utilisation de perovskites de manganèse nanométriques pour des applications biomédicales requiert, en plus des critères de tailles, des particules désagrégées, désagglomérées et pouvant être dispersées de façon stable en solution. Peu d'équipes travaillent sur ces matériaux pour de telles applications et elles se trouvent toutes confronter aux mêmes difficultés. Le *Tableau II-1-1* recense les voies de synthèse mises en œuvre dans la littérature pour élaborer des manganites en vue d'une application biomédicale.

Tableau II-1-1 Récapitulatif des principales synthèses utilisées pour l'obtention des perovskites de manganèse de taille nanométrique

Synthèse	Avantages	Inconvénients	Références
Lyophilisation + broyage énergétique (La _{1-x} Sr _x MnO ₃)	Bonne composition cationique	Taille de grains trop importante, agglomération	[Kuznetsov02] [Koksharov05]
Voie céramique + broyage énergétique (La _{1-x} Sr _x MnO ₃)	Bonne composition cationique, matériau homogène avant broyage	Amorphisation due au broyage, perte des propriétés magnétiques, agglomération	[Uskokovic06] [Uskokovic06b] [Phuc08] [Villanueva10]
Co-précipitation (La _{1-x} Sr _x MnO ₃)	Bonne composition, accès à des faibles tailles	Problèmes liés au recuit : frittage, agglomération	[Uskokovic07]
Spray pyrolyse (La _{1-x} Ag _x MnO ₃)	Bonne composition, matériau homogène et particules sphériques	Taille de grain trop importante, dispositif cher, quantités faibles	[Melnikov09] [Atsarkin09]
Synthèse par papier (La _{1-x} Ag _x MnO ₃)	Simple, bonne composition	Problème de frittage, particules irrégulières et forte polydispersité	[Melnikov09] [Atsarkin09]
Pechini (La _{1-x} Sr _x MnO ₃)	Bonne composition, accès à des faibles tailles	Problèmes liés au recuit : frittage, agglomération	[Vasseur06] [Pollert07] [Phuc08b] [Prasad09] [Pollert09] [Kaman09]

De façon générale, les problèmes rencontrés par l'ensemble des auteurs concernent l'agglomération des particules et le contrôle de leur taille. Lorsque les travaux portent sur la

Chapitre II

recherche de températures d'échauffement adaptées à l'hyperthermie, peu de précautions sont prises pour éviter ces problèmes d'agglomération. Toutefois, lorsque les particules sont destinées à des études *in vitro* ou *in vivo*, elles doivent être désagglomérées. Le broyage alors mis en œuvre peut avoir pour effet d'engendrer une amorphisation du matériau et donc de dégrader les propriétés magnétiques.

II-1-11 Conclusion

L'objectif de cet état de l'art était de répertorier les voies de synthèse susceptibles de nous permettre d'accéder à l'élaboration de nanoparticules de manganites à structure perovskite non agglomérées. D'une façon générale, les voies *bottom-up* semblent plus appropriées pour remplir cet objectif car les broyages mis en œuvre dans les voies *top-down* engendrent des problèmes d'amorphisation. Certes, les voies d'élaboration *bottom-up* explorées par les différents auteurs nécessitent d'être optimisées, notamment en ce qui concerne la distribution en taille, néanmoins l'obtention d'objets nanométriques est quasi systématique. Ainsi, la voie sol-gel, le procédé Pechini et la précipitation sont des procédés classiques de chimie douce, majoritairement explorés dans le cadre de l'élaboration de manganites nanométriques, qui conduisent à des résultats probants en termes de taille de particules. Cependant, dans chacun des cas, une calcination est nécessaire pour induire la cristallisation du matériau et éliminer les résidus organiques. Cette étape conditionne la dimension finale des objets et a pour effet d'engendrer des phénomènes de frittage.

L'autocombustion ne peut pas être qualifiée de procédé de chimie douce dans la mesure où les températures atteintes au cours de l'autopropagation sont très élevées. Cependant, le fait que le passage de l'état liquide à l'état solide soit très rapide permet d'accéder à de très faibles tailles et à une distribution limitée ce qui reste son principal avantage. Cette voie a déjà été utilisée pour l'élaboration de manganites à structure perovskite mais l'objectif des auteurs consistait en l'obtention de matériaux à haute surface spécifique, leur but n'étant pas d'élaborer des nano-objets indépendants. Les résultats obtenus sont très encourageants tant en termes de taille que de dispersion en taille, ce qui nous laisse penser que ce procédé mérite d'être étudié de façon plus approfondie. Le dernier avantage de cette méthode est que l'on pourrait espérer s'affranchir d'une étape de calcination en fin de synthèse [Markovic10]. Enfin, à notre connaissance, cette voie n'a jamais été explorée pour obtenir des particules dans le cadre d'une application biomédicale. Nous avons donc décidé d'optimiser cette voie de synthèse.

Chapitre II

II-2 Synthèse par autocombustion en voie aqueuse et caractérisation de nanoparticules de composition $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$

La méthode d'élaboration retenue pour cette étude est un procédé d'autocombustion en voie aqueuse proposé pour la première fois par Chick en 1990 pour la synthèse de poudres de chromites et manganites et appelé Glycine Nitrate Process (GNP) [Chick90]. La connaissance de l'influence de chacun des paramètres expérimentaux est indispensable pour contrôler et moduler les caractéristiques (chimiques, physiques et physico-chimiques) des poudres obtenues. Nous allons par la suite nous focaliser sur le ratio réducteur/oxydant dans le but de maîtriser les matériaux obtenus du point de vue de leur morphologie, leur cristallinité et leur composition chimique.

II-2-1 Principes du GNP

II-2-1-1 Choix de la glycine

Dans les procédés d'autocombustion, deux réactifs sont essentiels pour amorcer les réactions redox : le comburant et le combustible. Si les nitrates métalliques sont une évidence comme comburant de par leur excellente solubilité dans l'eau, leur capacité à entretenir une combustion (fort pouvoir oxydant) et leur prix, la nature du combustible impose de répondre à deux critères : (i) il faut que ce soit un bon agent chélatant pour éviter les précipitations sélectives lors de la mise en solution des cations mais également un réducteur efficace. La littérature recense plusieurs candidats ; les plus fréquemment utilisés sont l'urée, l'acide citrique et la glycine.

La glycine est connue pour être le plus simple des acides aminés. De formule $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, elle présente un caractère zwitterionique grâce ses fonctions acide carboxylique et amine, ce qui lui permet de complexer un très grand nombre de cations métalliques. En effet, les alcalins et les alcalino-terreux sont principalement captés par le groupe COO^- tandis que les métaux de transition sont généralement complexés par l'amine [Chick90, Peng06]. Concernant les propriétés de réduction, les chaleurs de combustion des agents réducteurs données par Hwang sont répertoriées pour chacun des composés dans le *Tableau II-2-1* [Hwang04].

Tableau II-2-1 Chaleur de combustion pour chacun des agents réducteurs ; selon [Hwang04].

	Urée	Acide citrique	Glycine
Chaleur de combustion	-2,98 kcal/g	-2,76 kcal/g	-3,24 kcal/g

En plus d'être un bon agent chélatant, la glycine apparaît donc comme le réducteur susceptible de rendre la réaction d'autocombustion la plus exothermique. Les nitrates seront uniquement apportés avec les cations métalliques sous forme de sels, leur quantité sera donc fixée

Chapitre II

pour une composition donnée. En revanche, celle de glycine pourra être ajustée, ce qui permettra de modifier non seulement la complexation des ions mais aussi la chaleur dégagée au cours de la réaction.

II-2-1-2 Paramètre Glycine/nitrate

Le rapport molaire Glycine/Nitrate (G/N) est le paramètre primordial à maîtriser. Il est le moteur de la réaction car il définit la température maximale de la réaction (T_{\max}) et conditionne donc les caractéristiques du composé. T_{\max} résulte alors d'une compétition entre : (i) le dégagement de chaleur induit par la réaction redox : celui-ci est caractérisé par la température de flamme adiabatique calculée à partir des enthalpies des réactifs et (ii) les pertes thermiques liées à la quantité de gaz dégagés [Purohit01, Hwang04, Toniolo05, Lenka08]. Notons que la température de flamme adiabatique et le nombre de moles de gaz dégagés augmentent avec la quantité de glycine (Figure II-2-1 A et B).

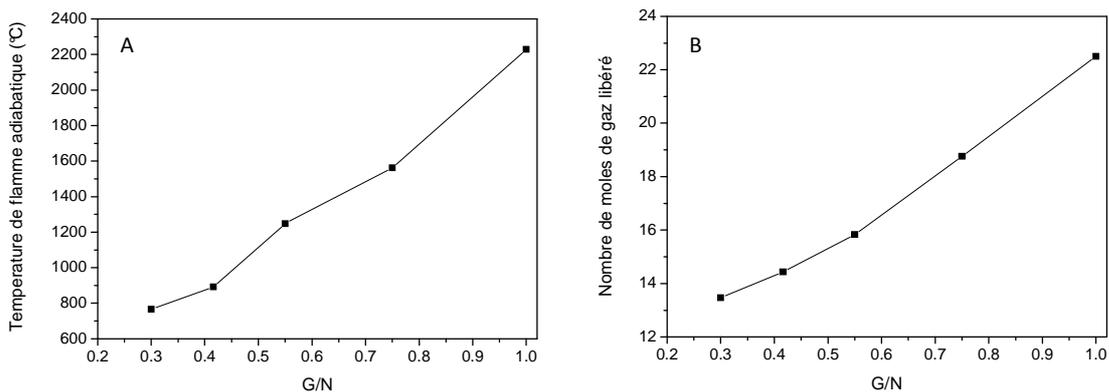


Figure II-2-1 Évolution (A) de la température de flamme adiabatique et (B) du nombre total de moles de gaz libéré en fonction du rapport G/N dans le cas de la synthèse de la cérine ; selon [Purohit01].

Les travaux de Chick ont permis de mettre en évidence la compétition entre ces deux phénomènes : en effet, la température de flamme mesurée augmente avec G/N jusqu'à atteindre un maximum puis décroît à G/N croissant en raison de la dissipation de la chaleur par les fumées (Figure II-2-2) [Chick90].

Chapitre II

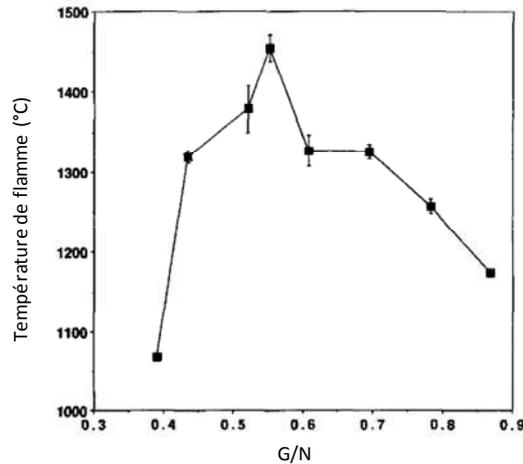
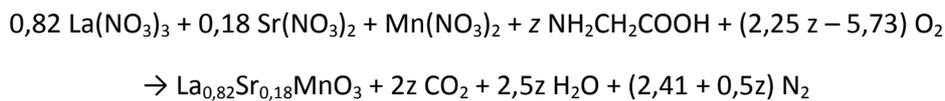


Figure II-2-2 Évolution de la température de flamme mesurée par un pyromètre optique focalisé sur les cendres lors de la combustion de chromites en fonction de G/N ; selon [Chick90].

Dans le cas de la synthèse de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ par le procédé GNP, l'équation de la réaction d'oxydoréduction est la suivante :



où z est la quantité de glycine introduite lors de la réaction.

Ainsi,

$$\text{G/N} = \frac{z}{0,82 \times 3 + 0,18 \times 2 + 2} = \frac{z}{4,82}$$

La nature des gaz produits a été controversée par Pine et al. [Pine07]. En 2007, ces auteurs annoncent la présence de NO_x et de monoxyde de carbone dans les fumées. Toutefois, d'après les concepts de la chimie des propulseurs et les considérations thermodynamiques, CO_2 , H_2O et N_2 sont les produits les plus stables de la réaction de combustion au regard des autres compositions théoriquement envisageables, incluant NO_x et CO [Civera03].

Pour un combustible donné, la réaction est gouvernée par la température maximale atteinte lors de la combustion qui est elle-même dépendante du caractère oxydo/réducteur du mélange défini par le coefficient stœchiométrique noté φ , qui est le rapport entre les valences totales du combustible (glycine) et des comburants (nitrates métalliques). Celles-ci correspondent à celles définies dans le modèle de Jain [Jain81] : +4 pour le carbone, +1 pour l'hydrogène, +2 pour le strontium et le manganèse et +3 pour le lanthane alors que l'azote a une valence nulle (0) et l'oxygène une valence négative de -2. φ est donc calculé de la façon suivante :

$$\varphi = \frac{z [2 \times 4_{(C)} + 5 \times 1_{(H)} + 0_{(N)} - 2 \times 2_{(O)}]}{|0,82 [3_{(La)} + 3(0_{(N)} - 3 \times 2_{(O)})] + 0,18 [2_{(Sr)} + 2(0_{(N)} - 3 \times 2_{(O)})] + [2_{(Mn)} + 2(0_{(N)} - 3 \times 2_{(O)})] |}$$

Chapitre II

$$\text{D'où : } \varphi = \frac{9z}{24,1}$$

et le rapport G/N devient donc :

$$\frac{G}{N} = \frac{24,1 \varphi}{9 \times 4,82} = 0,56 \varphi$$

Par définition, la réaction est considérée dans les conditions stœchiométriques lorsque $\varphi = 1$ c'est à dire que l'ensemble des valences des éléments oxydants et réducteurs se compensent. G/N vaut alors 0,56 et z_{stoechio} est égal à 2,68. C'est dans ce cas précis que la réaction est la plus violente et que la température atteinte lors de la combustion est maximale. Il est possible alors de définir deux zones de part et d'autre de cette valeur optimale, l'une qualifiée d'*oxidant-rich* pour $\varphi < 1$ ($G/N < 0,56$) et l'autre de *fuel-rich* lorsque $\varphi > 1$ ($G/N > 0,56$). Dans la première zone, la température sera limitée par le manque de combustible (pour entretenir la réaction) tandis que dans la seconde, il sera en excès mais, cette fois, c'est l'augmentation du nombre de moles de gaz dégagées qui favorisera la dissipation de la chaleur et par conséquent l'abaissement de la température de flamme réelle. Cependant, ce dégagement gazeux présente aussi l'avantage de disperser les particules défavorisant les contacts entre elles lors de la montée en température ce qui permet de limiter la formation de cous de frittage interparticulaires [Bansal06, Conceicao09b]. Notre objectif est dans un premier temps de s'affranchir d'une étape de recuit post-synthèse dans le but de limiter les phénomènes de frittage et d'élaborer en une étape des nanoparticules non agglomérées et bien cristallisées. Nous avons donc décidé d'étudier les caractéristiques des poudres synthétisées en faisant varier le rapport G/N de part et d'autre des conditions stœchiométriques pour lesquelles la température de flamme est maximale.

II-2-2 Synthèse en une étape - influence du rapport G/N

Cette synthèse en une étape doit nous permettre d'obtenir des nanoparticules cristallisées de faible taille et de polydispersité étroite grâce à la forte montée en température sur un temps très court. Markovic, en 2008 puis en 2010, a montré qu'il était possible d'obtenir des perovskites de manganèse dopées avec du calcium dans des conditions stœchiométriques ($\varphi = 1$) [Markovic08, Markovic10]. Les poudres obtenues dans ces études sont bien cristallisées, sans impureté apparente aux rayons X et présentent une taille de cristallites moyenne de 12 nm. En revanche, la morphologie de type éponge et l'agglomération des particules ont été révélées par des études de microscopie électronique à balayage. Dans notre étude, nous avons choisi de faire varier G/N sur une large gamme [entre 0,4 et 0,7] (*Protocole II-2-1*).

Chapitre II

Protocole II-2-1 Synthèse par procédé GNP

Matériel : deux béchers en inox de 250 mL et de 4 L, un couvercle métallique percé, un agitateur magnétique, une plaque chauffante, un bec bunsen.

Préparation : le nitrate de manganèse s'hydratant fortement, une solution est préparée à partir d'une poudre commerciale de $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich, >97%) à 1 mol/L que l'on dissout dans de l'eau déminéralisée et que l'on dose par un titrage colorimétrique.

Protocole expérimental : dans un bécher en inox de 250 mL, on prépare une solution à partir de la solution de $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$, de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ (Riedel-de Haën, 99%) et de $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ (Riedel-de Haën, solution aqueuse 0.1 M) mélangés dans les conditions stœchiométriques pour obtenir au final 3 g de perovskite (le volume final de la solution est environ 150 mL). Après dissolution totale du nitrate de strontium, on ajoute la quantité désirée de glycine (Sigma Aldrich 99%) sous agitation magnétique. La solution est ensuite placée sur une plaque chauffante ($T_{\text{consigne}} = 130^\circ\text{C}$) toujours sous agitation pour évaporer l'eau en excès jusqu'à gélification (la solution ne doit pas entrer en ébullition et l'agitation ne doit pas entraîner de projection sur les parois du bécher, T_{consigne} pourra être modifiée au cours de l'étape d'évaporation). Une fois que la solution s'est épaissie et a pris une couleur rosée, on place le bécher de 250 mL dans un second bécher en inox de 4 L que l'on recouvre avec une plaque de métal percée pour laisser les fumées s'évacuer. On chauffe le tout à l'aide d'un bec bunsen jusqu'à observer le dégagement des fumées de couleur noire ou brune témoins de la réaction d'autocombustion.

Précautions : Il est important de faire cette expérience sous une sorbonne pour éliminer l'ensemble des fumées mais aussi de prendre des précautions pour éliminer les cendres projetées en dehors du bécher. Les lunettes de protection, la blouse, les gants (équipement de protection individuelle – EPI) et le masque de protection sont obligatoires.

Tout d'abord, l'ensemble des matériaux obtenus en sortie de synthèse sont des cendres très volumineuses de couleur noire, couleur attendue pour les manganites à valence mixte. Les matériaux sont caractérisés par diffraction des rayons X (DRX) et les diffractogrammes obtenus sont présentés à la *Figure II-2-3*. Les composés sont bien cristallisés quelle que soit la valeur de G/N et la phase majoritaire est une perovskite dont les pics de diffraction s'indexent dans une maille hexagonale et dont les extinctions vérifient le groupe d'espace R-3C. De plus, l'élargissement des pics de diffraction semble cohérent avec des tailles de cristallites nanométriques. Cette symétrie est conforme avec celle trouvée pour le matériau massif pour cette composition cationique. En revanche, contrairement à ce qui a été publié par Markovic [Markovic08], les diffractogrammes révèlent la présence systématique d'impuretés qui peuvent être classées de la façon suivante : (i) sur toute la gamme de G/N explorée, les impuretés sont SrCO_3 , $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ et $\text{LaO}(\text{NO}_3)$ et leur quantité diminue lorsque la quantité de glycine augmente ; (ii) à partir de G/N = 0,6, une nouvelle impureté très mal cristallisée apparaît avec un pic de diffraction principal centré autour de $2\theta = 30^\circ$. La proportion de cette dernière phase augmente avec G/N et nous l'attribuons à des résidus carbonés qui ne sont pas brûlés lors de la combustion. Ces résidus carbonés ont déjà été observés au cours de synthèse par voie GNP dans le régime « *fuel rich* » [Civera03].

Chapitre II

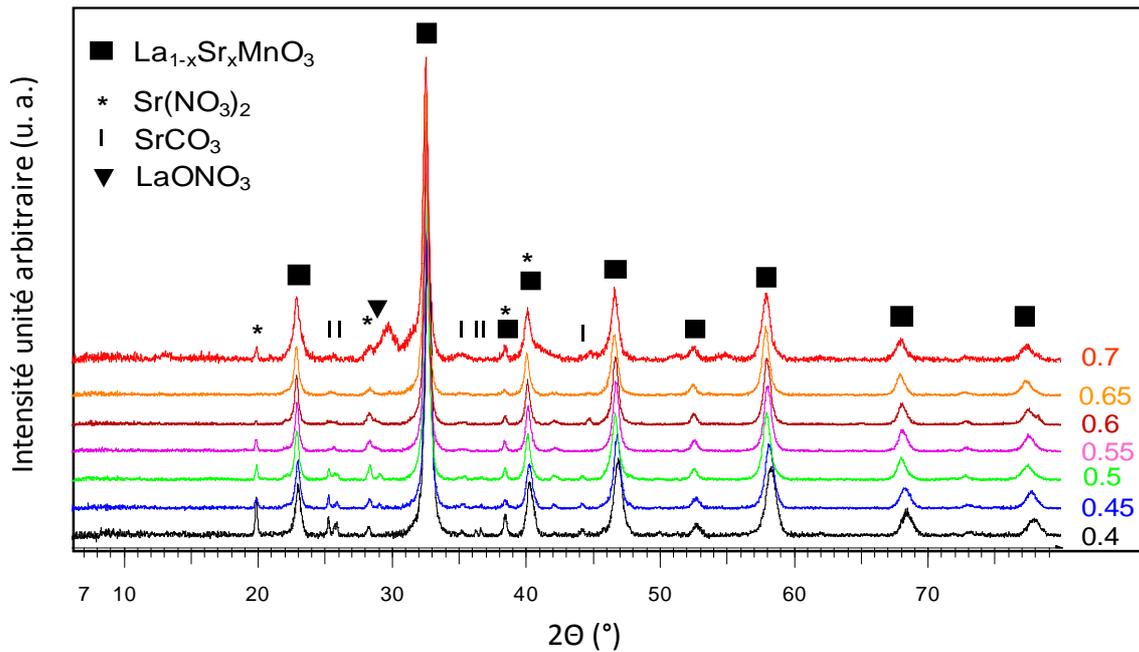


Figure II-2-3 Diagrammes DRX de $La_{0.82}Sr_{0.18}MnO_3$ pour différents rapports G/N, le pic de diffraction le plus intense est normalisé pour tous les G/N.

La formation de ces impuretés s'explique par le rôle que tient la glycine dans cette réaction. Le rapport G/N (et plus particulièrement la quantité de glycine) influence les phénomènes de complexation en solution. Si la quantité de glycine est insuffisante, les cations non chélatés cristallisent sous forme de sels (principalement des nitrates ou des carbonates) au cours de l'étape de chauffage induisant l'évaporation progressive du solvant [Peng06]. La chélation augmente avec G/N ce qui a pour effet de défavoriser la formation de ces impuretés même si à G/N = 0,7 (soit $\varphi = 1,26$) la chélation n'est pas encore totale. Il est de surcroît intéressant de remarquer que ces impuretés sont uniquement à base de lanthane et de strontium ce qui traduit une chélation préférentielle du manganèse, et semble contradictoire avec les travaux de Chick et Peng annonçant une chélation préférentielle du manganèse par la fonction amine [Chick90, Peng06]. Les pKa des fonctions amine et acide carboxylique sont respectivement de 9,5 et 2,4, or le pH de la solution avant chauffage est de 4,8. La glycine se trouve alors sous la forme zwitterionique. Dans cette gamme de pH, seule la fonction COO^- chélate les cations. La nature des impuretés identifiées permet donc d'émettre l'hypothèse d'une chélation préférentielle du manganèse par la fonction carboxylate dans cette gamme de pH. La chélation serait bien sûr théoriquement optimale en milieu très basique ($pH > pK_{a_{amine}}$), toutefois d'autres réactions seraient alors en compétition telles que la précipitation d'hydroxydes. Par ailleurs, nous avons vu auparavant que le rapport G/N influence directement T_{max} donc, quand ce rapport augmente au-delà de G/N = 0,56, T_{max} diminue à cause de la quantité de gaz dégagé qui augmente et refroidit le système (cf. Figure II-2-1 et Figure II-2-2). Par conséquent, pour les G/N les plus grands, l'énergie dégagée n'est plus suffisante pour brûler la matière organique alors introduite en large excès, ce qui explique l'apparition des résidus carbonés dont la proportion est d'autant plus importante que la quantité de glycine augmente.

Chapitre II

Pour obtenir des matériaux monophasés, une étape de lavage a donc été mise en place (*Protocole II-2-2*). Un lavage à l'acide nitrique dilué a suffi pour enlever l'ensemble des impuretés pour tous les matériaux. Les diffractogrammes avant et après lavage acide du matériau synthétisé à partir de $G/N = 0,5$ sont présentés à la *Figure II-2-4*. Tous les pics du diffractogramme enregistré pour le matériau après lavage s'indexent dans le groupe d'espace R-3C (maille hexagonale) et aucune phase secondaire n'est détectée à l'échelle des RX. Ce résultat est représentatif de tous ceux qui ont été obtenus pour un G/N compris entre 0,4 et 0,7. Toutes les caractérisations présentées dans la suite de ce paragraphe sont effectuées sur les matériaux lavés (y compris pour les plus forts taux de glycine).

Protocole II-2-2 Lavage des cendres après autocombustion

Matériel : un verre de montre, une pipette, un aimant, du papier pH et une solution d' HNO_3 (10^{-3} M) à partir de HNO_3 (χilab, 69%).

Protocole : la poudre est placée dans le verre de montre, l'acide est ajouté sur la poudre et on laisse agir pendant 15 minutes. Un aimant est placé sous le verre de montre pour faire une séparation magnétique puis le surnageant est retiré avec la pipette. La solution est ensuite rincée avec de l'eau distillée et l'opération répétée plusieurs fois. Lorsque le pH du surnageant est neutre, le verre de montre est placé à l'étuve pour sécher la poudre. Le résultat du lavage est contrôlé par DRX, s'il reste toujours des impuretés, il faut recommencer le protocole.

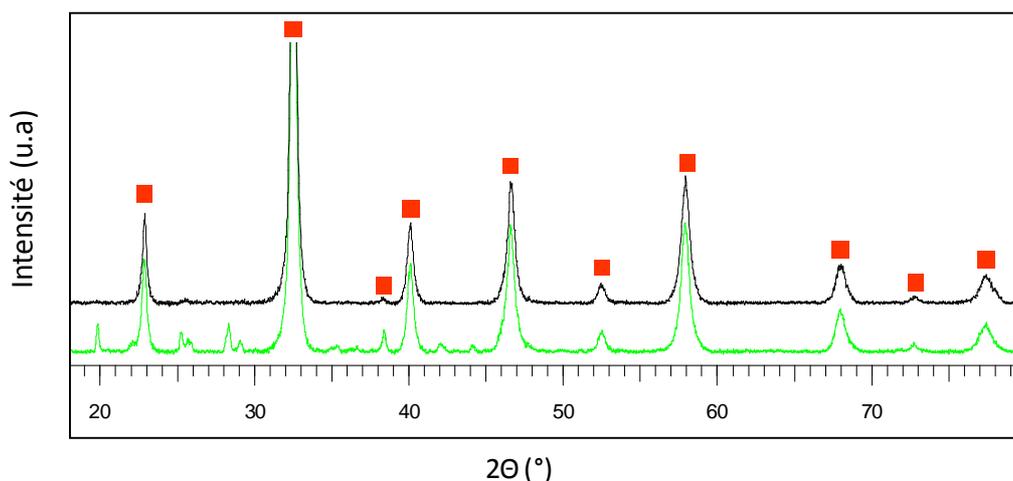


Figure II-2-4 Diagrammes DRX de $\text{La}_{0.82}\text{Sr}_{0.18}\text{MnO}_3$ pour des $G/N = 0,5$ avant (vert) et après lavage (noir), (■) représente les pics caractéristiques de la perovskite de manganèse.

La série de matériaux obtenus après lavage acide a été caractérisée par analyse chimique élémentaire (*Tableau II-2-2*). Sur toute la gamme de G/N , les matériaux sont fortement déficitaires en lanthane et strontium. Ces résultats sont conformes aux hypothèses de chélation préférentielle du manganèse avancées préalablement : les cations La^{3+} et Sr^{2+} non chélatés précipitent sous forme de sels et sont éliminés au cours du lavage acide.

Chapitre II

Protocole II-2-3 : Préparation des échantillons pour l'analyse chimique

Matériel : une fiole jaugée de 100 mL et de l'HCl (AnalaR normapur, 37%).

Protocole : environ 10 mg de poudre sont pesés puis introduits dans la fiole. 5 mL d'HCl sont ensuite ajoutés pour dissoudre les particules. Juste avant de soumettre les échantillons à l'analyse ICP-OES, on complète la fiole jaugée avec de l'eau distillée.

Précautions : il est important d'ajouter l'eau au dernier moment car on a remarqué un phénomène de précipitation au cours du temps. L'utilisation d'acide nécessite les précautions habituelles de laboratoire et de porter les EPI habituels.

Tableau II-2-2 Rapports cationiques, taux d'occupation moyen sur le site A*, rayons cationiques moyens sur les sites A (R_{Amoy} , La^{3+}/Sr^{2+}) et B (R_{Bmoy} , Mn^{4+}/Mn^{3+}) et quantité de Mn^{4+} en fonction de G/N. Les rayons cationiques de $La^{3+}_{(XII)}$, $Sr^{2+}_{(XII)}$, $Mn^{4+}_{(VI)}$ et $Mn^{3+}_{(VI)}$ sont 1,36, 1,44, 0,53 et 0,645 Å, respectivement [Shannon76]. Les incertitudes sont de $\pm 0,02$ sur les rapports cationiques et de ± 2 pour le taux de Mn^{4+} .

G/N	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7
La/Mn	0,67	0,70	0,69	0,72	0,72	0,66	0,66
Sr/Mn	0,04	0,06	0,04	0,05	0,08	0,04	0,04
%occ _A	71	76	73	77	80	70	70
R_{Amoy} (Å)	1,364	1,366	1,364	1,365	1,364	1,362	1,362
% Mn^{4+}	21			10		8	
R_{Bmoy} (Å)	0,621			0,634		0,636	

* %occ_A est calculé à partir des rapports cationiques en considérant que le site B est complet.

Une valeur de G/N proche des conditions stœchiométriques semble être plus favorable à la formation de la perovskite car c'est dans cette situation que le taux d'occupation en site A est maximal. En revanche, de part et d'autre de cette valeur, nous expliquons les faibles taux d'occupation sur le site A de deux façons différentes. Pour les G/N plus petits (*oxidant-rich*), la faible quantité de glycine entraîne une complexation partielle des cations qui conduit à la précipitation et à la formation d'impuretés éliminées ensuite lors du lavage acide. Au contraire, lorsque la quantité de glycine augmente (*fuel-rich*), les cations sont de plus en plus complexés mais le problème vient de la chute de la T_{max} qui n'est plus suffisante (ou sur des durées trop courtes) pour brûler l'ensemble des résidus organiques. Les cations sont alors piégés dans cette phase puis éliminés lors du lavage.

Les paramètres de maille de ces manganites ont été affinés à partir des diffractogrammes enregistrés sur les matériaux lavés dans une maille hexagonale de groupe d'espace R-3C, à l'aide du programme FullProf (cf. Annexe A, fonction de profil pseudo Voigt de type Thomson-Cox-Hastings) et leur évolution en fonction de G/N est présentée Figure II-2-5. Les paramètres de maille a et c augmentent de manière significative et monotone avec la quantité de glycine. Or la faible modulation de composition sur le site A de la perovskite ne peut être responsable de cette évolution, car le rayon moyen en site A (R_{Amoy}) est quasi constant sur l'ensemble de la gamme G/N et les taux d'occupation ne varient pas de façon monotone (Tableau II-2-2). Nous avons alors cherché à interpréter cette évolution des paramètres de maille en considérant la nature du cation en site B. Lorsque G/N augmente, la quantité relative de nitrate diminue dans le système et, par conséquent, le pouvoir oxydant est affaibli ce qui entraîne une réduction croissante du manganèse (présent avec une valence mixte de type Mn^{3+}/Mn^{4+} dans les manganites). Le degré d'oxydation du manganèse (cf.

Chapitre II

Protocole III-2-1) a été déterminé par titrage au sel de Mohr (Tableau II-2-2) dans les matériaux obtenus pour $G/N = 0,4$; $0,55$ et $0,65$ (après lavage acide). La diminution du taux de Mn^{4+} lorsque G/N augmente est clairement mise en évidence et cette réduction du manganèse à G/N croissant se traduit par l'augmentation des paramètres de maille, car l'ion Mn^{3+} est plus volumineux que Mn^{4+} [Shannon76].

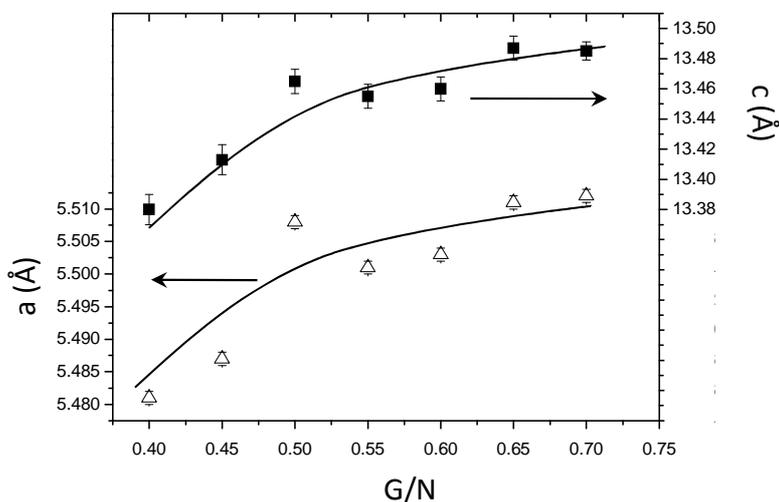


Figure II-2-5 Évolution des paramètres de maille a et c de $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3$ (dans une maille hexagonale et groupe d'espace R-3C) en fonction de G/N . Les traits pleins servent de guide à l'œil.

La taille des cristallites a été déterminée à l'aide du programme Fullprof (cf. Annexe A). Pour tous les matériaux, la taille obtenue est largement inférieure à la valeur maximale de 50 nm fixée par le cahier des charges (Figure II-2-6). La taille de cristallites évolue logiquement de la même façon que la température de flamme en fonction de G/N , la diffusion étant optimale dans les conditions les plus exothermiques. On observe donc une taille de cristallites maximum (environ 20 nm) lorsqu'on se trouve dans les conditions stœchiométriques ($G/N = 0,56$).

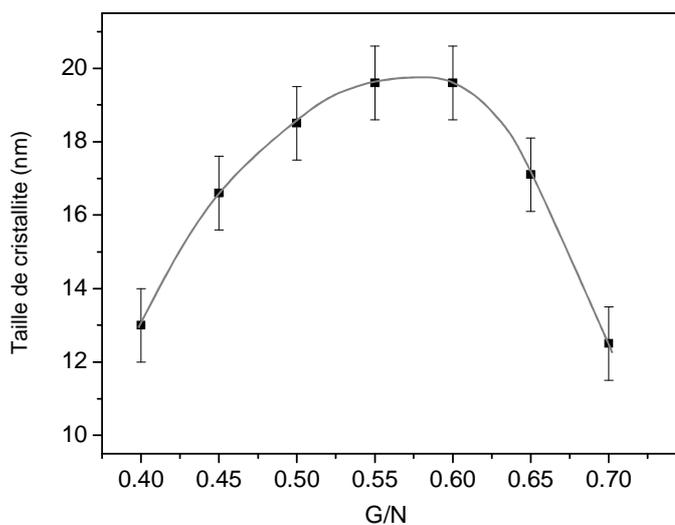


Figure II-2-6 Évolution des tailles de cristallites de $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3$ en fonction de G/N . Le trait plein sert de guide à l'œil.

Chapitre II

Des mesures magnétiques ont été entreprises sur le matériau élaboré à partir de $G/N = 0,55$. Une isotherme d'aimantation (*Figure II-2-7*) a été enregistrée à 300 K, le matériau stœchiométrique massif étant ferromagnétique à cette température. Les résultats révèlent que le composé est paramagnétique à température ambiante ce qui est logique si on se réfère au diagramme de phase de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ (*Figure II-1-1*). De plus, compte-tenu des conditions réductrices d'élaboration, le matériau est fortement lacunaire en oxygène (en considérant le site B plein, la composition est $\text{La}_{0,72}\text{Sr}_{0,05}\text{MnO}_{2,68}$) ce qui a pour effet de gêner l'ordre à longue distance, les lacunes en oxygène étant néfastes pour l'établissement d'interactions magnétiques de type superéchange ou double échange (*cf. chapitre III*).

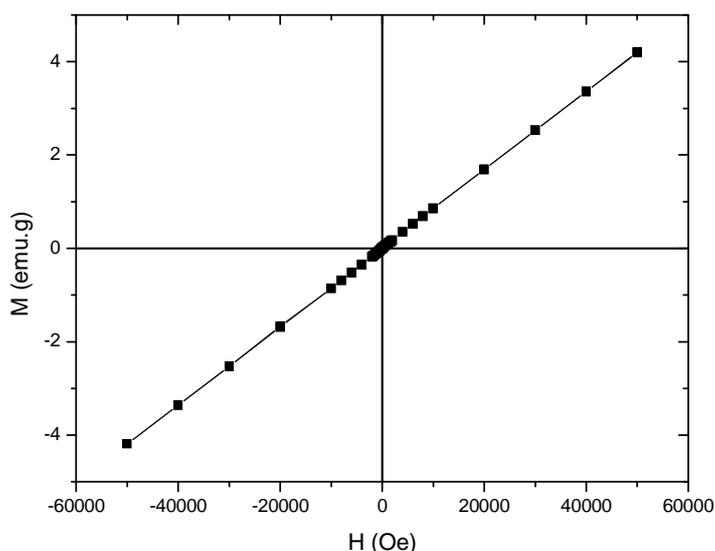


Figure II-2-7 Aimantation du composé $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ obtenu après lavage acide pour $G/N = 0,55$ en fonction du champ appliqué à 300K.

La stratégie en une étape avait pour objectif d'optimiser la température de flamme pour s'abstenir de tout recuit ultérieur. Toutefois, nous venons de voir que dans les conditions où la température de flamme est la plus élevée ($G/N = 0,56$, conditions stœchiométriques), la chélation des cations en site A est clairement insuffisante, le matériau obtenu étant alors fortement lacunaire sur le site de coordinence XII. De plus, les conditions stœchiométriques s'avèrent particulièrement réductrices, ce qui implique la formation de nombreuses lacunes sur le site anionique, défavorisant alors les interactions magnétiques. La voie GNP doit alors être envisagée en deux étapes :

- autocombustion dans des conditions favorisant une forte augmentation de la chélation qui aura pour effet d'abaisser fortement la température de flamme (donc diminution du taux d'impureté organique, de la taille de cristallites et des conditions expérimentales plus réductrices).
- recuit pour brûler les résidus organiques, faire cristalliser la perovskite et oxyder le manganèse (réseau anionique complet).

Chapitre II

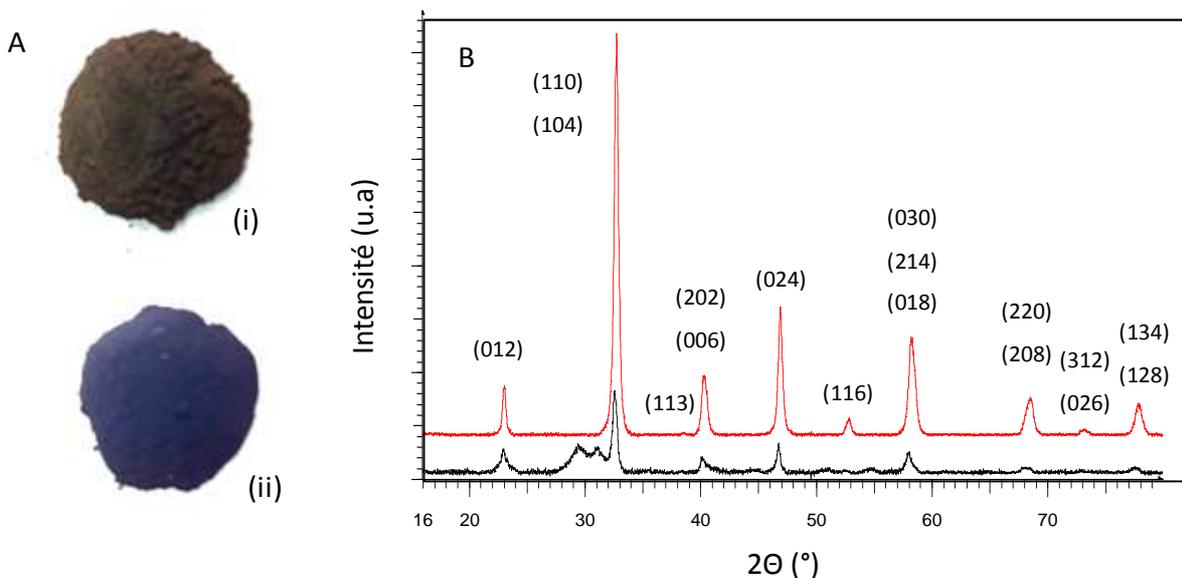
De plus, la quantité de gaz générés devrait augmenter fortement ce qui devrait favoriser la formation de particules non agglomérées.

II-2-3 Synthèse en deux étapes : G/N = 1

Nous avons travaillé avec un large excès de glycine dans un ratio G/N = 1 ($z = 4,82$; $\varphi = 1,8$), le but étant d'améliorer la chélation tout en conservant une température de flamme suffisante pour induire la cristallisation de la perovskite.

Les cendres obtenues post-autocombustion (cf. *Protocole II-2-1*) sont cette fois-ci de couleur marron (*Figure II-2-8 A*). Leur diffractogramme présenté sur la *Figure II-2-8 B* est caractéristique d'un mélange de phases : une perovskite dont l'allure des pics de diffraction traduit de faibles tailles de cristallites ainsi qu'un résidu carboné en quantité non négligeable (à l'origine de la couleur). A ce stade, nous aurions pu envisager un lavage acide pour éliminer la composante organique car celui-ci s'était montré efficace pour les plus faibles rapports G/N. Toutefois, les résultats obtenus précédemment indiquent clairement que le recuit est incontournable pour les deux principales raisons suivantes :

- compte-tenu de l'évolution de la taille de cristallites en fonction de G/N (*Figure II-2-6*), celle obtenue pour un G/N = 1 est forcément inférieur à 12 nm ce qui n'est pas conforme à notre cahier des charges, car ces faibles tailles peuvent induire un comportement superparamagnétique.
- le manganèse est nécessairement à l'état réduit dans ce matériau et les lacunes en oxygène y sont nombreuses ce qui, là encore, est défavorable à la mise en ordre ferromagnétique.



Chapitre II

Ainsi, nous avons procédé à un test simple. Les cendres obtenues ne sont absolument pas attirées lorsque l'on place un aimant à proximité. Le matériau est probablement paramagnétique et le recuit nécessaire tant pour optimiser la cristallinité (taille de cristallites) que pour ajuster le degré d'oxydation du manganèse (*Protocole II-2-4*).

Protocole II-2-4 Calcination des particules à four chaud

Matériel : four tubulaire avec un tube en alumine, creuset en porcelaine

Protocole : le four et le creuset sont préchauffés à la température de consigne, le creuset est retiré rapidement du four puis la poudre y est déposée. Le tout est inséré au milieu du tube pendant une durée déterminée au préalable. La nacelle est finalement sortie du four (toujours chaud) et laissée à température ambiante.

Précautions : l'utilisation du four lorsqu'il est chaud doit être faite avec prudence. Toute manipulation de la poudre se fait avec les EPI habituels, plus un masque de protection.

Le diffractogramme des cendres après qu'elles aient subi une calcination à 900°C pendant 2 minutes est représenté sur la *Figure II-2-8 B*. Aucune phase parasite n'est visible aux RX, ce qui suggère que la chélation est efficace. Ensuite, malgré la durée extrêmement courte de calcination, la perovskite formée est très bien cristallisée, la largeur à mi-hauteur et la forme plutôt lorentzienne des pics de diffraction sont cohérentes avec des tailles de cristallites nanométriques. Notons toutefois que le recuit s'accompagne d'une perte marquée de volume des cendres ce qui suggère une forte réactivité vis-à-vis des phénomènes de coalescence interparticulaire.

L'analyse chimique effectuée sur ces poudres avant et après recuit révèle une composition cationique en bon accord avec la composition ciblée $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ puisque les rapports molaires La/Mn et Sr/Mn sont respectivement de 0,82(2) et 0,18(2). Ces résultats montrent avant tout l'efficacité de la chélation. Les résultats d'analyse chimique sont logiquement inchangés avant et après la calcination.

Ce test préliminaire a validé d'une part la chélation optimale à G/N = 1 et d'autre part la possibilité d'élaborer des poudres nanométriques (taille de cristallites ici de l'ordre de 8 nm – voir paragraphe suivant) monophasées en complétant l'autocombustion par un recuit. A ce stade, il convient donc d'ajuster les paramètres de recuit de façon à atteindre une taille de particules conforme au cahier des charges, minimiser la formation d'agglomérats et à contrôler le degré d'oxydation du manganèse.

II-2-3-1 Influence de la calcination sur les particules

Nous venons de voir que les cendres étaient très réactives puisqu'une calcination de 2 minutes à 900°C suffit pour obtenir une perovskite monophasée bien cristallisée et c'est pourquoi nous avons décidé de favoriser les temps de calcination assez courts. La stratégie de départ consiste donc en une rentrée du creuset en porcelaine à four chaud suivie d'un palier en température sous air

Chapitre II

(de 700 à 900°C) de quelques minutes (de 2 à 120 minutes) puis d'une trempe (à température ambiante) lors de la sortie. Plusieurs durées et plusieurs températures ont été imposées.

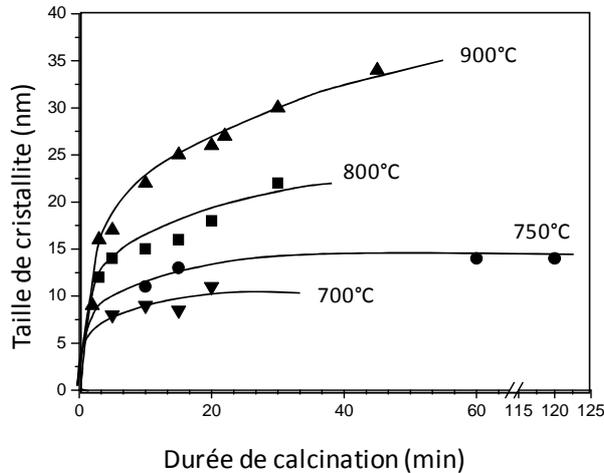


Figure II-2-9 Évolution de la taille des cristallites de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ en fonction des conditions de calcination. Les traits servent de guide à l'œil et l'incertitude sur la mesure est ± 2 nm.

Quelle que soit la température de calcination (T_{calc} [700°C - 900°C]) et la durée (D_{calc} [2 min – 120 min]), le matériau obtenu est une perovskite monophasée de couleur noire, dont les rapports cationiques (déterminés par ICP-OES) La/Mn et Sr/Mn restent inchangés et sont respectivement de 0,82(2) et 0,18(2). L'évolution de la taille de cristallites (déterminée par DRX à l'aide du programme Fullprof) en fonction des conditions de calcination est présentée à la *Figure II-2-9*. Pour les plus basses T_{calc} , la taille de cristallite augmente avec D_{calc} jusqu'à atteindre un plateau ; les cristallites sont d'autant plus en plus grosses que T_{calc} augmente (11 et 14 nm pour 700 et 750°C respectivement). Par extrapolation, on peut s'attendre à la même tendance pour les températures les plus élevées (800 et 900°C), la durée de calcination étant trop faible au cours de nos expériences pour atteindre le plateau. Une estimation grossière conclut à des tailles limites de 27 – 30 nm et 35 – 40 nm pour des températures de 800 et 900°C, respectivement. Le cahier des charges que nous nous sommes fixés impose des tailles de cristallites supérieures à 15 nm dans le but de s'affranchir de tout comportement superparamagnétique. Les recuits à 700 et 750°C ne sont donc pas adaptés. Ensuite, afin de déterminer les conditions de traitement thermique les plus cohérentes, nous nous sommes appuyés sur une étude de la morphologie de poudres obtenues.

Les *Figure II-2-10 A* et *Figure II-2-10 B* présentent des clichés de MET de la poudre après une calcination de 20 minutes à 900°C. Les nanoobjets sont des agglomérats de petites particules d'une trentaine de nanomètres soudées entre elles. Ce frittage avancé risque d'être un facteur limitant pour la désagglomération des particules. En revanche, un recuit de 30 minutes à 800°C permet d'aboutir à une taille de cristallites comparable en minimisant la formation de cous de frittage (*Figure II-2-10 C*). Les agglomérats obtenus dans ces conditions semblent moins compacts. D'après les clichés MET, la taille des particules « primaires » est de l'ordre de 30 – 40 nm ce qui est en accord avec le cahier des charges.

Chapitre II

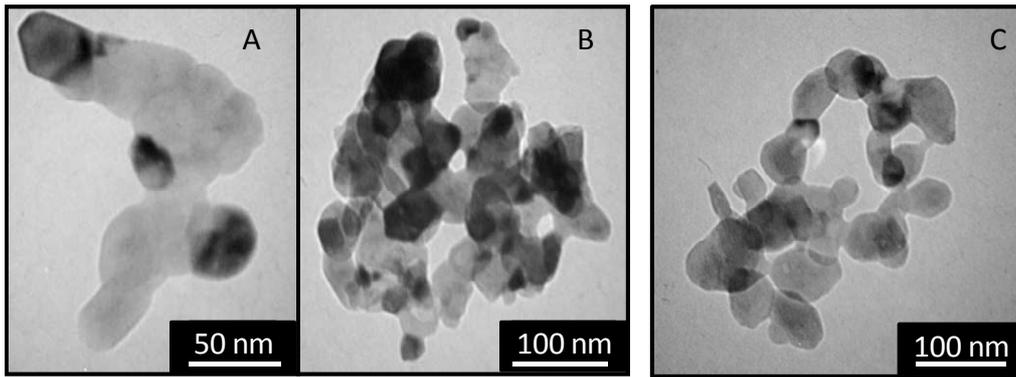


Figure II-2-10 Clichés de MET de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ obtenu par autocombustion pour un rapport G/N = 1. (A et B) après une calcination de $900^\circ\text{C} - 20$ minutes, (C) après une calcination de $800^\circ\text{C} - 30$ minutes.

La dernière optimisation a concerné la rampe de montée en température (*Protocole II-2-5*). Afin de minimiser les effets de frittage pour cette température de calcination, nous avons fait varier la rampe de 1 à $10^\circ\text{C}/\text{min}$ pour une calcination de 800°C pendant 30 minutes. Les clichés MET (*Figure II-2-11*) révèlent que les rampes lentes favorisent l'agglomération des particules.

Protocole II-2-5 Calcination des particules avec programmation

Matériel : four tubulaire avec un tube en alumine, creuset en porcelaine.

Protocole : le four est programmé avec une rampe de montée en température défini en $^\circ\text{C}/\text{min}$, un palier de 800°C et une durée de 30 minutes puis une rampe de descente en température. Le creuset contenant la quantité de poudre désirée est placé au centre du four froid, le programme est lancé et la poudre est récupérée quand le four est redescendu en température.

Précautions : idem que *Protocole I-2-4*.

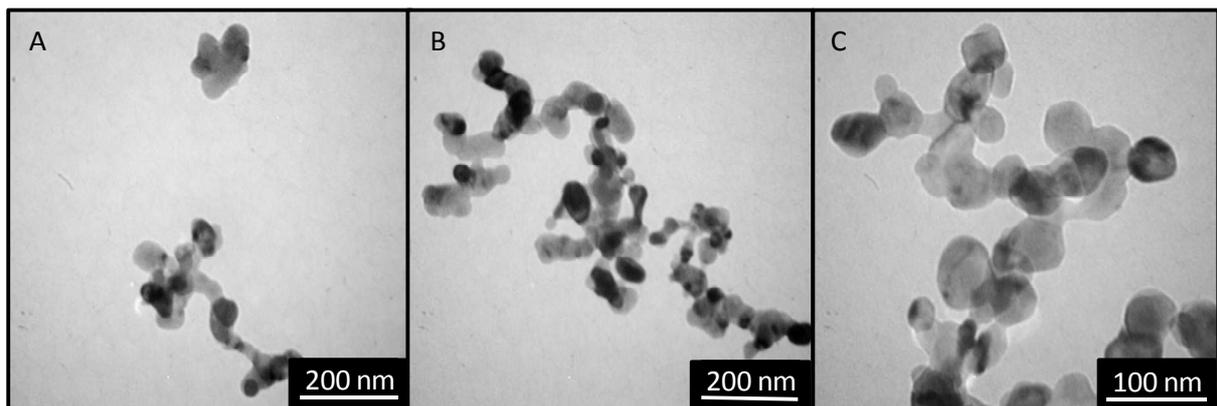


Figure II-2-11 Clichés de MET de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ obtenu par autocombustion pour un rapport G/N = 1 après une calcination de $800^\circ\text{C} - 30$ min avec une rampe de montée en température de (A) $1^\circ\text{C}/\text{min}$, (B) $3^\circ\text{C}/\text{min}$ et (C) $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

Après ce dernier ajustement, le protocole de calcination défini pour la suite de l'étude est un palier de 30 minutes à 800°C sous air avec une rampe de montée en température de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Toutefois, même si nous avons minimisé les effets de coalescence, les particules sont encore

Chapitre II

agglomérées et ne sont donc pas adaptées à une éventuelle injection dans le corps humain. Une étape de broyage s'avère nécessaire pour casser les cous de frittage créés lors de la calcination.

II-2-3-2 Désagglomération des particules

Afin de désagglomérer les particules, plusieurs voies ont été testées et sont répertoriées dans le *Tableau II-2-3*. C'est une étape très difficile à maîtriser car elle est tributaire de nombreux paramètres.

Tableau II-2-3 Récapitulatif des différentes voies de désagglomération testées, des paramètres influents et des résultats obtenus pour chacune des techniques.

Type d'appareil	Modèle	Paramètres influents	Résultats obtenus
Broyeur planétaire	Pulverisette 7 Fritsch	<u>Billes</u> : nombre, diamètre, matière ; <u>Jarre</u> : Volume, matière ; Quantité de poudre ; Solvant ; <u>Temps</u> et <u>vitesse</u> de broyage.	Jarre et bille en agate pour éviter les pollutions ; vitesse assez faible mais temps longs : désagglomération des poudres sans amorphisation apparente aux RX
Laminoir	DRM-F150 Durstor	Nombre de passages ; utilisation de plaque	Utilisé par [Kaman09], l'utilisation de plaques compresse les cendres et entraîne un frittage. Sans plaque, les poudres sont à l'air libre ce qui ne correspond pas à des conditions sécurisées de travail
Broyeur tridimensionnel	Mixer Mill 8000M SPEX	<u>Billes</u> : nombre, diamètre, matière ; <u>Jarre</u> : Volume, matière ; Quantité de poudre ; Solvant ; <u>Temps</u> de broyage.	La vitesse de broyage par défaut est trop rapide et elle n'est pas réglable, le broyage est trop énergétique. Jarre et bille en acier inoxydables : destruction de nos particules + pollution Jarre et bille en agate : amorphisation des particules (<i>Figure II-2-12</i>)
Sonificateur haute intensité	Vibracell SONICS	<u>Verrerie</u> utilisée : volume, forme ; Volume de solution ; <u>solvant</u> utilisé ; <u>quantité</u> de poudre ; <u>géométrie</u> de la sonde ; <u>puissance</u> , <u>temps</u> et <u>mode</u> d'utilisation	Technique pas encore maîtrisée dans la littérature. Pas d'effet significatif sur les poudres

Si le procédé de désagglomération n'est pas suffisamment énergétique, aucun effet n'est observé sur les poudres mais, au contraire, s'il est trop puissant on assiste à une amorphisation des matériaux comme le montre la *Figure II-2-12*. Le cliché de microscopie révèle des particules détruites

Chapitre II

avec une surface non uniforme. Quant au diffractogramme, nous pouvons voir un fort élargissement des pics et la formation de phases parasites.

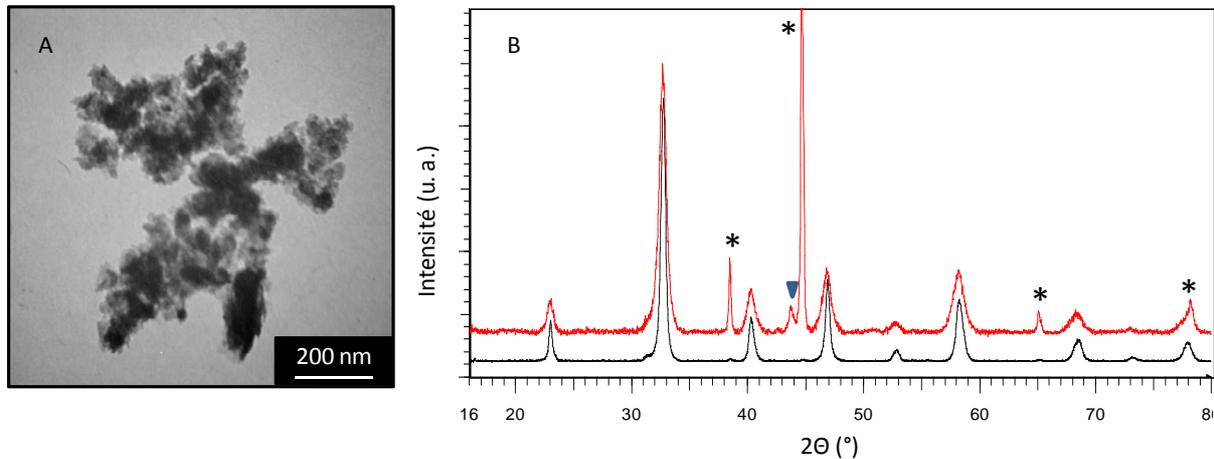


Figure II-2-12 (A) Cliché de MET de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ après broyage et (B) diagrammes DRX de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ avant (noir) et après 15 minutes au broyeur tridimensionnel (rouge), * : raies correspondant à l'aluminium du porte échantillon et ▼ : phase parasite.

Après plusieurs essais, le traitement au broyeur planétaire est la technique qui nous a donné les résultats les plus intéressants, car il est possible de régler la vitesse de rotation et par conséquent la puissance de broyage. Aux vues des caractéristiques de nos poudres (morphologie, propriétés mécaniques, densité) la stratégie finalement adoptée est plutôt de favoriser un broyage peu énergétique, car nous n'avons pas besoin d'apporter beaucoup de puissance pour casser les cous de frittage, mais sur des durées assez longues afin de multiplier le nombre de chances qu'un agrégat soit touché par les billes. Au final, nous avons décidé de faire un broyage avant la calcination afin de bien homogénéiser les poudres mais surtout de casser la morphologie de type éponge des cendres, suivi d'un second broyage dit « post calcination » (cf. *Protocole II-2-6*).

Protocole II-2-6 Désagglomération des particules

Matériel : un broyeur planétaire pulverisette 7 (Fritsch), deux jarres en agate de 45 mL, 36 billes en agate de 10 mm de diamètre, un mortier en agate.

Protocole : 1 gramme de cendre (après synthèse GNP avec $G/N = 1$) est placé dans une jarre avec 18 billes et broyé par le broyeur planétaire programmé à 200 rpm pendant 9 fois 30 minutes en mode *reverse* (le sens de rotation change toutes les 30 min). La poudre est récupérée, calcinée selon le *Protocole II-2-5* puis broyée au mortier pendant 20 minutes. Une dernière étape de broyage est faite avec la quantité de poudre récupérée placée dans la jarre avec 18 billes et broyée pendant 24 fois 30 minutes en mode *reverse*.

Précautions : Après chaque broyage, la poudre est très fine, il est indispensable de travailler sous sorbonnes avec les EPI et le masque de sécurité.

Les résultats obtenus après ces deux étapes de broyage sont concluants (*Figure II-2-13*). L'échantillon est polydisperse en taille mais les agglomérats ont bien été cassés ce qui rend possible la sélection en taille. Ce tri ne se fera que lorsque les particules seront en solution et que nous aurons

Chapitre II

favorisé une répulsion stérique ou électrostatique afin de pouvoir redisperser les différents lots à chaque étape. Nous rappellerons ici qu'aucune étape de tri ou sélection n'a encore été faite et que les seules pertes de matière ont lieu au moment des broyages.

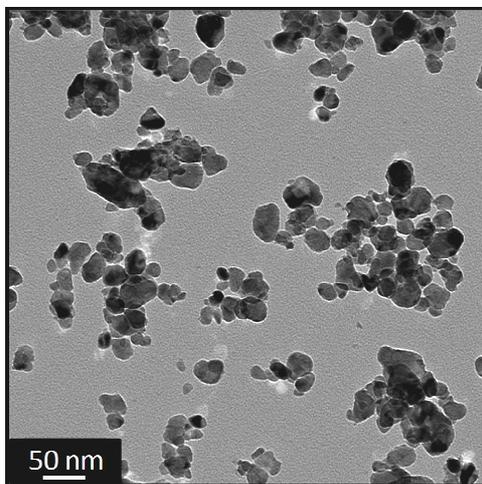


Figure II-2-13 Cliché de MET de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ obtenu par autocombustion pour un rapport G/N = 1 après les étapes de broyage et une calcination par une rampe $10^\circ\text{C}/\text{min}$ et une durée de palier de 30 minutes à 800°C .

II-2-3-3 Propriétés des particules optimisées

Le premier point que nous avons vérifié dans le *Paragraphe II-2-3* est la composition chimique des matériaux (analyse ICP-OES). Les rapports cationiques La/Mn et Sr/Mn étaient respectivement de 0,82(2) et 0,18(2) et ces valeurs n'ont logiquement pas changé après les étapes de broyage. Concernant les caractérisations par DRX, la comparaison des diffractogrammes des poudres obtenues après calcination des cendres et celles après la désagglomération ne révèle aucun changement significatif (*Figure II-2-14*). La taille de cristallites est de 27 ± 3 nm après broyage ce qui est en très bon accord avec la taille moyenne observée par MET (*cf. Figure II-2-13*). Cette taille reste très proche de la taille obtenue après le protocole sans broyage, de plus les paramètres de maille n'évoluent pas ($a = 5,490(3)$ Å, $c = 13,346(3)$ Å sans broyage et $a = 5,492(2)$ Å, $c = 13,345(2)$ Å avec broyage). Ainsi, les broyages successifs n'ont pas d'influence significative sur la cristallinité des poudres et aucune pollution n'est observable sur les diffractogrammes. Nous pouvons aussi ajouter que le cliché de la *Figure II-2-13* montre des particules dont la morphologie n'a pas été affectée par le traitement qu'elles ont subies. Ceci révèle que le broyage a eu pour unique effet de briser les cous de frittage sans altérer les particules « primaires ».

Chapitre II

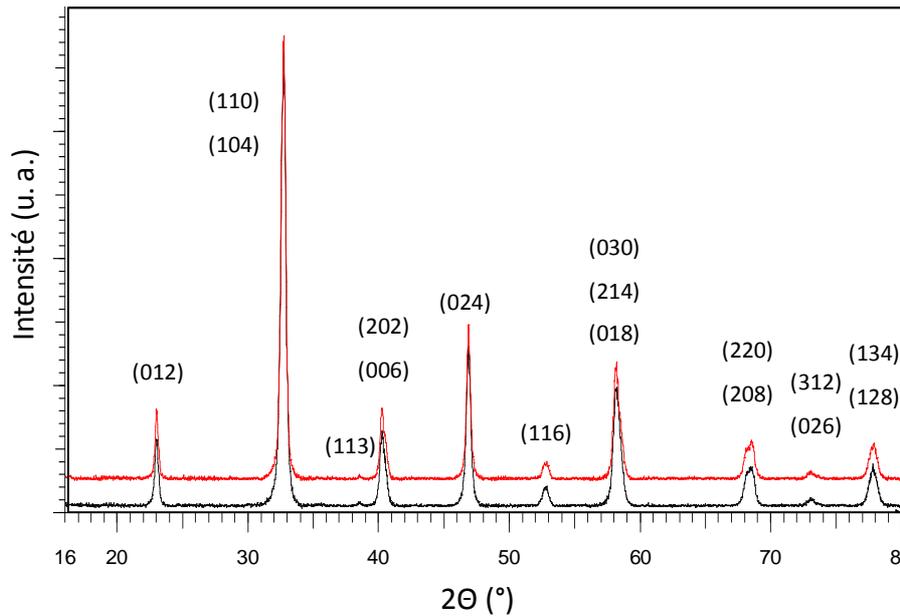


Figure II-2-14 Diagrammes DRX de $\text{La}_{0.82}\text{Sr}_{0.18}\text{MnO}_3$ pour des $G/N = 1$ après calcination (noire) et désagglomération (rouge).

Afin de déterminer précisément la composition chimique, nous avons caractérisé le degré d'oxydation du manganèse dans nos échantillons. Un dosage chimique au Sel de Mohr (cf. *Protocole III-2-1*) a été réalisé sur les poudres avant et après broyage. Dans ce cas aussi, aucune différence significative n'a été observée, la valence finale du manganèse est de 3,36 soit 36% de Mn^{4+} et 64% de Mn^{3+} . Dans le matériau stoechiométrique $\text{La}_{0.82}\text{Sr}_{0.18}\text{MnO}_3$, la valence du manganèse est de 3,18 ce qui révèle ici une suroxydation du manganèse. Nous verrons dans le *Chapitre III* que cette oxydation se traduit dans le matériau par la présence de lacunes cationiques, le réseau anionique étant complet. La composition du matériau obtenu par un procédé GNP (avec $G/N = 1$) plus une calcination à 800°C (avec ou sans broyage) est donc $(\text{La}_{0.82}\text{Sr}_{0.18})_{0.97}(\text{Mn}^{3+}_{0.64}\text{Mn}^{4+}_{0.36})_{0.97}\text{O}_3$. On doit alors s'attendre à ce que cette évolution du degré d'oxydation du manganèse entraîne une modification du comportement magnétique du matériau en comparaison des propriétés observées dans le cas du matériau massif.

Les isothermes d'aimantation enregistrées sur les deux échantillons (avec et sans broyage) sont données à la *Figure II-2-15*. L'aimantation à saturation est équivalente pour les deux produits confirme les résultats du dosage chimique puisque la saturation dépend de la valence du manganèse. L'aimantation à saturation des matériaux $\text{La}_{0.82}\text{Sr}_{0.18}\text{MnO}_3$ nanométriques est inférieure à $3 \mu_{\text{B}}/\text{mol}_{\text{Mn}}$ alors que la valeur théorique attendue est de $3,64 \mu_{\text{B}}/\text{mol}_{\text{Mn}}$ dans le cas d'un alignement total des spins. Ces propriétés seront étudiées plus en détail dans le *Chapitre III*.

Chapitre II

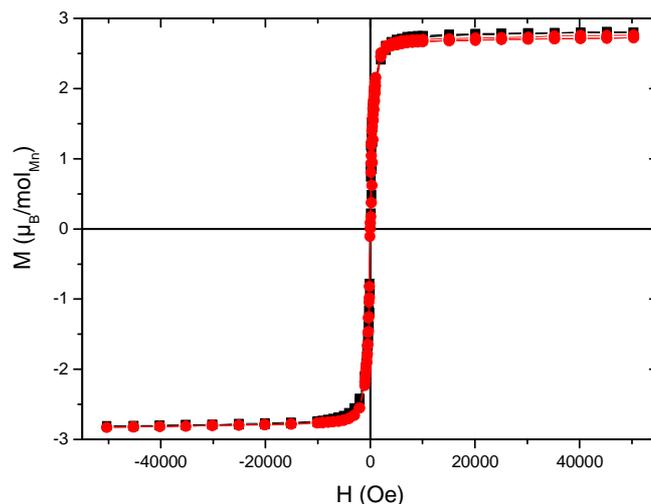


Figure II-2-15 Isothermes d'aimantation à 10 K de $La_{0.82}Sr_{0.18}MnO_3$ pour des $G/N = 1$ après calcination (noire) et désagglomération (rouge).

Dans la mesure où la transition magnétique s'opère au dessus de la température ambiante (Figure II-2-16 (A)), la température de Curie a été mesurée par la méthode d'Arrot [Arrot57]. Elle consiste à étudier l'évolution de M^2 en fonction de H/M pour plusieurs températures T données. L'évolution en température de $M^2_{0,T}$ (Figure II-2-16 B) est linéaire, la droite coupant l'axe des abscisses à une température qui correspond à T_C (insert Figure II-2-16 B). Les valeurs obtenues pour les matériaux avec et sans broyage sont similaires et égales à 316 K, soit 43°C.

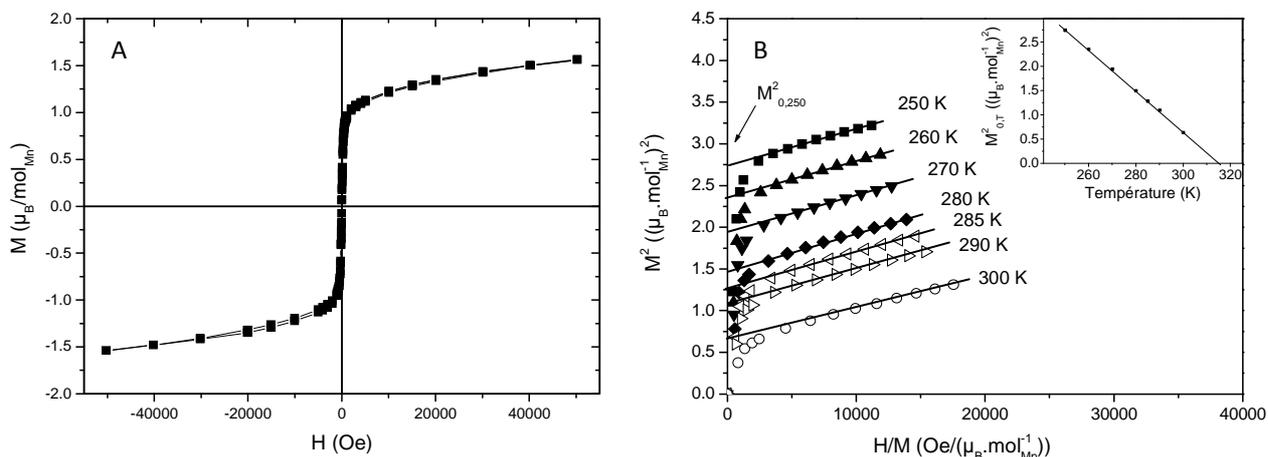


Figure II-2-16 Mesures magnétiques de $La_{0.82}Sr_{0.18}MnO_3$ après broyage : (A) Isotherme d'aimantation à 300 K et (B) détermination de la T_C par la méthode d'Arrot.

Cette température se situe dans la gamme de température thérapeutique définie dans l'introduction ($41^\circ\text{C} < T_{\text{max}} < 47^\circ\text{C}$). En revanche, comme annoncé précédemment, la température de Curie observée ici (43°C) est supérieure à celle mesurée dans le cas du matériau massif (10°C, cf. Figure II-2-1). Ce résultat est contradictoire avec les travaux préalablement réalisés sur ces

Chapitre II

nanomatériaux dans le groupe en collaboration avec l'équipe de Prague dans la mesure où ceux-ci annonçaient une diminution de T_c lorsque la taille des particules diminue [Pollert07, Pollert09]. Précisons d'ailleurs que ce point est très controversé dans la littérature [Sanchez96, Balcells98, Lamas02, Bibes03, Roy04, Moreira06, Dutta07, Pekala07, Mandal08, Nath08, Markovic10]. Nous avons alors décidé de consacrer le *Chapitre III* à ces aspects dans le but de comprendre l'origine de ces évolutions.

Enfin, nous avons effectué un essai préliminaire afin d'évaluer le comportement de ce matériau lorsqu'il est soumis à un champ magnétique alternatif. Afin d'être certain de ne pas être limité par les pertes de chaleurs lors de l'échauffement des particules mais bien par les propriétés physiques du matériau, nous avons décidé de travailler avec une forte concentration en manganèse ($24 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$ équivalent à $100 \text{ g}_{\text{particules}}/\text{L}$) et d'appliquer un couple amplitude et fréquence de champ magnétique (H.v) supérieur aux limites thérapeutiques autorisées ($H = 88 \text{ mT}$, $\nu = 108 \text{ kHz}$). Des études complémentaires sur l'échauffement des particules, l'influence de la concentration ou encore du champ appliqué seront décrites dans le *Chapitre IV*.

Protocole II-2-2 Expérience d'échauffement sous champ magnétique alternatif

Matériel : Un inducteur magnétique (Celes, 6/400), une bobine (7 tours, diamètre moyen des spires 5,3, pas de spires 0,63 cm), un tube à hémolyse, Agarose (Aldrich, pure), système d'acquisition de température : sonde fluoroptique (Bfi OPTILAS S.A.S), module de conversion Luxtron m600 (Bfi OPTILAS S.A.S.) et programme de traitement des données (logiciel développé en interne par Michel Gonzalez).

Protocole expérimental : pour une concentration de $25 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$: 25 mg de particules sont placés dans le tube à hémolyse avec environ 10 mg d'agarose et 250 μL d'eau distillée y sont ajoutés. Le tout est passé au bain à ultrasons pendant quelques minutes pour disperser les particules et homogénéiser le mélange, puis chauffé à 80°C au bain-marie jusqu'à dissolution complète de l'agarose. La gélification est obtenue en plaçant le tube dans l'eau froide. Par la suite, l'échantillon est placé au milieu de la bobine d'induction et entouré d'une gaine isolante en polystyrène expansé puis le champ magnétique est appliqué suivant les conditions voulues.

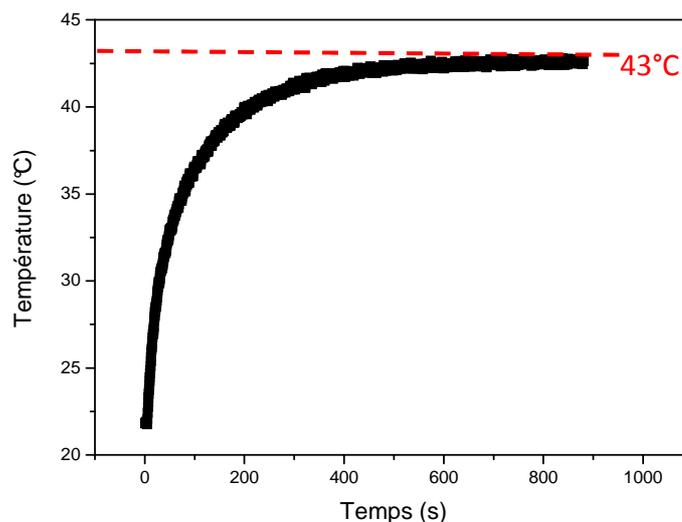


Figure II-2-17 Élévation de température de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ [$C_{\text{Mn}} = 25 \text{ g.L}^{-1}$] sous induction magnétique (88mT – 108 kHz).

Chapitre II

La *Figure II-2-17* représente la courbe d'échauffement de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ en fonction du temps. Sur la première partie, nous observons une forte montée en température, avec une élévation d'une vingtaine de degrés en 5 minutes puis une stabilisation de la température dans un second temps. Ce plateau est atteint à 43°C qui correspond à la température de Curie du matériau utilisé. Pour cette composition, nos particules ont donc bien les deux propriétés recherchées pour notre application : la capacité de s'échauffer ainsi que le rôle de fusible.

II-3 Conclusions

Nous venons de voir qu'il est possible d'obtenir des nanoparticules d'une trentaine de nanomètres avec le GNP. Cependant, la synthèse en 1 étape reste difficile à mettre en place dans le cadre d'oxydes mixtes à cause d'un compromis à définir entre chélation et température de flamme. Plusieurs aménagements ont été apportés à cette voie d'élaboration afin d'améliorer les résultats comme l'augmentation d'agent chélatant, la mise en place de conditions de calcination relativement douces afin d'éviter le plus possible les effets de frittage et, pour finir, des conditions de broyage adaptées à l'obtention de nanoparticules de taille contrôlée. Cependant, d'autres perfectionnements peuvent être apportés à cette synthèse pour essayer de limiter encore les phénomènes d'agglomération interparticulaire. Dans cette optique, s'affranchir de l'étape de calcination reste toujours la plus prometteuse. Nous avons démontré que l'ajout de glycine était nécessaire afin d'obtenir un matériau avec une composition précise, mais il a également un gros défaut puisque le fait de travailler dans la zone *fuel rich* amène à la formation de cendres très peu cristallisées. Une possible amélioration serait de compenser cet apport d'agent chélatant par un ajout de comburant pour rester dans des conditions de synthèses les plus exothermiques ($\varphi = 0,56$). Cela permettrait d'induire la cristallisation des matériaux, d'éliminer les résidus organiques et de favoriser ainsi l'obtention de particules fines et monodisperses en taille (grâce aux faibles temps de réaction lors de la synthèse GNP). Deux solutions ont déjà été étudiées dans la littérature et l'ajout de nitrates peut se faire via : l'acide nitrique (HNO_3) [Liu08] et le nitrate d'ammonium (NH_4NO_3) [Potdar03, Nair09]. Cependant, il faudra tout de même faire attention à la zone de pH où l'on se trouve (surtout si l'acide nitrique est utilisé) puisque s'il est trop bas, la glycine ne sera plus chélatante (fonctions NH_3^+ et COOH à $\text{pH} < 2,4$) ce qui pourra à nouveau entraîner des précipitations sélectives.

Du point de vue du matériau obtenu, nous pouvons dire que nous avons réussi à remplir l'ensemble du cahier des charges en ce qui concerne le cœur inorganique. En effet, les tailles de cristallites sont inférieures à 30 nm, les particules sont ferromagnétiques avec une température de Curie de 43°C qui correspond à la gamme de température thérapeutique définie pour l'hyperthermie. En revanche, ces poudres ne sont toujours pas en solution et aucune précaution n'a été prise pour assurer leur biocompatibilité ni même leur stabilité colloïdale ; ce sera l'objet principal du *Chapitre IV*. Nous avons également mis en évidence des différences entre les propriétés des nanoparticules et celles du matériau massif correspondant, notamment au niveau de celle qui nous

Chapitre II

intéresse le plus, la température de Curie. Nous avons donc voulu étudier de plus près ce phénomène dans le *Chapitre III* en élargissant par la même occasion ce travail à d'autres compositions afin d'obtenir plusieurs températures d'échauffement différentes, mais également d'étudier l'ensemble de la solution solide entre $0 \leq x \leq 0,5$.

CHAPITRE III

Étude des effets de taille sur les propriétés
magnétiques de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$
nanométrique

Chapitre III

Les perovskites de manganèse sont des matériaux complexes de par leur très grande stabilité chimique sur une large gamme de composition qui entraîne de nombreuses modifications de leurs propriétés. Ils ont été très largement étudiés depuis soixante ans afin de connaître et de comprendre les différentes interactions possibles au sein de cette structure rendues complexes par la valence mixte du manganèse. De plus, dans le cas de matériaux nanostructurés, de nouvelles évolutions ont été observées et font encore débat dans la littérature. Nous avons étendu notre travail en synthétisant par voie GNP l'ensemble de la solution solide ($0 \leq x \leq 0,5$) afin d'étudier l'évolution des interactions magnétiques suivant la composition et de la comparer à celle des matériaux massifs. Mais avant cela, nous rappellerons tout d'abord quelques généralités sur la structure et les propriétés magnétiques des perovskites de manganèse ainsi que leurs évolutions lorsque nous sommes en présence de nanoparticules.

III-1 Généralités sur les perovskites de manganèse

Les perovskites sont des matériaux fonctionnels aux caractéristiques sur mesure. En effet, la richesse de leurs diagrammes de phase ainsi que leur aptitude à encaisser de forts effets de non-stœchiométrie permettent de moduler dans des limites très larges leurs propriétés électroniques et magnétiques. Aussi, selon leurs compositions et structures, ces matériaux peuvent être supraconducteurs à des températures relativement élevées, transformer la pression mécanique ou la chaleur en électricité, accélérer les réactions chimiques ou voir chuter leur résistance électrique sous l'action d'un champ magnétique. En conséquence, les perovskites ont de nombreuses applications dans des domaines aussi variés que l'électronique moderne (mémoires, condensateurs, électronique ultrarapide...) [Prinz98, Coey99, Tokura99, Wolf01, Ziese01, Siwach08], les céramiques transparentes [Tetsuka06, Wang10], la dépollution automobile [Voorhoeve72, Voorhoeve75, Zwinkels93, Marchetti98, Hammami09], les cellules photovoltaïques [Nonaka99, Ichiki04, Sun04] ou les piles à combustible [Tejuca89, Minh93, Murray98, Ullmann00, Skinner01, Gaudon02].

Les perovskites de manganèse ont plus particulièrement connu un regain d'intérêt avec la découverte de la magnéto-résistance dite « colossale » en 1993 dans des couches minces de $\text{La}_{2/3}\text{Ba}_{1/3}\text{MnO}_3$ [Von Helmut93]. Cette propriété, mise en évidence par Jonker et Van Santen en 1950 [Jonker50], consiste en un changement radical de la résistivité électrique lorsqu'un champ magnétique est appliqué à ces matériaux. Cette caractéristique les rend intéressants pour des applications telles que de nouvelles têtes de lecture dans le but d'augmenter les capacités de mémoire des disques durs. Ces manganites à structure perovskite adoptent pour formulation générale $\text{RE}_{1-x}\text{AE}_x\text{MnO}_3$ où RE est un cation terre rare trivalent (La^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Y^{3+} , etc.) et AE est un alcalino-terreux divalent (Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , etc.). Il est ainsi possible d'obtenir des solutions solides complètes ($0 \leq x \leq 1$) comme dans le cas de $\text{La}_{1-x}\text{Ca}_x\text{MnO}_3$ [Schiffer95, Schiwach08] ou de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ (sous certaines conditions de synthèse) [Tokura99]. Si les composés stœchiométriques non dopés de type REMnO_3 ou AEMnO_3 ne contiennent respectivement que du manganèse à l'état trivalent et tétravalent, toute substitution de RE par AE (ou inversement) entraînera un dopage par

Chapitre III

trous (ou par électrons) et stabilisera ainsi une valence mixte Mn^{3+}/Mn^{4+} à l'origine, par exemple, des propriétés exceptionnelles de magnéto-résistance.

L'une des caractéristiques fondamentales de ces manganites concerne les fortes corrélations entre la structure, les propriétés électroniques et les propriétés magnétiques. Aussi, après avoir rappelé quelques généralités sur la structure de ces matériaux et la nature des interactions magnétiques à l'origine des comportements observés, nous mettrons en avant le rôle prépondérant joué par la valence mixte Mn^{3+}/Mn^{4+} . Nous nous intéresserons enfin aux particularités des manganites nanométriques et mettrons en évidence les différents comportements relatés dans la littérature et les controverses relatives aux effets de taille.

III-1-1 La structure perovskite

Dans cette structure de type ABO_3 , les cations A (RE^{3+} , AE^{2+}) occupent les sommets d'une maille cubique, les cations B^{n+} (métal de transition) le centre du cube et O^{2-} le milieu des six faces du cube, ce qui place le métal de transition au centre d'un octaèdre d'oxygène. Ces polyèdres BO_6 reliés entre eux par leurs sommets dans les trois directions de l'espace constituent la charpente de la perovskite qui abrite des cavités cuboctaédriques à l'intérieur desquelles se loge l'élément A. Idéalement, la structure est de symétrie cubique avec un groupe d'espace $Pm\bar{3}m$, à l'instar de $BaTiO_3$ (Figure III-1-1). Néanmoins, les manganites sont le siège de nombreuses distorsions structurales dont les origines peuvent être multiples (Figure III-1-2).

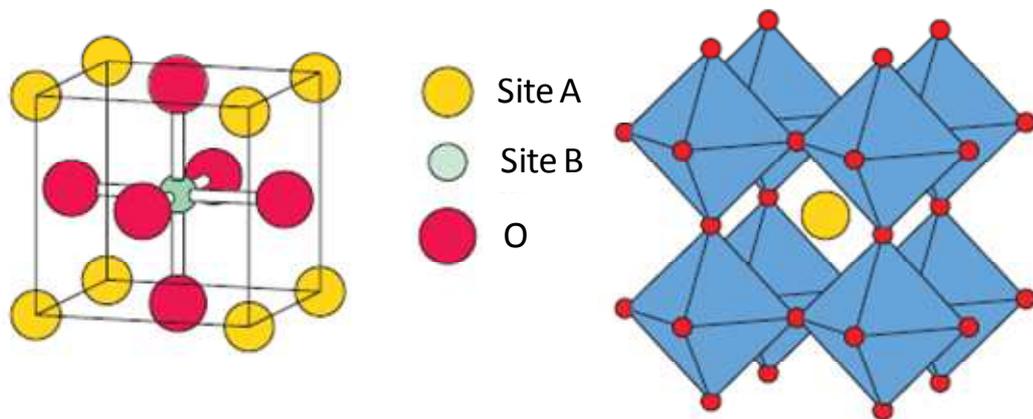


Figure III-1-1 Structure perovskite cubique de groupe d'espace $Pm\bar{3}m$; selon [Autret02].

III-1-1-1 Distorsions dues aux effets de taille

Goldschmidt a défini un facteur de tolérance t qui prévoit la stabilité de la structure perovskite en fonction des rayons ioniques [Goldschmidt58]. t est défini par :

Chapitre III

$$t = \frac{(r_O + \langle r_A \rangle)}{\sqrt{2}(r_O + \langle r_{Mn} \rangle)}$$

où r_O est le rayon ionique de l'oxygène, $\langle r_A \rangle$ et $\langle r_{Mn} \rangle$ sont les rayons ioniques moyens sur les sites A (coordinnence XII) et B (coordinnence VI) répertoriés dans les tables de Shannon et Prewitt [Shannon76].

Ainsi $(r_O + \langle r_A \rangle)$ et $(r_O + \langle r_{Mn} \rangle)$ sont respectivement les distances A-O (d_{A-O}) et Mn-O (d_{Mn-O}) les plus courtes. Dans un cube d'arête a , les conditions de tangence conduisent aux relations géométriques suivantes :

$$a = 2 d_{Mn-O} = \frac{2}{\sqrt{2}} d_{A-O} \text{ soit } \frac{d_{A-O}}{\sqrt{2} d_{Mn-O}} = 1$$

t sera donc égal à l'unité dans une structure cubique idéale (Figure III-1-2 A). Toutefois, les cations A sont parfois trop petits pour remplir entièrement leurs cavités, les oxygènes ont alors tendance à se déplacer vers ce site réduisant alors d_{A-O} . Ainsi, lorsque $t < 1$, la structure cubique se distord par rotation des octaèdres et les angles Mn-O-Mn (θ) se referment (ils prennent des valeurs inférieures à 180° , valeur de l'angle dans le cube). Cette rotation permet de combler l'espace libre en minimisant la taille du site A (précisons que pour des contraintes de connectivité, la moitié des octaèdres tourne dans un sens et l'autre moitié dans le sens opposé). La structure perovskite est considérée stable tant que $0,75 < t < 1,05$ [Goodenough70]. Cubique si $t = 1$, elle devient rhomboédrique pour des valeurs proches de 1 ($\approx 0,96 < t < 1$; Figure III-1-2 B) et orthorhombique pour des valeurs plus faibles ($\approx t < 0,96$; Figure III-1-2 C). Cette dernière structure a été mise en évidence en 1956 par Geller qui fut le premier à déterminer les caractéristiques des perovskites orthorhombiques en utilisant un monocristal de $GdFeO_3$ (groupe d'espace Pbnm) [Geller56]. En revanche, au delà de 1, la structure évolue vers une symétrie hexagonale telle que celle observée pour $BaMnO_3$ [Chamberland70, Negas71].

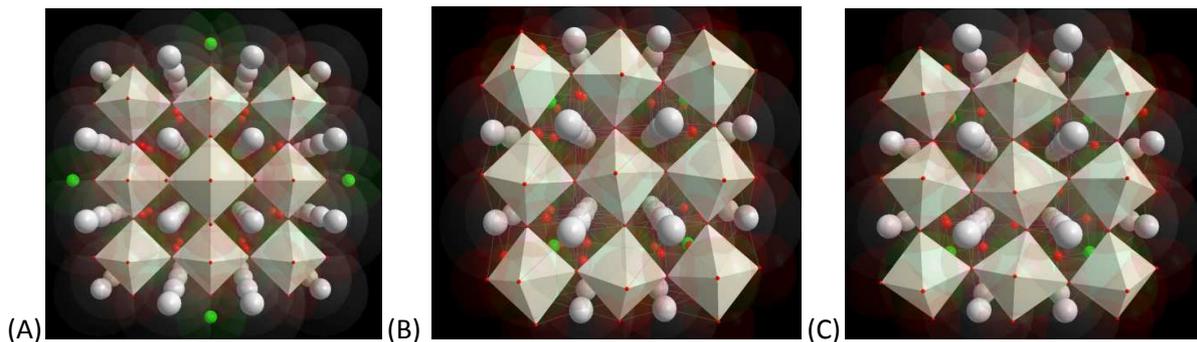


Figure III-1-2 Représentation de la structure perovskite (A) cubique, (B) rhomboédrique et (C) orthorhombique; selon [Vasseur07]

Dans les manganites, la bande de conduction résulte d'une hybridation entre les orbitales 2p de l'oxygène et e_g du manganèse. Le recouvrement orbitalaire est alors défavorisé lorsque l'angle Mn-O-Mn (θ) et donc t diminuent. Il a été montré que la largeur de la bande de conduction est

Chapitre III

proportionnelle à $\cos^2\theta$. De plus, Garcia-Muñoz et al. ont montré que, pour des compositions $\text{RE}_{2/3}\text{AE}_{2/3}\text{MnO}_3$, la température de Curie (T_C) évolue linéairement avec $\cos^2\theta$, révélant pour la première fois une proportionnalité entre largeur de bande (W) et T_C . Ainsi, toute distorsion structurale aura un impact sur les propriétés magnétiques des manganites.

Enfin, outre la taille moyenne des cations en site A, Attfield a montré qu'il est indispensable de considérer les différences de rayons des cations sur ce site [Attfield98]. La variance σ_A est alors calculée pour rendre compte de la disparité des rayons cationiques :

$$\sigma_A^2 = \langle r_A^2 \rangle - \langle r_A \rangle^2 = \sum y_i r_i^2 - (\sum y_i r_i)^2 \quad \text{avec } \sum y_i = 1$$

Cette dernière correspond à la différence entre la moyenne des carrés des rayons et le carré du rayon moyen. Dans l'équation ci-dessus, y_i et r_i représentent la proportion et le rayon d'un cation i . Attfield a montré que pour la composition $\text{RE}_{0,7}\text{AE}_{0,3}\text{MnO}_3$, à $\langle r_A \rangle$ constant, et bien sûr à r_{Mn} constant (matériaux stœchiométriques), si la variance augmente, l'angle Mn-O-Mn décroît et la température de transition isolant-métal (T_m) diminue. De plus, T_m présente une dépendance linéaire en fonction de σ_A^2 à $\langle r_A \rangle$ constant et une dépendance quadratique en fonction de $\langle r_A \rangle$ à $\sigma_A^2 = 0$. Toutefois, la notion de variance n'est valable que pour une distribution aléatoire des cations en site A. Tout écart à l'idéalité devra alors être pris en compte comme une distribution inhomogène (conduisant à la formation de clusters [Sun97]) ou la présence de défauts de type lacunes cationiques [Attfield98].

III-1-1-2 Distorsions d'origines électroniques

En plus de ces déformations structurales liées à des aspects stériques, les perovskites de manganèse supportent aussi des distorsions liées à des instabilités électroniques. En effet, l'ion Mn^{3+} voit ses cinq orbitales d subir une levée de dégénérescence si celui-ci est introduit au centre d'un octaèdre régulier d'oxygène en raison d'une disparité des interactions électrostatiques. Les lobes des orbitales $d_{x^2-y^2}$ et $d_{3z^2-r^2}$ pointent vers les ions oxygène (axe du repère Oxyz , *Figure III-1-3*), les répulsions coulombiennes étant alors optimales ce qui augmente leur énergie. En revanche, pour des raisons de conservation d'énergie du système, le niveau énergétique des orbitales d_{xy} , d_{yz} et d_{xz} dont les lobes sont orientés entre les ions O^{2-} (bissectrices du repère cartésien Oxyz , *Figure III-1-3*) est lui abaissé.

Chapitre III

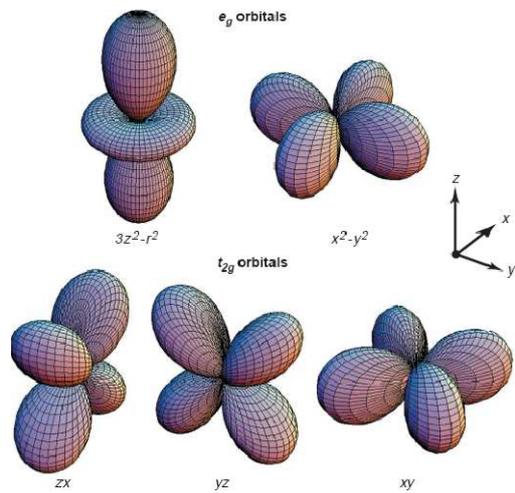


Figure III-1-3 Détail des orientations des cinq orbitales d dans la structure ; selon [Tokura00].

Ainsi les orbitales d du manganèse se séparent en un niveau de plus basse énergie triplement dégénéré (noté t_{2g}) et un niveau de plus haute énergie doublement dégénéré (noté e_g) (Figure III-1-4 A). Le remplissage de ces orbitales se fait en respectant la première règle de Hund : afin de minimiser l'énergie de répulsion coulombienne, les électrons vont adopter l'état donnant le spin maximal entraînant un fort couplage ferromagnétique intraatomique.

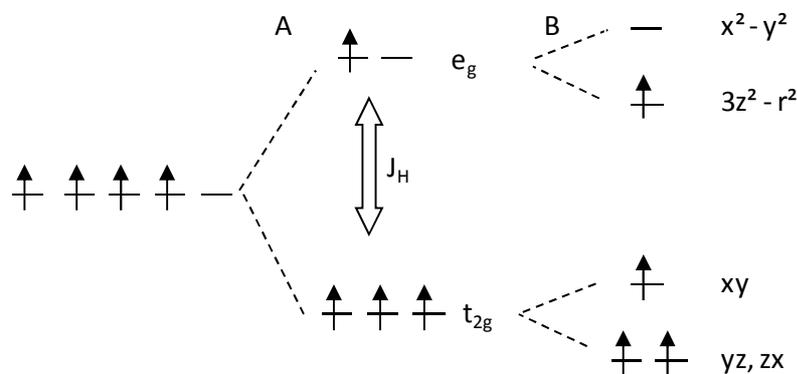


Figure III-1-4 Représentation de la levée de dégénérescence des orbitales 3d du Mn^{3+} selon (A) la théorie du champ cristallin et (B) après la distorsion Jahn-Teller.

Lorsqu'il y a occupation asymétrique des orbitales d, il y a ambiguïté en ce qui concerne l'orbitale qui sera préférentiellement occupée. Dans le cas de Mn^{3+} (d^4), de configuration électronique $t_{2g}^3 e_g^1$, les trois premiers électrons vont occuper une orbitale du niveau t_{2g} et le quatrième aura le choix entre les deux orbitales du niveau e_g . Le théorème de Jahn-Teller [Jahn37] stipule alors que les systèmes électroniques dégénérés sont instables et transitent vers des états de plus basse symétrie et de moindre énergie ce qui entraîne la levée de leur dégénérescence (Figure III-1-4 B). Ceci se traduit par une distorsion des octaèdres $Mn^{3+}O_6$ qui peut être de deux types : un mode orthorhombique Q_2 (Figure III-1-5 A) ou un mode quadratique Q_3 (Figure III-1-5 B) [Kanamori60].

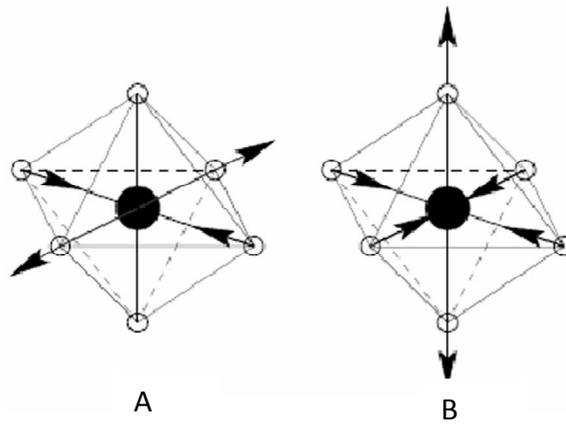


Figure III-1-5 Représentation schématique de la déformation de type Jahn-Teller [Siwach08] : (A) distorsion Q_2 dans le plan de base : deux O^{2-} diagonalement opposés se rapprochent (2 liaisons courtes), les deux autres s'éloignent (2 liaisons longues) et (B) distorsion Q_3 : contraction du plan de base (2 liaisons courtes et 2 liaisons moyennes) et élongation de l'octaèdre (2 liaisons longues).

Ces deux modes interagissent entre eux pour minimiser l'énergie élastique du réseau, résultant en un ordre orbital, qui conduit à des modifications majeures de la structure cristalline ainsi que des propriétés physiques des manganites. Ceci est appelé une distorsion Jahn-Teller coopérative. Dans les matériaux sièges d'une distorsion Jahn-Teller, les modes Q_2 et Q_3 contribuent tous les deux à la déformation du réseau, leur pourcentage pouvant être quantifié à partir des longueurs de liaison Mn-O dans l'octaèdre [Goodenough61].

Dans le cas des perovskites de manganèse $RE_{1-x}AE_xMnO_3$, seuls les cations Mn^{3+} sont des cations Jahn-Teller de par leur électron isolé sur les niveaux e_g . Par conséquent, plus ils seront remplacés par des cations Mn^{4+} (dopage par trous), moins la structure sera distordue : $LaMnO_3$ est orthorhombique, groupe d'espace Pbnm [Yakel55, Elemans71, VanRoosmalen95] alors que $SrMnO_3$ ou encore $CaMnO_3$ sont cubiques, groupe d'espace Pm3m [Yakel55, Negas70]. Il est également à noter que la distorsion des octaèdres peut être statique ou dynamique. En effet, lorsque la mobilité des porteurs est suffisante, la distribution des octaèdres distordus est aléatoire et évolue dans le temps.

III-1-2 Interaction d'échange dans les manganites

III-1-2-1 Le double échange (Zener – Hasegawa – Anderson)

Jonker et Van Santen [Jonker50, VanSanten50] ont été les premiers à observer les corrélations entre le ferromagnétisme et la conductivité métallique de certains manganites dopés $RE_{1-x}AE_xMnO_3$. Zener [Zener51] interprète ce ferromagnétisme sur la base d'un couplage indirect entre les cations Mn^{3+} et Mn^{4+} via les orbitales 2p de l'oxygène (la distance cation-cation étant trop grande pour que le couplage direct soit possible). La configuration du système avant et après le transfert électronique peut être décrite par les états dégénérés initial ψ_1 ($Mn^{3+}O^2Mn^{4+}$) et final ψ_2

Chapitre III

($\text{Mn}^{4+}\text{O}^{2-}\text{Mn}^{3+}$) (Figure III-1-6), le système résonnant entre les états ψ_1 et ψ_2 si les spins de cœur sont parallèles. Le transfert de l'électron se fait donc simultanément de Mn^{3+} vers O^{2-} et de O^{2-} vers Mn^{4+} , d'où le nom de double échange. Ce mécanisme repose sur un réel processus de transfert de charge qui associe la délocalisation des électrons e_g de Mn^{3+} vers Mn^{4+} à l'apparition d'une interaction ferromagnétique entre les spins de cœur localisés t_{2g} de Mn^{3+} et Mn^{4+} . Cette particularité a pour origine le fort couplage intra-atomique de Hund qui impose un alignement parallèle entre le spin de l'électron e_g et le spin de cœur localisé t_{2g} . En conséquence, le transfert d'un électron de spin donné d'un manganèse à un autre devient plus facile quand l'orientation des spins de cœur t_{2g} de deux sites voisins est parallèle au spin porté par cet électron. Ainsi, les électrons e_g ont donc la particularité d'être à la fois « porteurs de spins » et « porteurs de charges ».

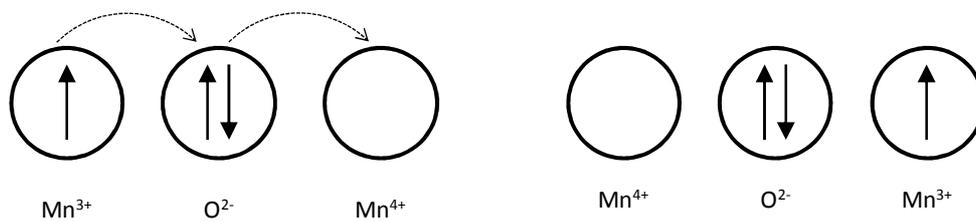


Figure III-1-6 Mécanisme de double échange : transfert simultané d'un électron d'un ion Mn^{3+} vers un ion Mn^{4+} via l'oxygène ψ_1 et ψ_2 .

En 1955, Anderson et Hasegawa généralisent le double échange de Zener au cas des spins non colinéaires en traitant le spin de cœur (t_{2g}) selon la physique classique et l'électron mobile (e_g) selon la mécanique quantique [Anderson55]. Ils montrent que l'intégrale de transfert d'un électron entre deux ions Mn voisins sur des sites i et j dépend de l'angle θ_{ij} entre les directions des moments localisés sur chacun des deux sites d'après la relation : $t_{eff} = t \cos(\theta_{ij}/2)$ (Figure III-1-7). La probabilité de transfert est maximale pour $\theta_{ij} = 0$ (spins parallèles) et nulle pour $\theta_{ij} = 180^\circ$ (spins antiparallèles). L'énergie d'échange est donc plus faible quand l'électron itinérant (e_g) est parallèle au spin de cœur de tous les manganèses. De plus, de Gennes en 1960, affine encore ce modèle et montre qu'à faible concentration des porteurs de charge libres des phénomènes de ségrégation de charge sont à prévoir [deGennes60]. Dans LaMnO_3 faiblement dopé par trous, il y a une compétition entre les interactions antiferromagnétiques de super échange et celles ferromagnétiques de double échange, ce qui entraîne la création d'un « état de spins cantés ». Au-delà d'une certaine limite (taux de dopage par trous minimum), l'ordre antiferromagnétique est détruit laissant place à une structure ferromagnétique métallique.

Chapitre III

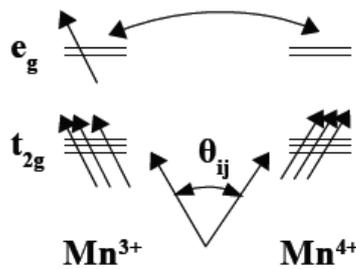


Figure III-1-7 Interaction de double échange entre un cation Mn^{3+} et un cation Mn^{4+} , dont les spins de cœur font un angle θ_{ij} entre eux.

Ainsi, dans des structures distordues, la délocalisation des électrons par double échange est défavorisée ce qui peut entraîner la formation d'états fondamentaux isolants. Précisons toutefois que le double échange ne peut seul expliquer tous les comportements observés dans les manganites. Par exemple, la distorsion Jahn-Teller du Mn^{3+} engendre de fortes interactions électrons-phonons qui ne pourront être négligées [Millis95]. En occupant l'orbitale e_g de plus basse énergie, l'électron peut ainsi être piégé et former avec le réseau localement déformé une quasi-particule appelée polaron de réseau ou polaron Jahn-Teller. La polarisation magnétique associée conduit aussi au nom de polaron magnétique. Roder et al. ont montré que l'électron e_g pouvait être auto-piégé si les distorsions locales du réseau associées à une polarisation de spin autour du porteur de charge ont une longueur de cohérence de l'ordre de cinq sites manganèse (polarons magnétiques) [Roder96].

III-1-2-2 Le super échange : règles de Goodenough – Kanamori – Anderson

Le super échange a été proposé pour la première fois par Kramers et rediscuté par la suite par Anderson [Kramers34, Anderson50]. Ce mécanisme ne concerne que les composés ioniques, c'est-à-dire, dans le cas des manganites, l'existence des cations Mn^{3+} et Mn^{4+} séparés par des anions O^{2-} . Dans les composés magnétiques isolants, les ions magnétiques sont séparés par des ions non magnétiques. Ils sont situés à une distance telle que les fonctions d'onde 3d des électrons appartenant à des cations voisins ne se recouvrent pas. L'interaction d'échange se fait donc par l'intermédiaire de l'anion (O^{2-} dans notre cas), le recouvrement entre les orbitales 3d et 2p étant important. Ce modèle permet donc de prévoir, en fonction des orbitales cationiques d situées de part et d'autre de l'ion oxygène, la nature des interactions magnétiques entre cations. Il est basé sur le mélange des états excités (obtenus par un transfert d'électron de l'une des orbitales 2p de l'oxygène vers une orbitale vide ou demi-remplie des cations) avec l'état fondamental d'un système contenant des cations séparés par un anion.

Par la suite, des travaux menés par Wollan et Koehler par diffraction neutronique ont montré que la théorie développée par Kramers et Anderson ne permettait pas d'expliquer l'ensemble des structures magnétiques observées expérimentalement [Wollan55]. En 1955, Goodenough démontre qu'il est possible de prendre en compte certaines propriétés en introduisant le concept de semi-

Chapitre III

covalence [Goodenough55, Goodenough55b]. Il distingue ainsi l'ensemble des liaisons susceptibles d'être rencontrées dans ces composés :

- une liaison Mn-O ionique se forme lorsque le manganèse porte une orbitale liante de caractère $d_{3z^2-r^2}$ qui pointe vers l'anion ; ces liaisons en raison de la répulsion coulombienne entre les électrons du métal et ceux de l'oxygène sont très longues.
- des liaisons métalliques se forment si l'anion O^{2-} se trouve placé entre un cation Mn^{3+} et un cation Mn^{4+} dans un réseau désordonné d'ions Mn^{3+} et Mn^{4+} , conduisant à la délocalisation des électrons par double échange.
- une liaison semi-covalente se forme par recouvrement entre une orbitale pleine de l'anion avec une orbitale vide du cation. Selon Goodenough, cette liaison est la plus stable et la plus courte.

Dans le cas des manganites de type $RE_{1-x}AE_xMnO_3$, suivant le taux de substitution, ces différentes liaisons sont simultanément présentes et fluctuent de manière dynamique puis se mettent en ordre en deçà d'une certaine température. Une fois cet ordre établi, le magnétisme n'est que la conséquence du principe d'exclusion de Pauli : le couplage ferromagnétique entre le spin de l'électron de l'oxygène et le moment magnétique du cation, au sein d'une liaison semi-covalente par exemple, est la conséquence du couplage de Hund fort auquel est soumis cet électron lorsqu'il est partagé avec les états électroniques du cation. En revanche, ce couplage sera antiferromagnétique au sein d'une liaison ionique. Ces considérations simples conduisent aux bonnes prédictions des signes des intégrales d'échange dans les manganites. Par la suite, Kanamori a effectué une analyse synthétique des différents modèles de super échange en utilisant des lois empiriques qui permettent de déterminer le couplage magnétique du système cation-anion-cation [Kanamori59]. Il en découle une série de trois règles d'échange magnétique appelées règles de super échange de Goodenough-Kanamori (*Figure III-1-8*).

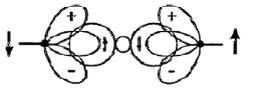
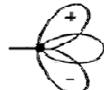
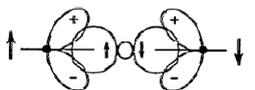
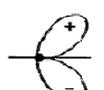
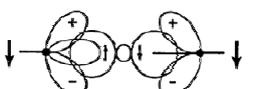
cas	Configuration orbitale	Couplage par super échange	Description	
1		Couplage antiferromagnétique fort	Cation	 Orbitales t_{2g} à demi-remplies et une orbitale e_g à demi remplie pointant dans la direction de l'anion
2		Couplage antiferromagnétique faible		 Orbitales t_{2g} à demi-remplies et une orbitale e_g vide pointant dans la direction de l'anion
3		Couplage ferromagnétique faible	Anion	 Orbitale p pleine

Figure III-1-8 Règles de Goodenough-Kanamori.

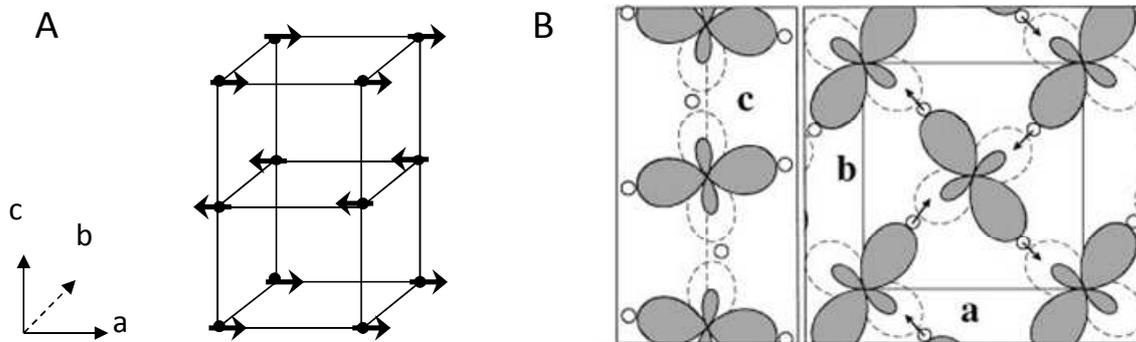
Chapitre III

Après ces quelques généralités sur l'origine des distorsions structurales dans les manganites et la nature des interactions magnétiques à l'origine des comportements observés, nous allons nous attarder plus précisément sur la solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, en particulier sur le rôle de la valence mixte et les effets de non-stœchiométrie.

III-1-3 La solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$

III-1-3-1 Influence du dopage par trous

Considérons le composé non dopé stœchiométrique LaMnO_3 , étudié en détail pour la première fois par Wollan et Koehler en 1955 [Wollan55]. Il cristallise dans une maille orthorhombique de groupe d'espace $Pbmn$ avec $a = 5,532 \text{ \AA}$, $b = 5,738 \text{ \AA}$, $c = 7,693 \text{ \AA}$ (structure GdFeO_3) [Topfer97]. La distorsion s'explique dans un premier temps par des facteurs stériques ($t = 0,95$) qui induisent une rotation coopérative des octaèdres autour de l'axe $[110]$ du petit cube de la perovskite idéale refermant ainsi l'angle Mn-O-Mn ($< 180^\circ$). A cette distorsion se superpose une déformation coopérative de type Jahn-Teller. La conséquence est un déplacement coopératif des O^{2-} dans le plan (ab) induisant la formation de liaisons O-Mn-O courtes et longues, perpendiculaires les unes aux autres pour chaque atome de manganèse, les liaisons longues étant orientées de 90° dans le plan (ab) d'un manganèse à l'autre. Cette distorsion, en générant un ordre orbital de type G, affecte le comportement magnétique de LaMnO_3 régi par des interactions de super échange dans le plan (ab) . L'interaction dominante sera de type $e_g^1\text{-O:}2p_\sigma\text{-}e_g^0$ et induira donc un ordre ferromagnétique d'après les règles de Goodenough-Kanamori. En revanche, les plans de manganèse sont couplés le long de l'axe c via des interactions de type antiferromagnétique par super échange : $t_{2g}^3\text{-O:}2p_\pi\text{-}t_{2g}^3$ (Figure III-1-9 B). LaMnO_3 est donc un antiferromagnétique avec une structure en couche ordonnée de spin de type A ($T_N = 135\text{K}$) (Figure III-1-9). En fait, il présente un faible ferromagnétisme en raison d'un léger canting des spins antiparallèles. Les électrons e_g étant localisés (interactions de super échange), LaMnO_3 est un isolant de Mott.



Chapitre III

Si le matériau LaMnO_3 est soumis à une substitution partielle de la terre rare par un cation divalent tel que Sr^{2+} , le manganèse +III (d^4) est alors partiellement oxydé en manganèse +IV (d^3). Dans le matériau $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, la valence moyenne du manganèse sera alors égale à $3 + x$. Les diagrammes de phase structuraux (*Figure III-1-10*) et magnétiques (*cf. Figure II-1-1*) de cette solution solide ont été proposés par Urushibara en 1995 [Urushibara95] et complétés en 1996 par Kawano et al [Kawano96].

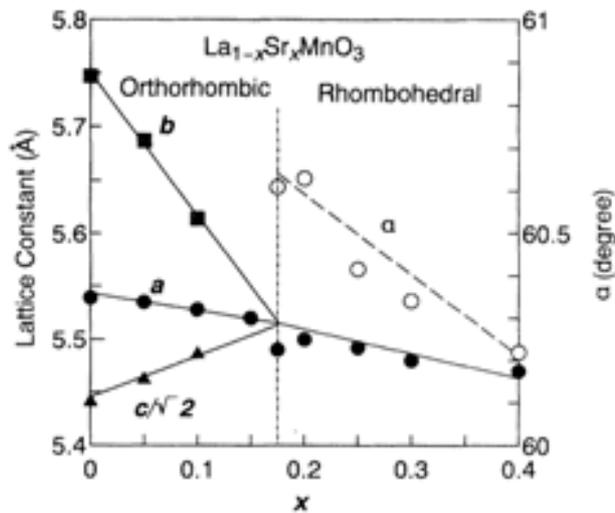


Figure III-1-10 Diagramme de phase structural de la solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ à température ambiante [Urushibara95].

Cette substitution peut dans un premier temps être observée sur le plan stérique. En raison des rayons ioniques (*Tableau III-1-1*) [Shannon76], une augmentation de x engendrera une élévation de la distance RE-O moyenne et une contraction de la distance Mn-O moyenne, d'où une augmentation du facteur de Goldschmidt. Ainsi, lorsque x augmente, les paramètres a et b tendent vers une valeur unique atteinte à la transition de phase orthorhombique \rightarrow rhomboédrique ($x = 0,175$). Kawano et al. [Kawano96] ont montré que le diagramme structural était plus complexe du fait des distorsions d'origines électroniques. A partir de $x = 0,10$, l'effet Jahn-Teller statique disparaît ce qui entraîne un changement structural d'une maille orthorhombique fortement distordue ($c/\sqrt{2} < a < b$) à une autre phase orthorhombique pseudocubique ($c/\sqrt{2} \approx b \approx a$) qui s'accompagne d'une évolution des interactions électroniques.

Tableau III-1-1 Rayons ioniques des cations de la solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ [Shannon76].

Ion	Coordinnence	Rayon ionique (Å)
Mn^{3+}	VI	0,645
Mn^{4+}	VI	0,530
La^{3+}	XII	1,36
Sr^{2+}	XII	1,44

Chapitre III

D'un point de vue magnétique, le dopage par trous dans la matrice Mn^{3+} peut induire différents types d'interactions de nature ferro- (F) ou antiferromagnétiques (AF) :

$\text{Mn}^{3+} - \text{O} - \text{Mn}^{3+}$:	AF par super échange
$\text{Mn}^{4+} - \text{O} - \text{Mn}^{4+}$:	AF par super échange
$\text{Mn}^{3+} - \text{O} - \text{Mn}^{4+}$:	F par super échange
$\text{Mn}^{3+} - \text{O} - \text{Mn}^{4+}$:	F par double échange avec délocalisation électronique

Ces interactions sont en compétition les unes avec les autres, le magnétisme résultant dépendant de la structure (en particulier de l'angle Mn-O-Mn), du taux de dopage, de l'homogénéité des ions magnétogènes (présence ou non de clusters). Il en résulte un diagramme de phase magnétique complexe (cf. Figure II-1-1).

Sur l'ensemble de la solution solide, on peut distinguer deux domaines principaux :

- **Dans l'état haute température**, les matériaux sont paramagnétiques et présentent un comportement de type isolant pour $x < 0,25$ et métallique pour $x > 0,25$.
- **Dans l'état basse température**, on distingue deux domaines principaux :
 - **Si x est inférieur à 0,17**, l'effet coopératif Jahn-Teller induit un ordre orbital à l'origine d'interactions antiferromagnétiques prédominantes (cf. LaMnO_3).
 - **Lorsque x augmente de 0 à 0,1**, une composante ferromagnétique vient perturber l'ordre antiferromagnétique le long de l'axe c . Parmi les explications potentielles, de Gennes a proposé l'existence d'un canting de spins le long de l'axe c lié à l'existence et à la délocalisation des polarons Zener [de Gennes60]. Le matériau adopte alors un comportement d'isolant à spins cantés.
 - **Lorsque $0,1 < x < 0,17$** , l'ordre orbital est modifié (et probablement associé à un ordre de charge) rendant les interactions ferromagnétiques prépondérantes. Le matériau devient un isolant ferromagnétique.
 - **Enfin pour les valeurs de x supérieures à 0,17**, il n'y a plus de distorsion Jahn-Teller à longue distance, l'état métal ferromagnétique apparaît, principalement dû aux interactions de double échange qui confèrent de surcroît un comportement métallique.

Il est à noter que la température de Curie (T_C) augmente avec x en raison non seulement d'un affaiblissement des distorsions structurales mais aussi d'une augmentation de la concentration en trous. T_C atteint un maximum pour $x = 0,3 - 0,34$ où la fréquence de saut des porteurs est maximale, puis diminue sensiblement.

III-1-3-2 Influence de la non-stœchiométrie

Les manganites à structure perovskite ont aussi été fortement étudiées en raison des effets de non-stœchiométrie que la charpente octaédrique peut supporter. Dans le cas du matériau parent LaMnO_3 , la non-stœchiométrie est décrite par convention *via* la formule $\text{LaMnO}_{3+\delta}$ où δ est le

Chapitre III

coefficient de non-stœchiométrie. Selon Tofield et Scott, l'excès d'oxygène par rapport au métal dans le matériau n'est pas dû à un excès de O^{2-} , trop gros pour s'insérer dans les sites interstitiels de la charpente perovskite, mais à l'existence de lacunes cationiques [Tofield74]. En 1994, Van Roosmalen et al. ont démontré, lors d'une étude par diffraction neutronique sur poudre couplée à des mesures de densité, que cette sur-stœchiométrie se traduit en réalité par la création de lacunes de La et Mn aléatoirement distribuées dans des quantités équivalentes [VanRoosmalen94]. L'électroneutralité est alors assurée par une oxydation partielle de Mn^{3+} en Mn^{4+} (valence mixte). La notation $LaMnO_{3+\delta}$ communément admise et utilisée par la communauté internationale ne rend donc pas efficacement compte de la nature des défauts présents, plus explicite dans la nomenclature proposée par Topfer et Goodenough : $La_{3/3+\delta}Mn_{3/3+\delta}\square_{3/3+\delta}O_3$ (ou $La_{1-\epsilon}Mn_{1-\epsilon}O_3$ avec $\epsilon = \delta/(3+\delta)$) [Topfer97]. La nature et la quantité de ces défauts ponctuels dépendent des conditions de calcination (durée, température, atmosphère) comme nous le montre la *Figure III-1-11* [Kuo89]. En effet, plus la température de calcination augmente (atmosphère plus réductrice), plus la sur-stœchiométrie en oxygène sera faible allant même jusqu'à $\delta \leq 0$ dans le cas où l'atmosphère utilisée est trop réductrice (p_{O_2} très faible). A température constante, il est aussi possible de moduler la non-stœchiométrie en contrôlant l'atmosphère utilisée lors du traitement thermique, un recuit sous forte pression partielle en oxygène favorisant la formation de lacunes cationiques.

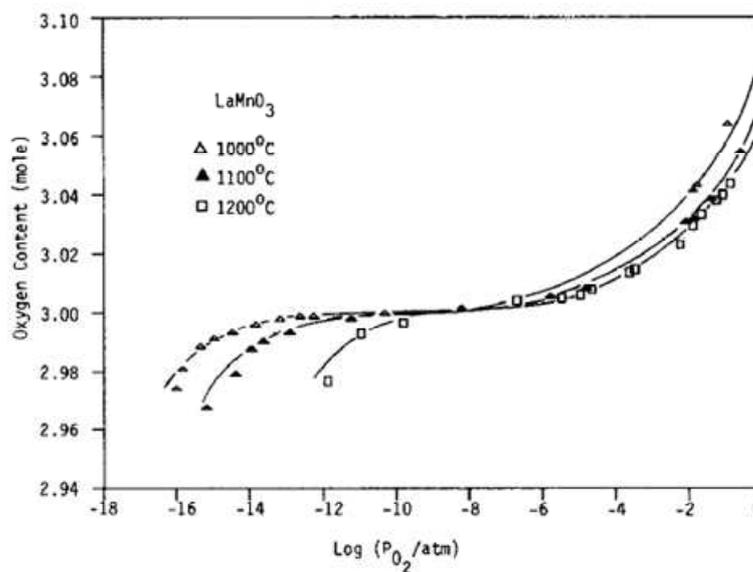


Figure III-1-11 Moles d'oxygènes par mole de $LaMnO_3$ en fonction de la pression partielle d'oxygène à différentes températures. Pour chaque isotherme, le dernier point représente la plus basse p_{O_2} avant que l'oxyde ne se décompose complètement ; selon [Kuo89].

Il est donc possible de moduler la non-stœchiométrie dans le manganite $LaMnO_{3+\delta}$ et par conséquent de contrôler la valence mixte du manganèse dans le matériau. Cette oxydation partielle du manganèse va avoir des répercussions non seulement sur la structure du matériau mais également sur ses propriétés magnétiques et de transport [Mitchell96, Li07]. D'un point de vue structural, Jonker et Van Santen ont montré qu'au-delà de 25% de Mn^{4+} dans $LaMnO_{3+\delta}$ ($\delta = 0,125$) une transition structurale vers une symétrie rhomboédrique était observée [Jonker50]. Topfer et

Chapitre III

Goodenough annoncent eux une coexistence de deux symétries orthorhombiques pour $0,06 < \delta < 0,10$ et des structures rhomboédriques à partir de $\delta = 0,10$ [Topfer97]. De plus, introduire des ions Mn^{4+} dans la structure revient d'une part à générer de nouvelles interactions magnétiques de type $Mn^{4+}-O-Mn^{3+}$ (ferromagnétiques par super échange et double échange) et $Mn^{4+}-O-Mn^{4+}$ (antiferromagnétiques par super échange) et d'autre part, à augmenter le taux de lacunes sur les sites A et B. Il en résulte un comportement magnétique complexe qui se caractérise par la formation de clusters au sein de la matrice. Le phénomène de ségrégation de phase est donc l'une des conséquences directes du dopage par trous dans $LaMnO_3$. La tendance générale est un affaiblissement des interactions antiferromagnétiques et une augmentation de la contribution ferromagnétique quand la valeur de δ croît. De plus, le facteur de Goldschmidt augmente également avec δ . L'évolution du comportement de $LaMnO_{3+\delta}$ en fonction de δ en deçà de la température d'ordre est schématisée à la *Figure III-1-12* [Topfer97 Riter97] :

- **Pour $0 < \delta < 0,10$** : $LaMnO_{3+\delta}$ adopte un comportement de verre de spin isolant qui se caractérise par une dispersion de clusters superparamagnétiques dans une matrice antiferromagnétique. En effet, les trous se retrouvent piégés sur des lacunes cationiques formant ainsi des clusters riches en trous à l'intérieur desquels l'effet Jahn-Teller statique disparaît progressivement au profit d'un effet Jahn-Teller dynamique. On observe alors un ordre ferromagnétique tridimensionnel à l'intérieur des clusters (et non 2D comme dans $LaMnO_3$). Dans ce domaine, il y a donc compétition forte entre les interactions ferromagnétiques intraclusters et antiferromagnétiques intramatrices (liées aux interactions prédominantes $Mn^{3+}-O-Mn^{3+}$ par super échange). L'aimantation pour un champ et une température donnée (inférieure à la température d'ordre) augmente avec δ .
- **Pour $0,10 < \delta < 0,14$** : l'effet Jahn-Teller statique n'existe plus, il est remplacé par un effet Jahn-Teller dynamique. Un fort couplage électron-vibration des oxygènes le long de l'axe de liaison Mn-O-Mn entre deux Mn voisins apparaît et stabilise l'interaction $Mn^{3+}-O-Mn^{3+}$ ferromagnétique par super échange en trois dimensions. De surcroît les interactions $Mn^{3+}-O-Mn^{4+}$ sont ferromagnétiques à la fois par double échange et par super échange. La matrice devient donc ferromagnétique. Les trous se retrouvent toujours piégés sur des lacunes cationiques, ce qui explique la formation de clusters ferromagnétiques par interaction de double échange $Mn^{3+}-O-Mn^{4+}$. On observe donc un ferromagnétisme fort issu du couplage par une matrice ferromagnétique de clusters ferromagnétiques. Toutefois, pour les valeurs fortes de δ , les clusters sont très riches en trous et contiennent donc beaucoup de Mn^{4+} ce qui peut conduire à la formation de domaines antiferromagnétiques.
- **Pour $0,14 < \delta < 0,18$** : la quantité de Mn^{4+} augmente et le volume des clusters antiferromagnétiques également. Les interactions de double échange varient de la même façon que $\cos(\theta_{ij}/2)$ alors que celles de super échange (antiferromagnétiques) varient comme $\cos(\theta_{ij})$ (rappel : θ_{ij} est l'angle entre les spins de deux manganèses voisins). Cette compétition conduit à la stabilisation d'un angle de canting dans la matrice.

Chapitre III

vers la rhomboédrique entre $3.10^{-3} < P(O_2) < 2.10^{-1}$ atm et uniquement la variété rhomboédrique au-delà.

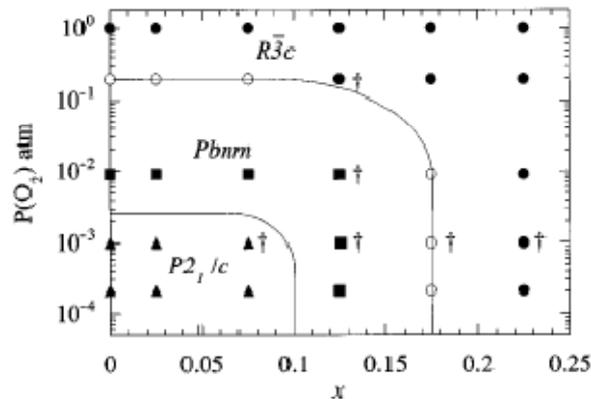


Figure III-1-13 Diagramme de phase structural de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ en fonction de taux de strontium et de $P(O_2)$. Phase rhomboédrique (●) phase orthorhombique (■) phase monoclinique (▲). Mélange de phase rhomboédrique et orthorhombique (○) ; selon [Mitchell96].

Dans la maille orthorhombique, l'octaèdre MnO_6 se caractérise par trois longueurs de liaison Mn-O différentes (l'une des distances équatoriales est équivalente à la distance Mn-O en symétrie rhomboédrique, la liaison axiale et la seconde équatoriale étant bien plus longues). L'angle de rotation (tilt) des octaèdres est similaire dans le plan (ab) à celui de la symétrie rhomboédrique ($\sim 163^\circ$) mais l'angle de tilt parallèle à l'axe c est plus faible ($\sim 158^\circ$). Dans la maille monoclinique, observée pour des phases très riches en Mn^{3+} (ou qui ne contiennent exclusivement que du Mn^{3+}) les octaèdres sont très distordus et chaque octaèdre se caractérise par trois liaisons Mn-O différentes variant entre 1,873 et 2,215 Å. L'angle de tilt varie de $154,8^\circ$ à $160,1^\circ$. En conséquence de cette forte distorsion, le lanthane est déplacé de sa position idéale ce qui lui confère un environnement oxygéné distordu.

Mitchell et al. ont observé une forte dépendance des propriétés magnétiques et de transport en fonction de la pression partielle d'oxygène imposée durant la calcination des matériaux à x constant [Mitchell96]. Les auteurs ont remarqué en particulier une forte évolution de la température de Curie. Pour $x = 0,125$, ils montrent que T_C augmente de 50K lorsqu'ils élèvent la pression partielle de deux ordres de grandeur. Il est cependant regrettable que les paramètres de non-stœchiométrie, à savoir les taux de Mn^{4+} et de lacune, n'aient pas été mesurés par les auteurs. Cela aurait permis une meilleure corrélation structure-composition-propriétés physiques.

Li et al. se sont aussi intéressés aux effets de non-stœchiométrie dans $La_{7/8}Sr_{1/8}MnO_{3+\delta}$ [Li07]. L'échantillon le plus réduit (recuit sous argon ; $\%Mn^{3+} = 69\%$) présente une structure orthorhombique et une température de Curie abaissée (192 K). Les échantillons recuits sous air ($\%Mn^{3+} = 64\%$) et sous dioxygène ($\%Mn^{3+} = 53\%$) adoptent une structure rhomboédrique et ont une T_C de 240 K et 237 K respectivement. La transition ferromagnétique-paramagnétique est plus étendue dans le cas des échantillons recuits sous Ar et O_2 ce qui suggère une large distribution des interactions d'échange entre les ions manganèses. De plus l'écart entre les aimantations mesurées

Chapitre III

en mode FC et ZFC pour ces deux échantillons semble indiquer la présence d'un désordre de spins induit par des hétérogénéités magnétiques (présence de domaines). Ces trois matériaux présentent tous une sur-stœchiométrie en oxygène qui se traduit par la présence de lacunes cationiques. Plus le taux de lacunes augmente, plus T_c diminue et plus la transition magnétique est étalée en température. D'une façon globale, la diminution de la T_c est attribuée à trois facteurs :

- la largeur W de la bande e_g :

$$W \propto \frac{\cos[\frac{1}{2}(\pi - \langle Mn - O - Mn \rangle)]}{\langle Mn - O \rangle^{3,5}}$$

toute distorsion structurale ($R \rightarrow O$) d'origine stérique ou électronique ayant donc un impact direct ;

- la concentration en lacunes sur le site B ;
- le nombre de proches voisins magnétiques.

Toutefois, ces résultats ne sont pas en accord avec ceux de Mitchell qui observent une augmentation de la T_c pour un recuit en condition oxydante.

Il en ressort donc que les comportements magnétiques dans les matériaux non-stœchiométriques devront être examinés en tenant compte de multiples paramètres : valence mixte, taux et distribution de lacunes, distorsions structurales et phénomènes de ségrégation (clusters riches ou pauvres en trous).

III-1-4 Effets de taille

De nombreuses études mettent en avant des transitions structurales, de nouvelles propriétés magnétiques ou électriques dans les perovskites nanométriques. D'une façon générale, la littérature rend compte d'évolutions de l'aimantation, des propriétés de conduction, de la magnétorésistance, voire même de la température d'ordre, gouvernées par le rôle des atomes de surface devenu non négligeable pour ces petites tailles. Toutefois, les effets de taille sur les propriétés magnétiques font actuellement débat, des tendances contradictoires étant régulièrement observées.

L'un des effets amorcés par une diminution de la taille des particules est une chute de l'aimantation à saturation. Balcells et al. ont été les premiers à émettre l'hypothèse d'une couche de surface à spins non colinéaires (régulièrement appelée couche morte) et dont l'épaisseur l peut être calculée à partir de la formule suivante [Balcells98] :

$$l = (\phi / 2) \left\{ 1 - \left[M_s^\phi / M_s^{bulk} \right]^{1/3} \right\}$$

où M_s^ϕ est l'aimantation à saturation mesurée pour le nanomatériau, M_s^{bulk} celle du matériau homologue massif et ϕ le diamètre des cristallites déterminé par la diffraction des rayons X. A noter

Chapitre III

que l'épaisseur de cette couche morte est liée à une accommodation du matériau à la transition cœur → surface, c'est-à-dire à la présence de défauts induisant un canting de spins (lacunes, diminution de la coordinence, distorsions de surface des polyèdres de coordination). Cette couche morte augmente lorsque la taille de la particule diminue [Balcells98, Dey06]. Cette hypothèse de nanoobjets de type cœur@écorce a par la suite été largement reprise dans la littérature et ne semble pas soumise à controverse [Sanchez96, Huang00, Bibes03, Vasseur06, Markovic10].

En revanche, il n'en est pas de même en ce qui concerne la température de transition ordre-désordre magnétique. En effet, dès 1996, Sanchez et al. annoncent une chute de T_C à taille de nanoparticules décroissante [Sanchez96]. Toutefois les auteurs émettent l'hypothèse d'une évolution de la teneur en oxygène dans le matériau. La chute de T_C associée à une diminution en taille de nanoparticules a par la suite été observée par de nombreux auteurs [Zhang99, Huang00, Teplykh04, Moreira06, Vasseur06, Dutta07, Mandal08, Nath08, Markovic10]. Par exemple, Vasseur et al. ont mis en évidence une diminution de T_C à Φ décroissant pour une composition de $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{MnO}_3$ et l'ont attribuée à la présence de la couche morte qui déstabilise l'ordre magnétique [Vasseur 06] (Figure III-1-14). De leur côté, Huang et al. évoquent une discrimination cœur/surface, le couplage en surface étant attendu plus faible que dans le cœur, la conséquence étant un élargissement de la transition et une diminution de la température de Curie globale [Huang00].

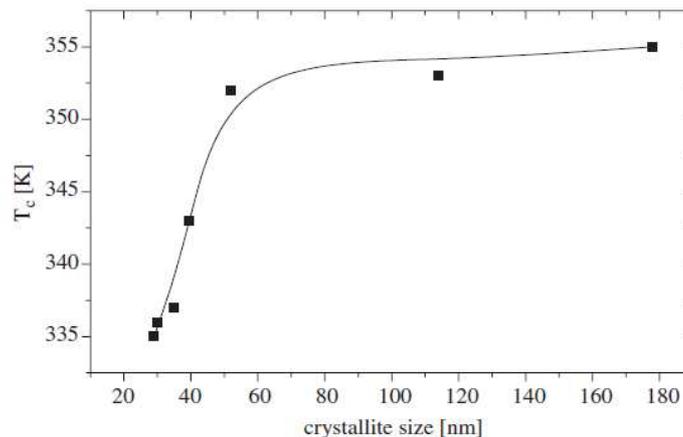


Figure III-1-14 Évolution de la Température de Curie de $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{MnO}_3$ (évaluée par la méthode d'Arrot) en fonction de la taille de cristallites ; selon [Vasseur06].

Parallèlement, d'autres auteurs annoncent une augmentation de T_C à taille de cristallites décroissante [Fu00, Dutta03, Shankar04, Pekala07] et l'associent à une augmentation du recouvrement orbitalaire pour les petites tailles qui correspond à une ouverture de l'angle Mn-O-Mn et une diminution de la longueur de liaison Mn-O. Enfin, la controverse est maximale lorsque T_C est annoncée constante quelle que soit la taille des nanoparticules [Balcells98, Hueso98, Bibes03, Dey06].

Chacune des tendances annoncées a été réellement observée par les auteurs et il semble important de s'interroger sur une telle disparité de résultats. En fait, très peu de ces travaux

Chapitre III

prennent en compte l'influence de la méthode et des conditions de synthèse, qui impliquent des températures de calcination souvent faibles dans les stratégies *bottom-up* ou fortes dans les stratégies *top-down*. Récemment, Hammami a mesuré la quantité de Mn^{4+} à chaque étape de la synthèse de LaMnO_3 par voie citrate [Hammami09]. Il montre qu'après la température de cristallisation ($\sim 550^\circ\text{C}$), le taux de Mn^{4+} est maximal et qu'il diminue lorsque la température de recuit augmente (Figure III-1-15). Ces études vont dans le même sens que celles menées par Kuo et al. notamment qui ont montré, qu'à l'état massif, les conditions de synthèse avaient une influence sur la stœchiométrie du matériau final qui se répercute sur les propriétés magnétiques [Kuo89].

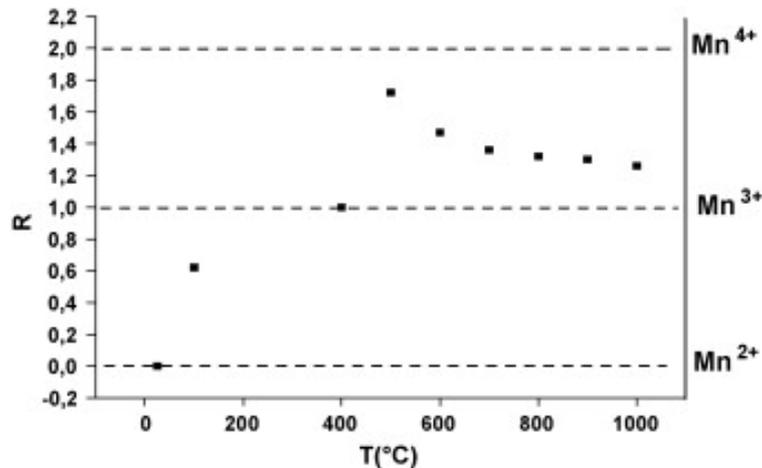


Figure III-1-15 Oxydation moyenne du manganèse déterminée à chaque étape de la synthèse de LaMnO_3 par voie citrate et après chaque température de calcination ; selon [Hammami09].

Comme nous venons de le voir, les manganites sont des matériaux dont la forte sensibilité aux conditions de synthèse se manifeste par des effets marqués de non-stœchiométrie (évolution de la valence mixte, présence de lacunes). Il nous paraît donc précipité d'attribuer les phénomènes observés à des effets de taille puisqu'à notre sens seuls peuvent être comparés des matériaux à « chimie équivalente ». Quelques travaux ont néanmoins pris en compte la valence moyenne du manganèse ou la présence de défauts lacunaires. Hueso et al. ont montré, qu'en gardant une taille de particules constante mais en faisant varier la stœchiométrie en oxygène par réduction électrochimique, la température de Curie était affectée [Hueso98, Hueso99]. Ainsi, il est possible que l'interprétation des résultats publiés jusqu'à présent puisse être envisagée sous un éclairage complémentaire prenant en compte l'évolution de la valence mixte du manganèse (à l'origine des interactions magnétiques et des distorsions octaédriques) et la présence de lacunes, notamment en site B (perturbation de l'ordre magnétique).

Dans la suite de ce chapitre, nous allons dans un premier temps élaborer la solution solide $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ pour x compris entre 0 et 0,5 avec pour objectif d'obtenir des nanomatériaux dont la taille de cristallites est constante (25 – 30 nm). Après une caractérisation de la « chimie » de ces matériaux (composition, valence mixte, non-stœchiométrie) nous examinerons leur comportement magnétique et chercherons à l'interpréter au regard de l'ensemble des paramètres chimiques et de taille.

III-2 Effets de taille sur les propriétés magnétiques de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$

III-2-1 Élaboration

L'ensemble des matériaux obtenus pour cette étude ont été élaborés suivant les protocoles successifs II-2-1, II-2-5 et II-2-6. Les nitrates métalliques sont introduits en quantité stœchiométrique et la quantité de glycine est réajustée en conséquence de façon à conserver le ratio G/N = 1.

III-2-2 Caractérisation

III-2-2-1 Caractérisation chimique

Les matériaux obtenus ont préalablement été dosés par ICP-OES (cf. Protocole II-2-3). Les résultats d'analyse sont donnés avec une précision de 2% et présentés à la Figure III-2-1.

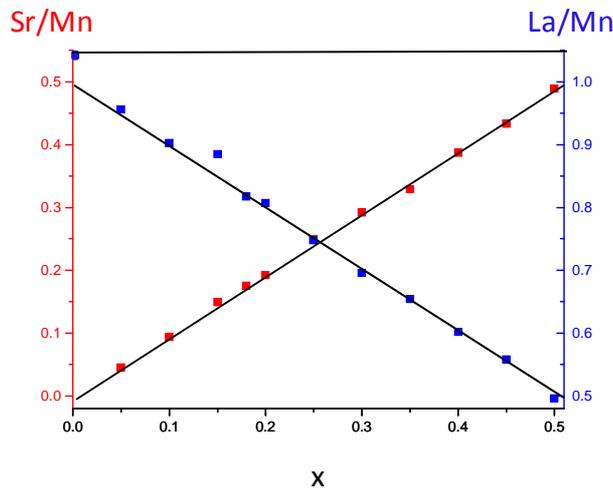


Figure III-2-1 Rapports cationiques expérimentaux obtenus pour $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$ par ICP-OES : ■ (La/Mn) ■ (Sr/Mn), les traits correspondent aux rapports théoriques visés.

On remarque que, comme attendu, les rapports molaires La/Mn et Sr/Mn évoluent linéairement en fonction de x et sont en excellent accord avec les valeurs ciblées. Ces résultats confirment bien l'intérêt du procédé GNP pour un contrôle fin de la stœchiométrie lors de la synthèse d'oxydes mixtes. Un léger excès de lanthane devra néanmoins être pris en compte pour $x = 0$ ainsi que pour $x = 0,15$. Dans la mesure où la structure ne peut accommoder d'insertion cationique, on devra alors s'attendre à un taux de lacunes plus élevé sur le site du manganèse, dont il faudra tenir compte dans l'interprétation des données :



III-2-2-2 Caractérisation par diffraction des rayons X

III-2-2-2-1 Évolution des paramètres de maille de la solution solide

Toutes les poudres obtenues sont finement divisées, de couleur noire et apparaissent monophasées à l'échelle des RX (*Figure III-2-2*). Les affinements de profil des diffractogrammes ont été réalisés à l'aide du programme Fullprof (*cf. Annexe A*) en utilisant une fonction de profil pseudo-Voigt de type Thompson-Cox-Hastings.

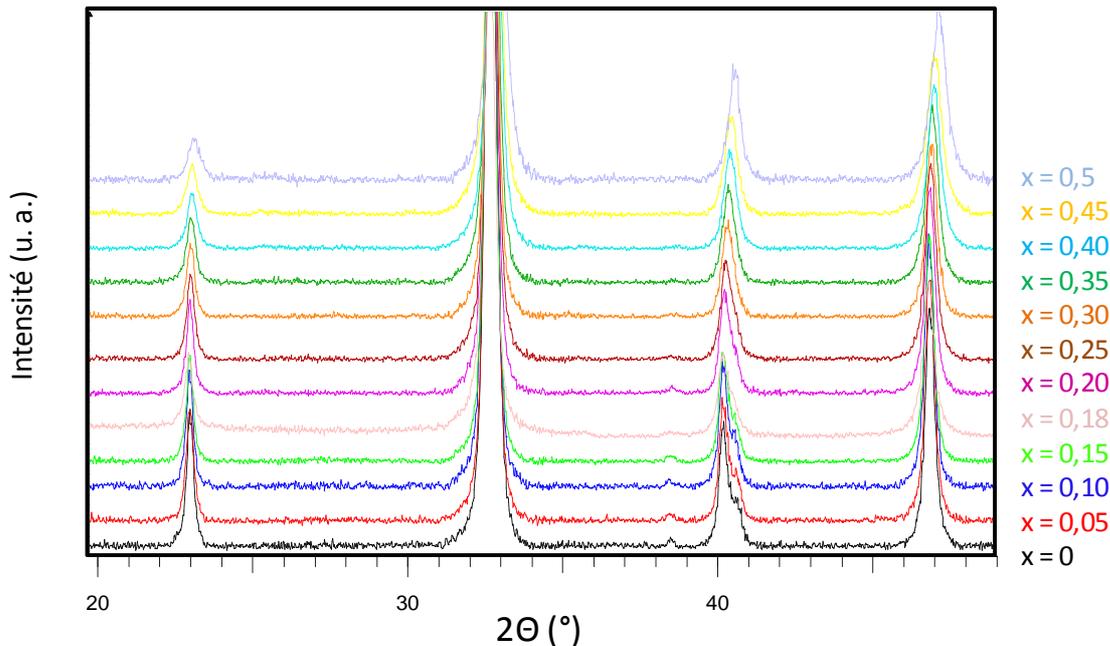


Figure III-2-2 Diagrammes DRX pour $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ ($0 \leq x \leq 0,5$). Agrandissement entre $20 - 50^\circ$ (2θ) proposé pour une meilleure clarté et s'assurer de l'absence d'impureté.

Sur toute la gamme de composition, les manganites adoptent une structure rhomboédrique de groupe d'espace R-3C (décrite dans une maille hexagonale) ce qui est en désaccord avec le diagramme de phase structural de la solution solide décrit dans la littérature et présenté à la *Figure III-1-10* où une phase de symétrie orthorhombique est attendue pour x inférieur à 0,17. Néanmoins, cette augmentation de symétrie pour les x inférieurs à 0,10 n'est pas sans rappeler les travaux de Mitchell qui ont mis en évidence une stabilisation de la structure rhomboédrique pour les bas x dans des conditions oxydantes [Mitchell96] (*cf. paragraphe III-1-3-2*).

La *Figure III-2-3* révèle une décroissance du paramètre a alors que le paramètre c augmente à x croissant sur toute la gamme de composition, le volume de maille subissant lui une décroissance monotone à taux de substitution croissant. Ces évolutions ont pour origine le compromis entre une substitution à x croissant par un cation plus gros en site A et plus petit en site B. Le volume diminuant, nous pouvons dire que les effets en site B sont plus marqués. L'écart à linéarité attendue dans le cas d'une loi de Végard est manifeste et a vraisemblablement pour origine des effets de non-stœchiométrie (lacunes cationiques) qui expliqueraient de surcroît la stabilisation d'une structure rhomboédrique aux bas taux de substitution.

Chapitre III

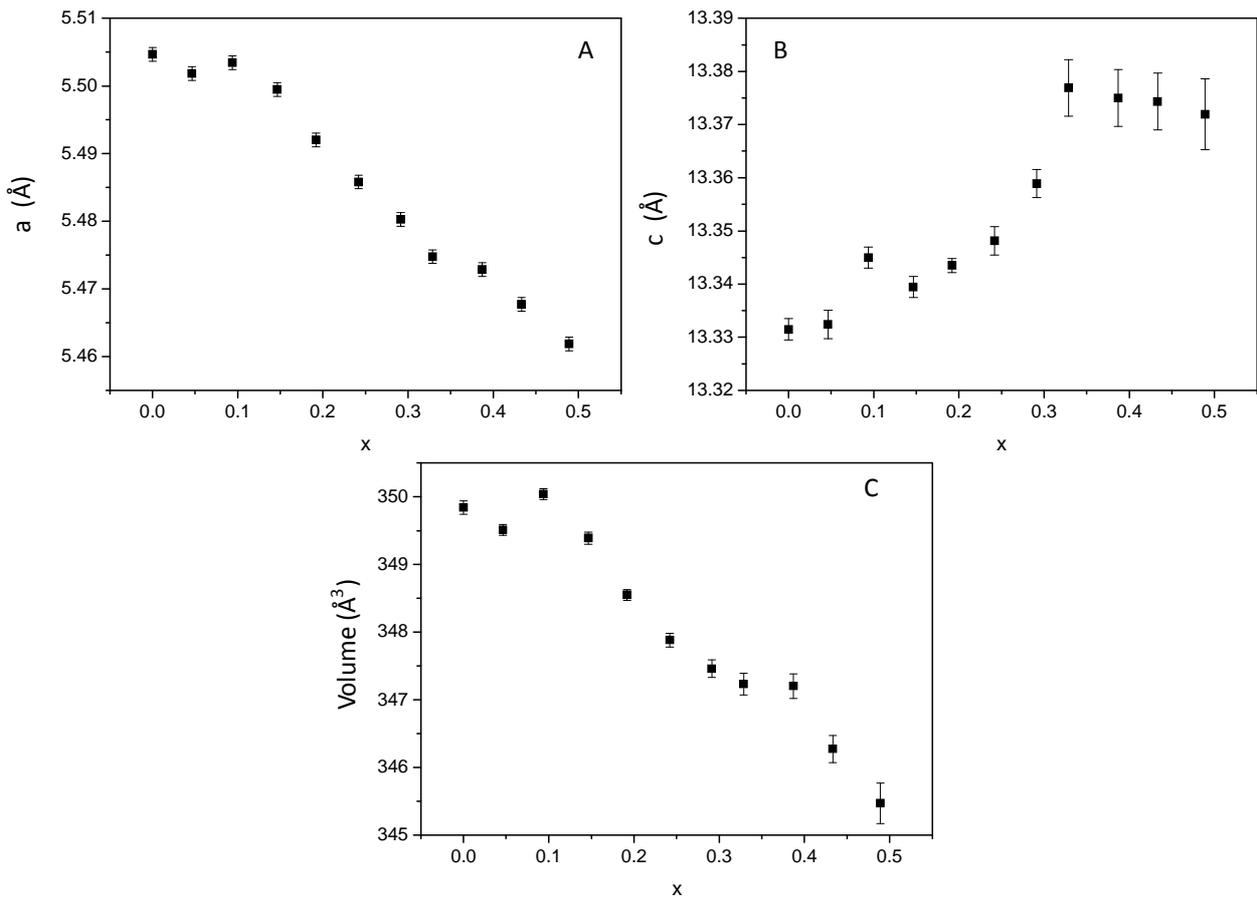


Figure III-2-3 Évolution des paramètres de maille a et c et du volume de maille de $La_{1-x}Sr_xMnO_3$.

L'hypothèse de la non-stœchiométrie semble étayée par le fait que les paramètres de maille de la solution solide sont, quel que soit x , inférieurs à ceux annoncés par Urushibara à taux de substitution $La^{3+} \rightarrow Sr^{2+}$ identique [Urushibara95] (cf. Figure III-1-10). Nous pensons donc que cette contraction systématique de la charpente octaédrique provient d'une sur-oxydation du matériau, cet excès de manganèse +IV ayant déjà été observé par d'autres auteurs [Gaudon02].

III-2-2-2 Détermination de la taille des cristallites

Les tailles de cristallites ont également été déterminées par affinement de profil à partir de la fonction pseudo-Voigt de type Thompson-Cox-Hastings (Figure III-2-4).

Chapitre III

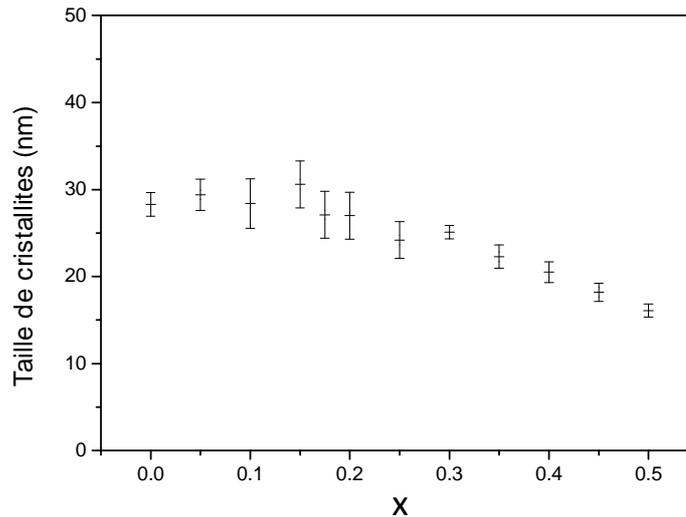


Figure III-2-4 Évolution de la taille de cristallites D_{crist} de $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ en fonction de x

Quel que soit x , les matériaux sont nanométriques, avec des tailles de cristallites (D_{crist}) comprises entre 18 et 31 nm. Quasi-constante pour $0 \leq x < 0,25$, D_{crist} diminue ensuite à x croissant. Nous pensons que l'évolution de D_{crist} est liée aux phénomènes de diffusion qui sont sensibles à la nature des cations et à la présence de défauts dans le matériau. La littérature rend compte de quelques études annonçant une exaltation de la croissance granulaire par diminution du taux de strontium [VanRoosmalen93, Gaudon02, McCarthy09]. Van Roosmalen et al. ont montré que la diffusion dans les manganites est beaucoup plus sensible aux modifications (taille, lacune) apportées sur le site A que sur le site B. Ainsi, plus x est faible, plus la taille moyenne du cation en site A est petite (cf. *Tableau III-1-1*) ce qui favorise la diffusion et la croissance granulaire (les petits ions diffusent beaucoup plus vite et déplacent les processus de frittage vers les températures plus basses). De plus, ils ont montré que la présence de lacunes sur le site A engendre une forte augmentation de la diffusion alors que celle-ci est beaucoup moins sensible aux lacunes sur le site B.

III-2-2-3 Évolution des propriétés structurales de la solution solide

Les diffractogrammes des échantillons $x = 0, 0,10, 0,20, 0,35$ et $0,40$ ont été enregistrés à température ambiante à l'aide du diffractomètre PANalytical (X'Pert Pro) en géométrie Bragg-Brentano, équipé d'un monochromateur avant en germanium pour la radiation $K\alpha_1$ du cuivre (conditions d'enregistrement *Tableau III-2-1*). Les affinements structuraux ont ensuite été réalisés par la méthode de Rietveld en utilisant le programme Fullprof (cf. *annexe A*) [Rietveld65]. Les taux d'occupation ont été fixés afin de rendre compte de la composition réelle des matériaux (définie par analyse chimique élémentaire couplée à des titrages au sel de Mohr afin de déterminer la non-stœchiométrie (cf. *Paragraphe III-2-2-3*). Les facteurs d'agitation thermique du manganèse et de l'oxygène ont été fixés. Les résultats obtenus sont répertoriés *Tableau III-2-2*, les conditions expérimentales et les diffractogrammes expérimentaux, calculés et différences sont présentés à l'annexe A.

Chapitre III

Tableau III-2-1 Conditions d'enregistrement des diffractogrammes des échantillons $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$

Système cristallin		Rhomboédrique (Trigonal)			
Groupe d'espace		R-3c (n° 167)			
Nombre de motif par maille		Z = 6			
Longueur d'onde (Å)		CuK _{α1} (λ = 1,540562 Å)			
Température		300 K			
Pas de comptage		0,017 °			
Fonction de profil		Pseudo-Voigt			
Fond continu		Polynôme à 6 paramètres affinables			
Nombre total de paramètres		17			
Domaine angulaire		8 ° – 120 °			
Nombre de réflexions		77			
La / Sr	Position atomique	6a	x = 0	y = 0	z = 0,25
Mn	Position atomique	6b	x = 0	y = 0	z = 0
	B_{iso} (Å²)	1.0			
O	Position atomique	18e	x	y = 0	z = 0,25
	B_{iso} (Å²)	1.0			

Chapitre III

Tableau III-2-2 Paramètres structuraux et facteurs de reliabilités obtenus après affinement Rietveld des diffractogrammes de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$

x		0	0,10	0,20	0,35	0,40
a (Å)		5,508 (1)	5,507 (1)	5,504 (1)	5,488 (2)	5,477 (2)
c (Å)		13,342 (3)	13,351 (2)	13,366 (2)	13,375 (4)	13,381 (9)
V (Å³)		350,5 (1)	350,1 (1)	350,7 (1)	348,8 (2)	347,6 (3)
La/Sr	Occ	0,165	0,144 / 0,015	0,131 / 0,031	0,108 / 0,054	0,100 / 0,066
	B_{iso} (Å²)	0,35 (9)	0,22 (8)	0,07 (6)	0,02 (8)	0,00 (8)
Mn	Occ	0,157	0,160	0,162	0,165	0,165
O	x	0,458 (5)	0,458 (3)	0,461 (4)	0,467 (4)	0,476 (5)
	Occ	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
Mn-O-Mn		166,8 (7)	165,7 (6)	166,7 (5)	169,2 (9)	172,7 (9)
Mn-O		1,953 (3)	1,958 (2)	1,953 (2)	1,946 (3)	1,939 (2)
cR_p (%)		22,3	16,0	14,6	18,5	17,6
cR_{wp} (%)		15,5	13,6	12,5	13,1	12,7
R_{bragg} (%)		8,7	7,71	6,06	6,68	5,86

Deux évolutions différentes sont visibles pour les angles Mn-O-Mn et les distances Mn-O (Figure III-2-5). Ils sont quasi constants pour $0 \leq x < 0,25$ puis, au-delà de ce seuil, Mn-O-Mn augmente brutalement alors que Mn-O diminue, témoignant d'une forte diminution de la distorsion des octaèdres pour les x supérieurs à 0,25. Si on compare nos résultats à ceux annoncés par Mitchell, les valeurs des angles sont plus élevées dans notre cas y, compris pour les petits x, tandis que les distances sont sensiblement plus courtes [Mitchell96]. Ces résultats semblent indiquer qu'en dépit des substitutions en site A, la charpente octaédrique n'évolue pas jusqu'à une valeur seuil de x au-delà de laquelle les octaèdres deviennent moins distordus. Il est évident que cette évolution structurale sera à corrélérer avec l'évolution des propriétés magnétiques de la solution solide (cf. Paragraphe III-2-3).

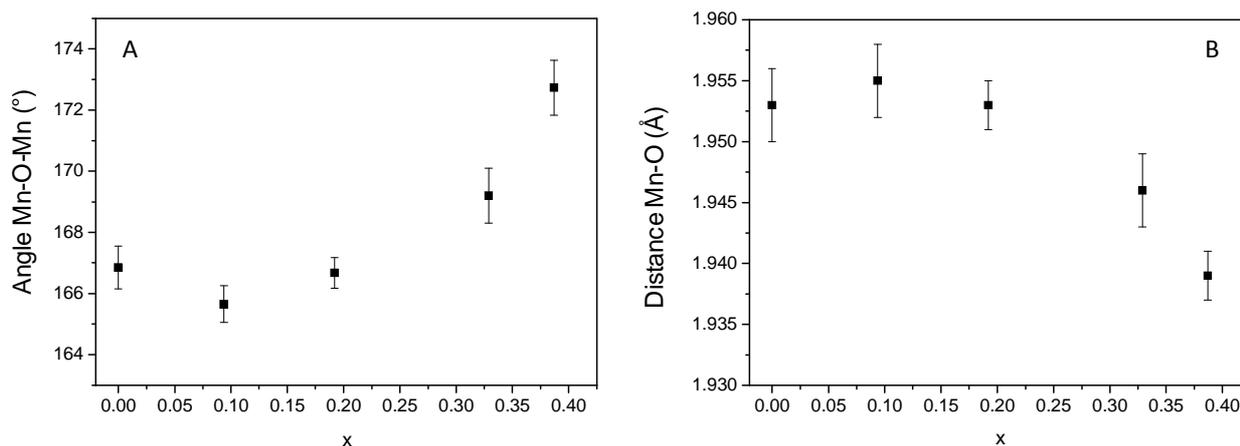


Figure III-2-5 Évolution des angles Mn-O-Mn (A) et des distances Mn-O (B) de $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ après affinement Rietveld.

III-2-2-3 Évolution de la valence mixte du manganèse

Les caractérisations précédentes nous ont amenés à nous interroger sur la valence du manganèse et la présence de défauts ponctuels dans la solution solide. Le taux de Mn^{4+} dans nos matériaux a été mesuré par un dosage chimique par oxydo-réduction : le dosage en retour au sel de Mohr (*cf. Annexe C et Protocole III-2-1*). Nous avons privilégié ce dosage après quelques essais de dosage iodométrique car il est plus stable dans le temps et permet une excellente reproductibilité des mesures.

Protocole III-2-1 Dosage au sel de Mohr

Matériel : 1 fiole jaugée en verre (Aspin A+), une burette graduée en verre, 1 pipette en verre 5mL (Aspin A+), 1 pipette 10 mL, une poire à pipeter, 3 erlenmeyers en verre de 250mL. HCl (AnalaR normapur, 37%), solution de H_2SO_4 (Carlo Erba, 96%), sel de Mohr (sulfate d'ammonium et Fer II - $(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (Prolabo, 99,5%), solution de dichromate de potassium $K_2Cr_2O_7$ (Fluka, 1/60 mol/L – 1/10 N), de diphénylsulfonate de Baryum (Prolabo) en tant qu'indicateur coloré et de l'eau distillée.

Préparation : Toute la verrerie est préalablement nettoyée dans un bain de potasse alcoolique saturée. Les solutions d'acide (HCl et H_2SO_4) sont préparées à 0,1 mol/L et à l'avance pour les utiliser à température ambiante. Ensuite, la solution de sel de Mohr ($C = 0,1$ mol/L) est obtenue par dissolution du précurseur par la solution d'acide sulfurique préparée. L'utilisation d'une fiole jaugée avec la meilleure précision possible est primordiale pour minimiser les erreurs.

Protocole expérimental : il est constitué de six dosages : i) le premier consiste à doser la solution de sel de Mohr seule (dosage de Fe^{2+} par $Cr_2O_7^{2-}$), ii) les deux suivants pour doser le sel de Mohr après l'ajout des différents acides, ils constituent le blanc, iii) les trois derniers pour déterminer la quantité de Mn^{4+} (3 prises d'essais pour chaque échantillon).

i) ajouter à 5 mL de sel de Mohr 20 mL d'eau distillée, ϵ d'indicateur coloré et le fer²⁺ est dosé avec la solution de $K_2Cr_2O_7$. Le volume équivalent doit correspondre au volume de sel de Mohr introduit (5 mL ici).

ii) ajouter à 5 mL de sel de Mohr 10 mL de HCl, 20 mL d'eau distillée, 10 mL de H_2SO_4 , ϵ d'indicateur coloré et doser avec le $K_2Cr_2O_7$; le volume équivalent doit rester proche de celui du dosage i) mais peut varier légèrement. Il correspond à V_0 .

iii) peser environ exactement 50 mg de poudre ajouter 5 mL de sel de Mohr, 10 mL de HCl et attendre que toute la poudre soit dissoute, 20 mL d'eau distillée, 10 mL de H_2SO_4 , ϵ d'indicateur coloré et doser avec le $K_2Cr_2O_7$ (dosage de Fe^{2+} qui n'ont pas réagi avec Mn^{3+} et Mn^{4+} par $Cr_2O_7^{2-}$). Le volume obtenu est appelé V_{eq} .

Détermination de la quantité de Mn^{4+} : le détail du calcul est décrit en *Annexe C*.

Précautions : l'étape de lavage peut être dangereuse et doit être menée avec précaution tout comme la préparation des solutions d'acides.

Chapitre III

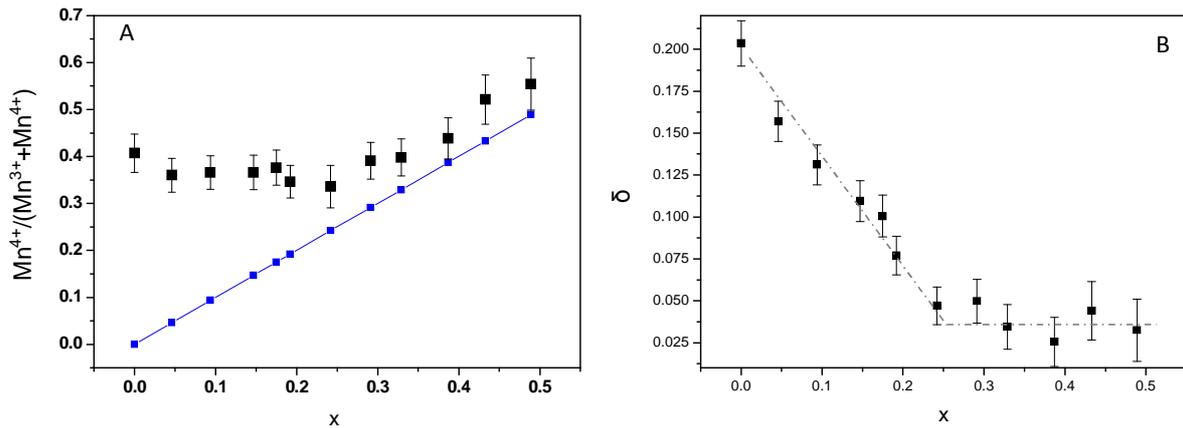


Figure III-2-6 (A) (■) Taux de Mn^{4+} ($Mn^{4+}/(Mn^{4+}+Mn^{3+})$) déterminés par dosage au sel de Mohr dans $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ et (■) valeurs théoriques pour $\delta=0$; (B) évolution du coefficient de non-stœchiométrie δ pour $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$. Les traits pointillés servent de guide à l'œil.

A partir du degré d'oxydation du manganèse déterminé par dosage au sel de Mohr et des rapports cationiques déduits des analyses par ICP-OES, nous avons pu déterminer les compositions des différents matériaux de la solution solide en considérant le réseau anionique complet, hypothèse logique compte tenu de la sur-oxydation systématique. L'évolution des taux d'occupation du site B en fonction de x est présentée à la *Figure III-2-7*.

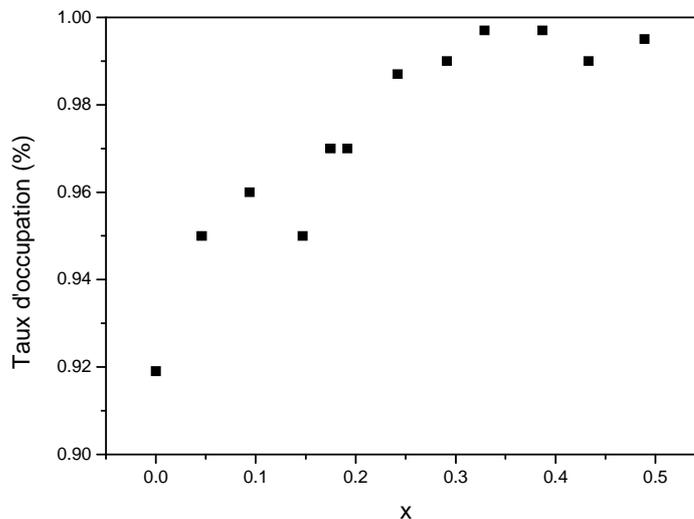


Figure III-2-7 Évolution des taux d'occupation des sites B pour $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$.

Au regard de nos résultats, il semble que nos conditions de calcination à température modérée contribuent à une stabilisation systématique d'un excès de manganèse tétravalent. En effet, l'atmosphère durant notre traitement thermique est plus oxydante que celle utilisée dans le cas de matériaux massifs micrométriques recuits à des températures supérieures à 1000°C. Une telle évolution du taux de Mn^{4+} dans la solution solide $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ a déjà été observée ; Gaudon et al.

Chapitre III

ont publié exactement le même comportement pour des matériaux élaborés via un procédé Pechini [Gaudon02]. La solution solide peut être analysée en considérant deux domaines :

- **Lorsque x augmente de 0 à 0,25**, le taux de Mn^{4+} est constant, de l'ordre de 35 - 37% et δ diminue linéairement ce qui traduit une augmentation du taux d'occupation (en sites A et B). Ainsi, dans ce domaine, la substitution du lanthane par le strontium dans le matériau n'implique pas une oxydation croissante mais une diminution de la quantité de lacunes.
- **Lorsque $x > 0,25$** , δ est constant mais cette fois-ci, le taux de Mn^{4+} augmente de façon linéaire avec x , l'écart à la valeur théorique restant constant quel que soit x (environ 5 - 6% d'excès de Mn^{4+}). La substitution de lanthane par le strontium dans la perovskite de manganèse se traduit ici par une oxydation du Mn^{3+} en Mn^{4+} , à taux de lacunes constant en sites A et B.

Pour les fortes valeurs de x , le taux de lacunes est très faible et probablement sans impact sur les propriétés magnétiques, en revanche, les taux de lacunes en site B pour les plus faibles taux de substitution devront être attentivement considérés compte tenu du seuil de percolation de 5% annoncé par Ritter et al [Ritter97]. Notons que, quelle que soit la valeur de x , le taux de manganèse +IV est supérieur à 25%, valeur annoncée par Jonker [Jonker50] et Wold [Wold59] comme étant le seuil en-deçà duquel la transition Rhomboédrique \rightarrow Orthorhombique est observée dans $LaMnO_{3+\delta}$. Il n'est donc pas illogique que nos matériaux restent rhomboédriques sur toute la solution solide $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$.

Lors de l'étude des propriétés structurales, nous avons émis l'hypothèse d'une suroxydation du manganèse compte tenu de la symétrie adoptée par les matériaux avec un faible x et les résultats obtenus avec le titrage redox du manganèse confirment pleinement cette théorie. Le facteur de Goldschmidt peut alors être recalculé en prenant en compte l'excès y de Mn^{4+} dans les matériaux (en considérant que la présence de lacunes n'impacte pas les relations de tangence) selon la formule suivante :

$$t_{corr} = \frac{r_O + [(1-x)r_{La} + x \times r_{Sr}]}{\sqrt{2}[r_O + [(x+y)r_{Mn^{4+}} + (1-x-y)r_{Mn^{3+}}]}}$$

L'évolution de t_{corr} en fonction de x est présentée à la *Figure III-2-8*. Il est à noter que les points à $x = 0$ et $x = 0,15$ peuvent être considérés comme des points aberrants en raison du fait que le cation A est en excès par rapport au cation B. Ces deux compositions ne seront pas considérées dans la discussion. Comme attendu, t_{corr} ne suit pas l'évolution linéaire théorique. En effet, pour les faibles valeurs de x ($0 \leq x \leq 0,25$), t_{corr} est quasi-constant ($\approx 0,975$). En revanche, au-delà de $x = 0,25$, t_{corr} évolue linéairement avec x et suit quasiment l'évolution théorique.

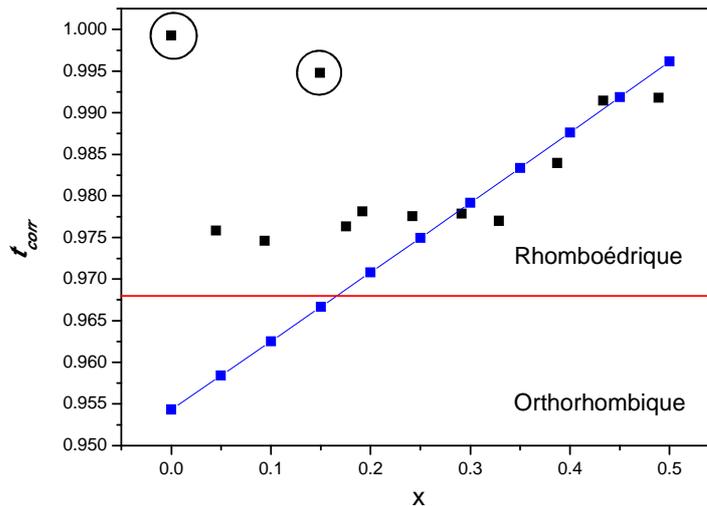


Figure III-2-8 Facteurs de Goldschmidt (■) expérimentaux prenant en compte la quantité de Mn^{4+} dans $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ et (■) théoriques dans $La_{1-x}Sr_xMnO_3$.

Dans le matériau massif stœchiométrique, la transition Orthorhombique \rightarrow Rhomboédrique s'effectue pour $x = 0,17$ [Urushibara95, Kawano96], soit une valeur du facteur de Goldschmidt de 0,968. Comme nous venons de le préciser, cette transition a également lieu dans $LaMnO_{3+\delta}$ pour des taux de Mn^{4+} de 25% ce qui conduit, une fois encore, à une valeur de $t = 0,968$. Les valeurs de t_{corr} obtenues pour notre solution solide sont donc en accord avec la symétrie observée et les résultats de la littérature. De surcroît, les évolutions structurales de la solution solide en deçà de $x = 0,25$ sont cohérentes avec l'évolution de t_{corr} : le facteur de Goldschmidt est constant, ce qui suggère une distorsion octaédrique constante, clairement mise en évidence par le fait que dans cette gamme de composition l'angle Mn-O-Mn et la longueur de liaison Mn-O ne varient pas.

III-2-2-4 Propriétés magnétiques de la solution solide $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$

Nous avons vu dans la première partie du chapitre que le diagramme de phase magnétique de la solution solide $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ résulte des compétitions entre des interactions ferro- et antiferromagnétiques par super échange et ferromagnétiques par double-échange. Nous avons donc voulu étudier l'évolution de ces propriétés selon x dans le cas de matériaux nanométriques. Alors que la littérature tend à attribuer chacune des évolutions à des effets de taille, nous chercherons à établir si d'autres facteurs peuvent être pris en compte.

Selon la valeur de x , nous pouvons distinguer deux types de comportement :

- **Pour $0 \leq x \leq 0,10$** , les échantillons sont paramagnétiques à température ambiante (Figure III-2-9 B). Toutefois, les mesures faites à basse température (10 K), révèlent un comportement ferromagnétique avec des cycles d'hystérèse bien définis (Figure III-2-9 A). Ces résultats sont en désaccord avec les propriétés des matériaux massifs qui sont antiferromagnétiques dans cette gamme de composition. Par exemple, pour $x = 0$, l'aimantation à 10 K et 30 kOe est de

Chapitre III

2,5 μ_B /Mn ce qui est nettement supérieur au moment porté par chaque manganèse dans le cas de LaMnO_3 massif et stœchiométrique ($M_S = 0,4 \mu_B$ /Mn [Hauback96]).

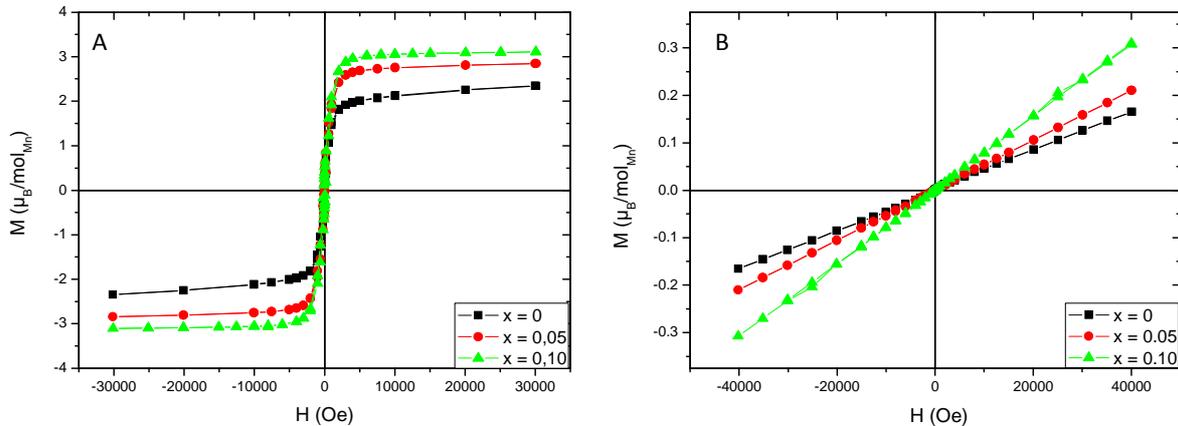


Figure III-2-9 Aimantation en fonction du champ magnétique appliqué pour $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$ à (A) 10 K et (B) 350 K.

- Pour $x \geq 0,15$, les matériaux présentent un comportement ferromagnétique avec des températures de Curie supérieures à 300 K (Figure III-2-11 B). L'allure de la courbe $M(H)$ observée pour $x = 0,15$ est due au fait que la température de transition ordre-désordre est proche de 300 K. Comme attendu, les isothermes d'aimantation à 10 K (Figure III-2-11 A) présentent toutes des cycles carrés caractéristiques de matériaux ferromagnétiques où la saturation est atteinte sous 30 kOe.

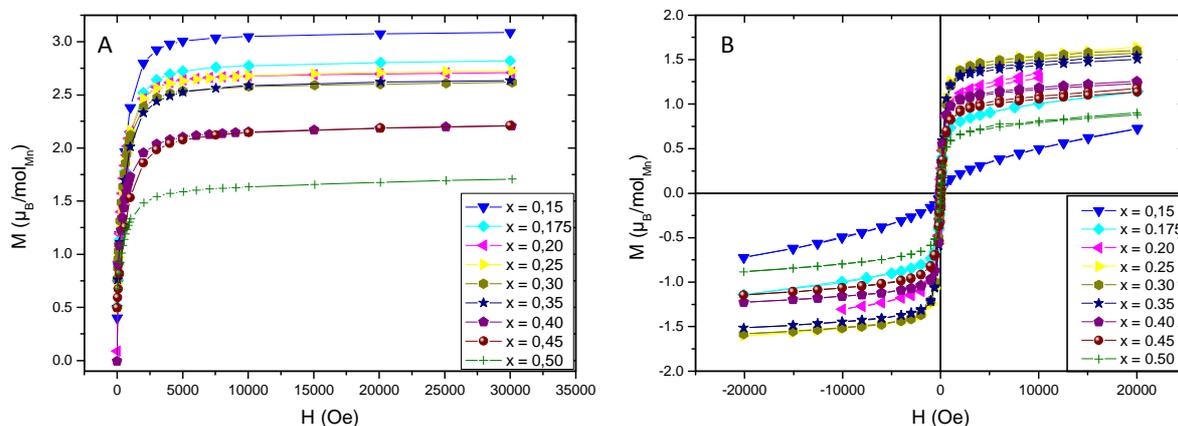


Figure III-2-10 Aimantation en fonction du champ magnétique appliqué pour $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$ à (A) 10 K et (B) 300 K.

L'évolution de l'aimantation à saturation en fonction de x est maximale pour $x \approx 0,15$ puis décroît à x croissant (Figure III-2-11). Notons également que sur l'ensemble de la gamme de composition, les valeurs de M_S sont inférieures à celles attendues dans le cas d'un alignement total des spins.

Chapitre III

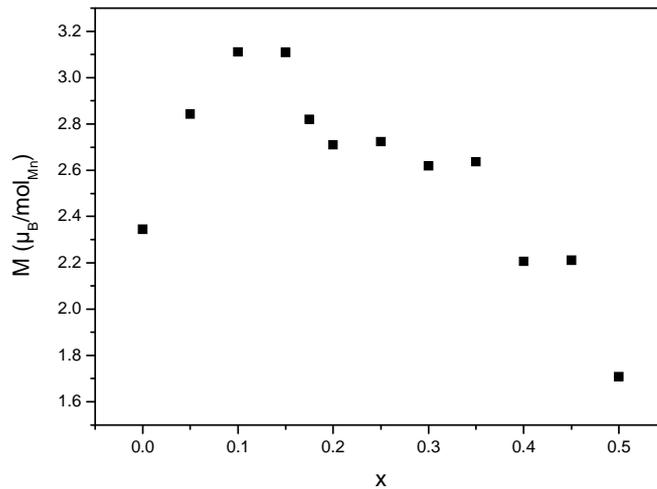


Figure III-2-11 Évolution de l'aimantation à saturation de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ mesurée sous 30 kOe et 10K.

Ces résultats peuvent s'expliquer par plusieurs phénomènes. La première hypothèse concerne les effets de taille. Malgré de multiples controverses, la communauté semble admettre que, comme nous l'avons vu précédemment, les nanoparticules peuvent être assimilées à des nanoobjets de type cœur@écorce. L'épaisseur l de la couche magnétiquement morte étant d'autant plus importante que la taille des particules est faible [Balcells98, Dey06]. Elle peut être interprétée par un canting aléatoire des spins de surface (spins non colinéaires) et l peut être estimée à partir de la formule proposée par Balcells [Balcells98] (cf. *Paragraphe III-1-4*). Dans notre cas, nous considérons que l'aimantation pour le matériau massif de référence correspond à un ordre ferromagnétique parfait ce qui majore M_s^{bulk} et donc l . Les valeurs obtenues (*Figure III-2-12*) sont cohérentes avec celles publiées dans la littérature [Balcells98, Bibes03, Dey06, Markovic10]. Pour les plus faibles valeurs de x , alors que la taille de cristallites est constante, l diminue fortement alors que, pour les plus fortes valeurs de x , l'épaisseur de la couche morte augmente à taille de cristallites décroissante. Ainsi, si la présence de cette couche est probable, elle ne peut seule rendre compte des évolutions d'aimantation à saturation, notamment pour les faibles valeurs de x .

Chapitre III

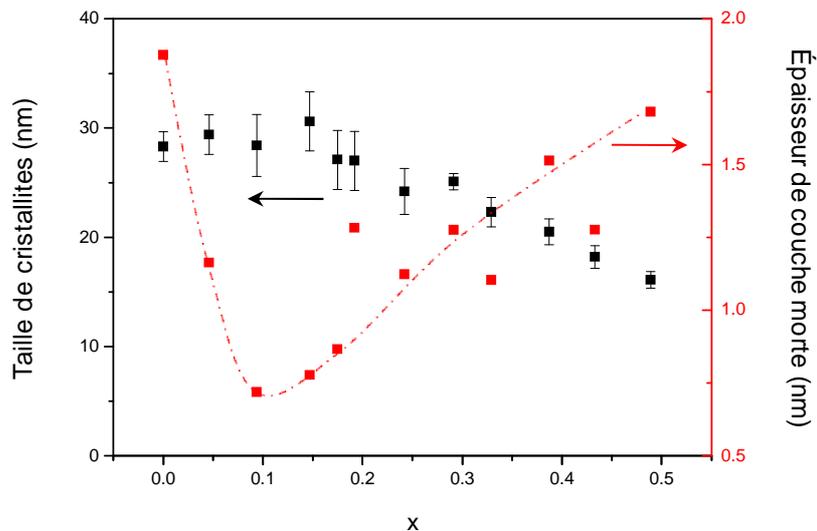


Figure III-2-12 Évolution de l'épaisseur de la couche morte (■) et de la taille de cristallites (■) de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$. Le trait sert de guide à l'œil.

La seconde hypothèse concerne des effets de type « chimique ». Pour les petits x , les matériaux sont riches en lacunes sur le site B. Ainsi, à l'instar de $LaMnO_{3+\delta}$, il est possible qu'à l'intérieur de cette matrice rendue ferromagnétique par des interactions $Mn^{3+}-O-Mn^{4+}$ (de super échange ou double échange), des clusters ordonnés se forment au sein de domaines riches en lacunes, ce qui explique que l'alignement total des spins ne peut être atteint. A noter que cette hypothèse est étayée par le fait que, pour $x = 0$, les taux de Mn^{4+} et de lacunes en site B sont plus élevés favorisant ainsi la formation de clusters antiferromagnétiques et par conséquent une aimantation à saturation plus faible :

- **Pour $x = 0,05 - 0,15$** le degré d'oxydation du manganèse est constant, en revanche, le taux de lacunes en site B diminue à x croissant, ce qui est cohérent avec l'augmentation de M_S . Enfin, la *Figure III-2-13 A* présente l'évolution sous champ faible de l'aimantation enregistrée en mode ZFC (Zero Field Cooled) et FC (Field Cooled) pour $x = 0$ et $0,05$. Un écart est systématiquement présent entre les courbes ZFC et FC. De plus, un maximum d'aimantation est observé sur les courbes en ZFC, plus prononcé pour $x = 0$, qui traduit la présence de corrélations antiferromagnétiques en compétition avec les interactions ferromagnétiques. Cet écart s'atténue à champ croissant (*Figure III-2-13 B*). Ce phénomène est fréquent dans les manganites à l'état massif et est attribué à un désordre local dans la matrice tridimensionnelle principalement lié à l'existence de lacunes cationiques [Ferris97].

Chapitre III

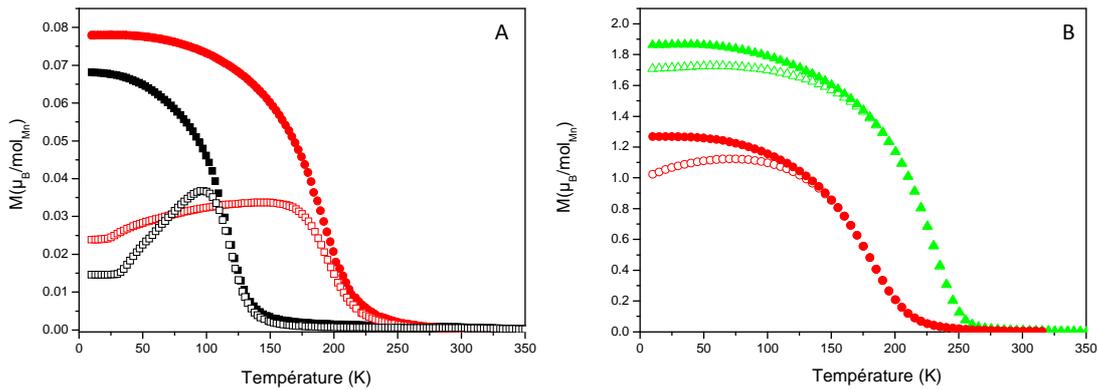


Figure III-2-13 Variation de l'aimantation de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ en fonction de la température en mode Zero Field Cooled (symboles vides) et Field Cooled (symboles pleins) : (A) pour (■) $x = 0$ et (●) $x = 0,05$ sous faible champ (20 Oe) et (B) pour (●) $x = 0,05$ et (▲) $x = 0,10$ sous champ moyen (500 Oe).

- Pour les plus fortes valeurs de x** , le taux de lacunes est quasi-nul, en revanche le taux de Mn^{4+} augmente avec x jusqu'à atteindre des valeurs très élevées (55% pour $x = 0,5$) ce qui pourrait conduire à la formation de corrélations antiferromagnétiques en compétition avec les interactions ferromagnétiques majoritaires. Hemberger et al. se sont intéressés au diagramme de phase magnétique de $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ massif pour $x \geq 0,40$ [Hemberger02]. Il s'avère que l'aimantation chute pour $x \geq 0,40$ (taux de Mn^{4+} supérieur à 40%) en raison d'un canting de spins ou d'une séparation de phases (coexistence d'une phase ferromagnétique majoritaire et d'une phase antiferromagnétique). La *Figure III-2-14* présente les courbes ZFC-FC (à 20 Oe) pour $x = 0,25$ et pour des températures allant de 10 à 340 K. L'écart entre les deux modes de refroidissement est très prononcé et un maximum apparaît nettement en mode ZFC. Dutta et al. [Dutta03] ont observé les mêmes évolutions pour le matériau nanométrique (18 ou 36 nm) de composition $La_{0,875}Sr_{0,125}MnO_3$. Là encore les auteurs annoncent la présence d'hétérogénéités dans le matériau de type clusters.

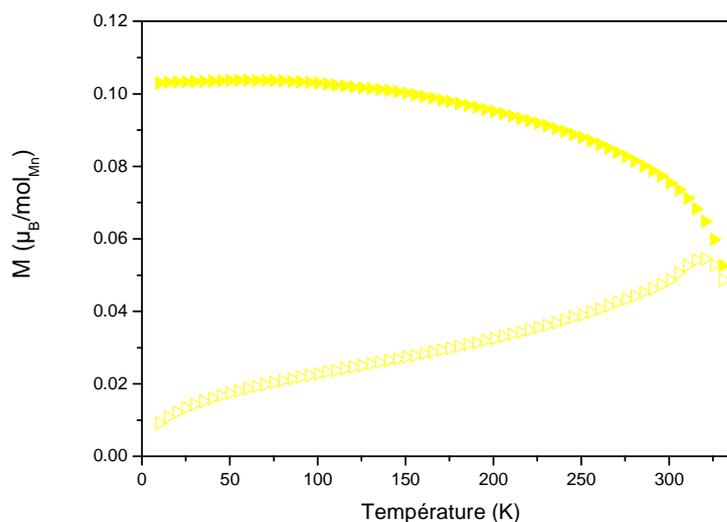


Figure III-2-14 Variation de l'aimantation de $La_{0,75}Sr_{0,25}MnO_{3+\delta}$ en fonction de la température en mode Zero Field Cooled (symboles vides) et Field Cooled (symboles pleins) sous faible champ (20 Oe).

Chapitre III

Ainsi, il semble raisonnable de considérer non seulement les effets de taille (couche morte) mais aussi les effets chimiques (taux de Mn^{4+} , lacunes) pour expliquer l'évolution de M_s . Au regard de l'évolution de I , de la taille de cristallite, du taux de lacunes et de Mn^{4+} , notre hypothèse est que nous ne pouvons exclure la formation d'une couche morte de surface. Elle contribue d'une part à abaisser l'aimantation et d'autre part à rendre les transitions magnétiques plus étendues. Huang et al. annoncent en effet que le comportement des nanoobjets peut être interprété en considérant une contribution du cœur (T_c plus élevée) et une contribution de l'écorce (T_c plus faible car les couplages en surface, du fait du désordre, sont plus faibles) [Huang00]. Toutefois, la présence de clusters noyés dans une matrice ferromagnétique semble fort probable. Celle-ci est induite non seulement par la présence de lacunes mais aussi probablement par les conditions de traitement thermique modérées qui ne favorisent pas la diffusion et peuvent générer une oxydation inhomogène dans le cœur du matériau (l'homogénéité entre La, Sr et Mn étant elle assurée par l'étape d'élaboration en voie liquide).

De la même façon que dans le *Chapitre II*, nous avons mesuré les températures de Curie T_c de l'ensemble de la solution solide par la méthode d'Arrot (cf. *Paragraphe II-2-3-3*). Nous avons également reporté sur la *Figure III-2-15* les valeurs obtenues pour les matériaux massifs [Urushibara95]. Les valeurs expérimentales mesurées sont très différentes de celles attendues pour la solution solide. Les tailles nanométriques induisent donc des modifications importantes dans nos composés comme cela est suggéré dans la littérature [Zhang99, Huang00, Teplykh04, Moreira06, Vasseur06, Dutta07, Mandal08, Nath08, Markovic10].

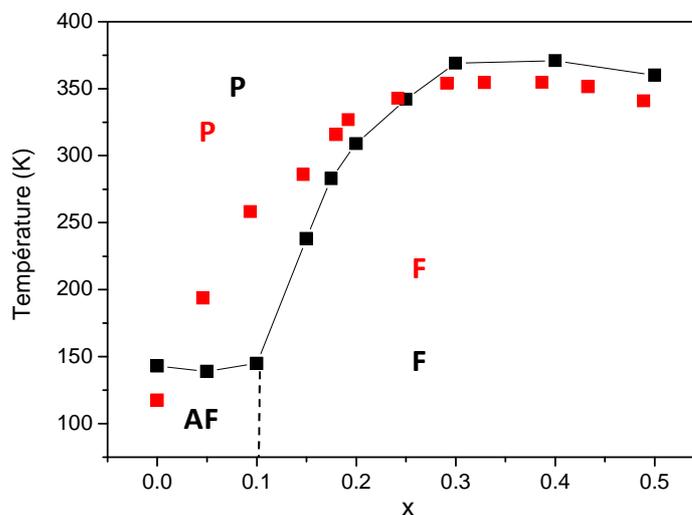


Figure III-2-15 Températures de Curie (■) obtenues expérimentalement pour $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ par la méthode de Arrot et (■) celles publiées pour le matériau massif [Urushibara95]. (F) Ferromagnétique, (AF) Antiferromagnétique et (P) Paramagnétique.

Dans la partie suivante, nous avons cherché à comprendre l'évolution des propriétés des manganites nanométriques et celle de T_c en considérant le rôle que peuvent avoir les effets chimiques. En effet, il paraît évident que les distorsions octaédriques (qui ont un impact direct sur le recouvrement orbitalaire) sont à l'origine des évolutions du magnétisme néanmoins nous pensons

que, outre les distorsions de surface à l'origine de la formation de la couche morte, celles liées à la chimie du cœur ont un rôle non négligeable.

III-2-3 Analyse du comportement des manganites nanométriques

III-2-3-1 Corrélations entre les propriétés observées et la valence du manganèse

La Figure III-2-16 permet de faire un bilan des comportements chimiques, structuraux et magnétiques observés.

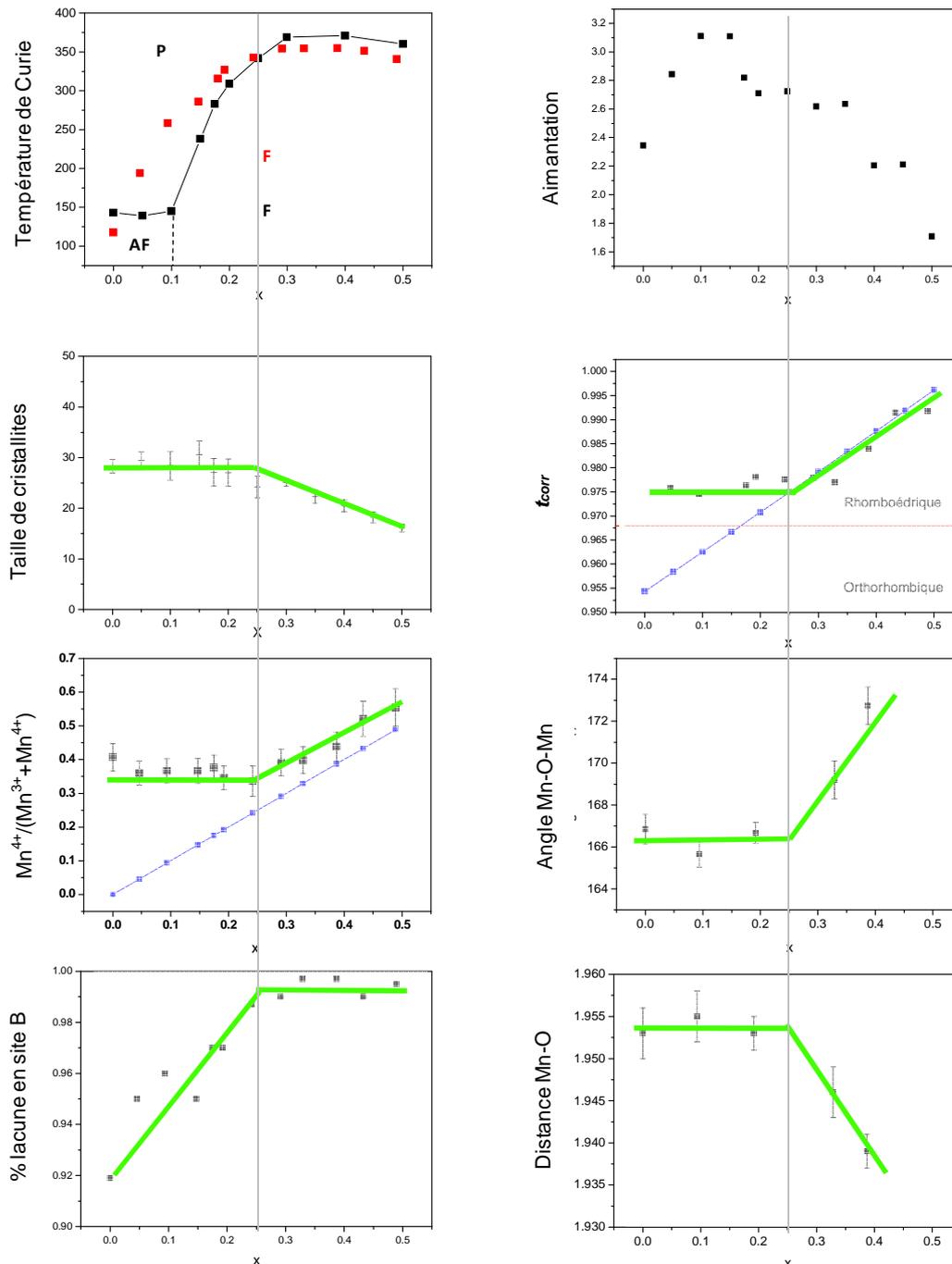


Figure III-2-16 Récapitulatif des différentes caractéristiques observées précédemment pour $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$, les droites vertes représentent les tendances générales.

Chapitre III

Le premier fait remarquable concerne le comportement magnétique ordonné dans les matériaux. En effet, si pour les faibles valeurs de x , un ordre antiferromagnétique est observé dans les matériaux massifs (*Figure III-2-16 A*), les manganites nanométriques adoptent un ordre ferromagnétique à basse température sur toute la gamme de composition ce qui suggère que les effets de surface ne peuvent être seuls responsables du comportement observé, le cœur de la particule subissant des changements profonds. De plus, pour $0 \leq x < 0,25$, la température d'ordre des manganites nanométriques est plus élevée que celle de leurs homologues massifs (*Figure III-2-15*), ce qui est contradictoire avec les auteurs qui annoncent une diminution systématique de T_C avec la taille [Sanchez96, Zhang99, Huang00, Teplykh04, Moreira06, Vasseur06, Dutta07, Mandal08, Nath08, Markovic10].

L'analyse de l'évolution de T_C , t_{corr} , Mn-O-Mn, $d(\text{Mn-O})$, D_{crist} , du taux de lacunes et du degré d'oxydation du manganèse en fonction de x nous conduit à distinguer deux populations distinctes dans la solution solide :

- **Pour les valeurs de x inférieures à 0,25** : tout d'abord, nous avons vu que la valence du manganèse, la distorsion des octaèdres (angles de liaison et les distances Mn-O) ainsi que la taille de cristallites sont constantes dans cette gamme de composition. Or, nous observons une forte augmentation de T_C à x croissant. Les raisons d'une telle évolution proviennent donc forcément du seul paramètre qui varie sur cette gamme, à savoir le taux de lacunes. En effet, cette diminution du taux de lacune favorise d'une part les interactions Mn-O-Mn [Li07] et, d'autre part, elle réduit la formation de clusters (visible par l'augmentation de M_S alors que la valence du manganèse reste fixe). Second point, l'origine du ferromagnétisme observé pour $x < 0,10$ (*Figure III-2-13*) est elle attribuée à la quantité de Mn^{4+} (33 – 37%) qui est beaucoup plus importante qu'elle ne l'est dans les matériaux massifs. De plus, elle correspond à la valeur où la fréquence de saut électronique par double échange est maximale. Cependant, T_C reste plus faible que celle observée dans la littérature pour des taux de Mn^{4+} équivalents ($T_C = 371 \text{ K}$ pour $x = 0,4$ et 36% de Mn^{4+}) [Urushibara95]. Ceci est dû à une distorsion structurale limitant les interactions magnétiques ($t_{corr} = 0,975$ alors que $t_{mat\ massif} = 0,983$ pour $x = 0,4$ (*Figure III-2-8*)). De plus, la température de Curie est également affectée par la présence d'hétérogénéités (lacunes, clusters) perturbant l'ordre à longue distance et plus nombreuses dans les matériaux nanométriques.
- **Pour les valeurs de x supérieures à 0,25** : dans ce cas ci, nous voyons sur la *Figure III-2-16 B* que plusieurs paramètres évoluent. En effet, lorsque x augmente, la distorsion des octaèdres diminue (t_{corr} et angle de liaison augmentent, Mn-O diminue) ce qui favorise le recouvrement orbitaire [Li07]. Le taux de lacunes est quant à lui quasi-nul. Ces deux évolutions devraient entraîner une augmentation de T_C . D'un autre côté, le taux de Mn^{4+} augmente et dépasse la valeur optimale de $\approx 33 - 37\%$ diminuant ainsi T_C et aussi M_S par l'augmentation des interactions $\text{Mn}^{4+}\text{-O-Mn}^{4+}$ par super échange. Le comportement observé résulte alors d'un compromis qui tend à rendre la température de transition quasi-constante jusqu'à $x = 0,4$. Une légère diminution apparaît au-delà de cette valeur certainement due à l'augmentation

Chapitre III

des interactions Mn^{4+} -O- Mn^{4+} qui prennent le pas sur les autres phénomènes. La tendance décrite pour ces valeurs de x est en fait similaire à celle des matériaux massifs [Urushibara95] avec un décalage vers les plus bas x dans le cas des matériaux nanométriques. Il est également important de noter que, dans le cas de nos matériaux, les températures de Curie sont systématiquement inférieures à celles des matériaux massifs sur cette gamme de composition. Nous l'expliquons par le fait que le taux de Mn^{4+} dans notre cas est toujours au dessus de 35% mais également supérieur à celui du matériau massif entraînant des interactions antiferromagnétiques toujours plus fortes dans nos composés.

Notre analyse tend à montrer que l'interprétation du comportement des manganites nanométriques ne peut se faire sans prendre en compte les effets chimiques. En effet, les fluctuations et hétérogénéités de valence mixte et la présence de lacunes semblent impacter les températures de Curie. Dans cette dernière partie, nous allons donc chercher à moduler ces paramètres pour une composition donnée tout en gardant une taille de cristallites constante afin de corroborer nos hypothèses.

III-2-3-2 Etude préliminaire sur les matériaux nanométriques réduits

Des études visant à moduler la non-stœchiométrie dans les perovskites de manganèse à base de calcium ont été entreprises par Hueso [Hueso98, Hueso99] via un procédé de réduction électrochimique en milieu alcalin antérieurement mis au point par Wattiaux et Grenier [Wattiaux87, Grenier92]. Ce protocole, bien que très efficace et empêchant toute croissance granulaire puisqu'il se fait à température ambiante, nécessite l'élaboration de pastilles ayant une tenue mécanique suffisante. C'est la raison pour laquelle nous ne l'avons pas sélectionné car nos poudres, très fines, sont particulièrement difficiles à compacter. Nous avons donc opté pour un contrôle de la non-stœchiométrie via un traitement thermique. De nombreux essais ont été réalisés en testant soit une calcination des cendres (brutes d'autocombustion), soit un recuit des manganites, sous atmosphère contrôlée.

Dans un premier temps, nous avons fait varier les atmosphères de calcination des cendres obtenues par autocombustion. Dans le but de conserver une taille de cristallites constante, nous avons choisi de maintenir la température et la durée de palier de la calcination effectuée en voie classique (800°C – 30 min, cf. *Protocole II-2-5*) en changeant uniquement l'atmosphère de calcination (mélange oxygène/argon). Nous avons donc étudié l'évolution de la valence mixte en fonction du ratio O_2/Ar pour deux compositions : $x = 0,05$ et $x = 0,18$. Les taux de Mn^{4+} obtenus pour $x = 0,18$ pour des atmosphères de 10, 7, et 6% en oxygène sont respectivement de 38, 29 et 22% (*Figure III-2-17*). Lorsque l'atmosphère de recuit est plus réductrice (5% d' O_2) nous observons la démixtion du système. L'apport en oxygène est alors trop faible pour former un oxyde mixte à partir de nos cendres (celles-ci ayant été obtenues dans des conditions particulièrement réductrices) et ce sont les oxydes simples qui se révèlent être les plus stables. Une fois le protocole déterminé pour la

Chapitre III

composition $x = 0,18$, nous l'avons transposé pour un x plus faible ($x = 0,05$) et les résultats obtenus sont loin d'être satisfaisants. En effet, lorsque la calcination est effectuée avec une atmosphère de 6% d'oxygène, le pourcentage de Mn^{4+} chute faiblement de 38% à 32%. Il est donc loin d'être évident de contrôler la stœchiométrie de ces matériaux avec ce protocole compte tenu de l'étroitesse de la fenêtre disponible et des risques de démixtion.

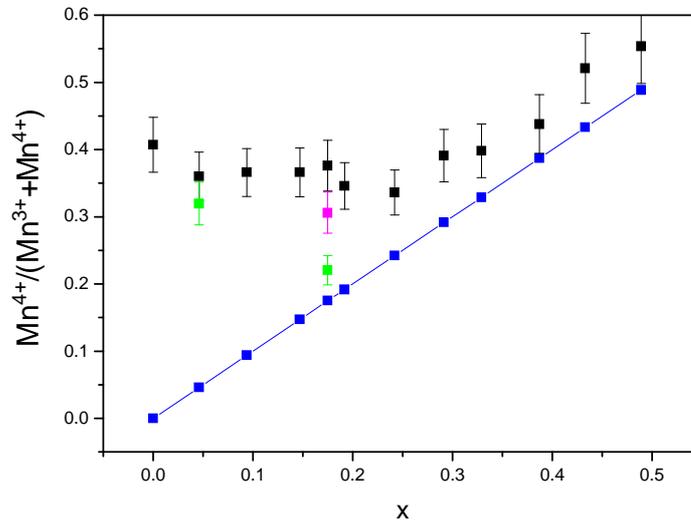


Figure III-2- 17 Quantité de Mn^{4+} de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ après recuit des cendres sous atmosphère contrôlée : (■) air, (■) 7% O_2 / 93% Ar et (■) 6% O_2 / 94%Ar

Nous avons alors choisi de faire subir un recuit non plus aux cendres, mais aux poudres obtenues après calcination (selon *Protocole II-2-5*) dans des conditions plus réductrices. Afin de limiter au maximum la croissance granulaire, les températures de recuit ont été choisies inférieures à 800°C. Parmi tous les essais réalisés, nous avons choisi de ne discuter dans ce manuscrit que le recuit pour lequel les évolutions de degré d'oxydation du manganèse sont les plus marquées. Par exemple, les recuits à 700°C se sont avérés trop peu efficaces et ceux à 800°C exaltent trop la croissance granulaire (*cf.* cas de l'échantillon $x = 0,25$, recuit à 800°C sous argon). Ainsi, les poudres sont soumises à un traitement sous flux d'argon (Air Liquide, Alphagaz 1 - N5.0) pur à 750°C pendant 12h. Notons tout d'abord que, même avec un flux important et quelles que soient les durées de traitement essayées, aucune démixtion ni formation d'impuretés n'a été observée. Dans le *Tableau II-2-3* sont reportés pour quatre compositions le taux de Mn^{4+} , le taux d'occupation α en site B ($(La_{1-x}Sr_x)_\alpha Mn_\alpha O_3$), le facteur de Goldschmidt t_{corr} , la taille de cristallites D_{crist} , la température de Curie T_C , l'aimantation à saturation M_s (sous 10 K, 30 kOe), les paramètres de mailles (a et c pour la maille hexagonale, groupe d'espace R-3C et a, b et c pour la maille orthorhombique, groupe d'espace Pbnm).

Pour l'ensemble des recuits, les tailles de cristallites, calculées à l'aide du programme FullProf, augmentent peu (< 5 nm) après le recuit (sauf pour $x = 0,25$ recuit à plus haute température) ce qui nous permet d'émettre l'hypothèse que les évolutions observées (avant et après recuit) ne seront pas liées à une évolution de la taille.

Chapitre III

Tableau III-2-3 Récapitulatif des taux de Mn^{4+} , taux de lacune, facteur de Goldschmidt, taille de cristallites, température de Curie, aimantation à saturation et paramètres structuraux obtenus pour $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ avant et après réduction par recuit (750°C durant 12h sous flux d'argon et 800°C durant 2h pour $x = 0,25$).

x	0,05		0,10		0,18		0,25	
conditions	classique	Classique + recuit						
%Mn ⁴⁺	36	17,2	37,1	13,6	38,2	25,7	33,6	28,1
α (site B)	0,950	0,980	0,956	0,984	0,967	0,987	0,987	0,995
t_{corr}	0,976	0,965	0,975	0,966	0,976	0,971	0,974	0,971
D_{DRX} (nm)	42	47	41	46	36	40	24	38
T_C (K)	186	150	232*	196*	324	319	343	328
M_S ($\mu B/Mn$)	2,90	3,19	3,00	3,48	3,31	3,43	2,65	2,9
a (Å)	5,502 (1)	5,543 (1)	5,507 (1)	5,537 (1)	5,497 (1)	5,527 (1)	5,486 (1)	5,513 (1)
b (Å)	/	5,526 (1)	/	5,510 (1)	/	/	/	/
c (Å)	13,332 (2)	7,765 (1)	13,351 (2)	7,790 (2)	13,353 (1)	13,384 (2)	13,348 (4)	13,369 (3)

*Les T_C ont été mesurées par la méthode d'Arrot sauf pour l'échantillon $x = 0,10$ (T_C mesurée à l'inflexion de la courbe $M(T)$ sous champ faible)

Dans un premier temps il est possible de remarquer que le recuit sous argon induit une réduction efficace des matériaux quel que soit x . Notons qu'une augmentation de la durée de traitement thermique permet d'augmenter légèrement la réduction néanmoins celle-ci s'accompagne d'une augmentation de la croissance granulaire.

La Figure III-2-18 met en exergue une réduction d'autant plus marquée que x est faible. Ainsi, il semblerait que la tendance soit une évolution linéaire du degré d'oxydation avec x décalée de façon constante (quelques %) par rapport à la valeur théorique. Cette évolution prend d'ailleurs en compte toute la solution solide puisqu'elle est commune aux matériaux recuits pour $x \leq 0,25$ et non

Chapitre III

recuits pour $x > 0,25$. Notons que nos essais pour réduire les matériaux les plus riches en strontium dans les mêmes conditions (700°C, 12h ou 800°C, 2h) se sont avérés décevants, les évolutions de valence mixte étant peu marquées. Ces résultats semblent indiquer que, dans les conditions expérimentales choisies, le taux de Mn^{4+} ne peut diminuer davantage. Il est alors possible de se demander si cet excès systématique de Mn^{4+} est lié aux conditions de synthèse ou à l'existence d'une couche amorphe en surface des particules qui serait plus riche en Mn^{4+} (les études de vieillissement présentées au chapitre suivant montreront que la couche de surface est plus riche en strontium ce qui est cohérent avec une augmentation du taux de Mn^{4+} en surface). Dans ce dernier cas, la composition du cœur de la particule serait proche de celle du matériau massif, on s'attend donc à ce que ses paramètres de maille soient comparables. Or quel que soit x , les paramètres de maille sont systématiquement beaucoup plus faibles dans les nanomatériaux ce qui tend à indiquer que la répartition de l'excès de Mn^{4+} ne se concentre pas uniquement dans une couche de surface.

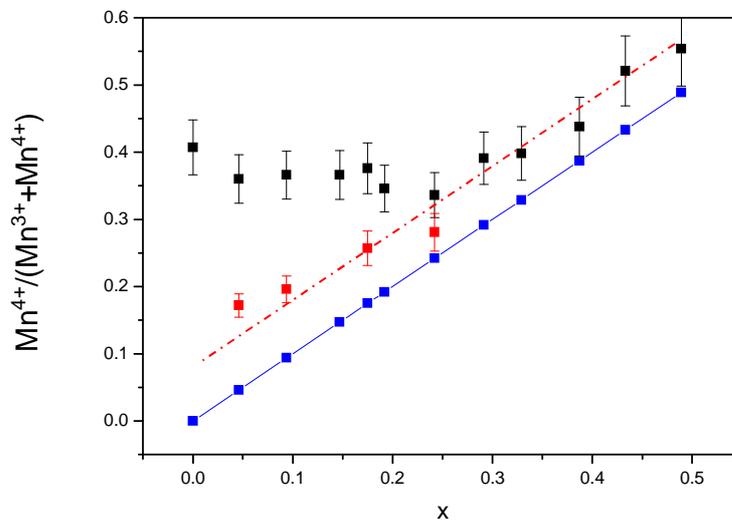


Figure III-2 18 Taux de Mn^{4+} de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ (■) avant recuit, (■) après recuit sous flux d'argon de 12h à 750°C pour $x = 0,05, 0,10$ et $0,18$ et de 2h à 800°C pour $x = 0,25$ et (■) dans les matériaux stoechiométriques.

Le second fait remarquable concerne les évolutions de symétrie. La réduction $Mn^{4+} \rightarrow Mn^{3+}$ induit une augmentation de la taille du cation en site B (sans évolution de la taille en site A) ; ainsi, le facteur de Goldschmidt décroît après recuit (Figure III-2-19). Alors que les matériaux non recuits présentent tous une symétrie rhomboédrique, les matériaux réduits avec des compositions x de 0,05 et 0,10 adoptent une symétrie orthorhombique. Ce changement de symétrie en fonction de δ est conforme aux travaux déjà publiés [Mahesh95, Topfer97, Zouari01]. La valeur de t_{corr} pour ces deux matériaux réduits est légèrement inférieure à 0,968, valeur cohérente avec la littérature (valeur de t induisant la transition Rhomboédrique \rightarrow Orthorhombique dans $LaMnO_{3+\delta}$ ou dans les $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ stoechiométriques (cf. Paragraphes III-2-2-2-3 et III-1-3)) [Urushibara95, Kawano96]. Comme nous l'avons vu précédemment, une diminution de t_{corr} induit une augmentation des longueurs de liaisons Mn-O et une fermeture de l'angle Mn-O-Mn. Le composé $x = 0,10$ après recuit a été affiné par la méthode Rietveld (cf. Annexe A). Les angles de liaisons et les distances deviennent respectivement

Chapitre III

(157,41 (1)°, 164,7 (9)° et 1,913 (6) Å, 1,988 (4) Å, 2,028 (6) Å). Cette forte distorsion aura évidemment des conséquences sur le recouvrement orbitalaire et donc sur T_c [Li07].

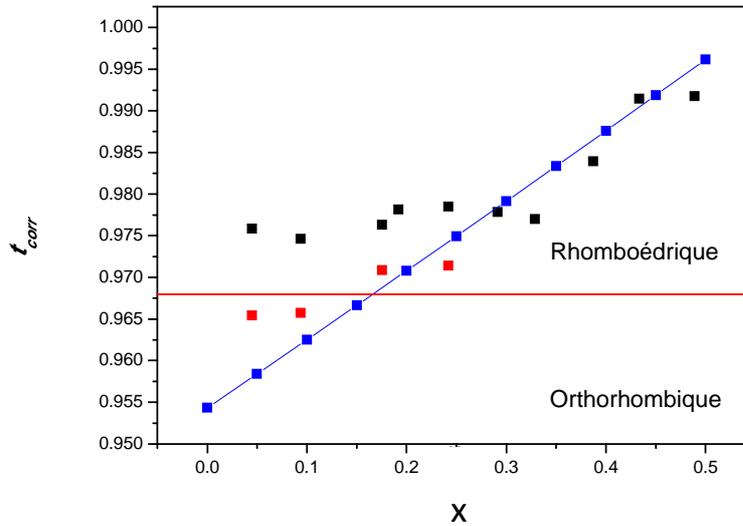


Figure III-2-19 Facteurs de Goldschmidt expérimentaux de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ (■) avant recuit, (■) après recuit sous flux d'argon de 12h à 700°C pour $x = 0,05, 0,10$ et $0,18$ et de 2h à 800°C pour $x = 0,25$ et (■) dans les matériaux stœchiométriques.

Logiquement, les paramètres de maille augmentent sous l'effet du recuit car le site B subit une substitution par un ion plus gros. Le volume de maille a été normalisé par la multiplicité afin de pouvoir comparer les volumes des différentes structures (Figure III-2-20) et les résultats obtenus confirment la dilatation générale de la maille après le recuit.

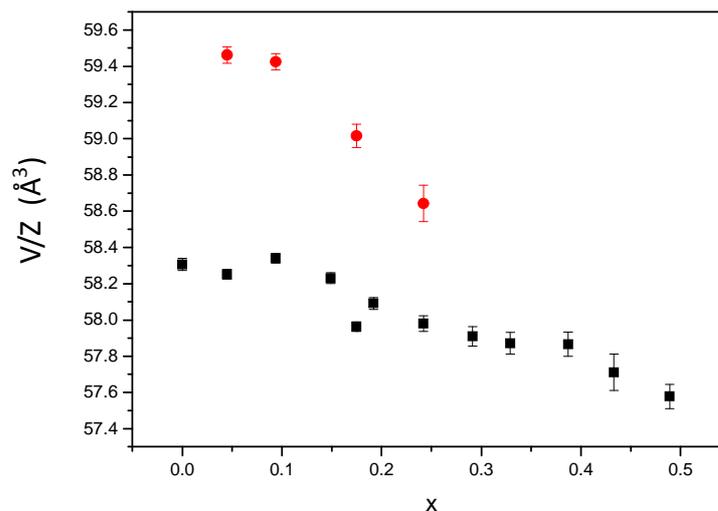


Figure III-2- 20 Évolution du volume de maille (V/Z) de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ (■) avant recuit et (■) après recuit sous flux d'argon de 12h à 700°C pour $x = 0,05, 0,10$ et $0,18$ et de 2h à 800°C pour $x = 0,25$.

Chapitre III

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence du recuit sur la température de Curie en fonction de x (Figure III-2-21). Quelle que soit la valeur de x , les échantillons demeurent tous ferromagnétiques mais voient leur température de Curie s'abaisser, les effets étant d'autant plus marqués que x est petit.

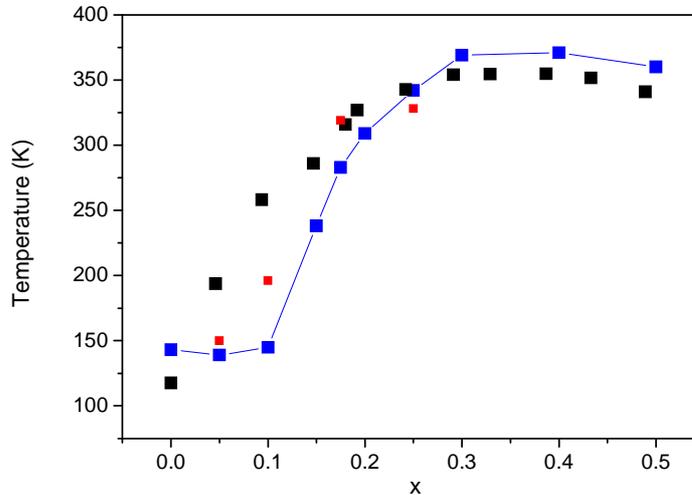


Figure III-2-21 Températures de Curie de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ (■) avant recuit, (■) après recuit sous flux d'argon de 12h à 700°C pour $x = 0,05, 0,10$ et $0,18$ et de 2h à 800°C pour $x = 0,25$ et (■) publiées pour le matériau massif [Urushibara95].

En effet après recuit, nous avons vu que la distorsion augmente alors que le taux de Mn^{4+} diminue, le ratio Mn^{4+}/Mn^{3+} s'écartant alors des 35 - 37% optimum pour le double échange d'avant recuit. En conséquence les interactions ferromagnétiques s'affaiblissent d'une part sous l'effet d'un moindre recouvrement orbitalaire et d'autre part un dopage par trous plus faible (diminution de la fréquence de saut électronique). On s'attend aussi à une exaltation des interactions antiferromagnétiques par super échange ($Mn^{3+}-O-Mn^{3+}$) pour les échantillons très riche en Mn^{3+} . Celles-ci sont mises en évidence via les courbes d'aimantation isochamp enregistrées sous 500 Oe en modes FC et ZFC pour le matériau $x = 0,10$ (Figure III-2-22). Avant recuit, l'écart entre les deux courbes est relativement faible, le comportement du matériau est caractéristique d'interactions ferromagnétiques prédominantes. En revanche, après recuit sous atmosphère réductrice, l'écart entre les courbes FC et ZFC est très prononcé, avec un net maximum présent sur la courbe ZFC qui témoigne de la présence d'interactions antiferromagnétiques. Comme nous l'avons déjà signalé ce comportement est caractéristique de la présence de clusters magnétiques dans le matériau.

Chapitre III

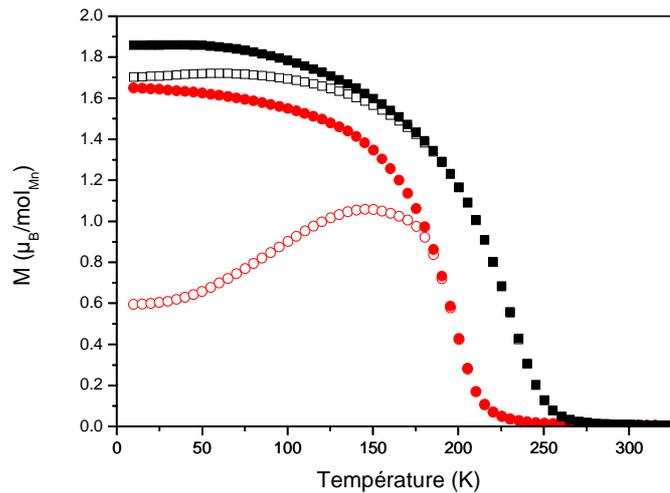


Figure III-2-22 Variation de l'aimantation de $La_{0,90}Sr_{0,10}MnO_{3+\delta}$ en fonction de la température en mode Zero Field Cooled (symboles vides) et Field Cooled (symboles pleins) pour $x = 0,10$ (■) avant et (●) après recuit sous champ moyen (500 Oe)

Ainsi pour les échantillons réduits, le degré d'oxydation du manganèse diminue avec x , s'éloigne de plus en plus de la valeur optimale pour le double échange et la distorsion de la maille augmente. Plus x diminue, plus ces évolutions sont marquées et dans la mesure où elles sont défavorables pour les interactions ferromagnétiques, les variations de T_C sont plus marquées aux plus faibles valeurs de x .

En revanche, le comportement du matériau $x = 0,25$ recuit est plus complexe car si on comprend l'évolution de T_C après réduction (taux de Mn^{4+} diminue, distorsion plus importante), on s'interroge néanmoins sur le fait que cette T_C soit plus faible que celle attendue pour le matériau massif. La *Figure III-2-23* décrit l'évolution du pourcentage d'aimantation ($M_S/M_{théo}$ avec $M_{théo}$ correspondant à un alignement total des spins) pour les différentes valeurs de x en fonction du recuit. On remarque d'une part que les pourcentages d'aimantation sont très élevés (l'écart à l'idéalité étant lié à la présence d'hétérogénéités magnétiques) et qu'ils sont plus faibles pour $x = 0,25$. Il est ainsi possible que le désordre local soit plus important dans ce matériau. Notons que le taux de lacunes y est très faible, avant ou après recuit, aussi la diffusion y est plus difficile. Par exemple, au cours du recuit réducteur, si la diffusion n'a pas été optimale, on peut s'attendre à la formation de zones plus riches en Mn^{3+} , qui exaltent la formation d'interactions antiferromagnétiques locales et empêchent la mise en ordre. Toutefois, cette hypothèse mérite d'être confirmée par des études plus poussées. Notons aussi que pour $x = 0,25$, le facteur de Goldschmidt du matériau recuit est plus faible que dans le matériau massif (cf. *Figure III-2-19*) ce qui affecte le recouvrement orbitalaire et induit une diminution de T_C .

Chapitre III

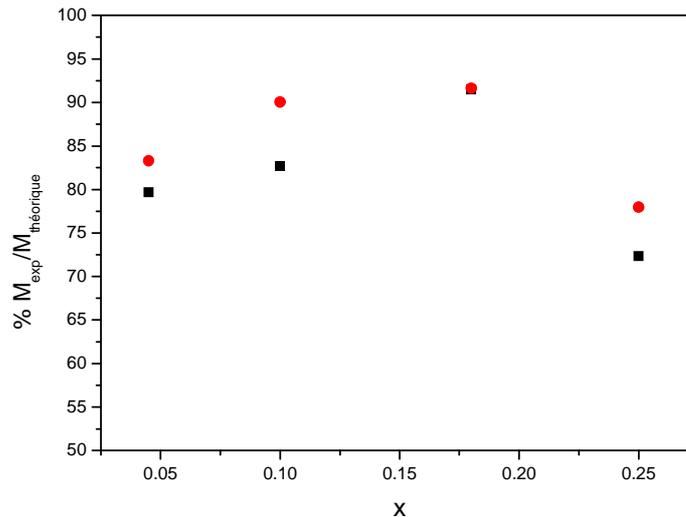


Figure III-2-23 $M_s/M_{\text{théo}}$ pour $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3+\delta}$ (■) avant et (●) après recuit sous flux d'argon de 12h à 700°C pour $x = 0,05, 0,10$ et $0,18$ et de 2h à 800°C pour $x = 0,25$.

III-2-3-3 Conclusion

Nos travaux montrent que les évolutions chimiques observées permettent de rendre compte d'un point de vue qualitatif de l'évolution des propriétés magnétiques. Les comportements observés pour $x < 0,25$ semblent cohérents sous cet éclairage de chimiste. A noter toutefois, qu'une étude approfondie devra être menée pour les plus fortes valeurs de x , un protocole de réduction poussée devant être mis en œuvre (atmosphère mixte Ar/H_2) pour généraliser nos observations sur toute la solution solide.

Il semble donc déraisonnable dans le cas de nanomatériaux élaborés par des stratégies *bottom-up* (utilisant des températures de calcination assez faibles) de ne pas tenir compte des changements chimiques profonds. Ainsi, la valence mixte du manganèse, les distorsions structurales, le taux de lacunes et la présence d'hétérogénéités de cœur sont des paramètres très sensibles aux conditions de synthèse qui influent grandement sur les propriétés des nanomatériaux. En revanche, dans le cas de nanomatériaux élaborés selon des stratégies *top-down*, on peut s'attendre à des effets différents puisque la chimie du cœur ne devrait pas évoluer (à condition que le traitement par mécanosynthèse ne soit pas trop énergétique). En revanche, il faut s'attendre à de fortes amorphisations en surface qui vont probablement favoriser la formation de nanoobjets cœur@écorce avec des épaisseurs de couche morte non négligeables. La contribution de l'écorce peut alors devenir significative au regard de celle du cœur [Huang00].

III-3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu mettre en avant la complexité d'une telle étude. Même si certaines tendances se sont dégagées, il y a de nombreux paramètres à prendre en compte et les

Chapitre III

propriétés observées s'expliquent le plus souvent par une association de phénomènes (structuraux, chimiques, morphologiques, etc.). Lorsque l'on travaille à l'échelle nanométrique, les effets de tailles peuvent jouer un rôle mais nous avons mis en évidence qu'ils n'étaient pas forcément les plus influents et que d'autres caractéristiques, chimiques notamment, pouvaient entrer en compte. Les effets dits de taille tels que les distorsions de réseau n'étant alors qu'une conséquence des effets chimiques. La certitude que nous avons aujourd'hui est que la synthèse de perovskites à l'échelle nanométrique nécessitant un traitement thermique à faible température entraîne une perturbation de la structure. Nous assistons alors à une acclimatation de la structure perovskite intéressante :

- **Pour les plus faibles valeurs de x ($x < 0,25$),** lorsque la calcination permet un apport suffisant en oxygène (forte p_{O_2}), le matériau formé accommode toutes les modulations de composition en gardant une charpente octaédrique inchangée : le facteur de Goldschmidt, l'angle de liaison, la distance Mn-O et la valence du manganèse n'évoluent pas. Il est d'ailleurs remarquable que, dans cette gamme de x , le taux de Mn^{4+} (35%) correspond à la valeur pour laquelle la fréquence de saut électronique par double échange est maximale. Pour encaisser la substitution en site A, la charpente à « géométrie fixe » s'adapte par des effets de non-stœchiométrie, l'évolution en taille du cation en site A n'ayant aucune influence significative dans le cas du couple La^{3+}/Sr^{2+} . En effet, diminuer x revient à augmenter la charge positive en site A, phénomène compensé par la formation de lacune en site A et B. Précisons que nos efforts pour induire une oxydation supplémentaire dans ces matériaux sont à ce jour restés vains, ce qui semble corroborer l'affinité de la perovskite pour la valence préférentielle $Mn^{3,35+}$.
- **Pour les plus fortes valeurs de x ,** la charpente n'est plus en mesure d'accommoder la substitution sans changement profond car les sites A et B sont pleins. Elle subit alors une oxydation forcée du manganèse à x croissant qui a pour effet majeur de diminuer la distorsion (t_{corr} et l'angle Mn-O-Mn augmente et la liaison Mn-O diminue).

En revanche, si les conditions de traitement thermique sont trop réductrices, le manganèse voit sa valence s'abaisser ce qui induit des changements structuraux profonds notamment pour les x les plus faibles où le facteur de Goldschmidt atteint la valeur seuil de 0,968, ce qui induit une transition rhomboédrique → orthorhombique dans nos matériaux.

Nous avons axé notre étude sur les propriétés magnétiques, mais comme nous l'avons vu dans la première partie, ces matériaux sont également connus pour leurs propriétés de transport et de magnétoresistance et la caractérisation de ces propriétés (notamment l'étude des effets électroniques à bas champ) permettrait d'approfondir cette étude sur $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ nanométrique.

Finalement, nous avons pu mettre en évidence l'intérêt de la synthèse par GNP qui nous a permis, grâce aux protocoles définis dans le Chapitre II d'obtenir des matériaux de compositions et de morphologies contrôlées. Les propriétés magnétiques de la solution solide ont été largement étudiées dans ce chapitre et nous avons dorénavant accès à une large gamme de composés possédant des températures de Curie variées (de $-155^\circ C$ à $82^\circ C$). L'étude de leurs propriétés d'échauffement sera présentée lors du chapitre suivant (*Paragraphe IV-2*).

CHAPITRE IV

Vers des applications biomédicales

Chapitre IV

Dans du chapitre II, nous avons mis en place un protocole de synthèse permettant d'obtenir des particules d'oxyde de manganèse de tailles contrôlées ($\varnothing < 100$ nm) mais surtout désagrégées (cf. *Protocole II-2-6*). Cependant, nous ne nous sommes pas encore intéressés à leur mise en dispersion ni à leur comportement en milieu aqueux comme nous l'avions défini dans le cahier des charges. La première partie de ce chapitre est consacrée à la modification chimique de surface des particules en vue de leur stabilisation colloïdale. Cette étape est également nécessaire pour assurer leur biocompatibilité dans l'optique de l'application future. Dans ce but, le vieillissement de ces particules dans le temps ainsi que leur toxicité seront évalués. Par la suite, nous reprendrons les matériaux de la solution solide synthétisés dans le chapitre III, et nous étudierons leur profil d'échauffement lorsque nous les soumettons à un champ magnétique alternatif. Pour finir, nous montrerons les résultats des premiers essais de greffage d'une couronne de polymère autour des particules par une nouvelle voie de synthèse s'appuyant sur l'énergie thermique dégagée par les particules sous champ magnétique alternatif.

IV-1 Mise en conformité par rapport aux cahiers des charges

IV-1-1 Stabilisation chimique et colloïdale : encapsulation par une couche de silice d'épaisseur contrôlée

L'utilisation de la silice comme matériau pour recouvrir des oxydes est fréquente en science des colloïdes. En effet, c'est une voie efficace pour donner à n'importe quel type de particule la même stabilité que les sols de silice pour de nombreux solvants polaires ou apolaires. Si on s'intéresse plus particulièrement aux dispersions aqueuses de silice, elles peuvent être stabilisées dans une large gamme de pH grâce à un point isoélectrique (PIE) située à $\text{pH} = 2 - 3$ [Jolivet94, Wu06]. La silice possède en outre d'autres avantages : inertie chimique, bonne stabilité thermique, transparence optique, porosité modulable, faible coût de production et facilité de synthèse. Le dernier intérêt est la possibilité de modification chimique de surface des sols de silice par une large gamme d'agents de couplage silaniques organofonctionnels, très utiles pour les disperser dans de nombreux milieux et surtout pour fonctionnaliser leur surface. En biologie, les nanoparticules de silice font actuellement l'objet de nombreux travaux dans le cadre du développement de nouveaux marqueurs cellulaires du fait de leur capacité à accueillir des sondes fluorescentes et des nanoparticules magnétiques au sein de leur matrice [LizMarzan03, Yang04, Burns06, Wang08]. Dans le cadre de notre étude, la silice est utilisée comme barrière protectrice contre les phénomènes de dissolution des cations métalliques de surface et comme agent de stabilisation colloïdale [Liu98, Derfus04, Kirchner05, Duran07]. En effet, dans le cas des perovskites de manganèse, Sébastien Vasseur a montré l'efficacité d'une couche d'une vingtaine de nanomètres d'épaisseur pour réduire considérablement la toxicité de ces matériaux, y compris pour des concentrations importantes ($C_{Mn} = 100 \mu\text{mol}_{Mn}/\text{million}$ de cellules) [Vasseur07]. L'encapsulation de nos particules est réalisée à partir d'un protocole initialement développé au laboratoire pour la maghémite [Mornet05, Pinho10]

ou encore pour les perovskites de titane $Ba_{1-x}Sr_xTiO_3$ [Mornet05]. Ce protocole repose sur trois étapes : l'activation de la surface des particules, la stabilisation colloïdale dans le milieu réactionnel, puis l'encapsulation dans une coque de silice.

IV-1-1-1 Activation et peptisation de la surface des particules

La stabilisation des sols colloïdaux consiste à générer des forces répulsives qui permettent d'éviter la floculation des particules par interactions attractives de Van der Waals. Ces forces répulsives peuvent être principalement de nature stérique lorsque des macromolécules sont greffées ou adsorbées à leur surface, des forces de solvatation généralement plus faibles et, enfin, des forces électrostatiques générées par peptisation directe de la surface ou par adsorption de ligands positivement ou négativement chargés. Dans le cadre de cette étude, nous nous intéressons plus particulièrement à la voie de stabilisation électrostatique car elle fait appel aux propriétés physico-chimiques de surface d'oxydes métalliques et est donc bien adaptée à nos perovskites.

Les particules de perovskites de manganèse sont généralement difficiles à disperser en milieux aqueux pour deux raisons : les particules récupérées en fin de *Protocole II-1-6* ont une surface fortement déshydratée du fait des températures de calcination utilisées (800°C) largement supérieures à celle de déshydratation des particules [Ramanathan04]. Par conséquent, il n'y a pas suffisamment de sites de surface (groupements hydroxyle OH) protonables en surface pour générer les forces électrostatiques répulsives nécessaires. De plus, ces particules placées en milieu aqueux entraînent la solubilisation d'ions divalent Sr^{2+} et trivalent La^{3+} provenant de leur surface, qui ont la fâcheuse tendance à se comporter comme des ions déterminant le potentiel (IDP). Une fois en solution, ces cations métalliques se réadsorbent à la surface des particules ce qui a pour effet de faire chuter le potentiel électrostatique de surface entraînant ainsi la floculation de la dispersion. Un traitement de surface préalable est donc nécessaire pour générer des hydroxyles de surface et pour éliminer les IDP. Il consiste en une attaque acide de la surface des particules entraînant l'hydrolyse des ponts oxo en sites hydroxylés $MnOH$ et la protonation de ces sites en $MnOH_2^+$ (*Figure IV-1-1* ; cf. *Protocole IV-1-1*). Cette dernière étape, dite de peptisation, permet de générer une densité suffisante de charges électrostatiques.

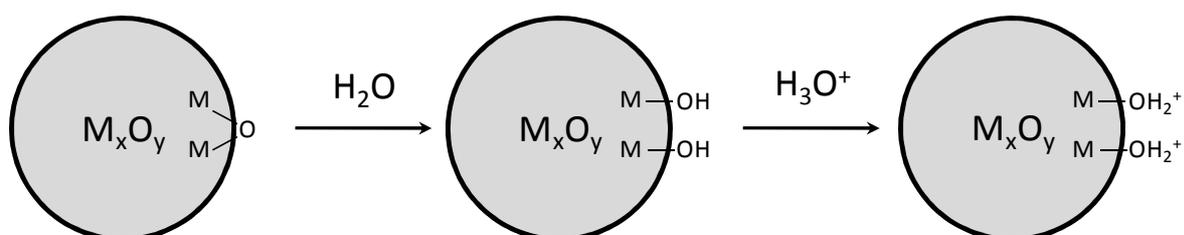


Figure IV-1-1 Activation des particules d'oxyde par hydrolyse et protonation (peptisation) des sites de surface en milieu acide.

Chapitre IV

Ce traitement de surface a pour conséquence une modification du potentiel électrostatique qui gouverne les interactions répulsives entre les particules dues à la charge de surface générée lors de la peptisation. En pratique, on mesure le potentiel zêta (ζ), ou potentiel électrocinétique, qui correspond à la valeur du potentiel mesuré au plan de cisaillement des particules (à l'extérieur de la double couche ionique). Cette grandeur mesurable est utilisée pour rendre compte de l'étendue des interactions répulsives entre les particules. Les mesures de potentiel ζ en fonction du pH du milieu, réalisées par électrophorèse capillaire lors des travaux de Vasseur sur les particules de manganites brutes, montrent un profil présentant plusieurs points isoélectriques (PIE) (*Figure IV-1-2*). Ce comportement est typique d'adsorption d'IDP perturbant le potentiel de surface (Mornet05). Après élimination de ces ions par « nettoyage » à l'acide nitrique et peptisation, les particules partiellement passivées en surface se comportent comme l'oxyde de manganèse avec un point isoélectrique autour de $\text{pH} = 7$ [Jolivet94]. Au dessus de $\text{pH} = 7$, les particules sont chargées négativement du fait de la déprotonation des sites MnOH en MnO^- et au-dessous de $\text{pH} = 7$, elles présentent une charge de surface positive, attribuable à des fonctions hydroxyle MnOH protonées (MnOH_2^+). En dessous de $\text{pH} = 3$ (Zone A), le potentiel ne peut être mesuré de façon stable, car les matériaux commencent à se dissoudre lors d'un contact prolongé avec l'acide et le potentiel ζ s'annule.

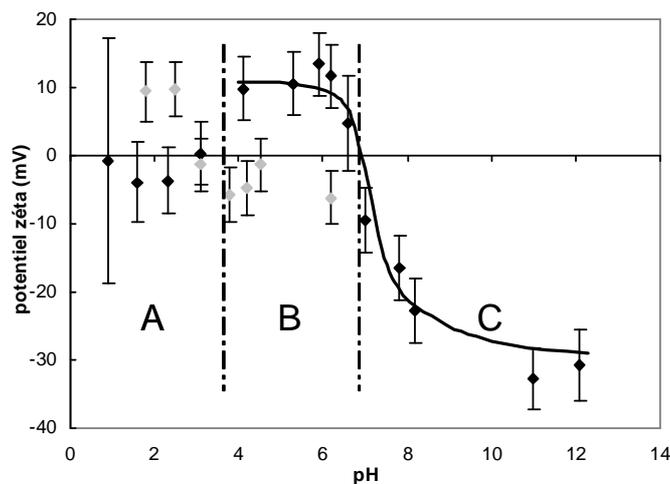


Figure IV-1-2 Evolution du potentiel zêta avec le pH pour les particules $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{MnO}_{3+\delta}$ broyées (\circ) avant activation et (\blacklozenge) après activation de leur surface par l'acide nitrique ; selon [Vasseur07].

Après l'étape d'activation, les dispersions de particules doivent être stabilisées dans le milieu réactionnel dans lequel sera effectuée leur encapsulation par la silice. En effet, l'état de dispersion est un paramètre-clé pour obtenir un sol stable et de qualité. Le milieu réactionnel est un milieu hydro-alcoolique basique ayant une concentration élevée en ions ammonium. La présence de ces ions a pour effet d'écranter les charges de surface des particules et d'abaisser ainsi leur potentiel de surface entraînant la déstabilisation du sol. Il faut donc à ce stade trouver un moyen pour stabiliser les dispersions dans ce milieu. L'utilisation d'agent dispersant comme l'acide citrique permet de remédier à ce problème. En effet, l'adsorption d'ion citrate ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3^{3-}$) permet d'élargir la zone

Chapitre IV

de stabilisation colloïdale sur une large gamme de pH (à partir de pH 5-6 sur toute la plage de pH basique) et d'augmenter ainsi le potentiel de surface en milieu basique (*Protocole IV-1-1*). L'adsorption des ions citrate a lieu en conditions saturantes par simple addition d'acide citrique dans le milieu après l'activation des particules de perovskite. Une fois les particules lavées, la peptisation a lieu en ajoutant une base comme l'ammoniaque afin de déprotoner les fonctions acide carboxylique en carboxylate et permettre ainsi la redispersion des particules (*Figure IV-1-3*). Cette étape se fait sous ultrasons pour favoriser l'homogénéisation rapide du sol, l'agitation magnétique étant impossible puisque nos matériaux sont ferromagnétiques.

Protocole IV-1-1 Activation et peptisation de la surface des particules

Matériel : Acide nitrique (Xilab, 69%), acide citrique (Aldrich, 99%), ammoniaque (J.T. Baker, 28-30%) bain à ultrasons (Branson 2510) et centrifugeuse de paillasse (Sigma 2k15, rotor 12151, 9000 rpm).

Protocole expérimental : après synthèse des particules de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ avec comme conditions $G/N = 1$ (*Protocole II-2-1*), calcination (*Protocole II-2-5*) et désagglomération (*Protocole II-2-6*), la perovskite, sous forme de poudre, est introduite dans une solution d'acide nitrique ($C = 2 \text{ mol/L}$) pour une concentration finale de 45 g/L (soit 2 g de particule dans 45 mL dans notre cas). Le mélange est placé dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes. Après centrifugation (5 min à 9000 rpm), le surnageant est éliminé et les particules sont lavées à l'acétone. Le cycle de lavage est répété deux fois. Une fois l'acétone éliminée, 35 mL d'acide citrique ($C = 7,5 \cdot 10^{-1} \text{ mol/L}$) sont ajoutés, puis le tout est placé aux ultrasons pendant 15 minutes, centrifugé (5 min à 9000 rpm) et lavé à l'eau distillée. Le cycle de lavage est répété plusieurs fois jusqu'à ce que le surnageant soit incolore. Pour peptiser les particules, 1 à 2 mL d'eau sont ajoutés au culot après centrifugation ainsi que quelques gouttes d'ammoniaque. A ce moment, les particules se décollent spontanément des parois du tube et forment une dispersion stable.

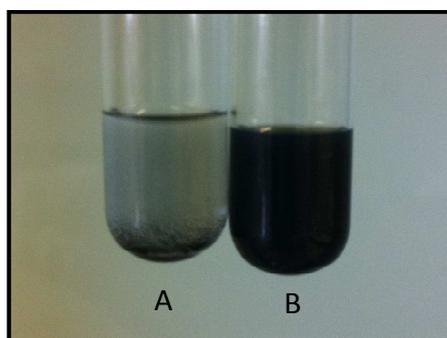
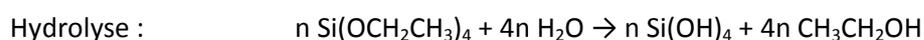


Figure IV-1-3 Photographie des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ dans l'eau (A) avant et (B) après peptisation.

IV-1-1-2 Encapsulation par une couche de silice de taille contrôlée

L'encapsulation des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ par la silice (*cf. Protocole IV-1-2*) est effectuée dans des conditions expérimentales similaires à celles de la formation de la silice colloïdale selon la voie de synthèse sol-gel développée par Stöber en 1968 [Stöber68] à partir de tétraéthoxysilane (TEOS, $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$) :



Chapitre IV

Les réactions d'hydrolyse et de condensation catalysées en milieu acide mènent à la formation d'un gel tandis qu'en catalyse basique la condensation du TEOS mène à la formation d'un sol de silice par nucléation homogène au sein de la solution. Lorsque des particules sont placées en début de réaction dans le milieu, celles-ci jouent alors le rôle de germes et la silice croît alors tout autour de leur surface. On parle alors de « croissance ensemencée » (*Figure IV-1-4*). Pour éviter la nucléation secondaire, c'est-à-dire la formation de nanoparticules de silice indépendamment de la surface des perovskites, les particules doivent être dispersées de façon homogène dans tout le volume réactionnel et leur surface développée dans ce volume doit être supérieur à $5 \text{ m}^2/\text{L}$ [Chen96].

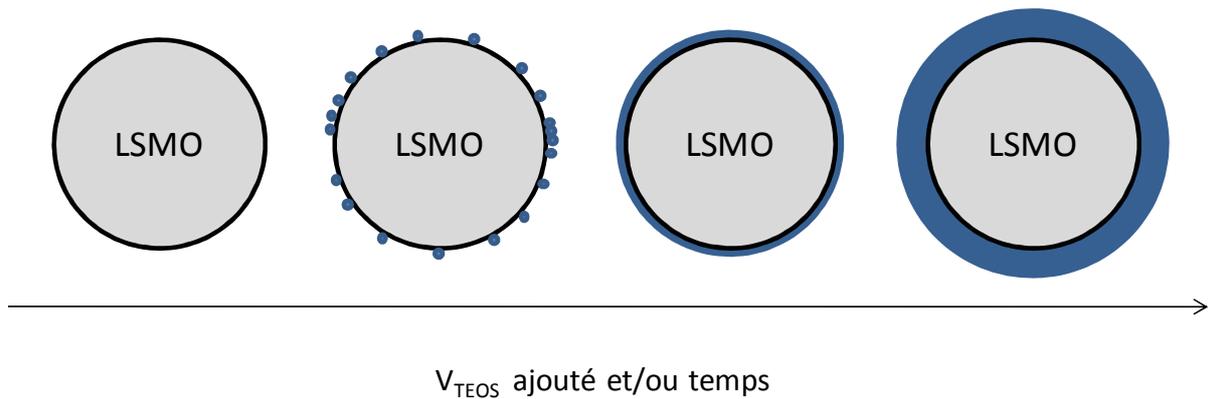


Figure IV-1-4 Représentation schématique de la polycondensation du TEOS à la surface des particules de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ (LSMO) en fonction du temps et/ou du volume de TEOS introduit dans le milieu réactionnel.

L'épaisseur de la couche de silice est déterminée par calcul et dépend de la quantité de TEOS introduit dans le milieu. Cette quantité est déterminée en considérant que tous les atomes de silicium du TEOS participent à la couche de silice autour des particules. Le volume de la couche de silice est défini par la formule du volume d'une sphère creuse :

$$V = \frac{4\pi}{3} \left[\left(\frac{d}{2} + e \right)^3 - \left(\frac{d}{2} \right)^3 \right]$$

où d est le diamètre moyen des particules à encapsuler et e l'épaisseur de la couche de silice.

A partir de cette formule, la quantité de TEOS à introduire pour obtenir une couche de silice d'épaisseur e est donnée par l'équation suivante :

$$V_{\text{TEOS}} = \frac{M_{\text{TEOS}}}{\rho_{\text{TEOS}}} \frac{\rho_{\text{silice}}}{M_{\text{silice}}} \frac{m_{\text{LSM}}}{\rho_{\text{LSM}}} \frac{(d + 2e)^3 - d^3}{d^3}$$

où V_{TEOS} est le volume de TEOS à introduire (en cm^3), M_{TEOS} la masse molaire du TEOS ($208,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), ρ_{TEOS} la masse volumique du TEOS ($0,94 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), ρ_{silice} la masse volumique de la silice ($2 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), M_{silice} la masse molaire du groupement formulaire SiO_2 ($60,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), m_{LSM} la masse de particules de perovskite de manganèse introduite (en g), ρ_{LSM} la masse volumique des particules de perovskite de

Chapitre IV

manganèse ($\approx 6,5 \text{ g.cm}^{-3}$), d le diamètre des particules à encapsuler (en cm) et e l'épaisseur de la couche de silice recherchée (en cm). Cette méthode permet de réaliser des épaisseurs homogènes de silice de quelques nm à quelques dizaines de nm. Pour les cas les plus favorables, c'est-à-dire lorsque le nombre de particules et leur forme sont connus, il est possible d'avoir un très bon accord entre le calcul et l'expérience [Deng05, Mornet05, Kaman09].

Protocole IV-1-2 Encapsulation des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ (de diamètre moyen 75 nm) par une couche de silice d'épaisseur 5 nm

Matériel : bain à ultrasons (Branson 2510), agitateur non-magnétique (Selecta, movil rod), TEOS (Aldrich), vortex (Stuart).

Protocole expérimental : après peptisation (protocole III-1-3), les particules (2 mL d'eau contenant 2 g de particules) sont introduites au goutte-à-goutte et sous vive agitation (utilisation d'un vortex conseillée) dans une bouteille en verre contenant 150 mL d'éthanol, 9 mL d'ammoniaque et 28 mL d'eau ultrapure ; le tout est placé dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes. Le TEOS est ajouté sous vortex dans la solution, la quantité est calculée selon la formule déterminée ci-dessus (ici $V_{\text{TEOS}} = 0,976 \text{ mL}$) puis la bouteille est placée sur l'agitateur pendant une nuit.

Indications : Contrairement au *Protocole III-1-1*, le respect des concentrations est important pour éviter la nucléation secondaire de particules de silice, on peut en revanche travailler avec des quantités plus importantes ou plus faibles. L'ajout des particules peptisées dans le milieu réactionnel ne doit pas être trop rapide au risque de déstabiliser le système.

Un autre point primordial du cahier des charges n'a pour le moment pas été pris en compte, il s'agit de la taille des objets. En effet, bien que la taille moyenne des cristallites soit d'une trentaine de nanomètres, aucun tri n'a été fait, que ce soit sur les poudres ou même après l'encapsulation. Or, le cahier des charges que nous nous sommes fixé est très strict sur ce critère de taille, puisque les particules sont destinées à être injectées par voie intraveineuse. Il est donc nécessaire de sélectionner une population comprise entre 15 et 100 nm. On peut donc tirer parti de la présence de la couche de silice et de ses propriétés de stabilisation colloïdale pour procéder à un tri des particules selon leur taille par des cycles de centrifugation/redispersion en milieu aqueux.

IV-1-1-3 Sélection en taille des particules

Le tri est réalisé par centrifugation selon le *protocole IV-1-3* avec une étape à faible vitesse de rotation pour éliminer les gros objets (F_1) et une seconde très rapide pour sortir les plus petites qui restent en suspension (F_3). L'efficacité du tri en taille a été validée par MET (*Figure IV-1-5*) et le lot de taille intermédiaire (F_2) a été sélectionné pour la suite de l'étude. Cette étape permet également de laver les particules. On notera ici que les particules sont encapsulées par la silice, mais la couche est ici trop faible pour que l'on puisse la voir à cette échelle.

Protocole IV-1-3 Sélection en taille des particules $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3@SiO_2$

Matériel : centrifugeuse (sigma 2k15), rotor 12151)

Protocole expérimental : Après l'encapsulation par la silice (protocole IV-1-2), la solution est centrifugée à faible vitesse (2000 rpm, 15 min) puis le surnageant est récupéré. Le culot des différents tubes constituent la fraction F_1 . Le cycle est répété deux fois pour les surnageants obtenus. La deuxième étape consiste en une centrifugation beaucoup plus rapide (9000 rpm, 15 min). Cette fois le culot est lavé avec de l'eau ultrapure et le cycle est répété au moins trois fois. Les particules constituant le culot forment la fraction F_2 et le surnageant contient les particules les plus fines et est noté F_3 .

Indications : Plus les cycles sont nombreux pour chaque étape, plus les lots seront monodisperses en taille.

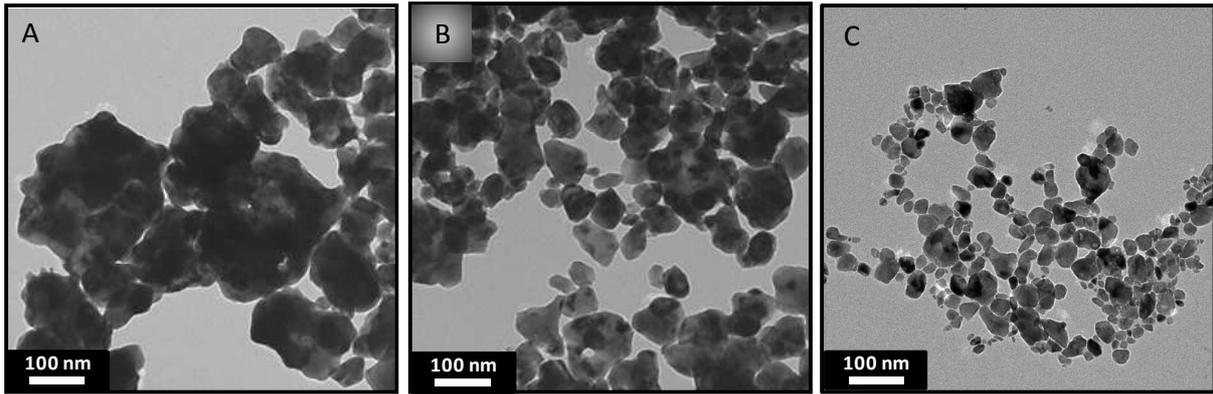


Figure IV-1-5 Clichés de microscopie électronique en transmission des différents lots de particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$ après le tri par centrifugation, F_1 (A), F_2 (B) et F_3 (C).

Des mesures de granulométrie par diffusion de la lumière ont été réalisées sur les lots F_2 et F_3 , le troisième n'est pas représenté, car il est composé de particules trop grosses pour que la dispersion soit stable le temps de la mesure (Figure IV-1-6). Sur l'histogramme (A), les particules ont un diamètre hydrodynamique centré autour de 100 nm, alors que le pic principal se situe entre 60 et 70 nm sur la partie (B) avec une autre forêt de pics située entre 20 et 40 nm. Nous précisons que ces mesures sont faites selon l'intensité des particules et qu'elles ont tendance à favoriser la réponse des particules les plus grosses (qui diffusent plus) au détriment des petites. Si on compare les deux histogrammes, il est clair que le lot F_3 est composé de particules plus petites que le lot F_2 . Ce tri est donc efficace sur ces matériaux. Cependant, nous pouvons voir qu'il reste quelques particules supérieures à 100 nm et inférieures à 60 nm dans la fraction F_2 . Ces reliquats des lots F_1 et F_3 sont dus à la méthode de séparation du culot et du surnageant (prélèvement avec une pipette) qui ne permet pas de couper parfaitement entre les différentes populations. Ces résultats sont en accord avec le cahier des charges fixé puisque la majorité des particules du lot F_2 sont comprises entre 50 et 100 nm, cependant, ils peuvent être encore améliorés en augmentant le nombre de cycles de tri.

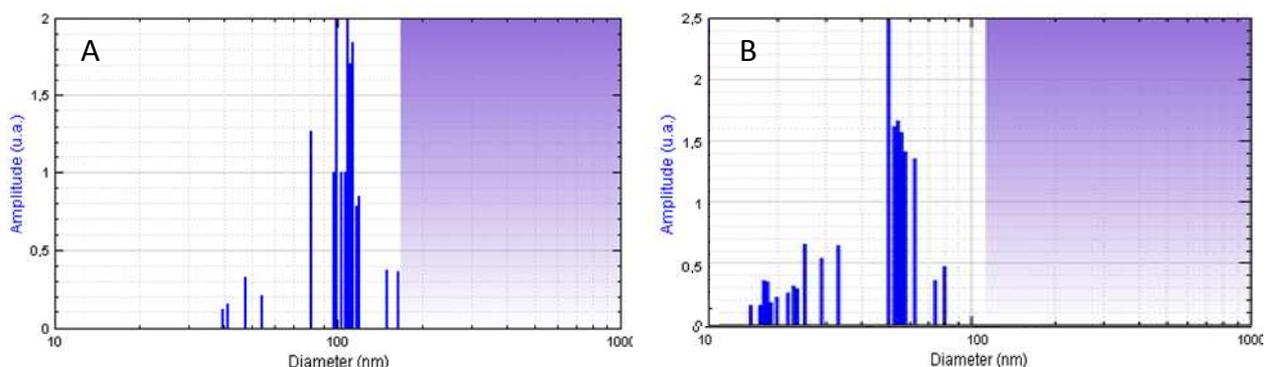


Figure IV-1-6 Histogrammes représentant les tailles de particules de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$ obtenus par diffusion de la lumière (Vasco, Cordouan) sur les lots F_2 (A) et F_3 (B). La mesure est faite en multi-acquisition avec un temps limite de 80 s sur 15 mesures. La puissance de laser et le corrélateur sont réglés à 29% ; 10 μs /300 canaux et 78% ; 10 μs /200 canaux pour (A) et (B) respectivement.

IV-1-1-4 Caractérisation des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$

Après une nuit sous agitation non magnétique, la dispersion de particules désormais appelées $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$ (composée de la fraction F_2) est caractérisée par spectroscopie infrarouge (*Protocole IV-1-4*) et zétamétrie (*Protocole IV-1-5*).

Protocole IV-1-4 Obtention du spectre infrarouge en transmission

Matériel : spectromètre Bruker-Equinox 55, KBr (Sigma, 99%).

Protocole expérimental : les échantillons en poudre ou liquide sont mélangés (3%_{massique} environ) intimement avec KBr déshydraté à l'étuve, puis pastillé dans une presse. Pour les échantillons visqueux (cf. *Paragraphe IV-4-3-1*), on place une goutte de produit entre deux pastilles de KBr. La mesure est faite entre 400 et 4000 cm^{-1} à température ambiante

Protocole IV-1-5 Préparation des échantillons pour la mesure de potentiel de surface

Matériel : Deux béchers de 500 mL, un agitateur magnétique, un pH-mètre, HCl (AnalaR Normiapur, 37%) et NaOH (CARLO ERBA), un zétamètre (Zetasizer 3000 HSA, Malvern) basé sur la mesure de la mobilité électrophorétique des particules en milieu aqueux par électrophorèse capillaire couplée à de l'interférométrie Doppler.

Préparation : solutions diluées d'acide chlorhydrique et de soude (10^{-1} , 10^{-2} et 10^{-3} mol/L).

Protocole expérimental : Les particules sont ajoutées à 800 mL d'eau de façon à colorer légèrement la solution qui est ensuite séparée équitablement dans les deux béchers. L'un sert à préparer les échantillons dans la gamme de pH acide et le second pour la gamme basique de façon à diminuer les effets de force ionique. Dès lors que la solution est stabilisée à un pH qui convient, 10 mL de solution sont prélevés et placés dans un tube fermé. Une fois la gamme de pH terminée, les solutions sont passées au zétamètre.

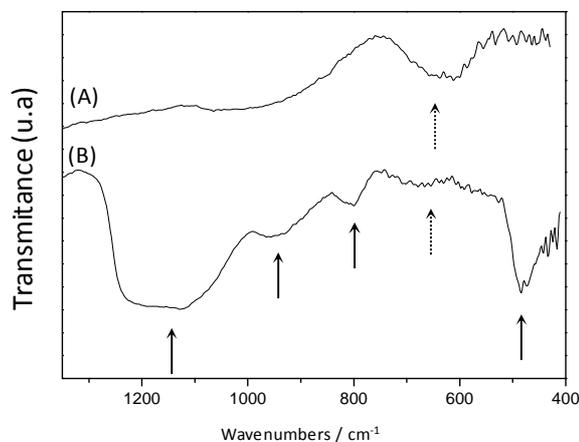


Figure IV-1-7 Spectres infrarouge des particules (A) $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ et (B) $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$. Les flèches indiquent les bandes caractéristiques étudiées par la suite.

Sur le spectre après encapsulation (*Figure IV-1-7*), on observe toutes les bandes caractéristiques de la silice amorphe : les bandes à 1100 et 800 et 475 cm^{-1} correspondent respectivement aux modes vibrationnels d'élongation, de flexion et de hochement de Si-O. La bande vibrationnelle située vers 950 cm^{-1} est attribuable au mode d'élongation de Si-OH. Une seule bande est présente sur les deux spectres, centrée autour de 620 cm^{-1} et caractéristique des vibrations d'élongation de Mn-O-Mn présent dans le manganite [Li98, Wang03]. Bien que moins intense, cette dernière bande est encore visible sur le spectre des particules encapsulées. La disparition totale de

cette bande a lieu lorsque l'épaisseur de la couche de silice atteint 20 nm [Kaman09], ce qui nous indique que l'épaisseur de la silice semble dans notre cas inférieure à cette valeur.

L'évolution du potentiel zêta des particules avant et après encapsulation en fonction du pH (Figure IV-1-8) montre que le recouvrement des particules par la silice est total, puisque le PIE passe d'un pH = 7 à un point unique de 3,7 correspondant à celui de la silice. Ce dernier peut varier selon la structure (amorphe ou cristallisée), la variété cristallographique, le mode de préparation, l'histoire du matériau (traitement thermique, UV, contaminations, etc...), mais il est généralement d'une valeur de pH compris entre 2 et 3 [Jolivet94, Wu06]. Ce léger déplacement du PIE est le signe d'une dissolution partielle de cations métalliques de la surface des particules de manganite en milieu acide, la silice étant suffisamment poreuse et d'épaisseur faible pour les laisser diffuser. Ces cations jouent à nouveau le rôle d'IDP et cet effet est d'autant plus amplifié qu'il s'agit de cations multivalents [Hunter01]. Nous noterons également que nous mesurons une seule valeur de potentiel zêta pour chaque pH ce qui indique que l'échantillon est constitué d'une seule population, à savoir $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2$, et non d'un mélange de particules nues et de particules de silice isolées. Le reste de la courbe au-delà de pH 4 montre un profil de potentiel négatif identique à celui de la silice.

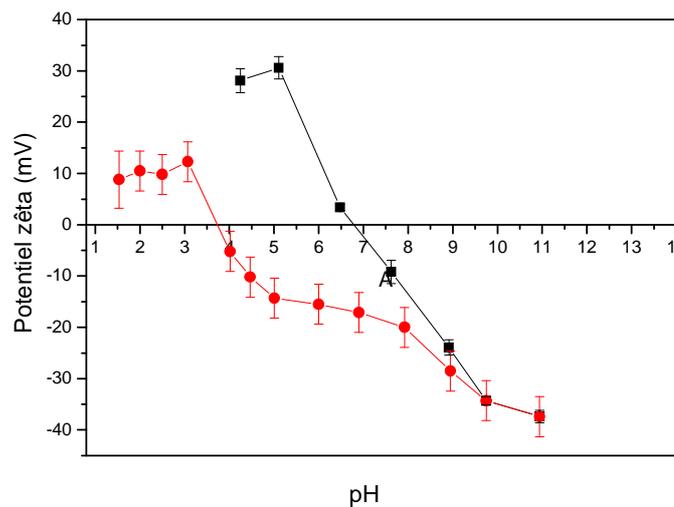


Figure IV-1-8 Évolution du potentiel ζ en fonction du pH pour les particules de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ (■) nues et (●) encapsulées par la silice. La mesure est faite sur 20 secondes dans une cellule capillaire standard d'électrophorèse. La constante diélectrique de l'eau est de 80,4 et la constante de Smoluchowsky $f(ka)$ de 1,5.

Ces particules sont finalement observées au MET afin de valider ces premiers résultats (Figure IV-1-9 A). Sur ces clichés, on observe que la silice est bien présente sur toutes les particules, que le recouvrement est uniforme sur l'ensemble du lot (peu importe la taille de la particule et sa forme) d'une épaisseur de l'ordre de 5 nm et aucune nucléation secondaire n'est observée.

Chapitre IV

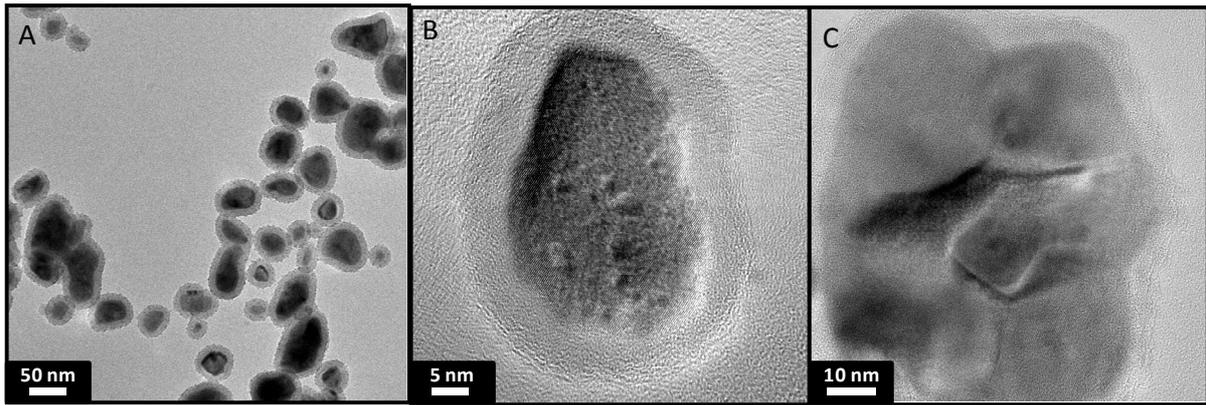


Figure IV-1-9 (A) Clichés de MET basse et (B et C) haute résolution des particules $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3@SiO_2$.

Les clichés (B) et (C) montrent en outre que les particules ayant un diamètre inférieur ou égal à une trentaine de nanomètres sont monocristallines alors que les particules plus grosses sont constituées de plusieurs cristallites d'une vingtaine de nanomètres chacun.

La diffraction des rayons X nous permet de contrôler l'état de cristallisation de nos particules. En effet, lors de l'étape d'activation, nous avons vu que des cations de surface des particules pouvaient passer en solution et créer ainsi une fine couche de passivation, ce qui pourrait avoir des conséquences sur les propriétés physiques des matériaux. Or, sur la *Figure IV-1-10*, nous pouvons constater qu'il n'y a pas de différences entre les deux diffractogrammes montrant que la structure du matériau n'a pas été affectée et ce, malgré le tri des particules encapsulées. Par ailleurs, la silice recouvrant les particules est amorphe et a une réponse très faible en intensité située aux bas angles et n'est donc pas visible sur le diffractogramme. La taille moyenne des cristallites déterminée par le programme Fullprof est de 27 nm tout comme le matériau avant encapsulation. Les paramètres de maille n'évoluent pas de façon significative (avant : $a = 5,490(3) \text{ \AA}$, $c = 13,336(3) \text{ \AA}$ et après encapsulation : $a = 5,487(2) \text{ \AA}$, $c = 13,340(4) \text{ \AA}$ (même tendance pour d_{Mn-O} et l'angle Mn-O-Mn). Ainsi, nous pouvons donc dire que l'étape d'activation des particules n'a perturbé que les premières couches d'atomes de surface (compris dans la couche morte *cf. Chapitre II*) et n'altère en rien la structure cristalline du cœur des particules.

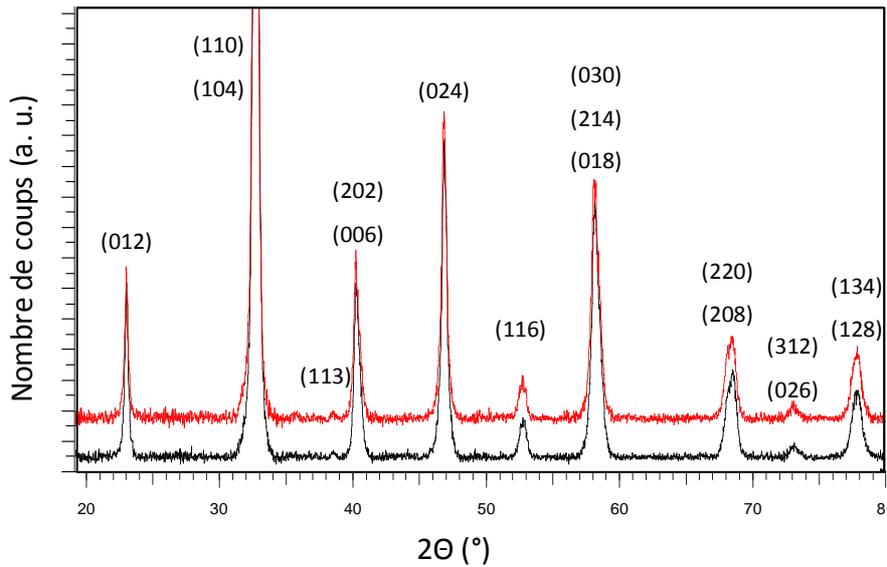


Figure IV-1-10 Diagrammes DRX des particules $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3$ (noir) et $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3@SiO_2$ (rouge).

Les mesures magnétiques confirment également cette tendance. La *Figure IV-1-11* montre les mesures d'aimantation isothermes des particules avant et après encapsulation. L'aimantation des particules encapsulées est légèrement plus faible que les particules nues mais nous attribuons préférentiellement cette différence à une approximation de mesure. En effet, les données sont pondérées par la masse des particules, or, pour l'échantillon encapsulé, une partie de la masse mesurée (estimation grossière $\approx 20\%$) correspond à la silice qui n'est pas un matériau magnétique ce qui entraîne une diminution de l'aimantation massique du composé. Des résultats similaires ont déjà été publiés par Kaman [Kaman09], Villanueva [Villanueva10] et Uskokovic [Uskokovic06], cependant, il serait intéressant de mesurer les $M(H)$ des particules issues de F_1 et F_3 pour pouvoir conclure définitivement.

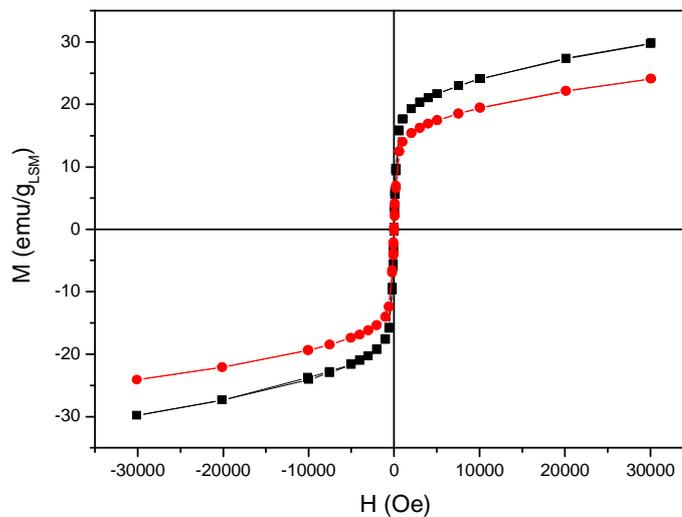


Figure IV-1-11 Evolution de l'aimantation des particules (■) $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3$ et (●) $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3@SiO_2$ à température ambiante en fonction du champ magnétique H .

Chapitre IV

La température de Curie a également été mesurée pour $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2$ par la méthode d'Arrot (cf. *Paragraphe II-2-3-3*). Récemment, une étude a montré une chute de T_C de plus de 20°C après l'encapsulation des particules [Villanueva10] or, dans notre cas, elle est égale à celle déterminée pour le matériau sans silice à savoir 316 K (43°C) et tend à confirmer les résultats obtenus par ailleurs [Kaman09]. Cette conservation de T_C après encapsulation semble logique, étant donné que la structure et la cristallinité n'ont pas été modifiées lors de l'encapsulation ce qui est primordial pour notre application.

Les mesures d'échauffement des particules avant et après encapsulation ont été faites dans les mêmes conditions que le *Protocole II-2-2* (*Figure IV-1-12*). Nous constatons que la température maximale d'échauffement est la même pour les particules nues et celles encapsulées. La silice n'a donc pas d'effet isolant sur la dissipation de la chaleur provenant des particules, il apparaît même que l'échauffement des particules enrobées est plus rapide (pente de la courbe plus forte / SAR plus élevée). Nous pouvons expliquer ce phénomène par le fait que les particules encapsulées sont mieux dispersées (moins agrégées), ce qui facilite la dissipation de la chaleur. Cette observation a déjà été rapportée par Kaman [Kaman09], même si dans leur étude la température d'échauffement maximale était plus importante après encapsulation, ce qui n'est pas notre cas.

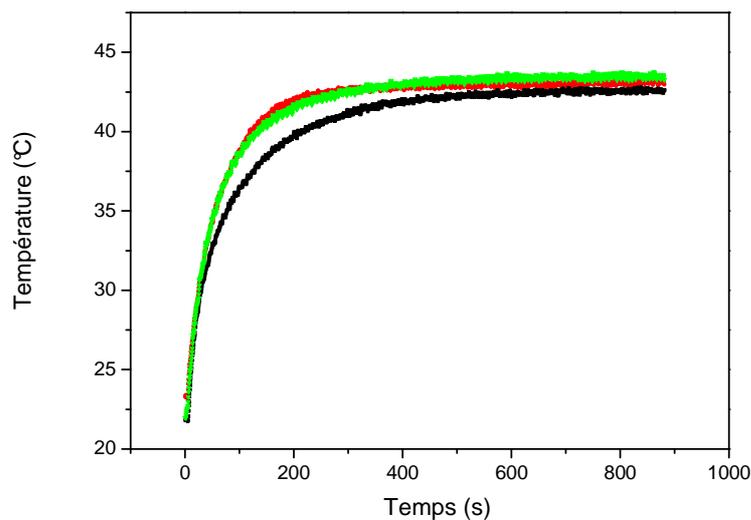


Figure IV-1-12 Élévation de température de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ [$C_{Mn} = 25\text{ g.L}^{-1}$] sous induction magnétique ($88\text{ mT} - 108\text{ kHz}$): (■) avant encapsulation, dans un gel d'agarose (▲) après encapsulation, dans un gel d'agarose (●) après encapsulation, en suspension dans l'eau.

Nous pouvons également comparer les courbes rouge et verte correspondant aux particules encapsulées respectivement en dispersion dans l'eau et dans un gel d'agarose. En effet, les deux expériences sont équivalentes ce qui implique que l'échauffement est dû (principalement ou en totalité) à des pertes par hystérèse (cf. *Chapitre I*) puisque les particules bloquées dans le gel ne peuvent pas chauffer par rotation de Brown.

Chapitre IV

Point-clé du cahier des charges, nous avons réussi à obtenir une dispersion colloïdale de particules ferromagnétiques stable pendant plusieurs semaines grâce à un protocole d'encapsulation simple et efficace sur nos perovskites de manganèse. De plus, nous venons de voir que les propriétés structurales, magnétiques et d'échauffement des matériaux restaient inchangées.

IV-1-2 Tests de cytotoxicité

De manière générale, la cytotoxicité de molécules ou de particules peut être évaluée par la mesure de l'activité des deshydrogénases qui sont des enzymes d'origine mitochondriale impliquées dans la respiration cellulaire. Ce test permet une quantification rapide et sensible de la croissance et de la viabilité cellulaire. En présence du substrat MTT (3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium bromide), les sels de tétrazolium du substrat sont transformés en cristaux insolubles de formazan grâce à l'activité des deshydrogénases. La précipitation du formazan entraînant la coloration de la solution, il est possible d'évaluer la concentration de sel produite par les cellules par spectrophotométrie (à $\lambda = 570$ nm). L'absorbance est un indicateur de l'activité des deshydrogénases assimilable à une mesure de la viabilité cellulaire, puisque seules les cellules vivantes sont capables d'absorber et de transformer le MTT. Les expériences pour évaluer la cytotoxicité ont été faites sur les particules avant et après encapsulation par Véronique Bouchaud suivant le *Protocole IV-1-6* (collaboration avec l'équipe de Pr JM Franconi, RMSB - Laboratoire de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, CNRS / Université Bordeaux 2).

Protocole IV-1-6 Mesure de l'activité des deshydrogénases mitochondriales

Matériel : MTT (3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium bromide) (Aldrich)

Préparation : Les cellules CHME5 (cellules microgliales embryonnaires clone 5) sont cultivées dans 1 mL de milieu de culture en présence de 10% de sérum de veau fœtal à 37°C en atmosphère humide enrichie à 5% de CO₂. Les nanoparticules sont ajoutées pour une concentration finale dans le milieu de culture de 100 $\mu\text{mol}_{\text{Mn}}/\text{L}$. L'incubation est poursuivie dans les conditions normales de culture pendant la durée choisie.

Protocole expérimental : Le MTT est ajouté dans le milieu en présence des cellules, à raison de 0,5 mg/mL final et incubé pendant 45 minutes à 37°C. Le surnageant est ensuite éliminé. Les cellules sont lavées et collectées dans 1 mL de tampon phosphate (PBS). Après centrifugation à 180 g pendant 10 minutes, le culot est solubilisé dans 1 mL de Dimethyl sulfoxide (DMSO). Une dernière centrifugation est faite (180 g) afin de récupérer le surnageant et de le mesurer par spectrométrie ($\lambda = 570$ nm). Les résultats sont ensuite normalisés par rapport aux cellules contrôles pour lesquelles l'absorbance mesurée correspond à 100 % de viabilité.

Chapitre IV

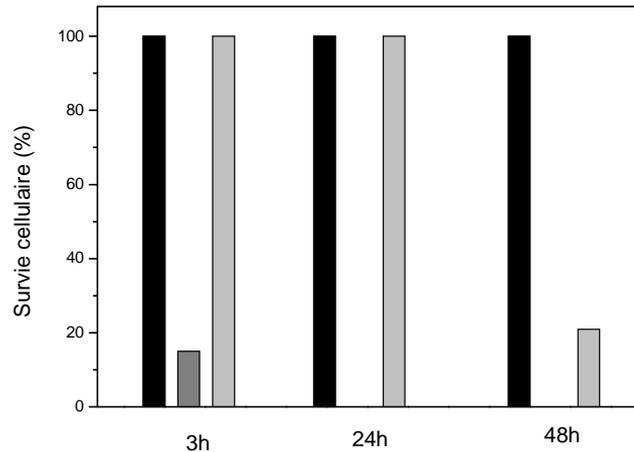


Figure IV-1-13 Évolution de la survie cellulaire (déduite de la mesure de l'absorbance du formazan formé mesurée) sur des cellules incubées pendant 3h, 24h et 48h, (■) en l'absence ou (■) en présence de particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ et (■) $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@\text{SiO}_2$.

Les résultats de ce test indiquent que les particules de perovskite de manganèse nues sont très cytotoxiques, puisque la survie cellulaire chute à 15 % à partir de 3h d'incubation (Figure IV-1-13). En revanche, comme il a déjà été montré dans la littérature [Bhayani07, Prasad07, Villanueva10], la couche de silice que nous avons ajoutée en surface des particules améliore considérablement le taux de survie : 100 % après 24h. Il est tout de même à noter que la mortalité des cellules augmente au-delà de 24 h. Des améliorations restent donc à apporter, mais nous avons tout de même pu mettre en évidence que l'encapsulation a un effet positif en retardant la libération de composés cytotoxiques du fait de l'instabilité chimique de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$. Malgré sa porosité, la silice joue bien un rôle de barrière protectrice en empêchant un contact direct entre les particules et le milieu environnant extra- ou intracellulaire.

IV-1-3 Étude de vieillissement en milieu aqueux

Après les tests de survie cellulaire, nous avons voulu étudier d'un peu plus près les causes de la toxicité de nos particules et pour quelles raisons l'encapsulation par la silice améliorerait ces résultats. Depuis les travaux publiés par Shlyakhtin en 2007 dénonçant une mauvaise stabilité chimique des $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ en solution aqueuse [Shlyakhtin07], beaucoup d'études ont montré par différents tests de cytotoxicité qu'il était possible de rendre les particules acceptables pour des organismes vivants, mais aucune n'a pu mettre en évidence quelles étaient les raisons d'une telle toxicité [Rajagopal06, Prasad07]. Bhayani et al. [Bhayani07] ont étudié la dissolution des ions manganèse (connus pour être neurotoxiques [Barbeau96]) issus de particules de $\text{La}_{0,7}\text{Sr}_{0,3}\text{MnO}_3$ obtenues par une voie citrate et plongés dans une tampon phosphate à pH 7 pendant 24h. Aucune dissolution du manganèse n'a pu être mise en évidence au bout d'une journée, mais aucun test n'a été fait pour évaluer la libération des autres ions.

Chapitre IV

Nous avons mis en place une étude de vieillissement faite sur les particules de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ pendant plusieurs semaines (*cf. Protocole IV-1-7*). Le premier graphique représente la dissolution des particules nues plongées dans un tampon HEPES à pH 7 pendant deux mois (*Figure IV-1-14 A*). Nous retrouvons la même tendance que celle publiée par Bhayani à savoir qu'aucune dissolution du manganèse n'est observée, même après un séjour prolongé dans le tampon. De la même façon, aucune trace de lanthane n'a été mesurée. En revanche, il apparaît très clairement que le strontium est libéré dans des proportions assez importantes pour être mesurée en ICP-OES. Contrairement à ce qui était suspecté dans les études antérieures, il semblerait donc que le strontium dissous puisse jouer un rôle direct dans la toxicité de ce matériau.

Protocole IV-1-7 Étude du vieillissement des particules de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ nues, après peptisation et après encapsulation.

Matériel : fiole jaugée de 10 mL, étuve programmée à 37°C, agitateur (Selecta, movil rod), centrifugeuse (Sigma, 1-15p), rotor (12124), HEPES (Sigma, 95%), acide acétique (Sigma, 99,7%).

Préparation : solution HEPES tamponnée à pH = 7, solution d'acide acétique tamponnée à pH = 4.

Protocole expérimental : l'équivalent de 10 mg de particules (nues, peptisées ou encapsulées) est introduit dans une solution tamponnée pour un volume final de 10 mL puis placé sur le banc rotatif à 37°C pendant plusieurs mois. Pour mesurer la quantité de cations libérés, 1 mL de dispersion est prélevé puis centrifugé à très haute vitesse (14000 rpm, 10 min) puis 900 μL de surnageant sont récupérés. L'analyse se fait ensuite par ICP-OES en complétant ce volume à 10 mL dans une fiole jaugée.

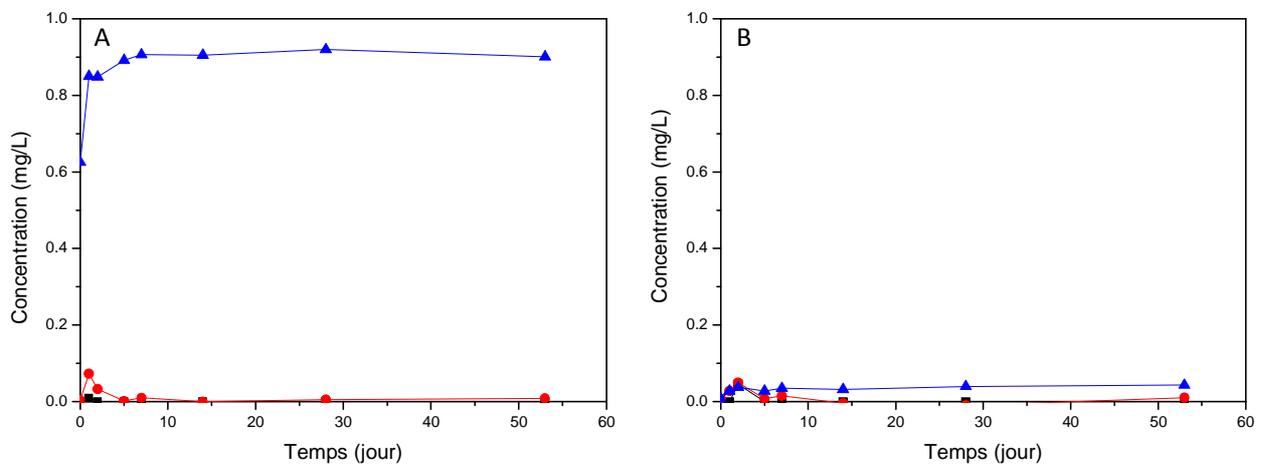


Figure IV-1-14 Concentration de (\blacksquare) La^{3+} , (\bullet) Mn^{2+} et (\blacktriangle) Sr^{2+} en fonction du temps obtenues par ICP-OES des échantillons de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ dispersés dans un tampon HEPES (pH = 7) : (A) nues et (B) après traitement acide.

Si nous nous intéressons maintenant aux essais effectués sur les particules après l'étape d'activation et de peptisation dans le même tampon (*Figure IV-1-14 B*), nous n'observons, à la même échelle, aucune libération de cations. Le traitement acide, subi par les particules avant l'encapsulation, provoque une « passivation » de leur surface, en éliminant les cations IDP. Enfin, en toute logique avec ce raisonnement, nous observons que le résultat obtenu pour les particules encapsulées par la silice est équivalent à celui des particules passivées.

Chapitre IV

Les tests de vieillissements ont également été réalisés dans des conditions acides, pour étudier la résistance des particules dans un milieu un peu plus agressif mimant des conditions que l'on peut retrouver dans certains compartiments cellulaires (endosomes et lysosomes). Deux lots de particules (nues et avec silice) sont placés dans une solution tamponnée à pH 4 (tampon acétate) et laissés sous agitation, à 37°C pendant 2 mois (Figure IV-1-15). La première observation est que la quantité d'ions libérés est très importante comparée aux courbes obtenues avec le tampon HEPES. De plus, les trois cations métalliques sont retrouvés dans le surnageant montrant une solubilisation partielle du matériau dans ce milieu. La présence de la couche de silice à la surface des particules (Figure IV-1-15 B) semble tout de même retarder le phénomène. Ceci dit, la porosité de la silice qui rend possible l'échange entre le milieu extérieur et l'intérieur de la particule est une caractéristique gênante pour l'application recherchée. Ces résultats peuvent expliquer les raisons de la mort cellulaire observée dans le paragraphe précédent. En effet, lorsqu'elles sont internalisées par les cellules, les particules se retrouvent au sein de lysosomes dont le pH est compris entre 3,5 et 5. Pour les particules nues, une quantité supérieure à 30 mg/L de lanthane est retrouvée en solution au bout de seulement 24h (contre 8 mg/L pour les particules encapsulées), ce qui peut justifier le faible taux de survie des cellules. De la même façon, au bout de 48h, le taux de lanthane en solution a doublé pour les particules avec silice ce qui pourrait également être la cause de la diminution du nombre de cellule vivante après 24h.

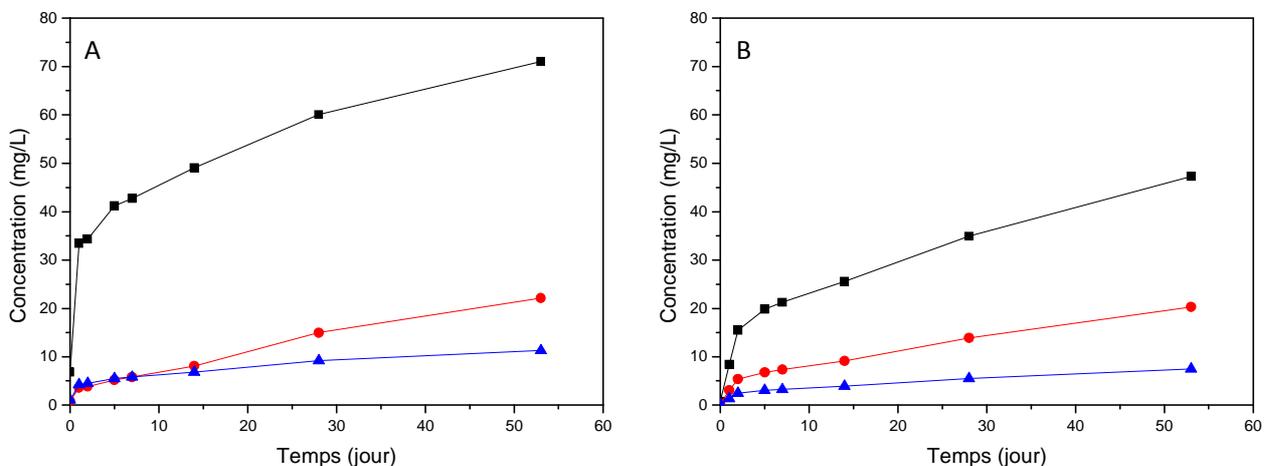


Figure IV-1-15 Concentration de (■) La^{3+} , (●) Mn^{2+} et (▲) Sr^{2+} obtenues par ICP-OES des échantillons de $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3$ dispersés dans un tampon acétate (pH = 4) en fonction du temps : (A) nues et (B) après encapsulation.

Devant les quantités importantes de cations libérés, nous avons voulu contrôler l'état des particules vieilles pendant 80 jours dans le milieu à pH 4. Les clichés de MET ont alors révélé que certaines particules se sont complètement dissoutes et que ne subsistent que des capsules de silice vides ou « *hollow spheres* » [Bamnlker97, Caruso98, Caruso01] (Figure IV-1-16). Les particularités de nos objets, si on les compare avec ce qui est généralement publié sur le sujet, sont leur taille qui est relativement faible (< 200 nm) et surtout la fine épaisseur de la coque de silice qui leur donnent

Chapitre IV

réellement l'aspect de potentiel « nanoréservoir ». L'ensemble des particules ne sont pas toutes dissoutes, ce qui explique pourquoi les courbes de la *Figure IV-1-15* n'ont pas encore atteint d'asymptote. On peut assez facilement imaginer qu'un plateau aurait été atteint, une fois la dissolution terminée. Afin d'empêcher ce phénomène, il faudra rendre la silice moins poreuse. Plusieurs solutions peuvent alors être envisagées pour fermer les pores de la silice comme une densification de la silice sous température modérée ou encore une fonctionnalisation de la surface de la silice par un agent de couplage silanique organofonctionnel qui sera réalisée dans le *Paragraphe IV-4-2* (cf. *Protocole IV-4-1*).

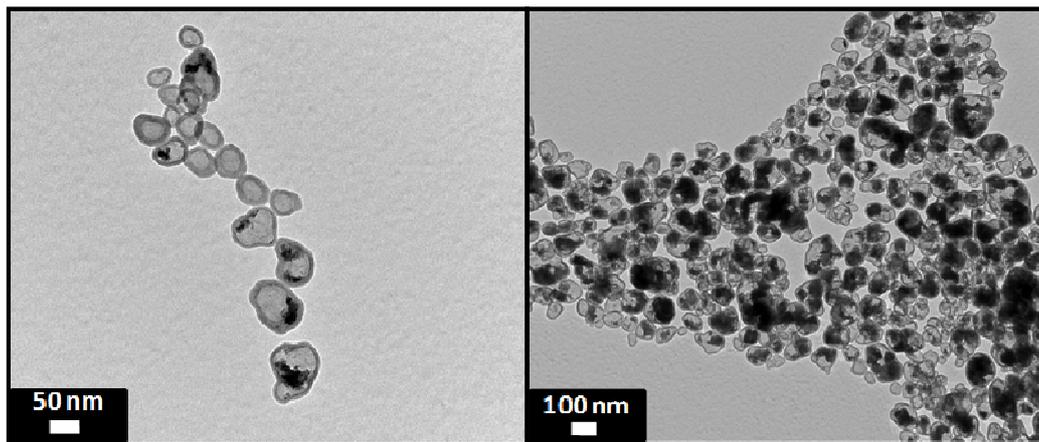


Figure IV-1-16 Clichés de MET de $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_{3+\delta}@SiO_2$ après 80 jours dans une solution tampon acétate (pH = 4).

Bien qu'elle présente certains avantages et qu'elle améliore les résultats de survie cellulaire, nous venons de voir que l'encapsulation des particules par la silice ne suffit pas pour les rendre biocompatibles. Notamment la question du devenir des particules en milieu acide, par exemple lorsqu'elles sont capturées dans des compartiments intracellulaires, reste problématique. Cependant, cette étape d'encapsulation a permis de stabiliser les dispersions colloïdales durablement, de trier efficacement les particules selon leur taille, mais également de proposer une surface qui puisse être fonctionnalisée. Avant d'aller plus loin dans la modification de leur surface et de s'intéresser au greffage d'une couronne de polymère thermosensible autour des particules (cf. *Paragraphe IV-4*), explorons les propriétés de ces matériaux en vue des différentes applications potentielles en biologie.

IV-2 Médiateurs d'hyperthermie

Dans le *Paragraphe II-2-3-3*, nous avons vérifié que le composé $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ s'échauffe lorsqu'il est soumis à un champ magnétique alternatif ($C_{\text{Mn}} = 25 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$, $H = 88 \text{ mT}$, $\nu = 108 \text{ kHz}$) et que la température se stabilise aux alentours de 43°C , lorsque la température de Curie du matériau est atteinte. L'objectif de cette section est d'étudier plus en détails cet échauffement et notamment sa dépendance vis-à-vis des conditions expérimentales.

IV-2-1 Echauffement de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$

IV-2-1-1 Description de l'inducteur magnétique et traitement des données

Les expériences d'échauffement magnétique effectuées dans ce paragraphe ont été réalisées avec l'appareil d'induction Celes 6/400 (Celes S.A., France) avec une fréquence de 108 kHz et générant un champ magnétique alternatif d'amplitude comprise entre 19 et 88 mT . Plus de détails sur le dispositif sont donnés en *Annexe B*. Les courbes temps-température obtenues lors des expériences d'échauffement magnétique ont été analysées et modélisées par le logiciel OriginPro 8 grâce au modèle *MnMolecular1* d'équation :

$$T = A_1 - A_2 e^{-kt}$$

Dans ce modèle, A_1 correspond à la température maximale atteinte par l'échantillon ($A_1 = T_{\text{max}} - NB$: la notation T_{max} utilisée dans ce chapitre est sans rapport avec celle du Chapitre I), A_2 correspond à la différence de température entre la température initiale et la température maximale et k^{-1} correspond au temps caractéristique de l'échauffement. A partir de ces paramètres, la valeur de la puissance d'échauffement par gramme de manganèse SAR_{Mn} est déterminée *via* la formule

$$\text{SAR}_{\text{Mn}} = \frac{C}{x_{\text{Mn}}} \frac{dT}{dt} \quad (\text{cf. chapitre I}) \quad \text{où } C \text{ est la capacité thermique massique du solvant } (4,18 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1})$$

pour l'eau et le gel d'agarose (cf. *Paragraphe IV-1-1-4*) [Vasseur07], $x_{\text{Mn}} = \frac{m_{\text{Mn}}}{m_{\text{solvant}}}$ où m_{Mn} est la

masse de manganèse dans l'échantillon (déterminée par analyse chimique cf. *Chapitre III*) et m_{solvant}

la masse de solvant de l'échantillon, et $\frac{dT}{dt}$ est la pente de la courbe temps-température à la

température T à laquelle SAR_{Mn} est calculée. Comme $T = A_1 - A_2 e^{-kt}$, on en déduit que

$$\text{SAR}_{\text{Mn}}(t) = \frac{C_{\text{eau}}}{x_{\text{Mn}}} \times k \times A_2 \times e^{-kt} \quad \text{où } t \text{ est l'instant auquel la température de calcul est atteinte.}$$

Lorsqu'un échauffement suit la loi de température $T = A_1 - A_2 e^{-kt}$, la SAR dépend de la température et diminue au fur et à mesure que l'on s'approche de la température maximale (à la température maximale, la pente de la courbe $T = f(t)$ et donc la SAR sont nulles). Afin de pouvoir comparer les échantillons les uns aux autres, il a été décidé de comparer les SAR_{Mn} à 20°C . Pour

Chapitre IV

pouvoir calculer la SAR_{Mn} à 20°C, il faut déterminer le temps au bout duquel la température T vaut 20°C, noté t_{20} , puis calculer $SAR_{Mn}(t_{20})$. Comme $T = A_1 - A_2 e^{-kt}$, on en déduit que T vaut 20°C à l'instant t_{20} défini par :

$$t_{20} = -\frac{1}{k} \ln\left(\frac{A_1 - 20}{A_2}\right)$$

Finalement, en réinjectant cette expression de t_{20} dans la formule de SAR_{Mn} , on obtient l'expression de la SAR_{Mn} :

$$SAR_{Mn}(20^\circ C) = \frac{C_{eau}}{x_{Mn}} \times k \times (A_1 - 20)$$

IV-2-1-2 Étude de l'échauffement de la solution solide

Nous avons vu dans le *Chapitre III* que la température de Curie des perovskites de manganèse évolue en fonction de la quantité de strontium. Il est donc intéressant de regarder le comportement de ces matériaux lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique alternatif. Les mesures sont faites ici sur les poudres broyées ayant une T_c supérieure à la température ambiante de façon à pouvoir mesurer un échauffement. Les conditions utilisées pour ces expériences sont les suivantes ($C_{Mn} = 25 \text{ g.L}^{-1}$, $H = 88 \text{ mT}$, $\nu = 108 \text{ kHz}$) de façon à être sûr d'apporter suffisamment d'énergie au système pour mesurer les températures d'échauffement maximales théoriques des matériaux liées aux propriétés physiques des particules. La *Figure IV-2-1 A* représente l'élévation de température au cours du temps pour les matériaux de la solution solide. Nous observons pour chacun d'entre eux la même tendance à savoir une forte augmentation de la température dès que le champ est appliqué puis l'obtention d'un plateau où T_{max} se stabilise. Les valeurs de T_{max} sont rassemblées sur la *Figure IV-2-1 B* et montrent une évolution en forme de cloche ayant un maximum pour $x = 0,35 - 0,40$. Cette évolution suit la même tendance que celle de la température de Curie même s'il y a un décalage entre les deux valeurs qui peut s'expliquer par les pertes thermiques du dispositif malgré les précautions prises, notamment au-delà de 60°C.

Chapitre IV

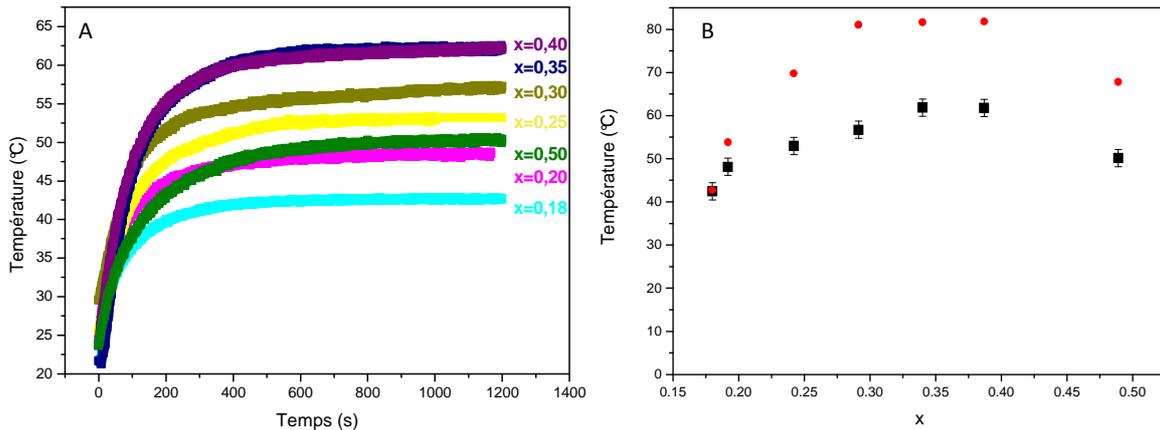


Figure IV-2-1 (A) Élévation de température de $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$ [$C_{Mn} = 25 \text{ g.L}^{-1}$] sous induction magnétique (88 mT – 108 kHz) et T_{max} (■) et (B) T_C (●) en fonction de x .

En ce qui concerne la précision des valeurs de SAR et T_{max} , l'ensemble des sources d'incertitudes (non-homogénéité du champ magnétique dans la bobine, dérive de l'amplitude du champ magnétique, non-homogénéité des gels d'agarose, précision sur les valeurs intervenant dans le calcul de la SAR (concentration en manganèse par exemple), incertitudes de modélisation (incertitudes sur A_1 , A_2 et k données par le logiciel Origin), etc.) conduisent globalement à une incertitude 15 à 20 % sur la valeur de la SAR et de 1 à 2°C sur la valeur de T_{max} . Si nous nous intéressons maintenant aux valeurs de SAR pour ces composés (Figure IV-2-2), nous nous apercevons qu'une fois encore, l'évolution en fonction de x n'est pas monotone et la valeur maximale est obtenue pour $x = 0,35$ même si les différences observées entre les matériaux sont faibles.

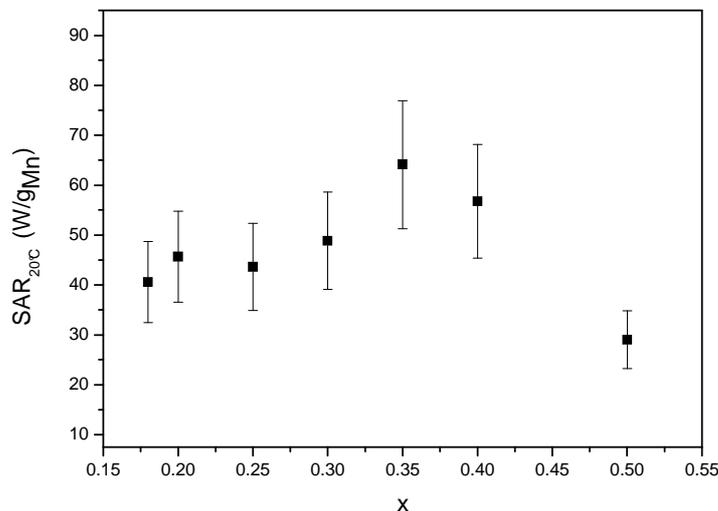


Figure IV-2-2 Évolution de la SAR de $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ dans un gel d'agarose sous induction magnétique (88 mT – 108 kHz).

Dans la suite de ce chapitre, nous allons tenter de mettre en évidence les relations entre les valeurs SAR, T_{max} et k et les paramètres pertinents de l'échauffement (concentration, champ magnétique).

IV-2-1-2-1 Influence de la concentration en particules

Cette mesure est très importante pour valider l'intérêt de notre travail et le choix que nous avons fait de travailler avec des particules qui jouent le rôle de fusible en même temps que celui de médiateur thermique. Sur la *Figure IV-2-3 A*, toutes les mesures sont faites à un même champ de 88 mT. Nous pouvons voir que la température maximale n'évolue pas pour les trois concentrations les plus élevées. Seule la vitesse d'échauffement diminue en même temps que la concentration. En revanche, lorsque la concentration en manganèse diminue encore ($< 8 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$), il n'y a plus suffisamment de particules pour chauffer la totalité du milieu et on observe un plateau à une température plus basse que la T_{max} observée dans le *Paragraphe IV-2-1-3*. Il est important de ne pas confondre (i) les plateaux observés pour les courbes bleues (3 et 5 $\text{g}_{\text{Mn}}/\text{L}$) qui résultent d'un équilibre thermique entre la chaleur dégagée par les particules et les pertes thermiques entre le système et le milieu extérieur (phénomène extrinsèque) avec (ii) le palier obtenu lorsqu'on atteint T_{C} (phénomène intrinsèque).

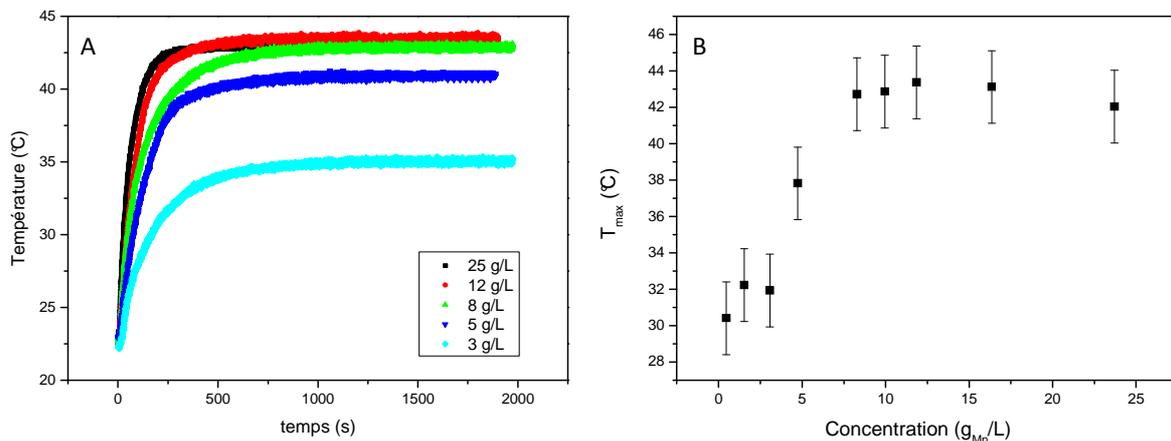


Figure IV-2-3 (A) Élévation de température de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ en fonction de la concentration ($\text{g}_{\text{Mn}}/\text{L}$) sous induction magnétique (88mT–108 kHz) et (B) récapitulatif de T_{max} de $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ en fonction de la concentration en Mn.

Si nous regardons maintenant le comportement des particules de composition $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3$ en fonction de la concentration, nous nous apercevons que l'évolution n'est pas tout à fait la même. Rappelons que ce composé a une température de Curie égale à 82°C , or du fait des pertes thermiques, il est impossible avec notre système d'atteindre des échauffements de cet ordre. Nous nous trouvons donc dans le cas où nous obtenons une saturation qui correspond à un équilibre thermique et pas à la T_{C} . La *Figure IV-2-4* confirme cette analyse puisque tant que nous augmentons la concentration en particules, la température d'échauffement finale augmente. Nous retrouvons alors la partie gauche de l'évolution observée pour $x = 0,18$ (*Figure IV-2-3 B*) et il n'est pas physiquement possible d'atteindre ce plateau puisqu'il est difficile d'augmenter plus la concentration en particules dans la solution. Une façon de l'obtenir serait de travailler dans des milieux complètement isolés thermiquement.

Chapitre IV

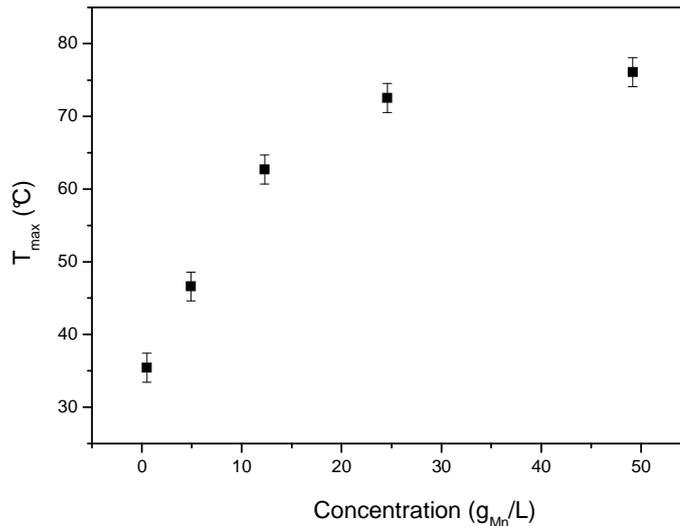


Figure IV-2-4 Récapitulatif de T_{max} de $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3$ en fonction de la concentration en manganèse.

Les autres paramètres que nous pouvons déduire de ces courbes sont la SAR (*Figure IV-2-5*) et le paramètre k (*Figure IV-2-6*). Deux tendances se dégagent pour la SAR, une première pour les concentrations supérieures à 3 g_{Mn}/L où il semblerait que, pour les deux compositions, la SAR soit constant et une seconde pour les concentrations très faibles où la SAR est beaucoup plus importante. Ce second phénomène n'est pas pour le moment expliqué puisque la SAR est normalement une valeur intrinsèque aux particules qui ne dépend pas de la concentration [Andra98, Vasseur07]. Il est possible que les incertitudes soient sous estimées dans ce cas-là puisque la masse prélevée de particules est très faible, le fait que le calcul de la SAR soit directement lié à cette masse engendre donc de grosses approximations. Il faut donc prendre ce résultat avec précaution dans un premier temps, des expériences complémentaires devront être faites pour confirmer cette tendance.

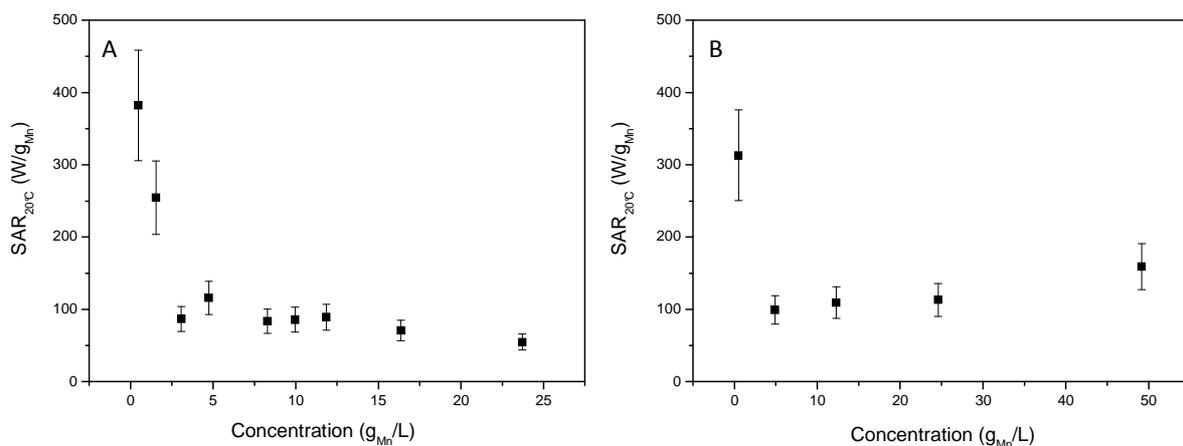


Figure IV-2-5 Évolution de la $SAR_{20°C}$ en fonction de la concentration en particules pour (A) $x = 0,18$ et (B) $x = 0,40$.

Chapitre IV

L'évolution du coefficient k est monotone et croissante lorsque la concentration augmente ce qui semble logique puisqu'il correspond à la vitesse de montée en température. Plus la concentration est importante, plus il y aura de matière pour chauffer le milieu et plus l'échauffement sera rapide jusqu'à atteindre T_{max} .

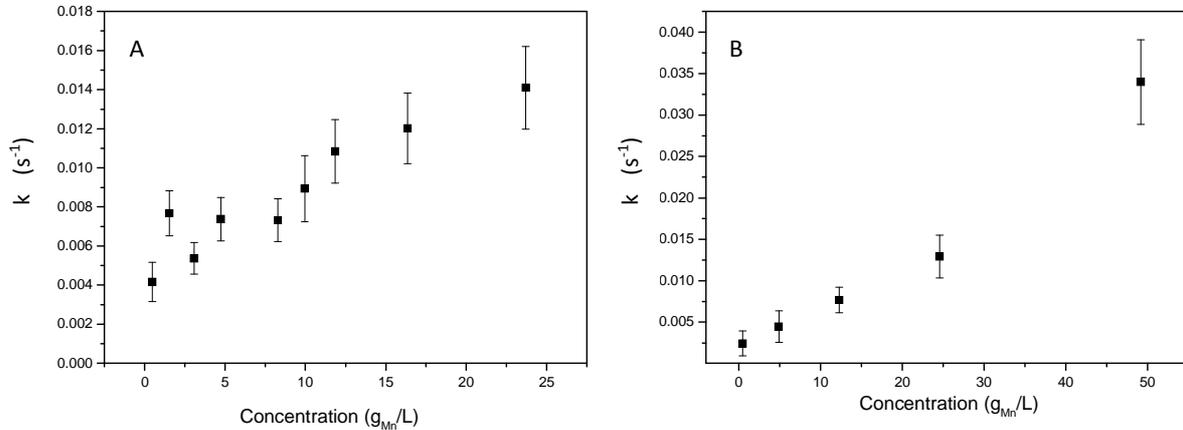


Figure IV-2-6 Évolution du temps caractéristique de l'échauffement k en fonction de la concentration en particules pour (A) $x = 0,18$ et (B) $x = 0,40$.

IV-2-1-2-2 Influence de l'amplitude du champ magnétique

Le champ magnétique est un paramètre important pour l'échauffement des particules puisqu'il définit l'énergie que l'on fournit au système. Nous avons vu dans le *Chapitre I* que nos particules s'échauffent par pertes par hystérèse et que cet échauffement est proportionnel à l'aire du cycle d'hystérèse parcouru par le champ magnétique et la fréquence du parcours. Cependant, lorsque le champ magnétique appliqué est trop faible, le cycle formé est un cycle dit « mineur » qui s'inscrit dans celui obtenu lorsque l'on utilise une amplitude de champ provoquant la saturation de l'aimantation du matériau (*Figure IV-2-7*).

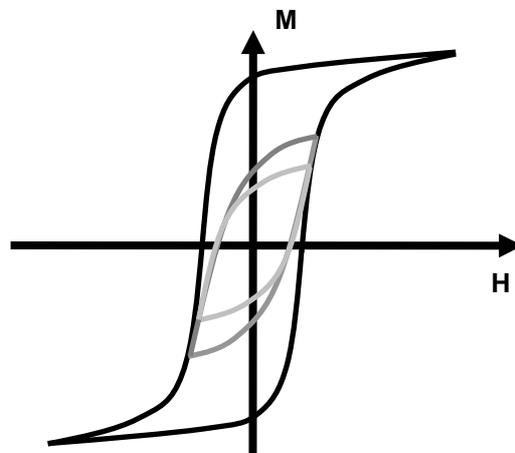


Figure IV-2-7 Schéma du cycle d'hystérésis de l'aimantation d'un matériau ferromagnétique (noir) et cycles d'hystérésis mineurs (gris) (d'après [Rayleigh1887, Hergt98]).

Chapitre IV

Pour étudier l'influence de l'amplitude du champ magnétique, nous avons utilisé des échantillons ayant une concentration en manganèse de 25 g_{Mn}/L. Sur la *Figure IV-2-8* représentant les résultats obtenus pour les échantillons $x = 0,18$, on s'aperçoit que la température d'échauffement ainsi que la SAR_{20°C} sont constantes quelle que soit l'amplitude du champ appliqué ($H \geq 23$ mT). Nous pouvons donc penser que l'aire du cycle d'hystérèse ne varie pas lorsque nous augmentons le champ, elle est donc maximale même pour les plus faibles valeurs de champ appliquées.

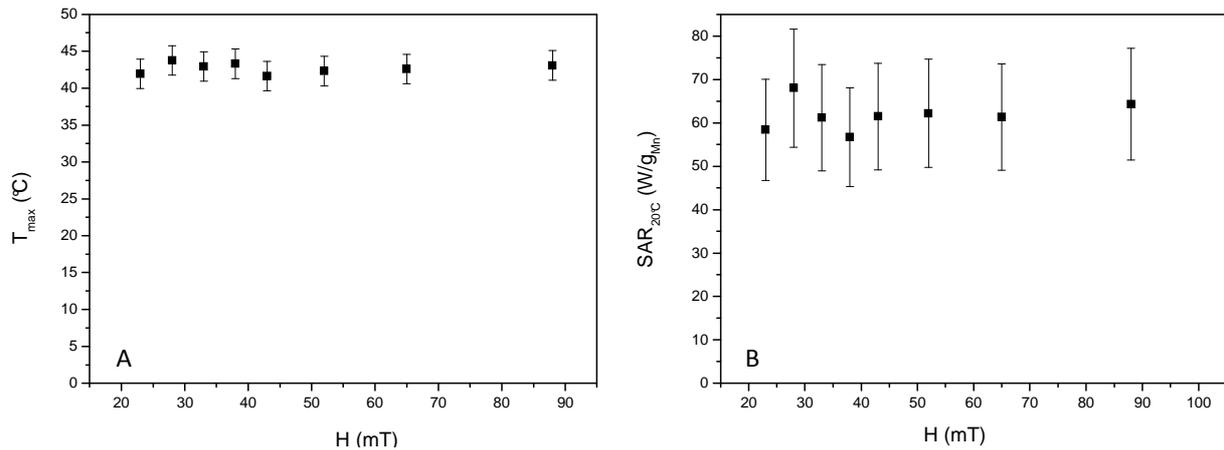


Figure IV-2-8 Évolution de T_{max} et de la SAR_{20°C} en fonction de l'amplitude du champ magnétique appliqué $La_{0,82}Sr_{0,18}MnO_3$ avec $C_{Mn} = 25$ g_{Mn}/L.

Un autre comportement est observé dans le cas de $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3$ puisque nous voyons sur la *Figure IV-2-9* que les évolutions des deux paramètres observés changent lorsque nous modifions le champ magnétique. En effet, lorsque nous travaillons avec des champs inférieurs à 50 mT, T_{max} diminue de quelques degrés alors que la SAR chute de façon significative. En revanche, pour les champs supérieurs, il semblerait que ces valeurs restent constantes. Dans ce cas, nous avons deux situations, la première pour les fortes amplitudes de champ où nous parcourons le cycle d'hystérèse maximal (saturation magnétique) et une seconde où le fait de baisser le champ ne permet plus d'obtenir la saturation et entraîne la création d'un cycle mineur possédant une aire qui diminue en même temps que le champ.

Chapitre IV

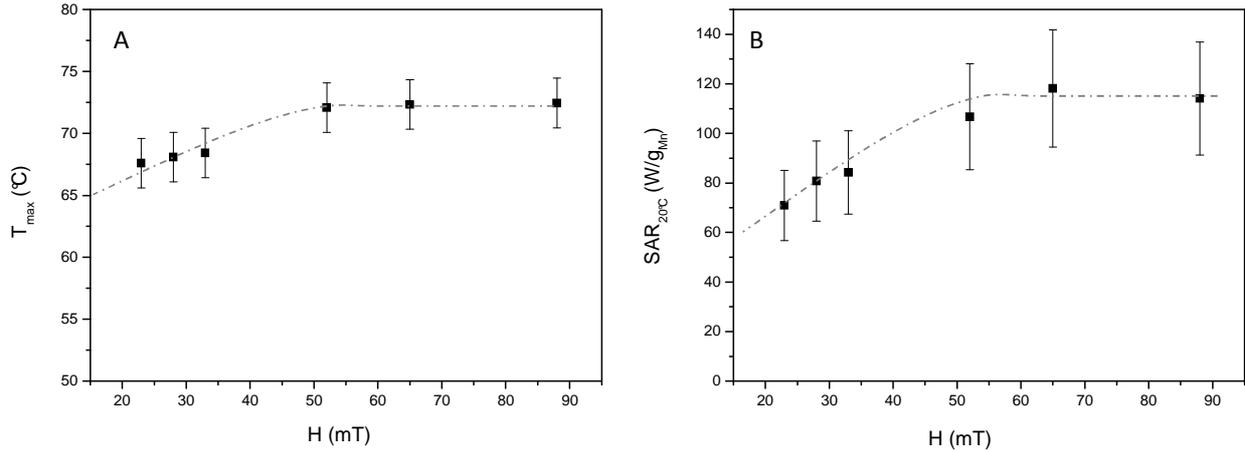


Figure IV-2-9 Évolution de T_{max} et de la $SAR_{20°C}$ en fonction de l'amplitude du champ magnétique appliqué pour $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3$ avec $C_{Mn} = 24$ g_{Mn}/L. Les traits en pointillés servent de guide à l'œil.

Les cycles d'hystérèse des particules $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ ont été mesurés pour les différents champs appliqués lors des mesures d'échauffement et les aires correspondantes sont répertoriées sur la *Figure IV-2-10 A*, confirmant la tendance que nous venons d'observer avec la SAR, à savoir qu'en-deçà de 50 mT, un cycle mineur est parcouru. Si nous regardons alors l'évolution de la SAR en fonction de l'aire du cycle de la *Figure IV-2-10 B*, nous nous apercevons qu'elle est linéaire sur toute la gamme. Ce résultat confirme encore une fois que l'échauffement de nos particules se fait bien par perte d'hystérèse et qu'il dépend non pas de l'amplitude de champ appliqué mais de l'énergie dégagée lorsque ce cycle est parcouru [Andra98].

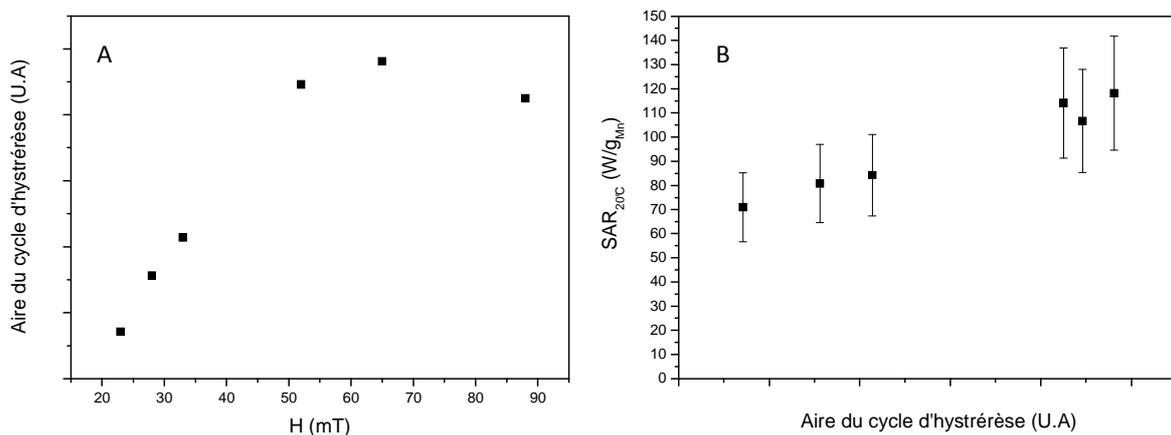


Figure IV-2-10 (A) Aire des cycles d'hystérèse formés pour $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3$ en fonction de l'amplitude de champ magnétique appliquée et (B) évolution de la SAR en fonction de l'aire du cycle d'hystérèse à un champ donné pour $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3$.

Dans le cas du matériau $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3$, il est donc impossible d'atteindre la température maximale d'échauffement avec notre dispositif puisque nous venons de voir que, non seulement, il

Chapitre IV

n'est pas physiquement impossible d'augmenter la concentration en particules au-delà de 50 g_{Mn}/L, mais aussi que l'énergie dégagée par les particules atteint un plateau au-delà d'un champ magnétique de 50 mT. Il était donc nécessaire de travailler avec un dispositif complètement isolé thermiquement ce qui nous a amené à collaborer avec Eva Natividad (ICMA - Saragosse) sur l'étude de l'échauffement de nos matériaux en conditions adiabatiques [Natividad08, Natividad09].

IV-2-2 Echauffement de La_{1-x}Sr_xMnO₃ dans des conditions adiabatiques

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que les pertes thermiques (par conduction, radiation ou convection) peuvent être importantes au cours des expériences d'échauffement des particules dans le dispositif à notre disposition. Or le calcul de la SAR, présenté dans le *Paragraphe II-2-3-3*, ne prend pas en compte ces pertes, ce qui minimise les valeurs obtenues. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à évaluer les propriétés d'échauffement à partir d'un dispositif d'échauffement adiabatique dans le cadre d'une collaboration avec le Dr Eva Natividad de l'Institut de Sciences des Matériaux d'Aragon à Saragosse (Espagne).

IV-2-2-1 Description du dispositif

Le dispositif adiabatique représenté à la *Figure IV-2-11 A* est composé d'un porte-échantillon en quartz scellé sous vide. Pour obtenir les conditions adiabatiques, la température du bouclier thermique en alumine est continuellement contrôlée pour être égale à celle de l'échantillon. Le bouclier consiste donc en un cylindre muni d'un couvercle et entouré d'une bobine en alliage de nickel sur sa face extérieure. Les mesures de température sont assurées par trois thermocouples non-métalliques ainsi qu'un thermomètre à résistance. Un des thermocouples mesure la température de l'échantillon alors que les deux autres, positionnés sur le côté et le dessus du cylindre, contrôlent la température du bouclier pour s'assurer que la différence entre les deux températures reste faible (< 0,04°C) [Natividad08]. Il est également à noter que lors de ces expériences, l'échantillon étudié est sous la forme d'une poudre et scellée sous vide dans une ampoule alors que dans notre cas il est en dispersion aqueuse, ou dans un gel d'agarose.

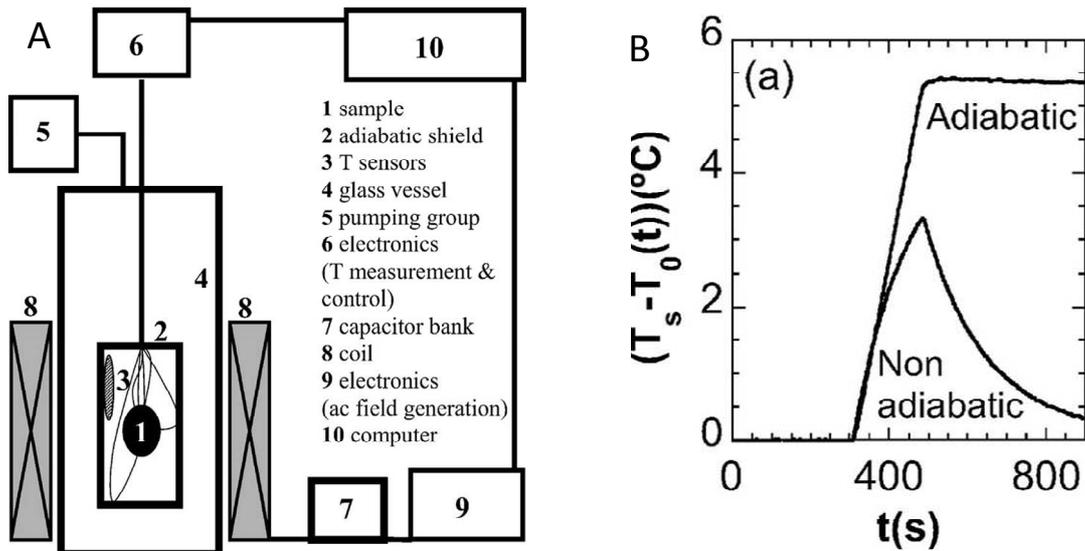


Figure IV-2-11 (A) Schéma du dispositif de mesure d'échauffement adiabatique et (B) comparaison de l'échauffement d'un échantillon de cuivre en conditions adiabatiques et non-adiabatiques ; selon [Natividad08].

La Figure IV-2-11 B [Natividad08] représente les différences caractéristiques entre des expériences faites en conditions adiabatiques et non-adiabatiques. La température est enregistrée avant, pendant et après l'application du champ. Si les deux courbes sont équivalentes en début d'échauffement, on note très clairement une perte de linéarité lorsqu'on se trouve dans les conditions non-adiabatiques alors que la pente de la seconde reste constante tant que le champ magnétique est appliqué. Après 500 secondes, l'arrêt du champ magnétique provoque un refroidissement rapide de l'échantillon dans les conditions non-adiabatiques alors que la température reste quasi-constante pendant au moins cinq minutes dans le second cas. Ces expériences démontrent bien l'intérêt d'un tel dispositif et de son importance pour affiner la détermination de SAR et l'étude du comportement de nos matériaux.

IV-2-2-2 Résultats expérimentaux

Les SAR de cinq échantillons caractéristiques ($x = 0,15 ; 0,18 ; 0,20 ; 0,30 ; 0,40$) ont été calculées en fonction de la température (Figure IV-2-12 B). Si nous comparons dans un premier temps ces mesures avec celles effectuées dans le paragraphe précédent, nous voyons que pour $x = 0,20$, les particules continuent de chauffer jusqu'à ce qu'elles atteignent leur T_c (54°C) ce qui nous confirme que les températures maximales d'échauffement mesurées dans la partie précédente correspondaient à un équilibre thermique et non aux températures de Curie. Pour les $x = 0,30$ et $x = 0,40$, on observe également une augmentation de la température maximale d'échauffement au-delà de 75°C . La température de Curie n'est donc pas tout à fait atteinte pour ces deux matériaux ($T_c = 81$ et 82°C respectivement) mais les T_{max} mesurées ont tout de même augmenté de plus de 15°C si on

les compare aux mesures non-adiabatiques. Il est possible que le dispositif éprouve certains problèmes à réguler la température lorsqu'elle est aussi élevée et que certaines pertes thermiques apparaissent.

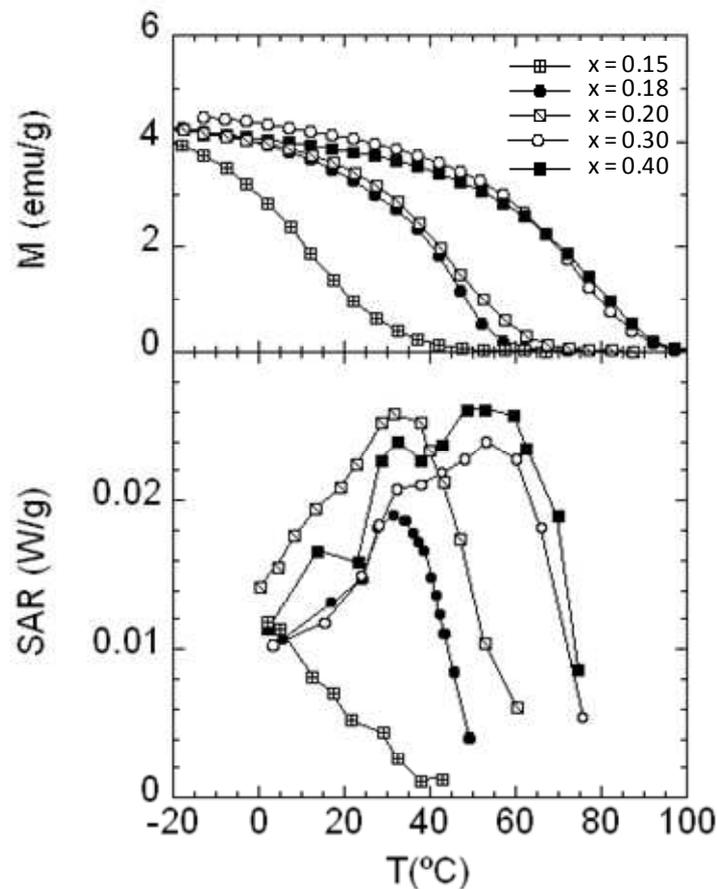


Figure IV-2-12 (A) Aimantation en fonction de la température à 50 Oe et (B) SAR calculée en fonction de la température pour $La_{1-x}Sr_xMnO_{3+\delta}$.

D'autre part, l'évolution de SAR en fonction de la température est inattendue puisque, pour tous les matériaux (hormis $x = 0,15$), nous observons dans un premier temps une augmentation de la SAR avec la température, jusqu'à atteindre un maximum, suivie d'une chute rapide à l'approche de T_C , alors que (i) l'aimantation, elle, diminue de façon monotone (*Figure IV-2-12 A*) et (ii) nous n'avons jamais observé de points d'inflexion dans cette zone de température sur nos courbes $\Delta T=f(t)$. Ce résultat vient peut-être confirmer des études théoriques réalisées récemment par Ondeck et al. qui ont mis en évidence une augmentation de l'échauffement peu avant T_C [Ondeck09] due à décroissance de l'aimantation plus rapide que celle de l'anisotropie magnétique à l'approche de T_C .

Concernant l'échantillon $x = 0,15$ ($T_C = 13^\circ C$), l'aimantation est déjà trop faible (2 emu/g) à $0^\circ C$ (température de début d'expérience d'échauffement) pour qu'il présente une évolution similaire aux autres échantillons et nous observons seulement la diminution de la SAR. Cette valeur de 2 emu/g correspond d'ailleurs pour tous les échantillons au début de la chute de la SAR. La *Figure IV-2-12 A* nous apprend également que l'ensemble des matériaux présentent des aimantations proches

Chapitre IV

avant d'atteindre T_c alors que les SAR calculées sont différentes d'un échantillon à l'autre ce qui confirme que l'aimantation en elle-même ne semble pas être un paramètre qui influence directement la SAR.

Nous avons par la suite essayé de corrélérer les valeurs de SAR aux mesures d'échauffement que nous avons réalisées dans les parties précédentes. Nous avons vu dans le *Chapitre I* que la SAR est définie selon l'expression suivante :

$$SAR_T = C \frac{m_L}{m_M} \cdot \frac{dT}{dt}$$

Si nous considérons maintenant que notre système est soumis à des pertes thermiques et qu'elles ont des répercussions sur l'allure de la courbe d'échauffement en fonction du temps, il est possible d'exprimer la pente de la courbe (dT/dt) comme suit :

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{C} \times (P - L(T - T_0))$$

avec $P = SAR \times (m_M/m_L)$, L correspond aux pertes thermiques liées au système, T_0 est la température initiale et donc $\Delta T = T - T_0$. Lorsque nous nous trouvons dans des conditions adiabatiques, L est nul et nous retrouvons la définition classique de la SAR, mais si ce n'est pas le cas, alors T_{max} et par conséquent ΔT_{max} dépendent de L .

Quand le système atteint T_{max} , alors la pente de la courbe est nulle et nous nous retrouvons dans un cas particulier où $P_{T_{max}} = L \times \Delta T_{max}$. A l'heure actuelle, nous n'avons pas pu confirmer les premiers essais que nous avons réalisés pour quantifier les pertes liées à notre système, il est donc prématuré d'estimer précisément L . En revanche, nous pouvons corrélérer les variations de ΔT_{max} que nous avons obtenues avec celles des SAR calculées (*Tableau IV-2-1*).

Tableau IV-2-1 Récapitulatif des valeurs de T_{max} et de SAR obtenues lors des mesures d'échauffements. Dans les conditions à 5 mT, les valeurs de T_{max} sont celles mesurées sur le dispositif non-adiabatique et les $SAR_{T_{max}}$ correspondent aux valeurs de SAR calculées à cette température dans les conditions adiabatiques (cf. Figure IV-2-12). Dans les conditions à 88 mT, les T_{max} et les $SAR_{20^\circ C}$ sont celles observées dans le paragraphe précédent (cf. Figures IV-2-1 et IV-2-2)

Conditions de champ AC		x = 0,20	x = 0,30	x = 0,40
500 kHz 5 mT	T_{max}	36	30	34
	$SAR_{20^\circ C, ad}^*$	0,021	0,014	0,016
108 kHz 88 mT	T_{max}	48	57	62
	$SAR_{20^\circ C}$	46	49	57

* Les valeurs de SAR sont celles calculées dans les conditions adiabatiques

Chapitre IV

Ces résultats semblent indiquer une dépendance entre T_{\max} et $SAR_{T_{\max}}$. En effet, même si nous n'avons pas pu calculer les pertes pour chaque système, nous pouvons néanmoins considérer (au moins en première approximation) qu'elles sont constantes pour une même série. Ainsi pour chacune des séries de mesures nous avons :

$$(500 \text{ kHz}, 5 \text{ mT}) \quad \rightarrow \Delta T_{\max}(x = 0,20) > \Delta T_{\max}(x = 0,40) > \Delta T_{\max}(x = 0,30) \\ \rightarrow SAR_{20^{\circ}\text{C}}(x = 0,20) > SAR_{20^{\circ}\text{C}}(x = 0,40) > SAR_{20^{\circ}\text{C}}(x = 0,30)$$

et $(108 \text{ kHz}, 88 \text{ mT}) \quad \rightarrow \Delta T_{\max}(x = 0,40) > \Delta T_{\max}(x = 0,30) > \Delta T_{\max}(x = 0,20) \\ \rightarrow SAR_{20^{\circ}\text{C}}(x = 0,40) > SAR_{20^{\circ}\text{C}}(x = 0,30) > SAR_{20^{\circ}\text{C}}(x = 0,20)$

Si nous considérons des échantillons i de T_{\max} et de SAR respectives $T_{\max,i}$ et de $SAR_{T,i}$, nous avons, pour une température T fixée et inférieure aux $T_{\max,i}$, les évolutions suivantes :

$$\text{si } \Delta T_{\max,i} < \Delta T_{\max,j} \quad \text{alors } SAR_{T,i} < SAR_{T,j}$$

Ces divers résultats sont prometteurs et mettent en évidence l'importance de bien contrôler les échanges thermiques avec le milieu extérieur pour une étude complète des propriétés d'échauffement de nos particules. La compréhension de l'ensemble de ces phénomènes sera importante par la suite lorsque nous voudront modéliser les gradients thermiques autour des particules, que ce soit d'un point de vue fondamental ou pour simuler des expériences *in vivo*.

IV-3 Propriété de contraste en IRM

Nous rappelons brièvement que l'IRM est une technique médicale de diagnostic basée sur l'observation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons essentiellement présents dans l'eau des organismes vivants. L'intensité recueillie pour un élément de volume dépend de la densité de protons à l'endroit considéré et nous donne au final une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau dans le corps du patient. En fonction des paramètres utilisés lors de la séquence d'acquisition, le signal des images obtenues peut être pondéré en densité de protons, T_1 , T_2 ou T_2^* [Haacke99]. En général, le signal de l'eau seul n'est pas suffisamment contrasté pour permettre de distinguer la délimitation des organes. Afin d'améliorer le contraste, il est possible d'augmenter le temps et le nombre d'acquisitions lors de l'examen ou alors d'utiliser un agent de contraste. Ces derniers ont pour caractéristique d'influencer le signal IRM en modifiant la vitesse de relaxation magnétique des protons. Ils peuvent être classés en deux grandes catégories :

- Accélérateur de la relaxation, les composés utilisés sont à base de gadolinium (élément paramagnétique avec sept électrons célibataires) et ont un effet de raccourcissement du T_1

Chapitre IV

qui donne un hypersignal sur les images RMN pondérées en T_1 (éclaircissement de la zone observée) ;

- Perturbateur de l'homogénéité du champ, les composés utilisés sont ferromagnétiques ou superparamagnétiques et ont un effet de raccourcissement du T_2 (et T_2^*) qui correspond à un hyposignal sur les images RMN pondérées en T_2 ou T_2^* (noircissement de la zone observée).

Du fait de leurs propriétés magnétiques ($T_C = 43^\circ\text{C}$), les particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ peuvent donc être utilisées en tant qu'agent de contraste T_2 (ou T_2^*) pour l'IRM. C'est une propriété importante, car elle devrait permettre de suivre la biodistribution des nanoparticules injectées et notamment de valider l'efficacité du ciblage avant de procéder au traitement thérapeutique. Pour cette étude, l'appareil d'IRM utilisé en collaboration avec l'équipe du Pr JM Franconi, RMSB (Laboratoire de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, CNRS / Université Bordeaux 2) a un aimant de 0,2 T, afin d'observer plus précisément les temps de relaxation des particules [Laurent08, Laurent10]. La *Figure IV-3-1* représente une vue transverse des échantillons $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ et $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2$ gélifiés dans un gel d'agarose à l'intérieur de tubes à hémolyse eux même placés dans l'eau (*Protocole IV-3-1*). Nous pouvons voir qu'ils provoquent un contraste T_2^* important (hyposignal) ce qui en fait de bons agents de contraste pour l'imagerie. De plus, aucune différence notable n'est notée entre les deux, la silice n'a donc pas d'influence sur la vitesse de relaxation des protons de l'eau.

Protocole IV-3-1 Préparation des échantillons et observation en IRM

Matériel : L'image IRM pondérée en T_2 a été obtenue à 22°C sur un appareil Magnetom Open (SIEMENS) équipé d'un aimant électro-résistif de 0,2 T.

Préparation : 2 mL de solution de particules préalablement dispersées à la concentration désirée sont introduits dans un tube à hémolyse avec 20 mg d'agarose (purified, Aldrich). Ces mélanges sont chauffés au bain-marie à 80°C jusqu'à dissolution complète de l'agarose, puis refroidis afin d'obtenir un gel homogène.

Protocole expérimental : Les mesures ont été réalisées à température ambiante (22°C), l'image T_2 est obtenue avec une séquence type CPMG.

Précaution : L'accès aux IRM est règlementé, il est important de respecter les consignes liées à son utilisation.



Figure IV-3-1 Image IRM à 0,2 T pondérée en T_2 de gels d'agarose vues en coupe transversale contenant des particules à la concentration de $0,12 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$ de (A) $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$ et (B) $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2$.

Chapitre IV

Nous avons également voulu étudier l'impact que peut avoir la température sur ce comportement. En effet, nous savons que les propriétés magnétiques évoluent fortement avec la température notamment à proximité de T_c . Le fait de passer d'un état ferromagnétique à un état paramagnétique doit donc affecter l'influence des particules sur les temps de relaxation. Cette propriété pourrait permettre de connaître la température locale *in vivo* au sein d'un organisme vivant simplement en regardant une image IRM, c'est ce que l'on appelle la « thermométrie par résonance magnétique ». De nombreuses recherches sont actuellement axées sur ce sujet [Rieke08] car ce pourrait être une aide précieuse notamment lors de traitements en radiothérapie ou en thermothérapie pour éviter les risques de surchauffe des tissus environnants. A l'heure actuelle, la seule solution proposée aux patients est d'insérer des cathéters contenant des sondes qui mesurent la température ce qui implique bien entendu un geste chirurgical et limite cette technique aux tumeurs accessibles. Plusieurs techniques de thermométrie par résonance magnétique sont développées avec notamment l'étude du changement de la fréquence de résonance du proton de l'eau en fonction de la température [DePoorter95, Ludemann10, Pan10], mais également celle des agents de contraste thermosensibles [Muller03, Settecase07]. Cependant, peu de données existent sur ce deuxième point et les variations de contraste observées restent assez limitées [Settecase07].

Nous avons choisi d'observer la variation de contraste de quatre échantillons lors d'une montée et d'une descente en température entre 16 et 48°C (*Figure IV-3-2*; *Protocole IV-3-2*) : (A) avec $x = 0,35$ et $T_c = 82^\circ\text{C}$, (B) avec $x = 0,18$ et $T_c = 43^\circ\text{C}$, (C) avec $x = 0,10$ et $T_c = -15^\circ\text{C}$. Tous ces lots ont été préparés à la concentration de $0,12 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$. Les deux échantillons D sont des tubes-témoins (gel d'agarose et eau) préparés selon le *Protocole IV-3-1*.

Protocole IV-3-2 Observation des particules en IRM en fonction de la température

Matériel : L'image IRM pondérée en T_2 a été obtenue à 22°C sur un appareil Magnetom Open (SIEMENS) équipé d'un aimant électro-résistif de $0,2 \text{ T}$.

Préparation : identique au *Protocole III-3-1*.

Protocole expérimental : Les échantillons sont placés dans un bain thermostaté, les mesures commencent lorsque la température de consigne est atteinte, l'image T_2 est obtenue avec une séquence type Écho de Gradient, pondérée T_2^* .

Précaution : identique au *Protocole III-3-1*.

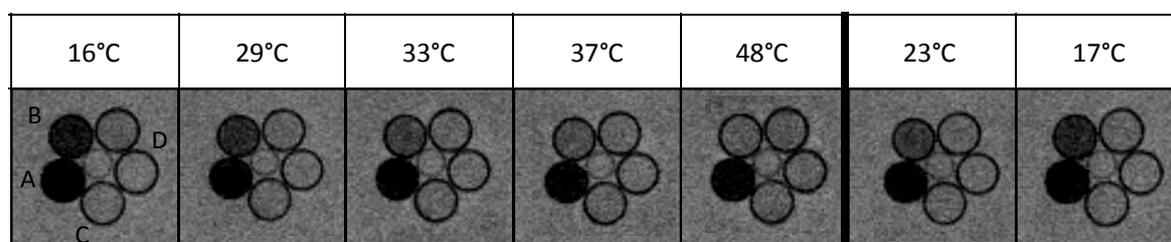


Figure IV-3-2 Image IRM à $0,2 \text{ T}$ pondérée en T_2 de gels d'agarose vues en coupe transversale lors d'une montée et d'une descente en température contenant des particules à une concentration égale à $C = 0,12 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$ de : (A) $\text{La}_{0,65}\text{Sr}_{0,35}\text{MnO}_3$; (B) $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3$; (C) $\text{La}_{0,90}\text{Sr}_{0,10}\text{MnO}_3$ et (D) des témoins.

Chapitre IV

Les échantillons (A) et (C) ont des réponses caractéristiques puisque (A) présente un hyposignal important (matériau ferromagnétique, $T_c = 82^\circ\text{C}$) alors que (C) n'a *a priori* aucune incidence sur les temps de relaxation sur l'ensemble de la gamme de température étudiée (matériau paramagnétique, $T_c = -15^\circ\text{C}$). En revanche, il est beaucoup plus intéressant d'observer le comportement de l'échantillon (B). A basse température, il est encore ferromagnétique et présente un hyposignal proche de celui de l'échantillon (A), mais dès que la température augmente, nous voyons que ce signal diminue petit-à-petit pour être équivalent à celui de l'échantillon (C) à 48°C . Lors de la descente en température, on retrouve un hyposignal pour l'échantillon (B) qui s'intensifie au fur et à mesure que la température diminue. Ces résultats préliminaires sont encourageants et pourraient donner lieu à une étude plus poussée pour caractériser le signal et l'étudier également en fonction de la concentration, afin de développer à terme une nanosonde de température *in vivo* adaptée à l'IRM.

IV-4 Vers la libération thermostimulée de principes actifs

Le dernier objectif de ce travail est de mettre en place une couronne polymère thermosensible autour des particules permettant d'accueillir des principes actifs susceptibles d'être libérés sur commande au moment de l'échauffement du cœur inorganique. Sébastien Vasseur avait montré qu'il est possible de piéger des molécules fluorescentes de rhodamine 6G (molécule modèle) au sein d'hydrogels polymères en milieu aqueux à basse température et de les libérer lorsque la température augmente. Son étude l'avait amené à travailler sur la réticulation de copolymères triblocs de type Poloxamers, biocompatibles [Kabanov02, Klouda08, Liu09] et possédant un large catalogue de compositions permettant de choisir et de moduler les propriétés de l'hydrogel. Plusieurs ajustements successifs avaient permis de créer un gel macroscopique avec une température de transition comprise dans la gamme de températures thérapeutiques en hyperthermie. Ce gel est composé d'un mélange de deux Poloxamers réticulés par le glycérol (nœud de réseau) en présence de 1,6-diisocyanatohexane (HMDI, agent de couplage). Les résultats obtenus étaient plutôt encourageants, avec des taux de gonflement importants, une bonne incorporation des nanoparticules de perovskite et une libération contrôlée des molécules modèles, mais ces travaux portaient sur des hydrogels macroscopiques et par conséquent non-injectables.

Le but recherché dans cette étude est dans un premier temps de réussir à réticuler une couronne de Poloxamers autour de chaque nanoparticule magnétique. Dans cette optique, nous avons voulu mettre en place une voie de synthèse, à notre connaissance inexplorée, exploitant les propriétés d'échauffement de nos particules lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique alternatif. C'est le concept de chimie localement stimulée. Contrairement à une voie utilisant des tensio-actifs pour confiner les réactifs autour de la particule à encapsuler, nous souhaitons avec cette

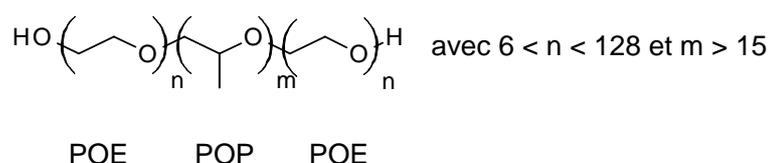
Chapitre IV

technique tirer avantage de l'élévation de température très localisée (dans des conditions de concentration en particules suffisamment faible) au contact des particules, afin de déclencher des réactions chimiques uniquement aux points chauds, laissant le reste de la solution contenant les réactifs à une température trop faible pour pouvoir réagir entre eux.

Cette section est donc consacrée à l'optimisation de cette voie de synthèse innovante. Dans un premier temps, nous rappellerons quelques généralités sur les Poloxamers et pourquoi ils ont été choisis pour cette étude. Puis, avant d'effectuer les premiers essais d'encapsulation, nous détaillerons la fonctionnalisation de surface des $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2$, la synthèse des couronnes et l'influence des conditions expérimentales sur leurs caractéristiques.

IV-4-1 Choix des molécules thermosensibles, résultats préliminaires

Les Poloxamers sont des copolymères séquencés triblocs amphiphiles poly(oxyde d'éthylène)-poly(oxyde de propylène)-poly(oxyde d'éthylène) (POE-POP-POE), de formule générale :



le bloc central POP étant une chaîne hydrophobe entourée des deux chaînes POE hydrophiles. Ces macromolécules sont également connues sous les dénominations commerciales Pluronic® ou Synperonic®. Pour notre étude, la caractéristique la plus importante de ces macromolécules est leur LCST (Lower Critical Solution Temperature) [Song04], c'est-à-dire la température critique au-delà de laquelle le polymère initialement en solution s'effondre sur lui-même, passant d'une conformation « pelote statistique » gonflée d'eau à une forme de « globule » où la majorité de l'eau est exclue. Le comportement d'un polymère thermosensible en solution est le reflet des interactions macromolécule-macromolécule, macromolécule-solvant et solvant-solvant en fonction de la température, interactions dont l'origine serait à la fois enthalpique et entropique [Attwood85, Zhou88, Jeong97].

La composition et la concentration des Poloxamers ont un effet direct sur les températures caractéristiques de transition et donc sur leur comportement en milieu aqueux. En jouant sur les paramètres tels que la longueur des chaînes POP et/ou POE, la masse molaire du polymère, il est possible de modifier les températures de changement de phase. Dans la littérature, on trouve les caractéristiques de quelques Poloxamers comme le montre le *Tableau IV-4-1* extrait des travaux de [Alexandridis95].

Chapitre IV

Tableau IV-4-1 Evolution de $T_{trouble}$ de quelques Pluronic® en fonction de leur composition, nom = nom du poloxamer, M = masse molaire moyenne. x_{POE} = pourcentage massique de POE. $T_{trouble}$ = point trouble d'une solution aqueuse à 1 % de Poloxamer ; selon [Alexandridis95].

nom	M (g/mol)	x_{POE}	$T_{trouble}$ (°C)	nom	M (g/mol)	x_{POE}	$T_{trouble}$ (°C)
L35	1900	50	73	F77	6600	70	> 100
F38	4700	80	> 100	P84	4200	40	74
L42	1630	20	37	P85	4600	50	85
L43	1850	30	42	F87	7700	70	> 100
L44	2200	40	65	F88	11400	80	> 100
L62	2500	20	32	F98	13000	80	> 100
L63	2650	30	34	P103	4950	30	86
L64	2900	40	58	P104	5900	40	81
P65	3400	50	82	P105	6500	50	91
F68	8400	80	> 100	F108	14600	80	> 100
L72	2750	20	25	L122	5000	20	19
P75	4150	50	82	P123	5750	30	90
F77	6600	70	> 100	F127	12600	70	> 100

Nous pouvons voir avec ce tableau que les températures de transition s'échelonnent de 19°C à plus de 100°C. En général, la valeur de la température du point trouble augmente avec la masse molaire moyenne (lorsque x_{POE} est fixe et supérieur à 30%) et avec x_{POE} (à masse molaire moyenne constante).

Les Poloxamers présentent également la propriété de s'adsorber sur les surfaces hydrophobes par leur bloc central POP laissant ainsi les bras POE mobiles vers l'extérieur. Cette caractéristique en fait donc de bons candidats pour allonger le temps de circulation de particules hydrophobes dans le compartiment sanguin en retardant l'opsonisation (adsorption d'opsonines à leur surface) [Gref94, Bazile95, Mornet04] et sont donc largement utilisés en galénique [Mornet04]. Ils sont aussi utilisés en tant que réservoirs circulants de médicaments (pour des médicaments ou des agents thérapeutiques à courte demi-vie de circulation) [Jeong02] grâce à leur capacité à former des micelles [Kabanov02, Qiu06, Klouda08]. Il est tout de même important de préciser que, dans les applications biomédicales actuelles, la thermosensibilité des Poloxamers est exploitée uniquement lors de la synthèse du gel, les principes actifs étant ensuite libérés par un mécanisme de dégradation du gel. Le but recherché dans cette étude est complètement différent puisque nous souhaitons utiliser la transition subie par le Poloxamer pour libérer sur commande les principes actifs. En effet, lors de l'échauffement de la particule magnétique, la chaleur dégagée devrait entraîner un collapse des chaînes de Poloxamers sur elles-mêmes et chasser les molécules piégées à l'intérieur, de la même manière que lorsqu'on presse une éponge gonflée d'eau [Bromberg98] également appelé thermofloculation [Gelbrish10].

IV-4-2 Greffage d'aminosilanes à la surface des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2$

Dans l'optique de greffer les Poloxamers à la surface des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2$, mais également comme nous l'avons proposé dans le *Paragraphe IV-1-3* pour améliorer la biocompatibilité des particules, nous avons retenu l'idée de fonctionnaliser leur surface par des silanes aminés qui présentent l'aptitude à réagir avec les groupements isocyanate de l'agent de couplage pour former des ponts urée. La réaction de greffage peut se faire directement à l'issue de l'étape d'encapsulation par la silice. L'aminosilane utilisé ici est le [3-(2-aminoéthylamino)propyl]triméthoxysilane $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, noté EDPS.

Protocole IV-4-1 Greffage d'un aminosilane en surface de particules de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3@SiO_2$

Matériel : EPDS (Aldrich, 97%), agitateur non magnétique (Selecta, movil rod)

Protocole expérimental : Après encapsulation par la silice des particules (Protocole III-1-2) et avant le lavage des particules, 1,610 mL d'EDPS (pour 2 g de poudre au départ) sont ajoutés puis le tout est agité pendant une nuit. La solution obtenue est ensuite lavée et triée en taille (Protocole III-1-3).

Indications : Le taux de fonction amine en surface peut être augmenté avec un traitement thermique en fin de réaction.

Les particules obtenues, appelées $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2@EDPS$, ont été caractérisées par spectroscopie infrarouge (*Figure IV-4-1*) et par zétamétrie (*Figure IV-4-22*) selon les *Protocoles IV-1-4* et *IV-1-5*.

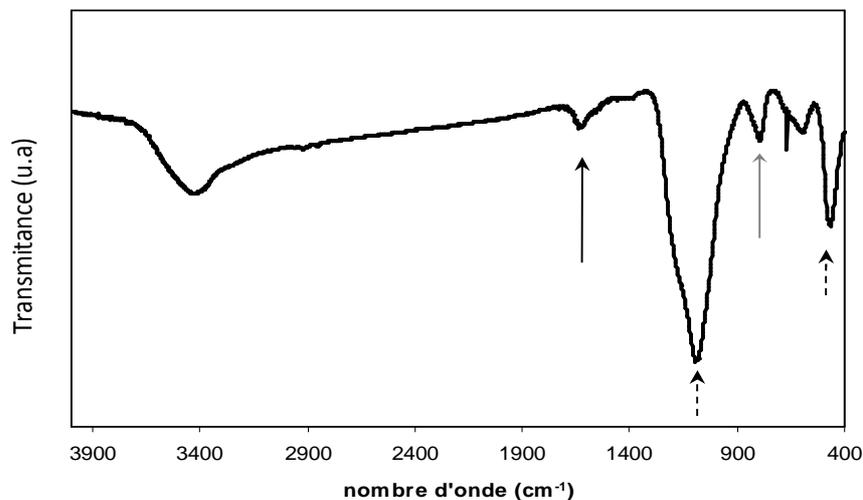


Figure IV-4-1 Spectre infrarouge des particules $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2@EDPS$. Les flèches indiquent les bandes caractéristiques étudiées par la suite.

Sur ce spectre infrarouge, une nouvelle bande est observable vers 1630 cm^{-1} caractéristique du mode vibrationnel de cisaillement du groupe amine $-\text{NH}_2$ [Lin-Vien91]. Nous retrouvons également les bandes observées précédemment lors de l'encapsulation à savoir une bande vers 590 cm^{-1} caractéristique des perovskites de manganèse, ainsi que celles de la silice vers 1100 cm^{-1} , 800 cm^{-1} et 470 cm^{-1} (cf. *Figure IV-1-7*). En revanche, la dernière bande caractéristique de la silice (vers 950 cm^{-1}) correspondant aux groupes hydroxyle présents à la surface des particules a disparu.

Chapitre IV

Cette disparition, associée à l'apparition de la bande correspondant aux groupes amines, tend à confirmer la réussite du greffage des aminosilanes à la surface des particules.

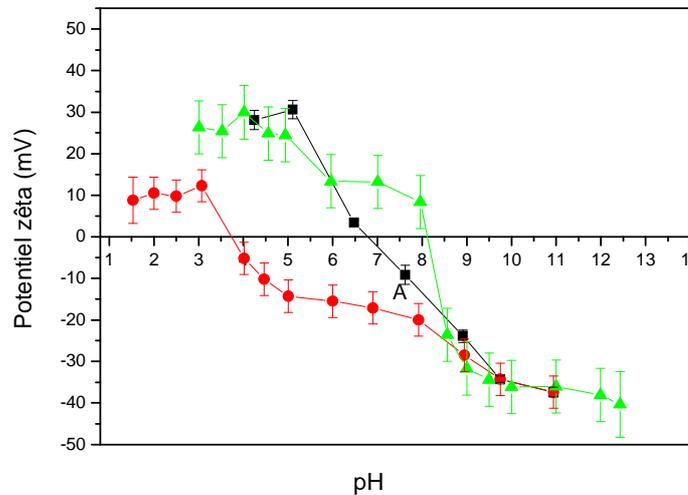


Figure IV-4-2 Évolution du potentiel ζ en fonction du pH pour les particules (■) nues, (●) particules encapsulées par la silice et (▲) les particules fonctionnalisées avec l'EDPS.

La Figure IV-4-2 récapitule l'évolution des charges de surface des particules aux différentes étapes de la modification. Nous pouvons observer un déplacement drastique du point isoélectrique entre le profil de potentiel zêta des particules encapsulées par la silice (PIE \approx 3,5) et celui des particules modifiées en surface par l'EDPS (noté $\text{La}_{0,82}\text{Sr}_{0,18}\text{MnO}_3@SiO_2@EDPS$) (PIE \approx 8). En-deçà de pH = 8, le potentiel zêta est très élevé (+30 mV) ce qui indique que les particules présentent des groupes ammonium en surface. En revanche, on pouvait s'attendre à une valeur de PIE plus proche de la valeur du pKa de l'aminopropyle (autour de 9,5-10). Cette valeur plus faible de PIE \approx 8 peut s'expliquer par la présence d'interactions intramoléculaires (liaisons hydrogène) entre les fonctions amines et les groupes hydroxyle du film polysiloxane formé par autocondensation des silanes. Une solution pour améliorer la qualité de ce film serait de terminer la polycondensation en appliquant un traitement thermique sous vide (Mornet02 Duguet04) qui permettrait de briser ces interactions et d'éliminer les silanols résiduels.

La surface de nos particules a donc été modifiée par des fonctions amine, comme l'ont confirmé les caractérisations de surface. Cette étape de pré-fonctionnalisation doit permettre de coupler les Poloxamers à la surface.

IV-4-3 Réticulation de macromolécules thermosensibles

IV-4-3-1 Synthèse d'un gel réticulé macroscopique de Poloxamers

Bien que Sébastien Vasseur ait montré qu'il est possible de moduler la température de transition du gel pour qu'elle corresponde au cahier des charges de l'application en mélangeant deux

Chapitre IV

Poloxamers (60% de F127 et 40% de P103), nous avons choisi de travailler avec un seul Poloxamer (L64) présentant une température de point trouble intermédiaire de 58°C (cf. *Tableau IV-4-1*) et une température critique de micellisation entre 24 et 45°C [Liu09]. La réticulation du gel est effectuée par l'intermédiaire du glycérol, qui joue le rôle de nœud du réseau grâce à ces trois fonctions OH, et l'HMDI (hexaméthylène diisocyanate) qui réagit à la fois avec les extrémités hydroxyle du Poloxamer, le glycérol et les groupes amine à la surface des nanoparticules magnétiques (*Figure IV-4-3*). La réaction se fait par attaque de l'oxygène de l'alcool (ou l'azote de l'amine) sur le carbone de l'isocyanate rendu fortement positif par le voisinage d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote [Laprand05].

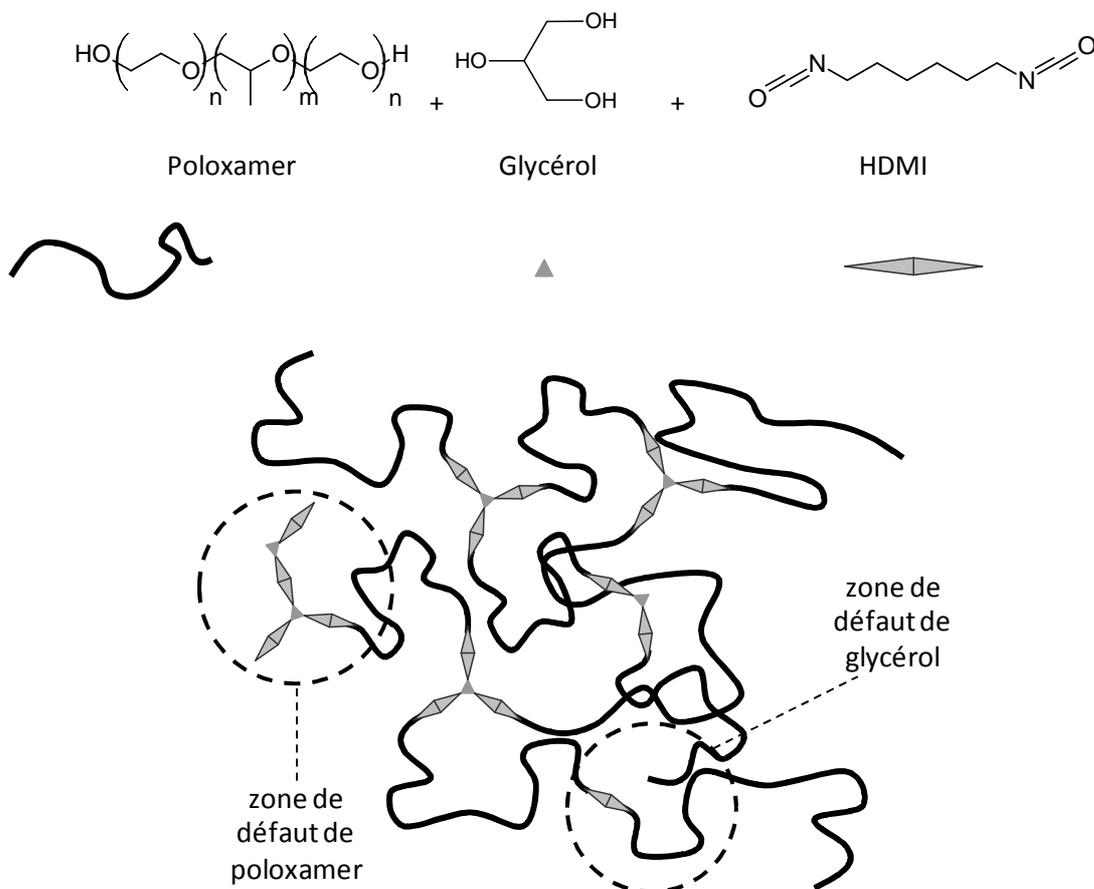


Figure IV-4-3 Formules chimiques des réactifs et représentation schématique de la structure du gel après réticulation ; selon [Vasseur07].

La réaction de réticulation a été faite en proportions stœchiométriques, de sorte que le nombre de fonctions hydroxyle dans le milieu soit égal au nombre de fonctions isocyanate :

$$f_{NCO}^{diisocyanate} = f_{OH}^{glycérol} + f_{OH}^{poloxamer}, \text{ où } f_Y^X \text{ représente le nombre de fonction Y apportées par les molécules X.}$$

Il est également important, pour que le réseau soit homogène, que chaque molécule de diisocyanate réagisse avec une fonction hydroxyle d'un glycérol d'un côté et une apportée par une

Chapitre IV

molécule de poloxamer, d'où $f_{OH}^{glycérol} = f_{OH}^{poloxamer}$. Si on raisonne en nombre de mole, $f_{OH}^{glycérol} = 3 n_{glycérol}$ (3 fonctions hydroxyle par molécule de glycérol), $f_{OH}^{poloxamer} = 2 n_{poloxamer}$ (2 fonctions hydroxyle par molécule de Poloxamer) et $f_{NCO}^{diisocyanate} = 2 n_{diisocyanate}$ (2 fonctions isocyanate par molécule de diisocyanate), on en déduit que :

$$2 n_{diisocyanate} = 3 n_{glycérol} + 2 n_{poloxamer} = 6 n_{glycérol} = 4 n_{poloxamer}$$

$$\text{Soit} \quad n_{diisocyanate} = 3 n_{glycérol} = 2 n_{poloxamer}$$

Néanmoins, afin de prévenir d'une éventuelle consommation des fonctions isocyanate par des molécules d'eau, nous avons employé un léger excès de diisocyanate par rapport au nombre de fonctions hydroxyle : $[NCO] / [OH] = 1,1$. Afin d'étudier le comportement de ces gels polymères après leur réticulation (infrarouge, étude de gonflement), nous avons dans un premier temps synthétisé des gels macroscopiques. La réticulation a été réalisée selon le *Protocole IV-4-2*.

Protocole IV-4-2 Réticulation d'un gel macroscopique de poloxamers

Matériel : Une rampe à vide, une pompe primaire, un tube de schlenk, une plaque chauffante, poloxamer (Aldrich, L64), glycérol (Sigma-Aldrich, 99,5%), 1,6-diisocyanatohexane (Sigma, 99%).

Protocole expérimental : Dans un tube de schlenk, 6,59 g de poloxamer L64 et 0,139 g de glycérol sont mélangés et chauffés à 80°C sous agitation magnétique en tirant sous vide pendant deux heures, puis sous argon (99,5%) pendant deux heures. 0,811 g de 1,6-diisocyanatohexane sont ajoutés au mélange qui est ensuite laissé toute la nuit à 80°C.

Précaution : La verrerie sous vide doit être utilisée avec prudence, le 1,6-diisocyanatohexane est un produit très réactif et très toxique, il doit être utilisé sous sorbonne et stocké à 4°C en permanence.

Le gel obtenu et les différents précurseurs ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge, selon le *Protocole IV-1-4* (*Figure IV-4-4*). Nous pouvons observer que la bande vers 2250 cm^{-1} , correspondant à la vibration des fonctions isocyanates $N=C=O$ (spectre vert), a disparu du spectre du gel au profit d'une bande vers 1700 cm^{-1} , caractéristique de la vibration $C=O$ de la liaison uréthane. En revanche, il n'est pas possible de vérifier la disparition des fonctions hydroxyle (réagissant avec les isocyanates) car il reste toujours des fonctions libres dans le milieu, de plus, les bandes caractéristiques des fonctions OH (entre 3200 cm^{-1} et 3600 cm^{-1}) se superposent avec celles de l'eau de lavage toujours présente dans le gel macroscopique.

Chapitre IV

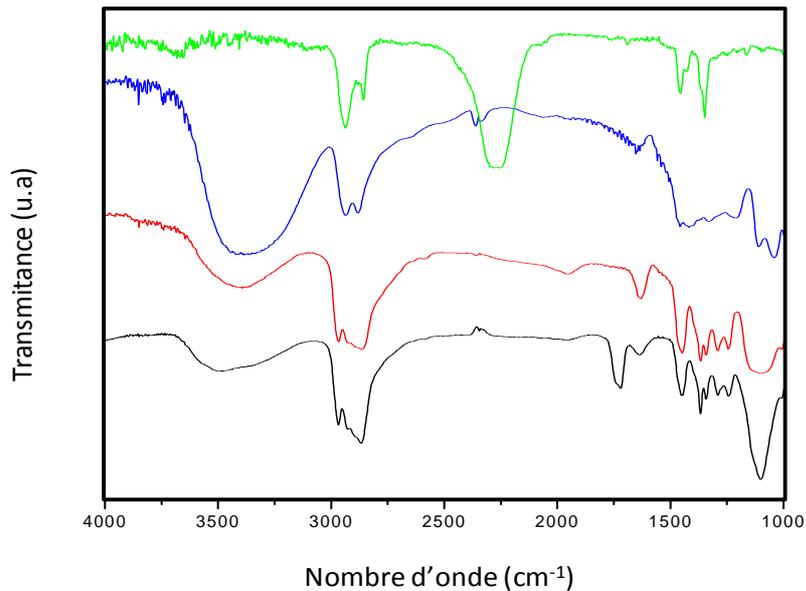


Figure IV-4-4 Spectres infrarouge du polymère réticulé (noir) et des réactifs : poloxamers (rouge), glycérol (bleu) et 1,6-diisocyanatohexane (vert).

Nous avons également étudié le comportement de ce gel en milieu aqueux et notamment sa capacité à se gonfler d'eau. Pour cela, nous suivons la prise en masse du gel lorsqu'il est plongé dans l'eau à différente température selon le *Protocole IV-4-3* (Figure IV-4-5).

Protocole IV-4-3 Étude du gonflement d'un gel

Matériel : Un bain thermostaté, une pompe, une plaque chauffante, un tube de schlenk.

Protocole expérimental : Dans un premier temps, le gel est placé dans un tube de schlenk, porté à 120°C en tirant sous vide pendant une nuit pour être complètement déshydraté. Il est ensuite récupéré, pesé et placé dans un bécher contenant une eau à une température T. Le gel est ressorti à intervalles réguliers, séché superficiellement avec un papier, afin d'éliminer l'eau qui n'est pas prise à l'intérieur du gel, pesé puis remis dans l'eau.

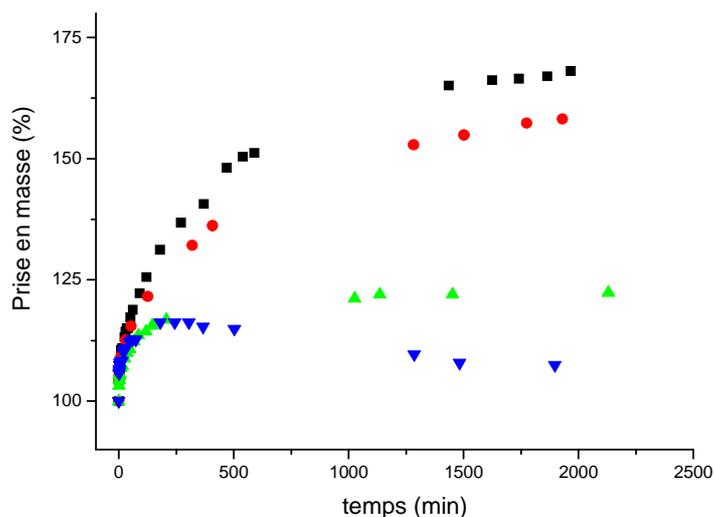


Figure IV-4-5 Évolution du taux de gonflement du gel au cours du temps à (■) 25°C, (●) 30°C, (▲) 60°C et (▼) 80°C. Le poids initial du gel après déshydratation correspond à 100%.

Dans un premier temps (< 250 min), nous pouvons voir que la masse du gel augmente pour toutes les températures. Ce phénomène est dû à la réhydratation du gel (après avoir été déshydraté en début de protocole) lorsqu'on le plonge dans l'eau. En revanche, sur la seconde partie des courbes, le comportement des gels diffère selon la température. A basse température, la prise en masse est importante (plus de 70%) et ne semble pas encore complète au bout de 33 h d'expérience. En revanche, proche de la température de transition (LCST = 58°C), la prise en masse est faible et se stabilise rapidement alors qu'à haute température, nous pouvons voir que le gel rejette de l'eau après cette première hydratation et se contracte comme prévu. Ce phénomène est dû au changement de comportement des chaînes de polymères qui s'étendent à basse température et se contractent sur elles-mêmes au-dessus de leur LCST. Le gel réticulé garde donc la transition hydrophile/hydrophobe et la température de transition reste constante.

IV-4-3-2 Réticulation d'une couronne de gel autour des particules de $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3@SiO_2@EDPS$

Dans ce paragraphe, nous avons choisi d'explorer une nouvelle voie de synthèse menant à une chimie confinée dans l'espace afin d'encapsuler nos particules dans une couronne de Ploxadamers. Le principe repose donc sur le fait que la chaleur dégagée par nos particules lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique alternatif entraîne de forts gradients thermiques au sein du milieu réactionnel et provoquera ainsi les réactions chimiques uniquement dans l'environnement immédiat des particules (*Figure IV-4-6*).

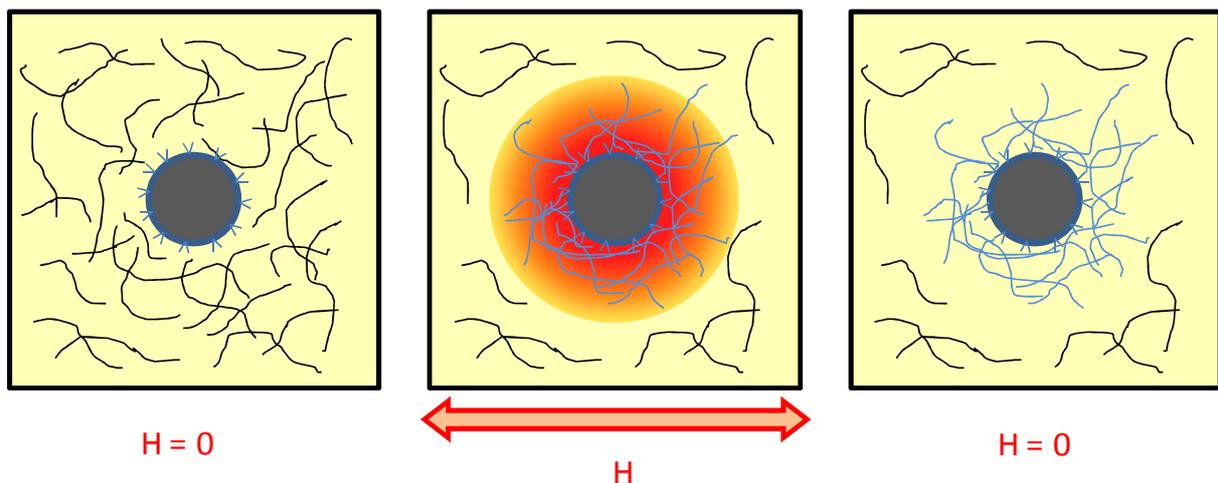


Figure IV-4-6 Principe de chimie localement stimulée : (A) particules dispersées dans un milieu homogène contenant tous les réactifs, (B) la particule est stimulée (ici champ magnétique alternatif) et s'échauffe, le gradient thermique est localisé dans le temps et l'espace, les réactions chimiques sont déclenchées et (C) l'excitation de la particule est coupée (champ $H = 0$), la température diminue, la couronne de polymère s'est créée autour de la particule laissant les molécules trop éloignées libres dans le milieu.

Chapitre IV

La réussite d'un tel procédé repose sur plusieurs points-clés qu'il faudra maîtriser lors de la synthèse :

- La concentration en particule ne doit pas dépasser une certaine valeur pour éviter que les gradients thermiques ne se recouvrent et n'aboutissent à des liaisons entre plusieurs couronnes différentes. Cette concentration limite dépend *a priori* de l'étendue de ce gradient et par conséquent des conditions de champ magnétique (A , v) appliquées, de la conductivité thermique du milieu, de la taille des particules, mais également de leur capacité à s'échauffer.
- La température devra être suffisamment haute dans l'environnement proche des particules pour déclencher la réaction sans pour autant induire une élévation de température dans tout le milieu qui entraînerait une prise en masse du gel.
- Le milieu réactionnel devra être homogène pour éviter que les particules ne soient trop proches les unes des autres, mais également pour que les gels formés autour des particules soient homogènes et aient les mêmes propriétés.

Les premières expériences ont été réalisées avec les particules de perovskites de manganèse de composition $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3$. Nous avons choisi ce matériau car il a une température de Curie assez haute (82°C) et des propriétés d'échauffement intéressantes (*cf. Paragraphe IV-2*). Il nous permet dans un premier temps de valider certains concepts comme notamment la possibilité de faire réagir des Poloxamers par l'intermédiaire d'isocyanate en surface de nos particules. Les particules sont introduites dans un mélange de glycérol et de Poloxamers L64 dans les mêmes proportions que dans le Paragraphe IV-4-3-1. Afin d'assurer un mélange homogène des particules au sein des autres réactifs (milieu visqueux), nous utilisons un agitateur mécanique puissant équipé d'une turbine (VMI Rayneri, Turbotest) pendant plusieurs minutes. Une fois reposée, la préparation obtenue est stable et les particules sont *a priori* bien dispersées dans le milieu et ce pendant plusieurs semaines. Afin d'éliminer le maximum d'eau présent dans la dispersion, elle est déshydratée pendant une nuit (*Protocole IV-4-4*).

Protocole IV-4-4 Réticulation d'une couronne de Poloxamers autour d'une particule de $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2@ \text{EDPS}$ par chimie localement stimulée

Matériel : Un agitateur mécanique (VMI Rayneri, Turbotest), un bécher de 800 mL, un tube de schlenk un inducteur magnétique, une pompe primaire, une plaque chauffante, poloxamer (Aldrich, L64), glycérol (Sigma-Aldrich, 99,5%), 1,6-diisocyanatohexane (Aldrich, 99%).

Protocole expérimental : Un mélange de 105 g de poloxamer et de 2,222 g de glycérol est placé dans le bécher puis agité pendant 2 minutes avec l'agitateur mécanique. 4 mL de particules ($C = 18 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$) sont ajoutés au mélange puis agités pendant 10 minutes pour une concentration finale en particule de $0,69 \text{ g}_{\text{Mn}}/\text{L}$. 1 mL de ce mélange est placé dans un tube de schlenk et déshydraté pendant une nuit (Protocole III-4-2) puis refroidit à l'ambiante. 0,122 mL de 1,6-diisocyanatohexane sont ajoutés au mélange sous vortex afin d'homogénéiser le milieu puis le tube est directement placé dans la glace pour figer le système avant d'être installé au centre de la bobine de l'inducteur magnétique. Le champ magnétique est ensuite appliqué (88mT, 108 kHz) pendant une heure. En fin de réaction, le tube est rempli d'éthanol puis mélangé pour faire réagir la totalité des fonctions isocyanates. Les échantillons sont ensuite lavés par centrifugation, deux cycles avec de l'éthanol puis deux cycles avec de l'eau.

Chapitre IV

Le premier contrôle réalisé est de soumettre ce mélange à un champ magnétique alternatif (88mT, 108 kHz) pour étudier son échauffement. Comme nous l'attendions, les particules ne sont pas suffisamment concentrées pour induire un échauffement général et la température se stabilise autour de 25°C (après une heure de traitement) ce qui n'est pas suffisant pour provoquer une prise en masse du gel. La synthèse est ensuite réalisée avec un second échantillon dans lequel on ajoute le diisocyanate, puis on le soumet au champ magnétique pendant une heure après l'avoir homogénéisé (*Protocole IV-4-4*). En fin de réaction, nous rajoutons de l'éthanol dans le milieu afin de faire réagir l'ensemble des fonctions isocyanates restantes. L'éthanol est également un bon solvant des Poloxamers, il permet de laver l'échantillon en le centrifugeant et en répétant le cycle plusieurs fois. Le culot, composé de précipités grisâtres et blanchâtres, est séché avant d'être étudié en infrarouge selon le *Protocole IV-1-4 (Figure IV-4-7)*.

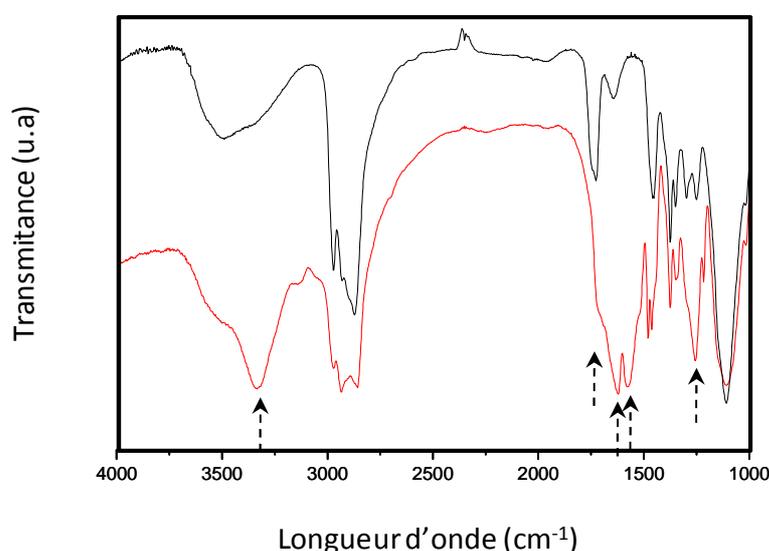


Figure IV-4-7 Spectres infrarouge des particules $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_3@SiO_2@EDPS$ après encapsulation par une couronne de Poloxamers par chimie localement stimulée (rouge) et d'un gel réticulé macroscopique de Poloxamer (noir)

Tableau IV-4-2 Attribution des bandes des spectres infrarouge selon [Luo97]

Fréquence (cm ⁻¹)	Attribution	Fréquence (cm ⁻¹)	Attribution
3480	$\nu(NH)$, libre	1691	$\nu(C=O)$, carbonyle libre de l'urée
3289, 3270	$\nu(NH)$, liaison hydrogène	1666	$\nu(C=O)$, liaison hydrogène, carbonyle désordonné de l'urée
2980	$\nu(CH_3)$	1643 – 1628	$\nu(C=O)$, liaison hydrogène, carbonyle ordonné de l'urée
2270	$\nu(NCO)$	1540	$\delta(N-H) + \nu(C-N)$, amine II
1729 – 1739	$\nu(C=O)$, carbonyle libre de l'uréthane	1240	$\delta(NH) + \nu(C-N)$, amine III
1706 – 1713	$\nu(C=O)$, liaison hydrogène du carbonyle de l'uréthane	1110	$\nu(C-O-C)$, groupe ether

Chapitre IV

La grande différence entre les deux composés est la présence d'amine à la surface des particules qui entraîne la création de liaisons urées en plus des liaisons uréthanes. Ces fonctions sont répertoriées *Tableau IV-4-2* et se retrouvent au niveau du spectre infrarouge avec la présence de bandes à $1700 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ (vibration de la liaison C=O des fonctions urées et uréthanes), $1560 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ (région caractéristique des amines secondaires et tertiaires) et $3500 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ (étirement des liaisons N-H). Le fait d'observer la présence de liaisons urée nous indique de façon claire que la réaction s'est produite en surface des particules puisque les fonctions amines sont uniquement à cet endroit. C'est une preuve pour indiquer que malgré un échauffement macroscopique nul, la température au contact des particules est beaucoup plus élevée. Le principe de gradient thermique autour des particules est donc confirmé, il est maintenant nécessaire de bien le caractériser et le contrôler afin de moduler la couronne autour des particules magnétiques.

L'étude de la morphologie de la couronne par microscopie a été plus délicate. En effet, le premier problème qui se pose est la composition de la couronne de polymère qui est majoritairement composé de carbone et qui se révèle très peu dense en microscopie électronique comparée au film de carbone composant la grille de MET [Liu09]. Autre complication, le fait d'avoir déjà des particules type cœur-écorce rend d'autant plus difficile l'observation de polymères autour des particules.

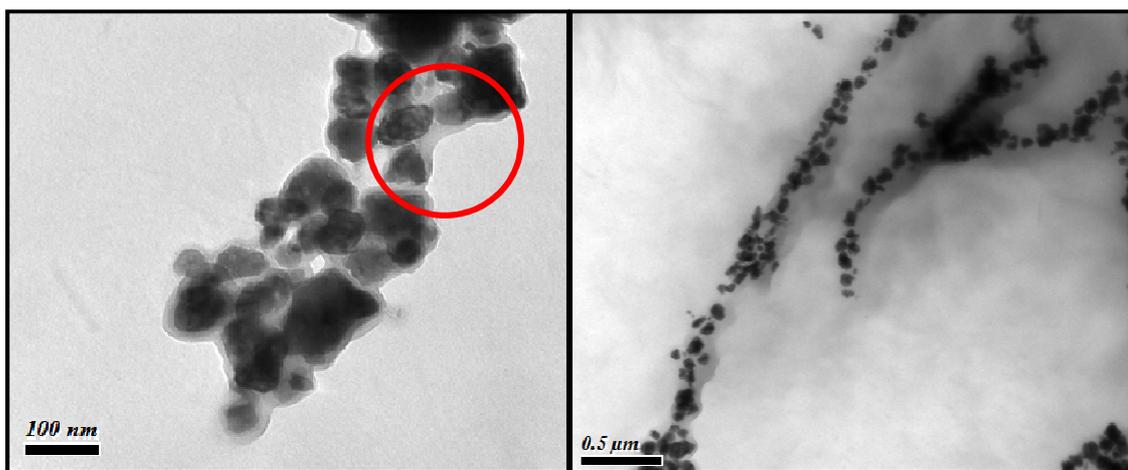


Figure IV-4-8 Clichés de MET de $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3@ \text{SiO}_2@ \text{EDPS}$ après greffage de macromolécules de poloxamers

Si nous regardons les clichés de la *Figure IV-4-8*, nous pouvons voir que les particules sont sous la forme d'agrégats, il semblerait même sur celle de droite qu'elles se soient organisées de façon linéaire au milieu d'une matrice qui apparaît légèrement plus sombre à proximité des particules. Ceci peut éventuellement s'expliquer par le fait que les particules sont attirées entre elles lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique. En revanche, sur la micrographie de gauche, nous pouvons voir au niveau du cercle qu'il existe une couche qui vient englober les particules. Cette

couche ne peut pas être celle de silice, car nous avons vu que cette dernière est homogène sur l'ensemble des particules et suit exactement leur contour (*Figure IV-4-9*), ce qui n'est pas le cas ici.

A la vue de ces divers résultats, nous pouvons dire que nous avons réussi à déclencher des réactions chimiques par l'intermédiaire de la chaleur dégagée par les particules de perovskites de manganèse de composition $\text{La}_{0,60}\text{Sr}_{0,40}\text{MnO}_3$. En revanche, il reste beaucoup de travail afin de maîtriser toutes les composantes de cette synthèse et de moduler la couronne de polymère (épaisseur, réticulation, monodispersité en taille, ...) comme nous le souhaitons. En effet, la difficulté est d'étudier et connaître les propriétés du gradient thermique qui est créé autour de chaque particule lorsque l'on applique un champ magnétique pour pouvoir contrôler le déclenchement des réactions chimiques en surface et à proximité des particules. Des études ont été faites sur des gradients de température autour de nanoparticules d'or mais beaucoup de travail reste encore à faire dans ce domaine [Govorov06, Richardson09, Zeng09].

IV-4-3-3 Évolution de l'épaisseur de la couronne de polymère en fonction des conditions expérimentales

Afin d'essayer de simplifier l'observation et la caractérisation de cette couronne de polymère, nous avons choisi d'utiliser de la maghémite fonctionnalisée par des fonctions amines comme matériau modèle. En effet, la synthèse de ce matériau est bien connue et parfaitement maîtrisée dans l'équipe et il présente de nombreux avantages pour notre étude comme une très faible dispersion en taille, une bonne stabilité colloïdale (sans être contraints de passer par l'encapsulation par une couche de silice) mais également des propriétés d'échauffement lorsqu'il est soumis à un champ magnétique alternatif déjà largement étudiées [Jordan93, Pankursdt03, Laurent08, Pankursdt09]. La maghémite a été préparée par précipitation alcaline de fer II et fer III selon la méthode développée par Massart [Massart81]. Le but de cette dernière partie est de voir s'il est possible de moduler l'épaisseur de la couche de polymère en faisant varier certains paramètres de synthèse.

Étant donné les résultats préliminaires obtenus lors du paragraphe précédent, nous avons choisi d'utiliser une seconde plateforme permettant d'appliquer un champ magnétique alternatif plus faible que sur la première mais surtout sur laquelle il est possible de régler l'amplitude et la fréquence de champ. En revanche, nous ne connaissons toujours pas les caractéristiques d'échauffement des particules et ne savons pas réellement l'énergie qu'elles peuvent dégager lors des expériences. Nous avons décidé pour les premiers essais de travailler avec des conditions de champ magnétique fixées (7 mT et 100 kHz) mais de faire varier le temps de séjour pour avoir une idée de la vitesse de réaction dans le milieu.

Chapitre IV

Protocole IV-4-4 Réticulation d'une couronne de poloxamers autour d'une particule de maghémite@EDPS par chimie localement stimulée

Matériel : Une pompe primaire, une plaque chauffante, un tube de schlenk, poloxamer (Aldrich, L64), glycérol (Sigma-Aldrich, 99,5%), 1,6-diisocyanatohexane (Aldrich, 99%).

Protocole expérimental : un mélange de 21 g de poloxamer et de 0,445 g de glycérol est placé le tube de schlenk. 100 μ L de maghémite ($C = 20,64$ g/L) sont ajoutés au mélange puis agités au vortex et aux ultrasons jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène (il est possible de réchauffer légèrement le mélange pour qu'il soit moins visqueux). Le tout est déshydraté pendant une nuit (Protocole III-4-2) puis refroidit à l'ambiante. 0,500 mL de 1,6-diisocyanatohexane sont ajoutés au mélange sous vortex afin d'homogénéiser le milieu puis le tube est directement placé dans la glace pour figer le système avant d'être installé au centre de la bobine de l'inducteur magnétique. Le champ magnétique est ensuite appliqué (7 mT, 100 kHz) pendant le temps voulu. En fin de réaction, le tube est rempli d'éthanol puis mélangé pour faire réagir la totalité des fonctions isocyanates. Les échantillons sont ensuite lavés par centrifugation, deux cycles avec de l'éthanol puis deux cycles avec de l'eau.

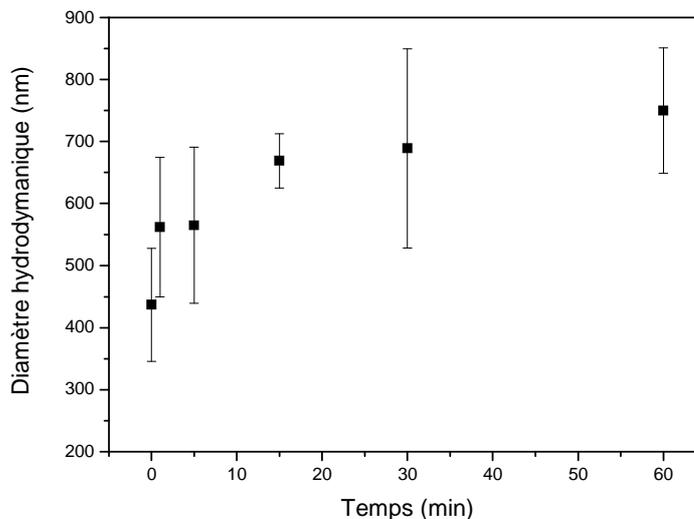


Figure IV-4-9 Évolution du diamètre hydrodynamique des particules de maghémite fonctionnalisées après la réticulation d'une couronne de polymère en fonction du temps d'application du champ magnétique

Pour suivre l'évolution de la réaction, nous avons choisi d'étudier la taille des particules après la synthèse par granulométrie laser (*Figure IV-4-9*). Le premier résultat surprenant est la taille du témoin qui est supérieure à 400 nm alors que les particules ont à l'origine un diamètre hydrodynamique de 75 nm. Cette agrégation a également été observée lorsque la concentration en particules est diminuée d'un facteur 10 dans le mélange. Il y a très certainement une déstabilisation du système lors de la déshydratation. En effet, la bonne stabilité colloïdale des particules aminées provient du fait qu'elles sont stockées dans l'eau et protonées. Or, lorsque l'on retire toute l'eau du système, on modifie ces propriétés et leur état de dispersion. Après seulement une minute de réaction, on note en revanche, une nette augmentation (30 %) de la taille des objets ce qui veut dire que la réticulation est très rapide. La suite de l'évolution est tout à fait logique puisque la taille continue à augmenter avec le temps même s'il semble que cette évolution soit plus marquée pour les temps courts puis que l'on atteint un palier pour les dernières expériences.

Ces expériences présentent une première série de résultats sur le contrôle de la taille des objets obtenus après la réticulation d'une couronne de poloxamers mais beaucoup d'autres

Chapitre IV

paramètres restent à faire varier pour connaître leur impact sur l'épaisseur de la couronne. Malheureusement, le fait que les particules de maghémite se soient agrégées nous empêche d'aller plus loin dans l'interprétation des résultats puisqu'elles ont perdu l'intérêt d'avoir une faible polydispersité en taille. Il faudra donc absolument, avant d'essayer de faire varier les paramètres du champ magnétique, régler ce problème et travailler avec des particules correctement dispersées dans le mélange de Poloxamers/glycérol.

IV-5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit les différentes voies d'application envisagées pour nos particules et nous avons réussi à adapter nos matériaux en conséquence. Ainsi, nous avons obtenu une dispersion de nanoparticules de perovskite de manganèse conservant leurs propriétés magnétiques, stable dans le temps et possédant, grâce à la couche de silice, une surface fonctionnalisable. Nous avons également mis en évidence le rôle de l'encapsulation au niveau des tests de cytotoxicité et des études de vieillissement même si les résultats obtenus ne sont pas encore entièrement satisfaisants. Concernant la visualisation des particules en IRM, les particules se sont avérées être de bons agents de contraste mais elles ont aussi ouvert la voie à de nouvelles études en tant que sonde de température *in vivo*. L'intérêt de travailler avec des particules de composition et de T_c différentes a été prouvé lors des études d'échauffement ce qui nous a permis de confirmer certains concepts comme la dépendance de la SAR avec l'aire du cycle d'hystérèse parcouru lors de l'application d'un champ magnétique alternatif. Nous avons également pu nous rendre compte de l'importance de travailler dans des conditions adiabatiques pour limiter les pertes thermiques du système et comprendre au mieux les phénomènes d'échauffement. Pour finir, nous avons décrit les bases du concept de chimie localement stimulée qui pourrait permettre, à terme, une encapsulation de particules magnétiques dans un procédé semi continu. Les premières expériences ont permis de valider la faisabilité des réactions, mais les problèmes d'agrégation restent à résoudre avant d'optimiser les différents paramètres.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Une étude bibliographique exhaustive nous a permis de sélectionner le procédé GNP pour obtenir des manganites nanométriques alliant les avantages de la chimie en solution (permettant d'obtenir des nanoparticules homogènes) et ceux d'une combustion violente et rapide (entraînant le début de cristallisation des particules tout en limitant leur croissance). L'optimisation majeure a consisté à trouver un compromis entre une chélation maximale nécessaire pour assurer un contrôle fin de la composition et une température de flamme suffisante pour induire la cristallisation d'oxydes de composition $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x \leq 0,5$) avec des tailles correspondant à nos attentes. La modulation maîtrisée de la composition nous a également permis d'ajuster la température de Curie de ces matériaux à la température requise pour des applications en hyperthermie. Les étapes de recuits s'avèrent nécessaires en particulier pour ajuster la valence du manganèse ; la synthèse se faisant tout de même dans des conditions de calcination plus douces ($800^\circ\text{C} - 30 \text{ min}$) que celles répertoriées dans la littérature. L'étape de broyage est peu énergétique ce qui permet de ne pas dégrader le cœur cristallisé des particules. L'une de nos perspectives est d'améliorer le procédé GNP en réajustant la quantité de nitrates et ainsi optimiser la température de flamme permettant directement la formation de cristallites d'une dizaine de nanomètres sans nuire à la chélation des cations.

Après avoir observé des différences de propriétés (T_C et M_s notamment) entre les données publiées pour les matériaux massifs et nanométriques puis, après avoir constaté qu'il n'y avait pas de tendance clairement établie au sein de la communauté, nous avons décidé d'étudier ces évolutions de plus près. Le principal écueil des études bibliographiques que nous avons recensées était un manque de caractérisation au niveau de la chimie des nanomatériaux et plus particulièrement de la valence mixte du manganèse (particulièrement sensible aux conditions douces de recuit). Dès lors, les auteurs sont très souvent arrivés à la conclusion que les effets observés étaient dus à des effets de taille et/ou à la présence d'une couche morte en surface des particules. Nous avons alors corrélé les propriétés magnétiques de la solution solide nanométrique aux caractérisations chimiques et structurales et nous avons mis en évidence la stabilisation de la structure perovskite, pour les $x < 0,25$, dans une symétrie rhomboédrique avec des angles de liaison et des distances Mn-O invariants (de l'ordre de 167° et $1,954 \text{ \AA}$ respectivement). La charpente perovskite est donc bloquée avec un taux de Mn^{4+} de 35%, valence mixte favorisant une fréquence de saut électronique optimale par double échange. En contre partie, l'électroneutralité du réseau lors de la substitution en site A est assurée par la formation de lacunes en site A et B. Dès lors, deux phénomènes peuvent perturber cet ordre : (i) le premier est une augmentation du taux de dopant Sr^{2+} forçant le manganèse à s'oxyder ; dans ce cas la distorsion des octaèdres diminue et le matériau tend vers une structure cubique. (ii) le second est un « sevrage » en oxygène en contrôlant l'atmosphère de recuit qui, en provoquant la réduction partielle en Mn^{3+} , conduit à l'augmentation de la distorsion dans la maille et à une transition de phase Rhomboédrique \rightarrow Orthorhombique. Il est donc primordial de prendre en compte ces effets chimiques car ils permettent d'expliquer de nombreux changements observés dans les manganites nanométriques et en particulier les températures de Curie très élevées pour les plus bas x ($< 0,25$). Cependant, on ne peut pas non plus complètement exclure l'existence d'une couche

Conclusion générale

morte à la surface des particules qui pourrait expliquer les aimantations plus faibles que l'on mesure dans nos matériaux ou encore pourquoi il nous est difficile de réduire les poudres en-deçà d'un certain taux de Mn^{4+} .

Le dernier chapitre nous a tout d'abord permis de démontrer que la couche de silice joue le rôle de barrière et retarde la dissolution du cœur perovskite mais le fait qu'elle soit poreuse empêche la protection complète de la partie inorganique. De nouvelles optimisations vont donc être menées afin de densifier la silice (par traitement thermique) ou bien de créer une barrière électrostatique (en greffant des amines en surface). De nouveaux tests de cytotoxicité sont actuellement en cours pour valider ces hypothèses. En IRM, la découverte d'un changement drastique du contraste T_2 et T_2^* en fonction de la température s'est révélé être très intéressant. Des études plus poussées en fonction de la concentration en particules et sur un autre appareil d'IRM (4,7 T), consacré à l'imagerie sur le petit animal, sont prévues avec l'équipe du Pr JM Franconi (RMSB). En ce qui concerne les études d'échauffement en hyperthermie, l'intérêt de notre travail était de disposer de particules présentant diverses propriétés magnétiques et notamment des températures de Curie variant de 15 à 82°C. Nous avons alors confirmé que l'échauffement des perovskites ferromagnétiques est dû à des pertes par hystérèse et qu'il est proportionnel à l'aire du cycle parcouru lors de l'application du champ magnétique AC. En revanche nous avons également mis en exergue certaines limites de notre dispositif qui ne nous permettent pas d'atteindre des T_{max} associée aux T_c des matériaux lorsque celles-ci dépassent les 65°C. Ce constat nous a amenés à débiter une collaboration avec Eva Natividad (ICMA - Saragosse) travaillant sur un appareillage régulé en température limitant les pertes de chaleurs lors des expériences. Les premiers résultats sont encourageants et nous avons déjà pu voir l'avantage de cet outil. Beaucoup de travail reste donc à faire, tant sur le dispositif classique que sur celui proposant des conditions adiabatiques, pour comprendre au mieux les phénomènes observés et les optimiser en fonction des caractéristiques du champ et la nature des particules. Un gros effort est également à faire afin de décrire des profils de température dégagée lors de l'échauffement et arriver, à terme, à simuler les gradients thermiques présents autour des particules en solution ou bien lorsqu'elles sont au contact des tumeurs.

La dernière question que nous avons soulevée avant de commencer ce travail était : comment greffer une couronne de polymère thermosensible en surface de nos objets ? Une première voie a consisté à adsorber des copolymères à blocs thermosensibles en surface de nos particules. Ce travail fait l'objet de la thèse de Stéphanie Louguet (Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques) qui sera soutenue en 2010 et entre dans le cadre du projet ANR (NANO-BIO IMAGING) dans lequel une partie de nos travaux a été effectuée. Nous avons opté pour une seconde voie qui consiste à développer un procédé novateur, encore jamais publié à notre connaissance, s'appuyant sur la chaleur dégagée par les particules pour provoquer localement des réactions chimiques. Nous avons réussi à valider la faisabilité de ce concept de chimie localement stimulée et prouver que des liaisons s'étaient formées en surface et à proximité de nos particules sans que des réactions ne se déclenchent dans tout le milieu. Il faut maintenant réussir à maîtriser ces phénomènes en jouant sur les différents paramètres que sont l'état d'agrégation, la concentration en

Conclusion générale

particules, les propriétés d'échauffement des particules, le temps de réaction et les caractéristiques du champ magnétique pour contrôler l'épaisseur et le degré de réticulation de la couronne de polymère autour de chaque particule. Des études de taux de gonflement et de libération thermostimulée pourront également être faites. Dans un second temps, il sera possible d'adapter ce procédé en semi-continu pour encapsuler des particules magnétiques ou encore de le décliner pour d'autres types de réaction.

Références

Références

- [Alexandridis95] Alexandridis P., Alan Hatton T. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1995. 96(1-2), p. 1
- [Anderson50] Anderson P.W. *Physical Review*, 1950. 79(2), p. 350
- [Anderson55] Anderson P., Hasegawa H. *Physical Review*, 1955. 100, p. 67
- [Andra98] Andra W., Nowak H. *Magnetism in medicine*. 1998
- [Apostolova09] Apostolova I., Wesselinowa J. *Solid State Communications*, 2009. 149(25-26), p. 986
- [Arrot57] Arrot A. *Physical Review*, 1957. 108, p. 1394
- [Aruna97] Aruna S., Muthuraman M., Patil K. *Journal of Materials Chemistry*, 1997. 7(12), p. 2499
- [Atsarkin09] Atsarkin V., Generalov A., Demidov V., Mefed A., Markelova M., Gorbenko O., Kaul A., Roy E., Odintsov B. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2009. 321(19), p. 3198
- [Attfield98] Attfield J.P. *Chemistry of Materials*, 1998. 10(11), p. 3239
- [Attwood85] Attwood D., Collett J., Tait C. *International Journal of Pharmaceutics*, 1985. 26(1-2), p. 25
- [Autret02] Autret C. *Etude de perovskite de manganèse (et structures dérivées) à propriétés de magnéto-résistance colossale*. Ph.D. thesis, Université de Caen, 2002
- [Bae98] Bae S.Y., Wang S. *Journal of Materials Research*, 1998. 13(11), p. 3234
- [Bae06] Bae K., Choi S., Park S., Lee Y., Park T. *Langmuir*, 2006. 22(14), p. 6380
- [Bae07] Bae K., Lee Y., Park T. *Biomacromolecules*, 2007. 8(2), p. 650
- [Balcells98] Balcells L., Fontcuberta J., Martinez B., Obradors X. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 1998. 58(22), p. R14697
- [Bamnolker97] Bamnolker H., Nitzan B., Gura S., Margel S. *Journal of Materials Science Letters*, 1997. 16(16), p. 1412
- [Bansal06] Bansal N., Zhong Z. *Journal of Power Sources*, 2006. 158(1), p. 148
- [Barbeau76] Barbeau A., Inoue N., Cloutier T. *Advances in neurology*, 1976. 14, p. 339
- [Bazile95] Bazile D., Prud'Homme C., Bassoullet M.T., Marlard M., Spenlehauer G., Veillard M. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995. 84(4), p. 493
- [Bell00] Bell R.J., Millar G.J., Drennan J. *Solid State Ionics*, 2000. 131(3-4), p. 211
- [Berger07] Berger D., Matei C., Papa F., Macovei D., Fruth V., Deloume J. *Journal of the European Ceramic Society*, 2007. 27(13-15), p. 4395
- [Bhayani07] Bhayani K., Kale S., Arora S., Rajagopal R., Mangain H., Kaul-Ghanekar R., Kundaliya D., Kulkarni S., Pasricha R., Dhole S., Ogale S., Paknikar K. *Nanotechnology*, 2007. 18(34)
- [Bibes03] Bibes M., Balcells L., Fontcuberta J., Wojcik M., Nadolski S., Jedryka E. *Applied Physics Letters*, 2003. 82(6), p. 928
- [Bonnemain98] Bonnemain B. *Journal of Drug Targeting*, 1998. 6(3), p. 167
- [Boskovic07] Boskovic S., Matovic B., Vljacic M., Kristic V. *Ceramics International*, 2007. 33(1), p. 89
- [Brezovich89] Brezovich I., Meredith R. *Radiologic Clinics of North America*, 1989. 27(3), p. 589
- [Bromberg98] Bromberg L., Ron E. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1998. 31(3), p. 197
- [Brusentsova05] Brusentsova T., Brusentsov N., Kuznetsov V., Nikiforov V. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005. 293(1), p. 298
- [Bulte92] Bulte J., Hoekstra Y., Kamman R., Magin R., Webb A., Briggs R., Go K., Hulstaert C., Miltenyi S., The T., De Leij L. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1992. 25(1), p. 148
- [Caruso98] Caruso F., Caruso R., Mohwald H. *Science*, 1998. 282(5391), p. 1111
- [Caruso01] Caruso F., Spasova M., Susha A., Giersig M., Caruso R. *Chemistry of Materials*, 2001. 13(1), p. 109
- [Cerdan89] Cerdan S., Lotscher H., Kunnecke B., Seelig J. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1989. 12(2), p. 151

Références

- [Chamberland70] Chamberland B., Sleight A., Weiher J. *Journal of Solid State Chemistry*, 1970. 1(3-4), p. 506
- [Chatterjee05] Chatterjee J., Bettge M., Haik Y., Chen C.J. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005. 293(1), p. 303 . Proceedings of the Fifth International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers
- [Chen96] Chen S.L., Dong P., Yang G.H., Yang J.J. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1996. 180(1), p. 237
- [Chen09] Chen W., Hong J., Li Y. *Journal of Alloys and Compounds*, 2009. 484(1-2), p. 846
- [Cheng08] Cheng C.J., Chu L.Y., Zhang J., Wang H.D., Wei G. *Colloid and Polymer Science*, 2008. 286(5), p. 571
- [Chick90] Chick L., Pederson L., Maupin G., Bates J., Thomas L., Exarhos G. *Materials Letters*, 1990. 10(1-2), p. 6
- [Choi06a] Choi S., Lee J.H., Choi S.M., Park T. *Langmuir*, 2006. 22(4), p. 1758
- [Choi06b] Choi S., Lee S., Park T. *Biomacromolecules*, 2006. 7(6), p. 1864
- [Civera03] Civera A., Pavese M., Saracco G., Specchia V. *Catalysis Today*, 2003. 83(1-4), p. 199
- [Coey99] Coey J., Viret M., Von Molnar S. *Advances in Physics*, 1999. 48(2), p. 167
- [Conceicao09a] Conceicao L., Ribeiro N., Furtado J., Souza M. *Ceramics International*, 2009. 35(4), p. 1683
- [Conceicao09b] Conceicao L., Silva C.R., Ribeiro N.F., Souza M.M. *Materials Characterization*, 2009. 60(12), p. 1417
- [Corot06] Corot C., Robert P., Idée J.M., Port M. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006. 58(14), p. 1471
- [Daly05] Daly S., Przybycien T., Tilton R. *Langmuir*, 2005. 21(4), p. 1328
- [de Gennes60] De Gennes P.G. *Physical Review*, 1960. 118(1), p. 141
- [de Poorter95] De Poorter J., De Wagter C., De Deene Y., Thomsen C., Stahlberg F., Achten E. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1995. 33(1), p. 74
- [De Nardo05] DeNardo S.J., DeNardo G.L., Miers L.A., Natarajan A., Foreman A.R., Gruettner C., Adamson G.N., Ivkov R. *Clinical Cancer Research*, 2005. 11(19), p. 7087s
- [De Nardo07] DeNardo S., DeNardo G., Natarajan A., Miers L., Foreman A., Gruettner C., Adamson G., Ivkov R. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. 48(3), p. 437
- [Deng05] Deng Y.H., Wang C.C., Hu J.H., Yang W.L., Fu S.K. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2005. 262(1-3), p. 87
- [Derfus04] Derfus A.M., Chan W.C.W., Bhatia S.N. *Nano Letters*, 2004. 4(1), p. 11
- [Dey06] Dey P., Nath T. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 2006. 73(21)
- [Duguet06] Duguet E., Vasseur S., Mornet S. D.J.M. *Hybrid Magnetic Nanoparticles for Targeted Delivery*, 2006. 1, p. 157
- [Duran07] Duran A., Castro Y., Aparicio M., Conde A., De Damborenea J. *International Materials Reviews*, 2007. 52(3), p. 175
- [Dutta03] Dutta A., Gayathri N., Ranganathan R. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 2003. 68(5), p. 544321
- [Dutta07] Dutta P., Dey P., Nath T. *Journal of Applied Physics*, 2007. 102(7)
- [Elemans71] Elemans J., Van Laar B., Van Der Veen K., Loopstra B. *Journal of Solid State Chemistry*, 1971. 3(2), p. 238
- [Epherre11] Epherre R., Goglio G., Mornet S., Duguet E. *Comprehensive Biomaterials (Hybrid Magnetic Nanoparticles for Targeted Delivery)*. Elsevier, 2011. (sous presse)
- [Fannin91] Fannin P., Charles S. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 1991. 24(1), p. 76
- [Farokhzad04] Farokhzad O., Jon S., Khademhosseini A., Tran T.N., LaVan D., Langer R. *Cancer Research*, 2004. 64(21), p. 7668
- [Ferris97] Ferris V., Goglio G., Brohan L., Joubert O., Molinie P., Ganne M., Dordor P. *Materials Research Bulletin*, 1997. 32(6), p. 763
- [Fu00] Fu Y. *Applied Physics Letters*, 2000. 77(1), p. 118

Références

- [Gaudon02] Gaudon M., Laberty-Robert C., Ansart F., Stevens P., Rousset A. *Solid State Sciences*, 2002. 4(1), p. 125
- [Gelbrich10] Gelbrich T., Marten G., Schmidt A. *Polymer*, 2010. 51(13), p. 2818
- [Geller56] Geller S. *The Journal of Chemical Physics*, 1956. 24(6), p. 1236
- [Gel'vich01] Gel'vich E., Mazokhin V. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 2001. 29(1), p. 77
- [Ghosh05] Ghosh A., Sahu A., Gulnar A., Suri A. *Scripta Materialia*, 2005. 52(12), p. 1305
- [Gilchrist57] Gilchrist R.K., Medal R., Shorey W.D., Hanselman R.C., Parrott J.C., Taylor C.B. *Annals of Surgery*, 1957. 146, p. 596
- [Giri03] Giri J., Ray A., Dasgupta S., Datta D., Bahadur D. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 2003. 13(4), p. 387
- [Glockl06] Glockl G., Hergt R., Zeisberger M., Dutz S., Nagel S., Weitschies W. *Journal of Physics Condensed Matter*, 2006. 18(38), p. S2935
- [Goldschmidt58] Goldschmidt V.M. *Goechemistry*. Oxford University Press, 1958
- [Goodenough55a] Goodenough J. *Physical Review*, 1955. 100(2), p. 564
- [Goodenough55b] Goodenough J., Loeb A. *Physical Review*, 1955. 98(2), p. 391
- [Goodenough61] Goodenough J., Wold A., Arnott R., Menyuk N. *Physical Review*, 1961. 124(2), p. 373
- [Goodenough70] Goodenough J., Longo M. *Magnetic Properties · Magnetic and Other Properties of Oxides and Related Compounds · Part A*. Springer-Verlag, 1970
- [Gorbenko09] Gorbenko O., Markelova M., Melâ€™nikov O., Kaul A., Atsarkin V., Demidov V., Mefed A., Roy E., Odintsov B. *Doklady Chemistry*, 2009. 424(1), p. 7
- [Gordon79] Gordon R., Hines J., Gordon D. *Medical Hypotheses*, 1979. 5(1), p. 83
- [Govorov06] Govorov A., Zhang W., Skeini T., Richardson H., Lee J., Kotov N. *Nanoscale Research Letters*, 2006. 1(1), p. 84
- [Goya08] Goya G., Grazu V., Ibarra M. *Current Nanoscience*, 2008. 4(1), p. 1
- [Grasset01] Grasset F., Mornet S., Demourgues A., Portier J., Bonnet J., Vekris A., Duguet E. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2001. 234(3), p. 409
- [Gray97] Gray B.N., Jones S.K. Targeted hysteresis hyperthermia as a method for treating diseased tissue, 1997
- [Gref94] Gref R., Minamitake Y., Peracchia M., Trubetskoy V., Torchilin V., Langer R. *Science*, 1994. 263(5153), p. 1600
- [Grenier92] Grenier J.C., Wattiaux A., Doumerc J.P., Dordor P., Fournes L., Chaminade J.P., Pouchard M. *Journal of Solid State Chemistry*, 1992. 96(1), p. 20
- [Guo06] Guo R., Wei Q., Li H., Wang F. *Materials Letters*, 2006. 60(2), p. 261
- [Haacke99] Haacke E.M., Brown R.W., Thompson M.R., R. V. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley, 1999
- [Hammami09] Hammami R., Aissa S., Batis H. *Applied Catalysis A: General*, 2009. 353(2), p. 145
- [Hauback96] Hauback B., Fjellvag H., Sakai N. *Journal of Solid State Chemistry*, 1996. 124(1), p. 43
- [Hemberger02] Hemberger J., Krimmel A., Kurz T., Krug von Nidda H.A., Ivanov V., Mukhin A., Balbashov A., Loidl A. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 2002. 66(9), p. 944101
- [Hergt98] Hergt R., Andra W., D'Ambly C., Hilger I., Kaiser W., Richter U., Schmidt H. *IEEE Transactions on Magnetics*, 1998. 34(5 PART 2), p. 37453754
- [Hergt06] Hergt R., Dutz S., Muller R., Zeisberger M. *Journal of Physics Condensed Matter*, 2006. 18(38), p. S2919
- [Hergt07] Hergt R., Dutz S. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007. 311(1), p. 187
- [Herr06] Herr J., Smith J., Medley C., Shangguan D., Tan W. *Analytical Chemistry*, 2006. 78(9), p. 2918
- [Hill85] Hill D. *Bioelectromagnetics*, 1985. 6(1), p. 33

Références

- [Huang00] Huang Y.H., Xu Z.G., Yan C.H., Wang Z.M., Zhu T., Liao C.S., Gao S., Xu G.X. *Solid State Communications*, 2000. 114(1), p. 43
- [Hueso98] Hueso L., Rivadulla F., Sánchez R., Caeiro D., Jardón C., Vázquez-Vázquez C., Rivas J., López-Quintela M. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1998. 189(3), p. 321
- [Hueso99] Hueso L.E., Rivas J., Rivadulla F., Lopez-Quintela M.A. *Journal of Applied Physics*, 1999. 86(7), p. 3881
- [Hunter01] Hunter R.J. *Foundations of Colloid Science*. Elsevier, 2001
- [Hwang04] Hwang C.C., Wu T.Y. *Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology*, 2004. 111(2-3), p. 197
- [Ichiki04] Ichiki M., Maeda R., Morikawa Y., Mabune Y., Nakada T., Nonaka K. *Applied Physics Letters*, 2004. 84(3), p. 395
- [Ito04] Ito A., Kuga Y., Honda H., Kikkawa H., Horiuchi A., Watanabe Y., Kobayashi T. *Cancer Letters*, 2004. 212(2), p. 167
- [Ivkov05] Ivkov R., DeNardo S.J., Daum W., Foreman A.R., Goldstein R.C., Nemkov V.S., DeNardo G.L. *Clinical Cancer Research*, 2005. 11(19), p. 7093s
- [Ivkov10] Ivkov R. In: *8th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. 2010
- [Jahn37] Jahn H.A., Teller E. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.*, 1937. 161, p. 220
- [Jain81] Jain S., Adiga K., Verneker V.P. *Combustion and Flame*, 1981. 40, p. 71
- [Jeong97] Jeong B., Bae Y., Lee D., Kim S. *Nature*, 1997. 388(6645), p. 860
- [Jeong02] Jeong B., Kim S., Bae Y. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002. 54(1), p. 37
- [Jeong07] Jeong U., Teng X., Wang Y., Yang H., Xia Y. *Advanced Materials*, 2007. 19(1), p. 33
- [Johannsen05] Johannsen M., Thiesen B., Jordan A., Taymoorian K., Gneveckow U., Waldofner N., Scholz R., Koch M., Lein M., Jung K., Loening S. *Prostate*, 2005. 64(3), p. 283
- [Johannsen07] Johannsen M., Gneveckow U., Thiesen B., Taymoorian K., Cho C.H., Waldöfner N., Scholz R., Jordan A., Loening S.A., Wust P. *European Urology*, 2007. 52(6), p. 1653
- [Jolivet94] Jolivet J. *De la solution à l'oxyde. savoirs actuels*, 1994
- [Jonker50] Jonker G., Van Santen J. *Physica*, 1950. 16(3), p. 337
- [Jordan93] Jordan A., Wust P., Fahling H., John W., Hinz A., Felix R. *International Journal of Hyperthermia*, 1993. 9(1), p. 51
- [Jordan97] Jordan A., Scholz R., Wust P., Fahling H., Krause J., Wlodarczyk W., Sander B., Vogl T., Felix R. *International Journal of Hyperthermia*, 1997. 13(6), p. 587
- [Jordan99] Jordan A., Scholz R., Wust P., Fählng H., Felix R. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999. 201(1-3), p. 413
- [Jordan07] Jordan A., Maier-Hauff K. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2007. 7(12), p. 4604
- [Kabanov02] Kabanov A., Batrakova E., Alakhov V. *Journal of Controlled Release*, 2002. 82(2-3), p. 189
- [Kale07] Kale S., Rajagopal R., Arora S., Bhayani K., Rajwade J., Paknikar K., Kundaliya D., Ogale S. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2007. 3(2), p. 178
- [Kaman09] Kaman O., Pollert E., Veverka P., Veverka M., Hadova E., Knizek K., Marysko M., Kaspar P., Klementova M., Grunwaldova V., Vasseur S., Epherre R., Mornet S., Goglio G., Duguet E. *Nanotechnology*, 2009. 20(27), p. 275610
- [Kanamori59] Kanamori J. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 1959. 10(2-3), p. 87
- [Kanamori60] Kanamori J.b. *Journal of Applied Physics*, 1960. (5), p. S14
- [Kawano96] Kawano H., Kajimoto R., Kubota M., Yoshizawa H. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 1996. 53(22), p. R14709

Références

- [Kirchner05] Kirchner C., Liedl T., Kudera S., Pellegrino T., Munoz Javier A., Gaub H.E., Stolzle S., Fertig N., Parak W.J. *Nano Letters*, 2005. 5(2), p. 331
- [Klouda08] Klouda L., Mikos A. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008. 68(1), p. 34
- [Koksharov05] Koksharov Y., Nikiforov V., Kuznetsov V., Khomutov G. *Microelectronic Engineering*, 2005. 81(2-4), p. 371
- [Kost87] Kost J., Wolfrum J., Langer R. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1987. 21(12), p. 1367
- [Kramers34] Kramers H. *Physica*, 1934. 1(1-6), p. 182
- [Kresse98] Kresse M., Wagner S., Pfefferer D., Lawaczeck R., Elste V., Semmler W. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1998. 40(2), p. 236
- [Kuo89] Kuo J., Anderson H., Sparlin D. *Journal of Solid State Chemistry*, 1989. 83(1), p. 52
- [Kuznetsov02] Kuznetsov A., Shlyakhtin O., Brusentsov N., Kuznetsov O. *Eur. Cells Mater.*, 2002. 3(2 SUPPL.), p. 75
- [Kuznetsov07] Kuznetsov A., Leontiev V., Brukvin V., Vorozhtsov G., Kogan B., Shlyakhtin O., Yunin A., Tsybin O., Kuznetsov O. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007. 311(1 SPEC. ISS.), p. 197
- [Kuznetsova05] Kuznetsova T., Sadykov V., Batuev L., Moroz E., Burgina E., Rogov V., Kurina L., Neophytides S. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, 2005. 86(2), p. 249
- [Lamas02] Lamas D.G., Caneiro A., Niebieskikwiat D., Sánchez R.D., García D., Alascio B. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2002. 241(2-3), p. 207
- [Lapprand05] Lapprand A. *Modification chimique de polyuréthanes thermoplastiques: étude des réactions chimiques menant à l'auto-réticulation et de la microorganisation physique, pour le contrôle des propriétés*. Ph.D. thesis, Université Lyon I, 2005
- [Latorre09] Latorre M., Rinaldi C. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 2009. 28(3), p. 227
- [Laurent08] Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander Elst L., Muller R. *Chemical Reviews*, 2008. 108(6), p. 2064
- [Laurent10] Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Elst V., L. Muller R. *Chemical Reviews*, 2010. 110(4), p. 2574
- [Le01] Le B., Shinkai M., Kitade T., Honda H., Yoshida J., Wakabayashi T., Kobayashi T. *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 2001. 34(1), p. 66
- [Lenka08] Lenka R., Mahata T., Sinha P., Tyagi A. *Journal of Alloys and Compounds*, 2008. 466(1-2), p. 326
- [Li98] Li K., Cheng R., Wang S., Zhang Y. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 1998. 10(19), p. 4315
- [Li07] Li H., Su Y., Persson J., Meuffels P., Walter J., Skowronek R., Bruckel T. *Journal of Physics Condensed Matter*, 2007. 19(1)
- [Lin-Vien91] Lin-Vien D., Colthup N.B., Fateley W.G., Grasselli J.G. *The Handbook of IR and Raman characteristic frequencies of organic molecules*. Academic Press Limited : London, 1991
- [Liu98] Liu Q., Xu Z., Finch J.A., Egerton R. *Chemistry of Materials*, 1998. 10(12), p. 3936
- [Liu08] Liu B., Zhang Y. *Journal of Alloys and Compounds*, 2008. 458(1-2), p. 383
- [Liu09] Liu T.Y., Hu S.H., Liu D.M., Chen S.Y., Chen I.W. *Nano Today*, 2009. 4(1), p. 52
- [Liz-Marzan03] Liz-Marzan L.M., Mulvaney P. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2003. 107(30), p. 7312
- [Ludemann10] Ludemann L., Włodarczyk W., Nadobny J., Weihrauch M., Gellermann J., Wust P. *International Journal of Hyperthermia*, 2010. 26(3), p. 273
- [Luo97] Luo N., Wang D.N., Ying S.K. *Macromolecules*, 1997. 30(15), p. 4405
- [Maeda00] Maeda H., Wu J., Sawa T., Matsumura Y., Hori K. *Journal of Controlled Release*, 2000. 65(1-2), p. 271
- [mag07] MagForce Nanotechnologies - From research and development to clinical application in patients, 2007. [en ligne] <http://www.magforce.de/english/clinical-trials/overview.html> (consultée le 06/09/10)

Références

- [Mahesh95] Mahesh R., Mahendiran R., Raychaudhuri A., Rao C. *Journal of Solid State Chemistry*, 1995. 114(1), p. 297
- [Maier-Hauff07] Maier-Hauff K., Rothe R., Scholz R., Gneveckow U., Wust P., Thiesen B., Feussner A., Deimling A., Waldoefner N., Felix R., Jordan A. *Journal of Neuro-Oncology*, 2007. 81(1), p. 53
- [Mandal08] Mandal S., Nath T., Rao V. *Journal of Physics Condensed Matter*, 2008. 20(38)
- [Manh09] Manh D., Thuan N., Phong P., Hong L., Phuc N. *Journal of Alloys and Compounds*, 2009. 479(1-2), p. 828
- [Manh10] Manh D., Phong P., Thanh T., Hong L., Phuc N. *Journal of Alloys and Compounds*, 2010. 491(1-2), p. 8
- [Marchetti98] Marchetti L., Forni L. *Applied Catalysis B: Environmental*, 1998. 15(3-4), p. 179
- [Markovic08] Markovic D., Kusigerski V., Tadic M., Blanusa J., Antisari M.V., Spasojevic V. *Scripta Materialia*, 2008. 59(1), p. 35
- [Markovic10] Markovic D., Kusigerski V., Tadic M., Blanusa J., Jaglicic Z., Cvjeticanin N., Spasojevic V. *Journal of Alloys and Compounds*, 2010. 494(1-2), p. 52
- [Massart81] Massart R. *IEEE Transactions on Magnetics*, 1981. MAG-17(2), p. 1247
- [Matsuki94] Matsuki H., Yanada T., Sato T., Murakami K., Minakawa S. *Materials Science and Engineering A*, 1994. 181-182(C), p. 1366
- [McCarthy09] McCarthy B.P., Pederson L.R., Williford R.E., Zhou X.D. *Journal of the American Ceramic Society*, 2009. 92(8), p. 1672
- [Meijer95] Meijer J., Van Wieringen N., Koedooder C., Nieuwenhuys G., Van Dijk J. *Medical Physics*, 1995. 22(1), p. 101
- [Melnikov09] Melnikov O.V., Gorbenko O.Y., & Mcaron;arkelova M.N., Kaul A.R., Atsarkin V.A., Demidov V.V., Soto C., Roy E.J., Odintsov B.M. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009. 91A(4), p. 1048
- [Millis95] Millis A.J., Littlewood P.B., Shraiman, B.I. *Physical Review Letters*, 1995. 74(25), p. 5144
- [Minh93] Minh N.Q. *Journal of the American Ceramic Society*, 1993. 76(3), p. 563
- [Mitchell96] Mitchell J., Argryiou D., Potter C., Hinks D., Jorgensen J., Bader S. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 1996. 54(9), p. 6172
- [Moreira06] Moreira M., Soares J., de Azevedo W., Rodrigues A., Machado F., de Araújo J. *Physica B: Condensed Matter*, 2006. 384(1-2), p. 51
- [Mornet04] Mornet S., Vasseur S., Grasset F., Duguet E. *Journal of Materials Chemistry*, 2004. 14(14), p. 2161
- [Mornet05a] Mornet S., Elissalde C., Hornebecq V., Bidault O., Duguet E., Brisson A., Maglione M. *Chemistry of Materials*, 2005. 17(17), p. 4530
- [Mornet05b] Mornet S., Portier J., Duguet E. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005. 293, p. 127
- [Moroz01] Moroz P., Jones S.K., Gray B.N. *Journal of Surgical Oncology*, 2001. 77(4), p. 259
- [Moroz02] Moroz P., Jones S.K., Gray B.N. *International Journal of Hyperthermia*, 2002. 18(4), p. 267
- [Muller03] Muller R., Elst L., Laurent S. *Journal of the American Chemical Society*, 2003. 125(27), p. 8405
- [Murray98] Murray E., Tsai T., Barnett S. *Solid State Ionics*, 1998. 110(3-4), p. 235
- [Nair09] Nair S.R., Purohit R., Sinha P., Tyagi A. *Journal of Alloys and Compounds*, 2009. 477(1-2), p. 644
- [Nath08] Nath T., Dutta P., Dey P. *Journal of Applied Physics*, 2008. 103(7)
- [Natividad08] Natividad E., Castro M., Mediano A. *Applied Physics Letters*, 2008. 92(9)
- [Natividad09] Natividad E., Castro M., Mediano A. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2009. 321(10), p. 1497
- [Negas70] Negas T., Roth R.S. *Journal of Solid State Chemistry*, 1970. 1(3-4), p. 409
- [Negas71] Negas T., Roth R. *Journal of Solid State Chemistry*, 1971. 3(3), p. 323
- [Nielsen01] Nielsen O., Horsman M., Overgaard J. *European Journal of Cancer*, 2001. 37(13), p. 1587

Références

- [Nonaka99] Nonaka K., Akiyama M., Hagio T., Takase A. *Journal of the European Ceramic Society*, 1999. 19(6-7), p. 1143
- [O'handley00] O'handley. *Modern Magnetic Materials: Principles and Applications*. Wiley : New York, 2000
- [Okuyama03] Okuyama K., Lenggoro I.W. *Chemical Engineering Science*, 2003. 58(3-6), p. 537
- [Ondeck09] Ondeck C., Habib A., Ohodnicki P., Miller K., Sawyer C., Chaudhary P., McHenry M. *Journal of Applied Physics*, 2009. 105(7)
- [Pan10] Pan X., Li C.a Y.K., Weng D., Qin W., Li K. *Magnetic Resonance Imaging*, 2010. 28(3), p. 418
- [Pankhurst03] Pankhurst Q., Connolly J., Jones S., Dobson J. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2003. 36(13), p. R167
- [Pankhurst09] Pankhurst Q., Thanh N., Jones S., Dobson J. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2009. 42(22)
- [Paulus96] Paulus J., Richardson J., Tucker R., Park J. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1996. 43(4), p. 406
- [Paulus97] Paulus J., Tucker R., Loening S., Flanagan S. *Journal of Endourology*, 1997. 11(4), p. 295
- [Pekala07] Pekala M., Drozd V. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2007. 353(8-10), p. 820
- [Peng06] Peng R., Fan X., Jiang Z., Xia C. *Fuel Cells*, 2006. 6(6), p. 455
- [Phuc06] Phuc N., Nguyen H.M., Manh D., Hung L., Tuong L., Hong L., Yao Y.D. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2006. 304(1), p. 133
- [Phuc08a] Phuc N., Hieu N., Le N., Manh D., Tuan N., Hong L., Tuong L. *Journal of the Korean Physical Society*, 2008. 52(5), p. 1492
- [Phuc08b] Phuc N., Tuan N., Thuan N., Tuan V., Hong L. *Advanced Materials Research*, 2008. 55-57, p. 27
- [Pine07] Pine T., Lu X., Mumm D.R., Samuelsen G.S., Brouwer J. *Journal of the American Ceramic Society*, 2007. 90(12), p. 3735
- [Pingbo00] Pingbo X., Weiping Z., Kuo Y., Long J., Weiwei Z., Shangda X. *Journal of Alloys and Compounds*, 2000. 311(1), p. 90
- [Pinho10] Pinho S.L.C., Pereira G.A., Voisin P., Kassem J., Bouchaud V., Etienne L., Peters J.A., Carlos L., Mornet S., Geraldes C.F.G.C., Rocha J., Delville M.H. *ACS Nano*, 2010. 4(9), p. 5339
- [Pinna08] Pinna N., Niederberger M. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2008. 47(29), p. 5292
- [Pollert07] Pollert E., Knížek K., Marysko M., Kaspar P., Vasseur S., Duguet E. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007. 316(2), p. 122
- [Pollert09] Pollert E., Veverka P., Veverka M., Kaman O., Zaveta K., Vasseur S., Epherre R., Goglio G., Duguet E. *Progress in Solid State Chemistry*, 2009. 37(1), p. 1
- [Potdar03] Potdar H., Deshpande S., Kholam Y., Deshpande A., Date S. *Materials Letters*, 2003. 57(5-6), p. 1066
- [Prasad09] Prasad N., Hardel L., Duguet E., Bahadur D. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2009. 321(10), p. 1490
- [Prinz98] Prinz G. *Science*, 1998. 282(5394), p. 1660
- [Purohit01] Purohit R., Sharma B., Pillai K., Tyagi A. *Materials Research Bulletin*, 2001. 36(15), p. 2711
- [Qiu06] Qiu L., Bae Y. *Pharmaceutical Research*, 2006. 23(1), p. 1
- [Querejeta09] Querejeta A., Varela A., Parras M., Monte F., Garcia-Hernandez M., Gonzalez-Calbet J.M. *Chemistry of Materials*, 2009. 21(9), p. 1898
- [Rajagopal06] Rajagopal R., Mona J., Kale S., Bala T., Pasricha R., Poddar P., Sastry M., Prasad B., Kundaliya D., Ogale S. *Applied Physics Letters*, 2006. 89(2)
- [Ramanathan04] Ramanathan S., Singh P.K., Kakade M.B., De P.K. *Journal of Materials Science*, 2004. 39(9), p. 3207
- [Rayleigh87] Rayleigh L. *Philosophical Magazine*, 1887. 23, p. 225
- [Richardson09] Richardson H., Carlson M., Tandler P., Hernandez P., Govorov A. *Nano Letters*, 2009. 9(3), p. 1139

Références

- [Rieke08] Rieke V., Pauly K. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2008. 27(2), p. 376
- [Rietveld65] Rietveld H.M. *Journal of Applied Crystallography*, 1965. 2, p. 65
- [Ritter97] Ritter C., Ibarra M., De Teresa J., Algarabel P., Marquina C., Blasco J., Garcia J., Oseroff S., Cheong S.W. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 1997. 56(14), p. 8902
- [Roder96] Roder H., Zang J., Bishop A. *Physical Review Letters*, 1996. 76, p. 1536
- [Rodriguez-Carjaval98] Rodriguez-Carjaval J., Roisnel T. *International Union of Crystallography*, 1998. 20
- [Roy04] Roy S., Dubenko I., Edoth D.D., Ali N. *Journal of Applied Physics*, 2004. 96(2), p. 1202
- [Sanchez96] Sanchez R.D., Rivas J., Vazquez-Vazquez C., Lopez-Quintela A., Causa M.T., Tovar M., Oseroff S. *Applied Physics Letters*, 1996. 68(1), p. 134
- [Schiffer95] Schiffer P., Ramirez A., Bao W., Cheong S.W. *Physical Review Letters*, 1995. 75(18), p. 3336
- [Schubert00] Schubert U., Husing N. *Synthesis of Inorganic Materials*. Wiley-VCH, 2000
- [Seegenschmiedt96] Seegenschmiedt M.H., Essenden P., Vernon C.C. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy* vol. 2. Springer : Berlin, 1996
- [Settecase07] Settecase F., Sussman M.S. a.R.T. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2007. 2(1), p. 50
- [Shankar04] Shankar K.S., Kar S., Subbanna G.N., Raychaudhuri A.K. *Solid State Communications*, 2004. 129(7), p. 479
- [Shannon76] Shannon R.D. *Acta Crystallographica Section A*, 1976. 1976, p. 751
- [Shido10] Shido Y., Nishida Y., Suzuki Y., Kobayashi T., Ishiguro N. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 2010. 92(4), p. 580
- [Shinkai01] Shinkai M., Le B., Honda H., Yoshikawa K., Shimizu K., Saga S., Wakabayashi T., Yoshida J., Kobayashi T. *Japanese Journal of Cancer Research*, 2001. 92(10), p. 1138
- [Shlyakhtin07] Shlyakhtin O., Leontiev V., Oh Y.J., Kuznetsov A. *Smart Materials and Structures*, 2007. 16(5), p. N35
- [sir07] SIRTEx, Future Products, 2007. [en ligne]
<http://www.sirtex.com/content.cfm?sec=corporate&MenuID=A049A81B> (page consultée le 10/08/10)
- [Siwach08] Siwach P., Singh H., Srivastava O. *Journal of Physics Condensed Matter*, 2008. 20(27)
- [Skinner01] Skinner S. *Fuel Cells Bulletin*, 2001. 4(33), p. 6
- [Solovyev96] Solovyev I., Hamada N., Terakura K. *Physical Review Letters*, 1996. 76(25), p. 4825
- [Song04] Song M., Lee D., Ahn J., Kim D., Kim S. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 2004. 42(3), p. 772
- [Spaldin03] Spaldin N. *Magnetic Materials: Fundamentals and Device Applications*. Cambridge University Press, 2003
- [Stöber68] Stöber W., Fink A., Bohn E. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1968. 26(1), p. 62
- [Sun97] Sun J.R., Rao G.H., Liang J.K. *Applied Physics Letters*, 1997. 70(14), p. 1900
- [Sun04] Sun J., Xiong C., Shen B., Wang P., Weng Y. *Applied Physics Letters*, 2004. 84(14), p. 2611
- [Sun08] Sun C., Lee J., Zhang M. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008. 60(11), p. 1252
- [Tejuca89] Tejuca L., Fierro J., Tascon J. *Adv. Catal.*, 1989. 36, p. 237
- [Teplykh04] Teplykh A.E., Bogdanov S.G., Valiev E.Z., Pirogov A.N., Dorofeev Y.A., Ostroushko A.A., Udilov A.E., Kazantzev V.A. *Physica B: Condensed Matter*, 2004. 350(1-3), p. 55
- [Tetsuka06] Tetsuka H., Shan Y., Tezuka K., Imoto H., Wasa K. *Journal of Vacuum Science and Technology A: Vacuum, Surfaces and Films*, 2006. 24(2), p. L4
- [Tiefenauer93] Tiefenauer L., Kuhne G., Andres R. *Bioconjugate Chemistry*, 1993. 4(5), p. 347
- [Tofield74] Tofield B., Scott W. *Journal of Solid State Chemistry*, 1974. 10(3), p. 183
- [Tokura99] Tokura Y., Tomioka Y. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999. 200(1-3), p. 1

Références

- [Tokura00] Tokura Y., Nagaosa N. *Science*, 2000. 288(5465), p. 462
- [Toniolo05] Toniolo J., Lima M., Takimi A., Bergmann C. *Materials Research Bulletin*, 2005. 40(3), p. 561
- [Topfer97] Topfer J., Goodenough J. *Journal of Solid State Chemistry*, 1997. 130(1), p. 117
- [Tretyakov97] Tretyakov Y.D., Oleynikov N.N., Shlyakhtin O.A. *Cryochemical Technology of Advanced Materials*. Chapman & Hall, 1997
- [ukr04] UK Royal Society, Royal Academy of Engineering Report - Nanoscience and nanotechnologies : opportunities and uncertainties, 2004. [en ligne] <http://www.nanotec.org.uk> (page consultée le 13/08/10)
- [Ullmann00] Ullmann H., Trofimenko N., Tietz F., Stover D., Ahmad-Khanlou A. *Solid State Ionics*, 2000. 138(1-2), p. 79
- [Urban04] Urban J., Ouyang L., Jo M.H., Wang D., Park H. *Nano Letters*, 2004. 4(8), p. 1547
- [Urushibara95] Urushibara A., Moritomo Y., Arima T., Asamitsu A. K.G., Tokura Y. *Physical Review B*, 1995. 51(20), p. 14103
- [Uskokovic06a] Uskokovic V., Kosak A., Drofenik M. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 2006. 3(2), p. 134
- [Uskokovic06b] Uskokovic V., Kosak A., Drofenik M. *Materials Letters*, 2006. 60(21-22), p. 2620
- [Uskokovic07] Uskokovic V., Drofenik M. *Materials and Design*, 2007. 28(2), p. 667
- [Van Roosmalen93] Van Roosmalen J., Cordfunke E., Huijsmans J. *Solid State Ionics*, 1993. 66(3-4), p. 285
- [Van Roosmalen94] Van Roosmalen J., Cordfunke E. *Journal of Solid State Chemistry*, 1994. 110(1), p. 106
- [Van Roosmalen95] Van Roosmalen J., van Vlaanderen P., Cordfunke E., Ijdo W., Ijdo D. *Journal of Solid State Chemistry*, 1995. 114(2), p. 516
- [Van Santen50] Van Santen J., Jonker G. *Physica*, 1950. 16(7-8), p. 599
- [Van Wieringen97] Van Wieringen N., Van Dijk J., Van Veldhuizen J., Nieuwenhuys G. *International Journal of Hyperthermia*, 1997. 13(2), p. 187
- [Vasseur06] Vasseur S., Duguet E., Portier J., Goglio G., Mornet S., Hadová E., Knížek K., Marysko M., Veverka P., Pollert E. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2006. 302(2), p. 315
- [Vasseur07] Vasseur S. *Synthèse, caractérisation et échauffement par induction de nanoparticules magnétiques hybrides à cœur La_{0,75}Sr_{0,25}MnO₃ pour des applications thérapeutiques en cancérologie*. Ph.D. thesis, Université Bordeaux 1, 2007
- [Venkataiah05] Venkataiah G., Krishna D., Vithal M., Rao S., Bhat S., Prasad V., Subramanyam S., Reddy P. *Physica B: Condensed Matter*, 2005. 357(3-4), p. 370
- [Veverka07] Veverka P., Knizek K., Pollert E., Bohacek J., Vasseur S., Duguet E., Portier J. a. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007. 309(1), p. 106
- [Veverka10] Veverka M., Veverka P., Jirak Z., Kaman O., Knizek K., Marysko M., Pollert E., Zaveta K. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2010. 322(16), p. 2386
- [Villanueva10] Villanueva A., de la Presa P., Alonso J.M., Rueda T., Martinez A., Crespo P., Morales M.P., Gonzalez-Fernandez M.A., Valdes J., Rivero G. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010. 114(5), p. 1976
- [Von Helmholt93] Von Helmholt R., Wecker J., Holzapfel B., Schultz L., Samwer K. *Physical Review Letters*, 1993. 71(14), p. 2331
- [Voorhoeve72] Voorhoeve R., Remeika J., Freeland P., Matthias B. *Science*, 1972. 177(4046), p. 353
- [Voorhoeve75] Voorhoeve R., Remeika J., Trimble L., Cooper A., Disalvo F., Gallagher P. *Journal of Solid State Chemistry*, 1975. 14(4), p. 395
- [Wang03] Wang X., Cui Q., Pan Y., Zou G. *Journal of Alloys and Compounds*, 2003. 354(1-2), p. 91
- [Wang10] Wang H., Jiao X., Liu Q., Xuan X., Chen F., Wu W. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2010. 43(3)
- [Wattiaux87] Wattiaux A., Grenier J., Pouchard M., Hagenmuller P. *Journal of the Electrochemical Society*, 1987. 134(7), p. 1714

Références

- [Weissleder91] Weissleder R., Lee A., Fischman A., Reimer P., Shen T., Wilkinson R., Callahan R., Brady T. *Radiology*, 1991. 181(1), p. 245
- [Weissleder05] Weissleder R., Kelly K., Sun E., Shtatland T., Josephson L. *Nature Biotechnology*, 2005. 23(11), p. 1418
- [Wold59] Wold A. Arnott R. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 1959. 9(2), p. 176
- [Wolf01] Wolf S., Awschalom D., Buhrman R., Daughton J., Von Molnar S., Roukes M., Chtchelkanova A., Treger D. *Science*, 2001. 294(5546), p. 1488
- [Wollan55] Wollan E., Koehler W. *Physical Review*, 1955. 100(2), p. 545
- [Wu06] Wu Z., Xiang H., Kim T., Chun M.S., Lee K. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2006. 304(1), p. 119
- [Wunderbaldinger02] Wunderbaldinger P., Josephson L., Weissleder R. *Bioconjugate Chemistry*, 2002. 13(2), p. 264
- [Xu07] Xu H., Xu J., Jiang X., Zhu Z., Rao J., Yin J., Wu T., Liu H., Liu S. *Chemistry of Materials*, 2007. 19(10), p. 2489
- [Yakel55] Yakel H.L. *Acta Crystallographica*, 1955. 8(7), p. 394
- [Yang00] Yang Y.J., Wen T.L., Tu H., Wang D.Q., Yang J. *Solid State Ionics*, 2000. 135(1-4), p. 475
- [Yang04] Yang H.H., Zhang S.Q., Chen X.L., Zhuang Z.X., Xu J.G., Wang X.R. *Analytical Chemistry*, 2004. 76(5), p. 1316
- [Yao09] Yao A., Ai F., Wang D., Huang W., Zhang X. *Materials Science and Engineering C*, 2009. 29(8), p. 2525
- [Yigit07] Yigit M., Mazumdar D., Kim H.K., Lee J., Odintsov B., Lu Y. *ChemBioChem*, 2007. 8(14), p. 1675
- [Zener51] Zener C. *Physical Review*, 1951. 82(3), p. 403
- [Zeng09] Zeng N., Murphy A. *Nanotechnology*, 2009. 20(37)
- [Zhang97] Zhang N., Ding W., Zhong W., Yang W., Du Y. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 1997. 9(20), p. 4281
- [Zhang99] Zhang N., Yang W., Ding W., Xing D., Du Y. *Solid State Communications*, 1999. 109(8), p. 537
- [Zhou88] Zhou Z. C.B. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1988. 126(1), p. 171
- [Zhou10] Zhou S., Zhao S., He L., Guo Y., Shi L. *Materials Chemistry and Physics*, 2010. 120(1), p. 75
- [Zhu02] Zhu D., Zhu H., Zhang Y. *Applied Physics Letters*, 2002. 80(9), p. 1634
- [Ziese01] Ziese M. T.M. *Spin Electronics*. 2001
- [Zouari01] Zouari A., Boudaya C., Dhahri E. *Physica Status Solidi (A) Applied Research*, 2001. 188(3), p. 1177
- [Zrinyi00] Zrinyi M. *Colloid and Polymer Science*, 2000. 278(2), p. 98
- [Zwinkels93] Zwinkels M., Jaras S., Menon P., Griffin T. *Catalysis Reviews - Science and Engineering*, 1993. 35(3), p. 319

Annexes

Annexe A : La diffraction des rayons X

1 Principe

La diffraction des rayons X (DRX) est une méthode d'analyse physico-chimique permettant la caractérisation des phases cristallisées (minéraux, métaux, céramiques, produits organiques cristallisés). Cette technique d'analyse permet d'avoir accès à des informations structurales sur les matériaux comme la symétrie de la maille, le groupe d'espace, les paramètres de maille, les positions atomiques, la taille et la forme des cristallites.

Le faisceau de rayons X, issu d'une anticathode de cuivre ($\lambda(K_{\alpha 1}) = 1,540562 \text{ \AA}$, $\lambda(K_{\alpha 2}) = 1,54439 \text{ \AA}$), provoque un déplacement du nuage électronique autour du noyau de chaque atome. Des ondes électromagnétiques de même fréquence (diffusion Rayleigh) sont réémises de ces oscillations et interfèrent entre-elles de manière constructive ou destructive. Les directions suivant lesquelles les interférences sont constructives occasionnent des pics de diffraction selon la relation de Bragg :

$$2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda$$

avec d_{hkl} la distance entre deux plans cristallographiques (ou distance inter-réticulaire), θ le demi-angle de déviation (moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur), n l'ordre de réflexion et λ la longueur d'onde des rayons X.

Trois paramètres définissent les pics de diffractions : la position, l'intensité et la forme. La position dépend des paramètres a , b , c , α , β et γ de la maille cristalline, qui permet d'exprimer d_{hkl} , ainsi que la longueur d'onde utilisée pour l'analyse. L'intensité diffractée est elle reliée au facteur de structure associé aux positions atomiques. Pour finir, la forme des raies est la conséquence du produit de convolution de trois fonctions (distribution de la longueur d'onde incidente, instrumentale liée à l'appareillage utilisé et une liée à la nature de l'échantillon (taille, morphologie, microcontraintes)).

Dans ce travail, deux techniques différentes ont été utilisées pour déterminer la structure cristalline des matériaux à partir des diffractogrammes obtenus : l'affinement sans contrainte structurale (méthode de Le Bail) et l'affinement avec contraintes structurales (méthode de Rietveld).

2 Affinement Le Bail

Cette méthode nécessite de connaître au préalable le groupe d'espace du composé et d'avoir des paramètres de maille approchés (disponibles dans la littérature). Elle permet tout d'abord de vérifier le groupe d'espace, et d'affiner les paramètres de maille ainsi que la fonction de profil moyenne des pics de diffraction. L'acquisition se fait à température ambiante avec un diffractomètre

Annexes

de poudre (Philips, X'Pert MPD Pro) en géométrie Bragg-Brentano (Θ - Θ) et en utilisant les deux longueurs d'ondes du cuivre sur un domaine angulaire compris entre 8 et 80°.

Dans un diffractogramme de poudre, les raies apparaissent au-dessus d'un fond continu qui est généralement exprimé par un polynôme d'ordre 5. La forme des raies est en général affinée par une fonction Pseudo-Voigt (PV), combinaison linéaire d'une fonction gaussienne (G) et d'une fonction lorentzienne (L) :

$$PV = \eta L + (1-\eta)G$$

Deux fonctions différentes ont été utilisées dans le programme FullProf avec l'interface graphique Winplotr [Rodriguez98] pour réaliser les affinements : fonction n°5 dite Pseudo-Voigt « classique » et fonction n°7 appelée Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings.

2-1 Affinement à partir de la fonction Pseudo-Voigt « classique »

Dans ce cas, la relation qui donne l'évolution de la largeur à mi-hauteur H en fonction de l'angle de Bragg Θ provient principalement de trois contributions gaussiennes isotropes provenant de : l'instrument de mesure, la taille des domaines cohérents et les microcontraintes. Elle s'exprime alors suivant :

$$H^2 = (U + DST^2) \tan^2 \Theta + V \tan \Theta + W + IG/\cos^2 \Theta = H_{inst}^2 + H_L^2 + H_d^2$$

avec la contribution instrumentale donnée par la loi de Caglioti :

$$H_{inst}^2 = U \tan^2 \Theta + V \tan \Theta + W$$

où les valeurs de U, V et W sont celles obtenues par un affinement d'un diffractogramme d'un composé de référence réalisé dans les mêmes conditions expérimentales. La contribution due à la taille des cristallites (i) et celle due aux microcontraintes (ii) s'écrivent sous la forme :

$$(i) \quad H_L^2 = IG/\cos^2 \Theta$$

$$(ii) \quad H_D^2 = (DST^2) \tan^2 \Theta$$

Il est tout de même important de noter que cette approximation gaussienne est, dans le cas général, démentie par le fait de trouver une valeur de η différente de zéro pour la fonction Pseudo-Voigt.

Annexes

2-2 Affinement à partir de la fonction Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings

Cette fonction est utilisée pour éviter le maximum d'hypothèses simplificatrices. En effet, elle permet de prendre en compte les contributions gaussiennes et lorentziennes dues à chaque source d'élargissement de pic (aussi bien pour la taille de cristallites que pour les microcontraintes). Dans le cas de contributions isotropes, les relations utilisées sont :

$$H_g^2 = H_{inst,g}^2 + DST^2 \tan^2\Theta + IG/\cos^2\Theta$$

$$H_l = H_{inst,l} + X \tan\Theta + Y/\cos\Theta$$

De la même façon que précédemment, les contributions instrumentales gaussiennes et lorentziennes ont été obtenues à partir d'un diffractogramme d'un composé de référence bien cristallisé (LaB₆ dans notre cas) réalisé dans les mêmes conditions expérimentales. Cette méthode nous permet également d'affiner des informations sur la taille de cristallites ainsi que sur le taux de microcontraintes dans le matériau.

2 Affinement Rietveld

Cette méthode intervient une fois que le profil global sans contrainte structurale a été calculé (affinement Le Bail). Elle permet d'obtenir des informations sur les positions atomiques, les taux d'occupation des sites cristallographiques ainsi que sur les facteurs d'agitation thermique. De la même façon que pour l'affinement Le Bail, il est nécessaire de connaître au préalable la nature des atomes constituant la maille et leur position pour pouvoir commencer l'affinement (en plus du groupe d'espace et des paramètres de maille). Ici, l'acquisition se fait également à température ambiante mais avec un diffractomètre de poudre (PANalytical X'Pert Pro) en géométrie Bragg-Brentano ($\Theta-2\Theta$) avec rayonnement monochromatique Cu K _{α 1} sur un domaine angulaire compris entre 8 et 120°.

La qualité des affinements est ensuite évaluée en fonction des facteurs de confiance donnés par le programme :

$$cR_p = \frac{\sum |y_{i,obs} - y_{i,c}|}{\sum |y_{i,obs} - y_{i,f}|} \quad cR_{wp} = \left[\frac{S}{\sum w_i |y_{i,obs} - y_{i,f}|} \right]^{1/2} \quad R_{Bragg} = \frac{\sum |I_{k,obs} - I_{k,c}|}{\sum I_{k,obs}}$$

avec $S = \sum w_i (y_{i,obs} - y_{i,c})^2$ et $w_i = 1/\sigma_i^2$

i : numéro du pas de mesure

$y_{i,obs}$: nombre de coups observés au pas i

$y_{i,c}$: nombre total de coups calculés au pas i

$y_{i,f}$: nombre de coups de fond calculés au pas i

Annexes

σ_i : écart type sur y_i

k : indice de la réflexion considérée

$I_{k,cal}$: intensité calculée de la raie k (surface du pic théorique)

$I_{k,obs}$: intensité « observée » estimée de la raie k

Les valeurs cR_p et cR_{wp} , calculées sans le fond continu, sont les plus élevées mais les plus significatives de la validité des paramètres de formes des raies. R_{bragg} est lui considéré comme le meilleur indicateur cristallographique, c'est-à-dire le plus sensible aux paramètres structuraux.

Les affinements Rietveld utilisés dans ce manuscrit sont répertoriés ci-dessous (en noir : diffractogramme calculé, en rouge : diffractogramme expérimental et en bleu la différence entre rouge et noir).

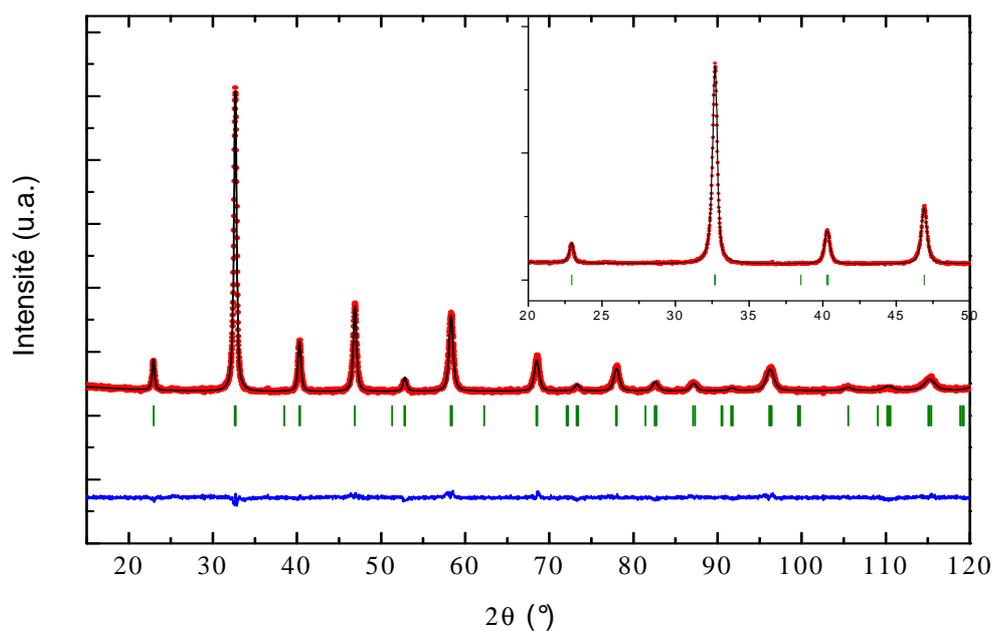


Diagramme DRX du composé $La_{0,60}Sr_{0,40}MnO_{3+\delta}$ affiné par la méthode Rietveld.

Annexes

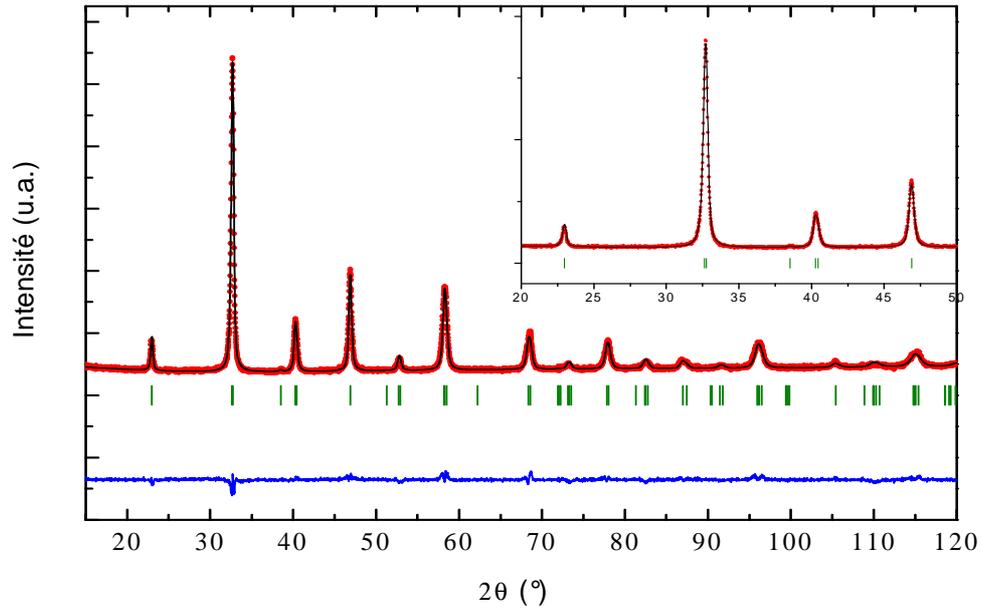


Diagramme DRX du composé $\text{La}_{0.65}\text{Sr}_{0.35}\text{MnO}_{3+\delta}$ affiné par la méthode Rietveld.

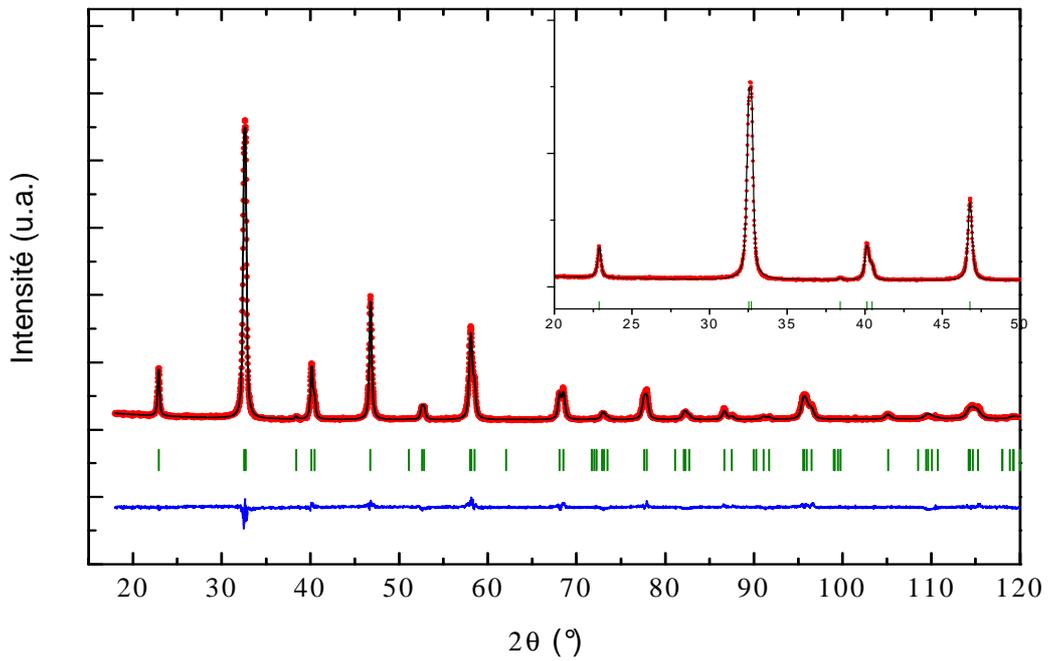


Diagramme DRX du composé $\text{La}_{0.78}\text{Sr}_{0.19}\text{Mn}_{0.97}\text{O}_3$ affiné par la méthode Rietveld.

Annexes

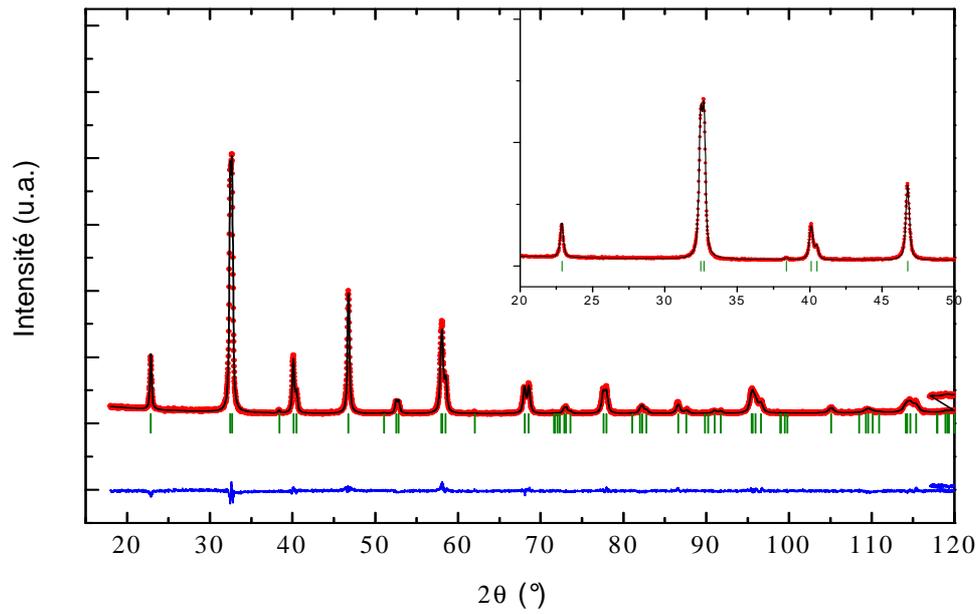


Diagramme DRX du composé $\text{La}_{0.90}\text{Sr}_{0.10}\text{MnO}_{3+\delta}$ affiné par la méthode Rietveld.

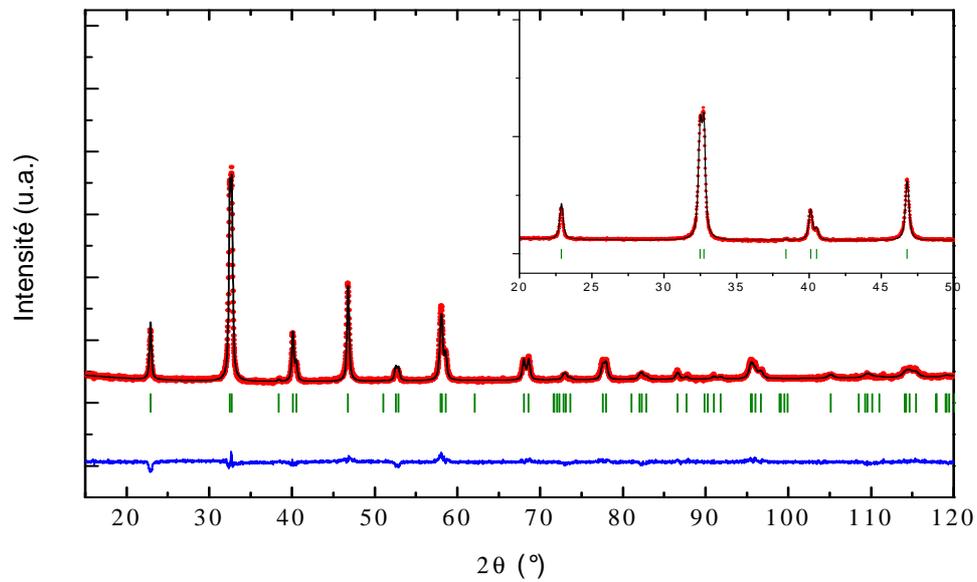


Diagramme DRX du composé $\text{LaMnO}_{3+\delta}$ affiné par la méthode Rietveld.

Annexes

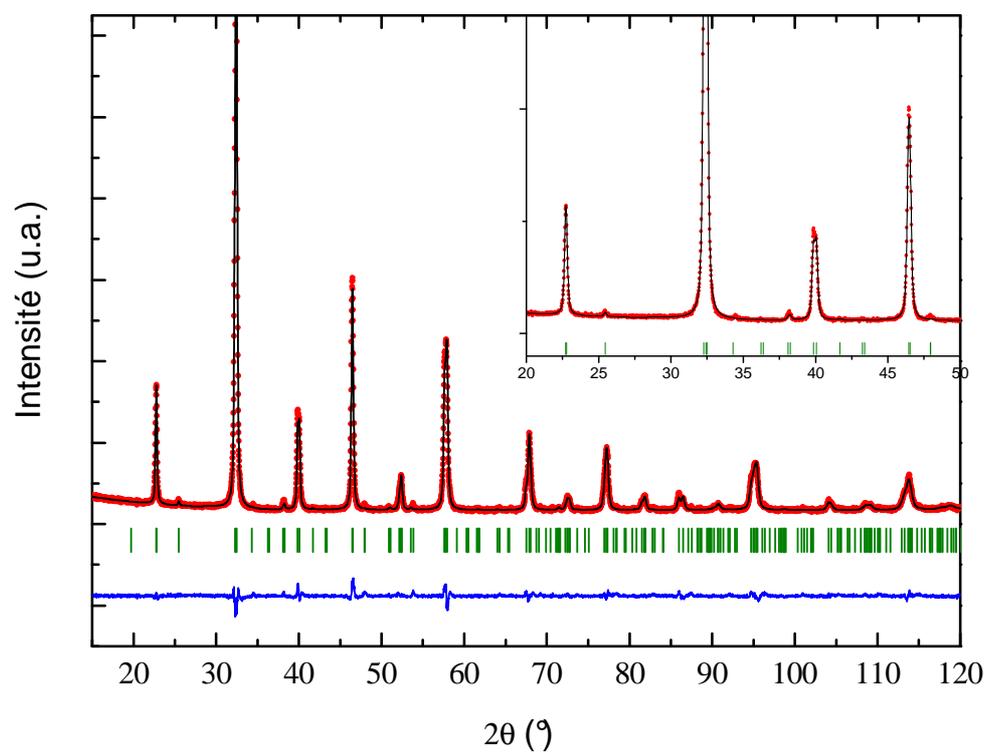


Diagramme DRX du composé $\text{La}_{0.90}\text{Sr}_{0.10}\text{MnO}_{3+\delta}$ après recuit sous argon affiné par la méthode Rietveld.

Annexe B : Descriptif de l'inducteur magnétique

La majorité des expériences d'échauffement magnétique effectuées lors de cette thèse a été réalisée avec l'appareil d'induction Celes 6/400 (Celes S.A., France), de fréquence d'accord 108 kHz pour la bobine utilisée (7 tours, diamètre moyen des spires : 5,3 cm, pas des spires : 0,63 cm), générant un champ magnétique alternatif d'amplitude comprise entre 19 et 88 mT. Lors de leur induction magnétique, les particules sont dispersées dans un tube à hémolyse (en verre) au sein d'un gel d'agarose, afin de garder une bonne homogénéité de l'échantillon et éviter la sédimentation des poudres dans l'eau (*Protocole II-2-2*). Le tube à hémolyse est placé au milieu de la bobine entouré d'une gaine isolante, afin de limiter au maximum les échanges avec le milieu extérieur.

L'élévation de température de l'échantillon au cours du temps est mesurée par l'intermédiaire d'une sonde fluoroptique Luxtron STF-2 (Bfi OPTILAS S.A.S., France), de sorte à éviter tout échauffement parasite de l'appareil de mesure de la température dans le champ magnétique alternatif♦ (un échantillon témoin, constitué d'eau dans laquelle plonge la sonde fluoroptique, placé dans le champ magnétique alternatif, n'a présenté aucune élévation de température). L'information issue de cette sonde est convertie en signal électrique par le module de conversion Luxtron m600 (Bfi OPTILAS S.A.S., France), puis acquise par port RS232, récupérée et convertie en données exploitables via le logiciel HyperTerminal Windows. Sur la Figure ci-dessous se trouve le schéma du montage d'induction.

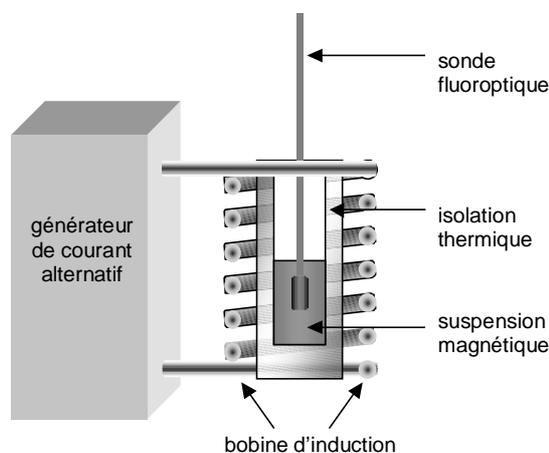


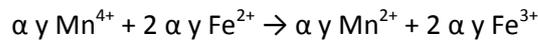
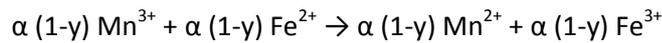
Schéma du montage permettant de mesurer l'élévation de température des différents échantillons soumis à un champ magnétique alternatif ; selon [Vasseur2007]

♦ Le principe de la sonde de température fluoroptique repose sur la mesure de la décroissance de la fluorescence d'un cristal luminescent en fonction du temps, le temps caractéristique de cette décroissance étant directement corrélé à la température du milieu. L'avantage d'une telle sonde, par rapport à un thermocouple, réside dans le fait qu'elle ne présente aucun élément magnétique ou métallique susceptible de s'échauffer dans le champ magnétique alternatif.

Annexe C : Le dosage chimique

Afin de déterminer le degré d'oxydation moyen du manganèse dans nos composés, nous avons utilisé une méthode de dosage chimique au sel de Mohr (fer II) selon le *Protocole III-2-1*. Le sel de Mohr (introduit en excès) permet la réduction de la totalité des $Mn^{3+/4+}$ en Mn^{2+} (forme la plus stable de l'ion manganèse). Le fer II n'ayant pas réagi est ensuite dosé en retour par une solution étalon de dichromate de potassium.

Dans le cas de nos matériaux $(La_{1-x}Sr_x)_\alpha(Mn^{3+}_{1-y}Mn^{4+}_y)_\alpha O_3$, les réactions avec le sel de Mohr sont les suivantes :



Connaissant le volume de fer II introduit initialement (V_{ini}), il est possible de calculer la quantité ayant réagi qui correspond également à la quantité de manganèse réduite :

$$n_{Fe^{2+}}^{réagi} = C_{Fe^{2+}}(V_{ini} - V_{éq}) = \alpha (1 + y)n_{LSM} \quad (\text{on note } V_{ini} - V_{éq} = \Delta V)$$

$$\text{d'où :} \quad C_{Fe^{2+}} \times \Delta V = \alpha (1 + y) \frac{m_{LSM}}{M_{LSM}}$$

avec $M_{LSM} = [(1-x) M_{La} + x M_{Sr} + M_{Mn}] \alpha + 48$

et m_{LSM} : masse de LSM prélevée pour le dosage

Afin de résoudre cette équation, nous utilisons également les conditions d'électroneutralités du système, à savoir :

$$[(1-x) \times 3 \times \alpha] + [x \times 2 \times \alpha] + [(1-y) \times 3 \times \alpha] + [4 \times \alpha] = 6$$

Dans notre cas, les seuls inconnues sont y et α puisque x et (1-x) sont des valeurs déterminées à partir de l'analyse chimique élémentaire.

Résumé :

Les nanoparticules seront sans doute les outils diagnostiques et thérapeutiques de demain. Si elles sont magnétiques, elles sont promises à des applications telles que le renforcement du contraste en IRM, la radiothérapie et la libération contrôlée de médicaments. Les nanomatériaux $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ont été sélectionnés car leur température de Curie (T_C) peut être ajustée dans la gamme de température thérapeutique. Des particules calibrées en taille et désagrégées ont été élaborées par GNP. Les caractérisations chimiques et structurales ont permis de mieux comprendre les résultats contradictoires de la littérature concernant la soi-disant dépendance de T_C avec la taille des nanoparticules. L'adaptabilité de ces nanoparticules pour des applications en hyperthermie ou en IRM a été confirmée. Enfin, la capacité des nanoparticules à s'échauffer a été utilisée pour réticuler autour d'elles une couronne de macromolécules thermosensibles selon le concept nouveau de chimie localement stimulée.

Mots clés :

- Agents de contraste pour l'IRM
- Ferrofluide
- Maghémite
- Nanovecteur
- 3-aminopropyltriméthoxysilane
- Modification de surface

Title : Nanometric manganese perovskites : toward biomedical applications

Abstract :

Nanoparticles may be the next generation of diagnostic and therapeutic tools. If they are magnetic, they are dedicated to applications such as MRI contrast agent, radiotherapy and controlled drug release. $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ nanoparticles were selected because their Curie temperature (T_C) could be modulated within the range of therapeutic temperature. $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ nanoparticles were selected for their Curie temperature (T_C) that can be modulated within the range of therapeutic temperature. Size sorted and disaggregated particles were synthesized by GNP. Chemical and structural characterizations have allowed a better understanding of conflicting results found in the literature about the particle size-dependence of T_C . The possibility to use these nanoparticles for hyperthermia and MRI applications has been confirmed. Finally, their ability to heat has been used to crosslink thermosensitive macromolecules all around them according to the new concept of locally stimulated chemistry.

Keywords :

- MRI Contrast agent
- Ferrofluid
- Maghemite
- Nanovector
- 3-aminopropyltrimethoxysilane
- Surface modification