

I. Table des matières

I.	Table des matières	15
II.	Recherche scientifique : présentation exhaustive	17
A.	Recherches effectuées avant mon recrutement au CNRS (1995-2001)	17
1)	Stage de DEA : Mouvement sans force	18
2)	Scientifique du Contingent : Ferrofluides	19
3)	Thèse : Pores transitoires, adhésion et fusion des vésicules géantes	20
B.	Séjour post-doctoral : Micro-rhéologie et polymères biologiques	24
C.	Activités scientifiques sur la période 2001-2011 (du recrutement à l'HDR)	26
1)	Elastomères magnétiques et hydrogels thermosensibles	27
2)	Adsorption de ferrofluides sur des polymères linéaires (et vice-versa)	32
3)	Hydrogels à la fois magnétiques et thermosensibles	34
4)	Préparation et étude de "microgels" et "minigels" magnétiques	38
5)	Caoutchoucs magnétiques	40
6)	Vésicules et micelles magnétiques avec des copolymères diblocs amphiphiles "rod-coil"	41
7)	Polymersomes magnétiques sous champ statique	45
8)	Polymersomes à la fois magnétiques et thermosensibles	46
9)	Polymersomes magnétiques biocompatibles pour applications en "drug delivery"	48
10)	Films lamellaires avec des copolymères diblocs symétriques synthétisés par ATRP	49
11)	Agrégats électrostatiques (coacervats) avec des copolymères diblocs neutres-chargés	57
12)	Agrégats contrôlés de nanoparticules magnétiques enrobées par des copolymères di-blocs doubles hydrophiles (bloc neutre – bloc chargé) et leurs applications (IRM...)	58
13)	Des agrégats contrôlés pour mieux comprendre les agents de contraste T ₂ en IRM	63
14)	Dispersion de nanoparticules magnétiques dans des cristaux liquides (ferronématiques)	64
15)	Synthèses assistées par l'outil microfluidique : des nanoparticules aux vésicules magnétiques	70
16)	Suivi <i>in-situ</i> de la synthèse de nanoparticules en canal micro-fluidique par CLSM et SAXS	72
D.	Début de mes travaux en tant que Chargé de Recherche (CR1) au LCPO (2010-2014)	74
1)	Suite des travaux sur les polymersomes magnétiques et thermosensibles biocompatibles pour des applications en imagerie et en "drug delivery" dans le cadre du projet européen NANOTHER	75
2)	Mieux comprendre les agents de contraste T ₂ en IRM	78
3)	Synthèse d'un nano-thermomètre pour l'IRM par greffage de polymères thermosensible (à LCST) sur des nanoparticules d'oxyde de fer magnétique	79
4)	Préparation de polymersomes magnétiques par émulsion double en canal microfluidique	80
5)	Synthèse de nanoparticules magnétiques dans des micelles de polymères arborescents	83
6)	Dispersion de nanoparticules magnétiques dans les huiles fluorées pour l'obtention de métamatériaux acoustiques (financement US AIR FORCE)	85
7)	Etude de la nanostructuration des membranes de vésicules hybrides phospholipides-polymères et de la translocation membranaire (ANR K ₆ T)	86
8)	Etude structurale de micelles à base de polypeptides recombinants (ELP) ou de synthèse (TAT)	88
E.	Programme de recherche au LCPO présenté aux concours DR2 en 2013 et 2014	90
1)	Contexte bordelais	91
2)	Collaborations internationales	92
3)	Nanovecteurs polymères magnétiques pour une thérapie ciblée du glioblastome suivie par IRM	93
4)	Quels enseignements retenir des expériences passées ? Des challenges à relever!	112
F.	Recherches effectuées depuis ma promotion DR2	113
		15

1) Nanoparticules pour l'hyperthermie magnétique et le contraste IRM	113
2) Nanoparticules greffées par des polymères comme agents de contraste IRM thermosensibles	116
3) Etudes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de l'hyperthermie magnétique	117
4) Synthèse de nanoparticules magnétiques par la voie polyol	119
5) Encapsulation dans des nanoparticules et libération d'actifs thérapeutiques	122
6) Nanoparticules magnétiques pour d'autres applications	125
7) Micelles, vésicules et membranes complexes	126
8) Polymersomes magnétiques pour la délivrance induite de principes actifs suivi par IRM	127
9) Nanoparticules et autres nanoobjets anisotropes : synthèse, caractérisation et applications	132
10) Greffage de broches polymères sur des nanoparticules magnétiques	133
11) Structures autoassemblées à partir de complexes polyioniques (PIC)	134
III. Objectifs de recherche (janvier 2021-décembre 2025)	136
A. 2019-2023 (48 mois): ANR MAVERICK "MAGnetic VEsicle Rotation-Induced Cell-Killing"	136
B. 2020-2021 (18 mois): Projet LightLab en pré-maturation CNRS (Porteurs: O.Sandre et Peter Dalko, LCBPT CNRS / Univ. Paris Descartes)	137
C. Suite du projet « Consortium GSO » Toulouse-Bordeaux sur l'hyperthermie magnétique intralysosomale	138
D. 2021-2025 : Elaboration de nanoplastiques modèles pour des études éco-toxicologiques	139
IV. Enseignement, formation et diffusion de la culture scientifique	141
V. Transfert technologique, relations industrielles et valorisation	147
VI. Encadrement, animation et management de la recherche.	147
VII. Production scientifique exhaustive	148
VIII. Manuscrits examinés en tant que relecteur ou éditeur	173

II. Recherche scientifique : présentation exhaustive

A. Recherches effectuées avant mon recrutement au CNRS (1995-2001)

Entré à l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris par goût pour les sciences expérimentales, j'ai bénéficié d'une scolarité ponctuée de nombreux stages, dans le cadre de l'Ecole ou bien volontaires. Ils m'ont permis d'aborder l'étude de matériaux fonctionnels variés : alliages métalliques à mémoire de forme (Mémométa, Aiton, 1993),¹ complexes de coordination magnétiques (CEA Grenoble, 1994), résines polymères photo-polymérisables et pigments anti-UV (Pechiney, centre de recherche de Voreppe, 1994), cibles en céramique d'oxyde d'indium et de fer (ESPCI, laboratoire de Philippe Boch, 1995). En choisissant le DEA "Matière Condensée : Chimie et Organisation" en 1995/96, je me suis orienté vers les aspects à la fois chimiques et physiques des systèmes complexes, qualifiés parfois de "matière molle". Mon stage pratique (4 jours par semaine pendant 10 mois) a constitué ma première étude complète et publiée. Il avait pour objectif de monter une expérience de mouvement sans force avec des gouttes liquides, selon le principe théorique inspiré des protéines motrices en motilité cellulaire.² Le laboratoire Physico-Chimie Curie, créé récemment par Jacques Prost, se tournait alors vers des sujets de recherche à l'interface entre la physique, la chimie et la biologie, domaine aujourd'hui en plein essor (à l'époque on parlait bien d'une point triple et non de deux interfaces séparées physique-biologie et chimie/biologie...). L'année suivante, en 1996/97, j'ai eu l'opportunité d'effectuer mon Service National sur le campus universitaire de Jussieu (Paris 6/7), en tant que scientifique du contingent. Durant ces 12 mois où j'ai pu me consacrer à temps plein à la recherche, j'ai travaillé dans le groupe français des "ferrofluides", constitué par des chimistes (équipe de René Massart et Valérie Cabuil) et des physiciens (Jean-Claude Bacri et Régine Perzynski). En travaillant aussi directement avec l'inventeur américain dans les années 1960 de ces liquides magnétiques, Ronald E. Rosensweig, professeur invité sur le campus de Jussieu à cette époque (chaire de la Région Ile de France, à l'invitation de Pierre-Gilles de Gennes et grâce aussi au soutien d'Hubert Curien), j'ai passé une année particulièrement enrichissante et fructueuse. En octobre 1997 je retournai à l'Institut Curie, pour y débiter ma thèse sur l'adhésion des vésicules géantes, sous la direction de Françoise Brochard-Wyart. Le but initial était de faire un parallèle entre l'adhésion des gouttes liquides sur des solides et des vésicules, système très fluide pouvant représenter très sommairement des cellules (à l'époque l'équipe "Surfaces douces" de Françoise B-W accompagnée d'Axel Buguin avait une collaboration très forte avec Michelin sur le démouillage intercalé (thèse de Pascal Martin, puis d'Arnaud Martin). Cependant, sérendipité des découvertes expérimentales oblige, mon résultat principal de thèse concerne la compréhension de l'ouverture et la fermeture de pores dans ces petits sacs lipidiques, qui copient très schématiquement l'enveloppe lipidique des cellules biologiques. En parallèle de mon sujet de thèse propre, j'ai collaboré avec Laurent Moreaux, en thèse avec Serge Charpak du laboratoire de Physiologie de l'ESPCI et Jérôme Mertz (physicien opticien). Grâce à eux et aux vésicules artificielles utilisées comme systèmes modèles de cellules pour tester les colorants de Mirelle Blanchard-Desce (ENS), le microscope par génération de second harmonique (SHG),³ a offert un contraste des interfaces (et en particulier des membranes) et est aujourd'hui une modalité intégrée sur les microscopes biphotoniques commerciaux.

¹ https://www.lemonde.fr/archives/article/1993/07/20/perspectives-technologies-l-espoir-decu-des-alliages-a-memoire_3953219_1819218.html

² Julicher, F., Ajdari, A. & Prost, J. Modeling molecular motors. *Rev. Mod. Phys.* 69, 1269-1281 (1997).

³ L. Moreaux, O. Sandre, and J. Mertz*, *Membrane imaging by second-harmonic generation microscopy*. **Journal of the Optical Society of America B-Optical Physics**, **2000**, *17*(10): 1685-1694 and [hal-02168804](https://doi.org/10.1364/JOSAB.17.001685), also republished in book **SPIE milestone series**, **2003**, 175, 59- 68

Membranes et bio-polymères

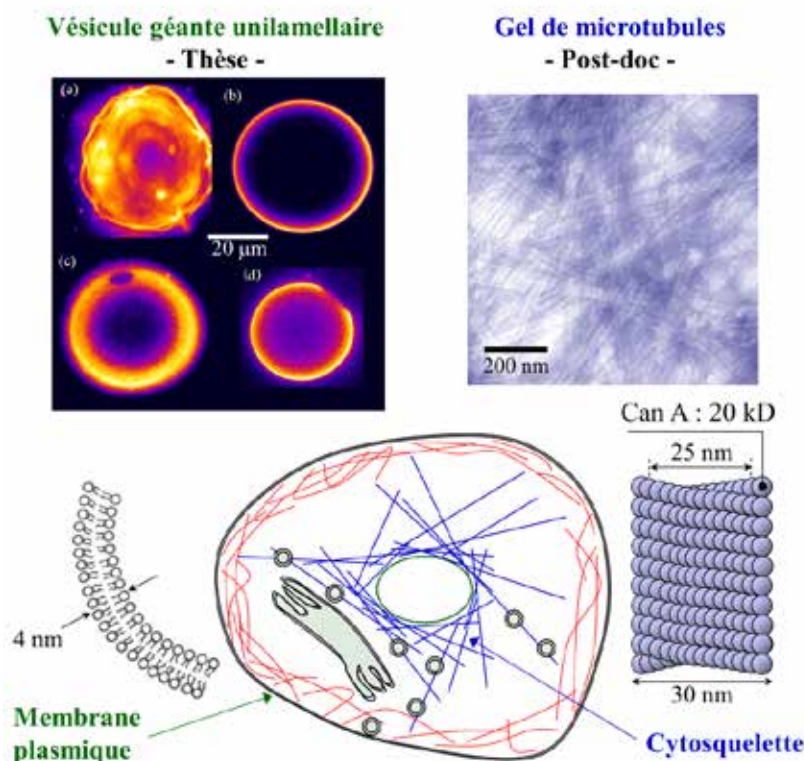


Fig 1. Illustrations des systèmes étudiés en thèse (membrane) et en postdoc (filaments protéiques) qui chacun d'eux sont des modèles simplifiés des composants élémentaires de la cellule biologique (cytoplasme, membrane et cytosquelette)

Juste après ma soutenance de thèse (soit dès octobre 2000), j'ai entamé un **séjour post-doctoral** dans l'équipe du Pr. David J. Pine au Chemical Engineering Dpt. de l'Université de Californie à Santa Barbara (UCSB). Je menais deux projets en parallèle, l'un sur une technique optique de micro-rhéologie en partenariat avec Victor Breedweld qui était la suite du postdoc de Pascal Hébraud dans l'équipe de Dave Pine, l'autre sur la caractérisation, par cette technique et par d'autres, de polymères biologiques issus d'un organisme marin extrêmophile, en collaboration avec Deborah K. Fygenson du département de physique et de Daniel E. Morse du département de sciences marines et financé par une société de biotechs de San Diego, Diversa Inc, alors côté au Nassaq et qui depuis a été acquise par le groupe BASF.⁴

Les résultats de mes recherches de ces différentes périodes « pré-embauche au CNRS » sont décrits ci-après.

1) Stage de DEA : Mouvement sans force

A la base des mouvements qui animent les cellules biologiques (transport interne, division cellulaire, déplacements, contractions, ...) interviennent des protéines motrices (myosine, kynésine, dynéine...) qui se déplacent le long de filaments (actine ou microtubules). On parle alors de "mouvements sans force", c'est-à-dire sans force macroscopique appliquée. Les modèles théoriques décrivant ces "moteurs moléculaires" nécessitent deux conditions fondamentales:² la dissipation d'énergie (système hors équilibre) et l'asymétrie locale des filaments (leur polarité). Encadré par Pascal Silberzan, j'ai montré *qu'une goutte de liquide* (eau dans huile de ricin) *peut être mise en mouvement sur un substrat de rugosité contrôlée, en dents de scie non symétriques*. L'énergie est apportée au système en variant périodiquement l'angle de contact de la goutte sur la surface, en pratique par **électrocapillarité**, grâce à un champ électrique alternatif (10^3 à 10^4 V/cm, 1 à 50 Hz).⁵ Au-delà de

⁴ https://en.wikipedia.org/wiki/Verenium_Corporation

⁵ Sandre, O., Gorre-Talini, L., Ajdari, A., Prost, J. & Silberzan, P. Moving droplets on asymmetrically structured surfaces. *Phys. Rev. E* **60**, 2964-2972 (1999). [hal-02168818](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168818)

la vérification du paradigme de mouvement sans force par une expérience macroscopique, ce travail a montré la possibilité de contrôler le transport d'une petite quantité de liquide (quelques mL) sur une distance de l'ordre de 1 mm. Des dispositifs d'analyse biochimiques miniaturisés (biochips, μ TAS) ont été proposés sur ce principe dès le début des années 2000,⁶ et ont même récemment suscité un regain d'intérêt.⁷

2) Scientifique du Contingent : Ferrofluides

Durant l'année 1996/1997 au laboratoire Acoustique et Optique de la Matière Condensée à Jussieu (UMR CNRS/Paris 6/Paris7), j'ai étudié plusieurs systèmes à base de **ferrofluides aqueux**. Ces derniers sont des suspensions aqueuses de nanoparticules d'un oxyde magnétique (le plus souvent la maghémite γ -Fe₂O₃). D'un diamètre compris entre 4 et 12 nm, elles portent en surface des charges qui empêchent leur agrégation. De nombreuses expériences peuvent être envisagées avec ces suspensions colloïdales, mettant en jeu à la fois leur caractère fluide et leurs propriétés magnétiques, dans des champs de faible intensité (typiquement 0.01 T). J'ai considéré quant à moi deux principales possibilités d'expérimentations.

Microgouttes de ferrofluide en rotation

L'ajout à un ferrofluide homogène d'un électrolyte conduit à une séparation de phases de type liquide-gaz. Le système obtenu se compose alors de **gouttelettes hautement magnétiques** de quelques microns de diamètre, suspendues dans une phase continue diluée en oxyde de fer. Malgré sa très forte fraction volumique solide (estimée à environ 30% d'après sa susceptibilité magnétique), la phase concentrée reste fluide. J'ai étudié le comportement collectif de ces gouttes, quand elles sont allongées et orientées par un champ magnétique tournant.⁸ Les expériences ont été réalisées par microscopie optique pour suivre les mouvements des gouttes individuellement, ainsi que par diffusion de la lumière aux petits angles (SALS) pour analyser la population dans son ensemble. Comme une suspension d'aiguilles aimantées, les gouttelettes tournent en phase avec le champ magnétique, avec néanmoins un déphasage résultant de la friction visqueuse du liquide porteur. Pour des objets solides comme des tubules magnétiques,⁹ ce régime de rotation synchrone est limité à des vitesses angulaires très basses (environ 0.1 Hz). Mais dans le cas d'un ferrofluide démixté, l'état liquide des gouttelettes et la très faible valeur de la tension interfaciale autorisent des processus de fission ou au contraire de coalescence. D'une façon remarquable, *une telle population de gouttelettes peut ajuster sa distribution de tailles, et ainsi suivre des vitesses de rotation plus élevées* (jusqu'à 10 Hz).⁸ Par ailleurs, des expériences combinant la rotation du champ et la modulation de son intensité ont révélé un régime de rotation asynchrone, expliqué théoriquement. Mes résultats ont été corroborés par des études de chaînes de billes magnétiques en rotation.¹⁰

Tubules et vésicules magnétiques

La stabilité colloïdale des ferrofluides aqueux étant bien contrôlée grâce à leurs charges superficielles et la limitation de la force ionique, il est possible d'étudier leur compatibilité avec d'autres fluides complexes, dans le but par exemple de réaliser des systèmes mixtes organiques/inorganiques. Je me suis intéressé à l'interaction des nanoparticules magnétiques avec les **membranes lipidiques**. Ces dernières sont formées dans l'eau par

⁶ Barbi, M. & Salerno, M. Phase locking effect and current reversals in deterministic underdamped ratchets. *Phys. Rev. E* 62, 1988-1994 (2000); Kettner, C., Reimann, P., Hanggi, P. & Muller, F. Drift ratchet. *Phys. Rev. E* 61, 312-323 (2000); Pollack, M. G., Fair, R. B. & Shenderov, A. D. Electrowetting-based actuation of liquid droplets for microfluidic applications. *Appl. Phys. Lett.* 77, 1725-1726 (2000); Y. Foullet, R. Charles, O. Constantin, H. Jeanson (CEA Grenoble), Device for displacement of small liquid volumes along a micro-catenary line by electrostatic forces, patent US20040007377, FR2841063B1, FR0207477 (2002/6/18)

⁷ B. Gałarski, W. Nowicki, Unidirectional droplet motion on crosswise-striped surface, *Surface Innovations* 5(1), 21-33 (2017); P. Zhang, B. Peng, J. Wang, L. Jiang, Bioinspired Self-Propulsion of Water Droplets at the Convergence of Janus-Textured Heated Substrates, *Adv. Funct. Mater.* 2019, 1904535; G. Li, J. Pan, H. Zheng, S. Liu, J. Tang, Directional motion of dielectric droplets on polymer-coated conductor driven by electric corona discharge *Appl. Phys. Lett.* 114, 143701 (2019)

⁸ Sandre, O., Browaeys, J., Perzynski, R., Bacri, J. C., Cabuil, V. & Rosensweig, R. E. Assembly of microscopic highly magnetic droplets: Magnetic alignment versus viscous drag. *Phys. Rev. E* 59, 1736-1746 (1999). [hal-02168821](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168821)

⁹ Letellier, D., Sandre, O., Ménager, C., Cabuil, V. & Lavergne, M. Magnetic tubules. *Mater. Sci. Eng. C-Biomimetic Mater. Sens. Syst.* 5, 153-162 (1997). [hal-02311201](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02311201)

¹⁰ Melle, S., Fuller, G. G. & Rubio, M. A. Structure and dynamics of magnetorheological fluids in rotating magnetic fields. *Phys. Rev. E* 61, 4111-4117 (2000). Voir aussi le [correctif Phys. Rev. E 63, 4111 \(2001\)](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00000001), très instructif...

auto-assemblage en "bicouches" de molécules de phospholipides amphiphiles. Selon leur taille et leur état d'agrégation, elles peuvent composer à l'échelle macroscopique soit des objets très mous comme des vésicules géantes, soit des structures rigides comme des **tubules**, obtenus avec des phospholipides diacétyléniques – dont les chaînes possèdent deux liaisons triples – en dessous de leur température de gel. L'enroulement hélicoïdal d'une bicouche plane conduit à un cylindre creux, de diamètre environ 0.5 nm et de longueur pouvant atteindre 20 nm. Nous avons étudié la dispersion de ces tubules dans un ferrofluide aqueux : Par microscopie optique, on a suivi l'alignement de ces tubules par un champ magnétique, leur rotation en champ tournant, leur migration (attraction ou au contraire répulsion) par un gradient de champ.⁹ Il est apparu que le signe des charges portées par les nanoparticules détermine leur interaction avec les tubules. Ces expériences ont indiqué que les particules s'adsorbent sur les tubules uniquement lorsqu'elles sont cationiques. Ce résultat a été confirmé par les clichés de microscopie électronique, montrant l'intérieur des tubules tapissé de nanoparticules. Des particules de silice au contraire s'adsorbent uniquement sur la surface extérieure et aux extrémités de ces tubules.¹¹ Les matériaux mésoporeux constituent un autre débouché des systèmes hybrides magnétiques.¹² Durant mon postdoc à UCSB, j'ai réutilisé l'adsorption de nanoparticules magnétiques comme outil pour tester la charge de surface d'autres tubules, protéiques.

Les **liposomes** sont constitués chacun par une bicouche unique de phospholipides, refermée sur elle-même, et séparant un volume aqueux interne de la solution extérieure. Durant son postdoc en 1995 au CEA Saclay, Christine Ménager avait déjà décrit l'encapsulation d'un ferrofluide dans de telles vésicules géantes lipidiques. A partir de 1996, nous avons montré ensemble que lorsqu'elles sont anioniques, les nanoparticules magnétiques ne modifient pas la fluidité de la bicouche car elles en restent éloignées, d'une distance de l'ordre de la longueur de Debye. D'une forme quasiment sphérique, ces liposomes possèdent néanmoins une membrane extensible, leur permettant de se déformer tout en gardant un volume constant. En réponse à un champ magnétique, les vésicules adoptent une forme ellipsoïdale. Mais contrairement à des gouttes de ferrofluide qui s'allongent toujours sous champ magnétique, *les vésicules peuvent selon les cas s'allonger ou bien se contracter dans la direction du champ*. L'amplitude de la déformation sous champ et son signe sont contrôlées par trois paramètres¹³ : le rayon initial de la vésicule, la concentration du ferrofluide et sa salinité. La forme d'équilibre résulte en effet d'une compétition entre l'énergie d'aimantation du ferrofluide encapsulé et l'énergie de courbure de la membrane. Qualitativement, les nanoparticules sont exclues du voisinage de la bicouche, et lui confèrent une courbure spontanée. Sous champ, les nanoparticules sont attirées vers les pôles magnétiques. La couche de déplétion devient anisotrope, favorisant alors la forme discoïdale. Cette *anisotropie sous champ de l'interface membrane/nanoparticules* devient négligeable quand la force ionique est dominée par les ions libres, et non par les particules. Ce travail a ainsi mis en évidence un couplage subtil entre la rigidité de courbure d'une membrane et la composition de la solution dans laquelle elle baigne (*via* la longueur d'écran de Debye), mettant en jeu des interactions à la fois électriques et magnétiques.¹⁴

3) Thèse : Pores transitoires, adhésion et fusion des vésicules géantes

Les vésicules géantes sont souvent considérées comme des modèles très simplifiés des membranes lipidiques des cellules biologiques, auxquelles elles ressemblent par leur taille (10 nm voire plus). Le travail décrit précédemment sur les vésicules magnétiques m'a encouragé à poursuivre en thèse sur la question de leur adhésion, avec l'idée d'utiliser les concepts connus pour les gouttes liquides dans le domaine du mouillage. Une bicouche lipidique fermée contient en principe un nombre constant de phospholipides. C'est pourquoi elle

¹¹ Lvov, Y. M., Price, R. R., Selinger, J. V., Singh, A., Spector, M. S. & Schnur, J. M. Imaging nanoscale patterns on biologically derived microstructures. *Langmuir* **16**, 5932-5935(2000).

¹² MacLachlan, M. J., Ginzburg, M., Coombs, N., Raju, N. P., Greedan, J. E., Ozin, G. A. & Manners, I. Superparamagnetic ceramic nanocomposites: Synthesis and pyrolysis of ring-opened poly(ferrocenylsilanes) inside periodic mesoporous silica. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 3878-3891 (2000).

¹³ Sandre, O., Ménager, C., Prost, J., Cabuil, V., Bacri, J. C. & Cebers, A. Oblate-prolate transition of ellipsoidal magnetoliposomes: Experiments showing an anisotropic spontaneous curvature. in *Giant vesicles* 169-180 (John Wiley & Sons, Chichester, 2000). [hal-02320995](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02320995)

¹⁴ Sandre, O., Ménager, C., Prost, J., Cabuil, V., Bacri, J. C. & Cebers, A. Shape transitions of giant liposomes induced by an anisotropic spontaneous curvature. *Phys. Rev. E* **62**, 3865-3870 (2000). [hal-00164220](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00164220)

possède une tension de surface en théorie nulle (en pratique très faible, de l'ordre de 10^{-8} N/m), ce qui lui confère des ondulations thermiques de grande amplitude, visibles au microscope optique. Diverses méthodes expérimentales sont couramment employées pour mettre des liposomes géants ou des cellules sous tension : l'aspiration dans une micro-pipette, l'adhésion sur un substrat solide ou sur d'autres membranes, l'application d'un champ électrique ou magnétique (cf. précédemment) ou d'un faisceau lumineux intense (pincettes optiques), un choc thermique ou osmotique... J'ai étudié pour ma part *comment une vésicule géante peut relaxer un excès trop grand de tension de surface* (à partir de 10^{-5} N/m, valeur encore très faible comparés aux tensions de surface des liquides usuels). Deux phénomènes majeurs ont pu être suivis, principalement par **microscopie de fluorescence** : 1-*l'apparition d'un pore transitoire* qui vide une partie du contenu de la vésicule ; 2-*l'invagination de la paroi entre deux vésicules adjacentes*, suivie par la fusion des deux vésicules. Dans les deux cas, la viscosité de la solution a été augmentée par ajout de glycérol. Cette astuce expérimentale m'a permis d'étudier des phénomènes invisibles autrement, car trop rapides et au-dessous de la résolution optique.

Pores transitoires dans les membranes tendues

Plusieurs expérimentateurs avaient déjà mesuré une perméabilité anormalement élevée des vésicules mises sous tension, en particulier par adhésion sur des surfaces décorées par des motifs chimiques.¹⁵ Divers **traitements de surface** m'ont permis de réaliser des surfaces plus ou moins adhésives pour les vésicules géantes (par adsorption ou bien greffage covalent), en particulier des *surfaces fonctionnalisées avec du cholestérol*, lipide très abondant dans les membranes des cellules. La diminution de l'étanchéité d'une membrane tendue a pu être mise en évidence avec Laurent Moreaux par une **technique inspirée de l'électrophysiologie** : mesurée grâce à une micro-électrode insérée à travers la bicouche, la conductance électrique d'une vésicule collée à une surface est d'autant plus élevée que l'adhésion est plus forte. Soumise à une tension de surface (ici due à l'adhésion), une bicouche est susceptible d'être percée d'un ou de plusieurs pores, de taille trop petite pour être visibles au microscope optique. *En insérant un marqueur fluorescent dans la membrane, et en ajoutant du glycérol dans la solution aqueuse, j'ai pu visualiser pour la première fois des pores dans des vésicules tendues.*^{16,17}

¹⁵ Bernard, A. L., Guedeau-Boudeville, M. A., Sandre, O., Palacin, S., di Meglio, J. M. & Jullien, L. Permeation through lipid bilayers by adhesion of giant vesicles on decorated surfaces. *Langmuir* **16**, 6801-6808 (2000). [cea-01056990](#)

¹⁶ Sandre, O., Moreaux, L. & Brochard-Wyart, F. Dynamics of transient pores in stretched vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 10591-10596 (1999). [hal-01920243](#)

¹⁷ Brochard-Wyart, F., Buguin, A., Martin, P., Martin, A. & Sandre, O. Adhesion of soft objects on wet substrates. *J. Phys.-Condens. Matter* **12**, A239-A244 (2000). [hal-02168817](#)

Pores transitoires dans les vésicules géantes

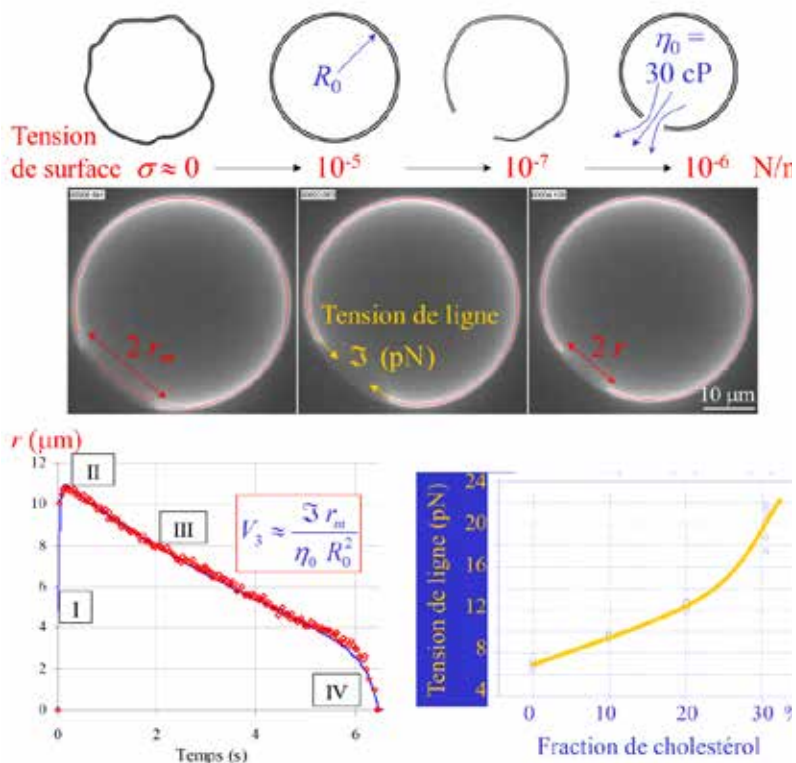


Fig 2. Schémas et images de vidéo-microscopie de fluorescence montrant une vésicule géante soumise à l'ouverture d'un pore membranaire (étape I) jusqu'à un rayon maximal (II) puis sa fermeture progressive d'abord à vitesse quasi-constante (étape III), avant une accélération finale (IV) jusqu'à ce que le pore soit refermé. Connaissant la vitesse de fermeture à l'étape III, le rayon maximum du pore (II), le rayon initial de la vésicules (R_0) et la viscosité de la solution externe, on peut déduire la tension de ligne de la membrane. On a montré en particulier que cette tension de ligne augmente progressivement avec la fraction molaire de cholestérol insérée dans la membrane avec les lipides.

Un **modèle hydrodynamique** simple a permis d'expliquer comment la viscosité élevée du liquide à l'intérieur des vésicules augmente à la fois le temps de vie et la taille des pores.¹⁸ La tension de surface détermine la force qui déchire la membrane et provoque l'ouverture d'un pore (en moins de 0.1s). Mais le rayon du pore n'augmente pas indéfiniment, car la tension de la membrane décroît proportionnellement à la surface du pore. Il existe un second mode de relaxation de la tension de surface : la fuite du liquide interne à travers le pore. En ralentissant cette fuite, on permet au pore d'atteindre son rayon maximum, correspondant à une fraction non négligeable de la surface de la vésicule (estimé à environ 6%). Même si la solution est visqueuse, la vésicule continue néanmoins de se dégonfler. Quand la tension de surface a suffisamment diminué, le pore qui n'a plus lieu d'être aussi large se referme lentement (durant environ 10 s). La mesure de cette vitesse de fermeture s'est révélée une méthode très précise pour déterminer expérimentalement l'énergie de ligne d'une membrane. L'effet du cholestérol sur la rigidité mécanique de la membrane a été vérifié en variant sa concentration entre 0 et 30 mol% dans les bicouches. Par exemple, la tension de ligne mesurée est 7 ± 1 pN pour le lipide dioléoylphosphatidylcholine (DOPC) pur et 12 ± 1 pN pour une composition de DOPC avec 20 mol% de cholestérol. L'effet inverse (abaissement) de la tension de ligne des pores) a été mesuré par adjonction d'un surfactant, le cholate de sodium.¹⁹

Ainsi, contrairement aux bulles de savon très tendues qui éclatent irréversiblement, les liposomes peuvent s'accommoder durablement de pores dans leur membrane. Par delà l'attrait visuel qu'a pu exercer l'observation directe des pores transitoires,²⁰ l'étude de leur dynamique a pu aider à comprendre le mécanisme d'entrée d'un

¹⁸ Brochard-Wyart, F., de Gennes, P. G. & Sandre, O. Transient pores in stretched vesicles: role of leak-out. *Physica A* **278**, 32-51 (2000). [hal-02168814](https://doi.org/10.1016/S0167-5768(00)00168-1)

¹⁹ E. Karatekin, O. Sandre, H. Guitouni, N. Borghi, P-H. Puech, F. Brochard-Wyart, Cascades of transient pores in giant vesicles: Line tension and transport. *Biophysical Journal*, **84** (3), 1734-1749 (2003). [hal-00168676](https://doi.org/10.1083/bj-2003-03-0000)

²⁰ Pincus, P. *Conformational dynamics of vesicles*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **96**, 10550-10550 (1999).

ADN étranger à l'intérieur d'un nanopore,²¹ ou la libération, par exocytose, de substances comme l'adrénaline.²² Leur cinétique de fermeture constitue par ailleurs l'une des rares méthodes pour mesurer la tension de ligne d'une bicouche lipidique.²³

Adhésion et fusion des membranes

En favorisant l'adhésion de vésicules les unes aux autres, on peut construire l'analogie d'une mousse de savon. La microscopie de fluorescence classique m'a permis d'étudier des doublets de vésicules. Pour des agrégats de géométrie plus complexe, et pour réaliser des reconstructions tridimensionnelles, j'ai eu recours à la **microscopie de fluorescence excitée par deux photons (TPEF)**. Des réarrangements membranaires importants ont ainsi pu être suivis entre des vésicules collées par des interactions physiques (électrostatiques et hydrophobes). Au départ sphériques comme les parois entre des bulles de savon, les membranes juxtaposées développent ensuite des invaginations, détendues et fluctuantes. Les observations m'ont permis de proposer le scénario suivant entre la simple adhésion et la fusion de deux vésicules. Initialement éloignées, les membranes se rapprochent jusqu'à une distance d'équilibre. Lorsque cette distance est suffisamment faible (de l'ordre de 1 nm), les bicouches peuvent échanger entre elles des lipides (vraisemblablement par interaction hydrophobe), jusqu'à mettre en commun leurs feuillettes externes : les deux bicouches n'en forment alors plus qu'une. *L'excès de surface libéré par l'hémifusion provoque une instabilité de flambage, à l'origine des invaginations.* Enfin la paroi cède au niveau de la ligne de défaut raccordant trois bicouches, et les deux compartiments internes se réunissent. Les invaginations n'apparaissent pas par contre lorsque les vésicules sont protégées contre l'hémifusion par des chaînes répulsives de poly(éthylène-glycol), greffées sur une partie des phospholipides (à la manière des longues molécules de glyco-peptides qui composent la matrice extra-cellulaire).

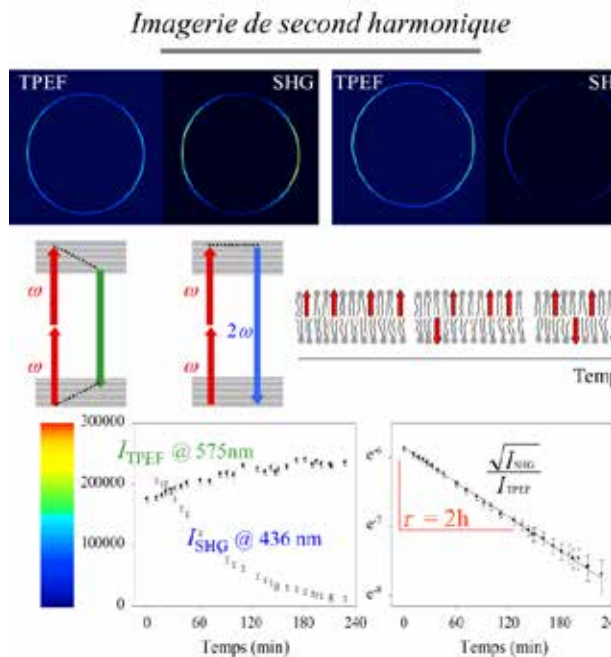


Fig 3. Principes de la microscopie à deux photons

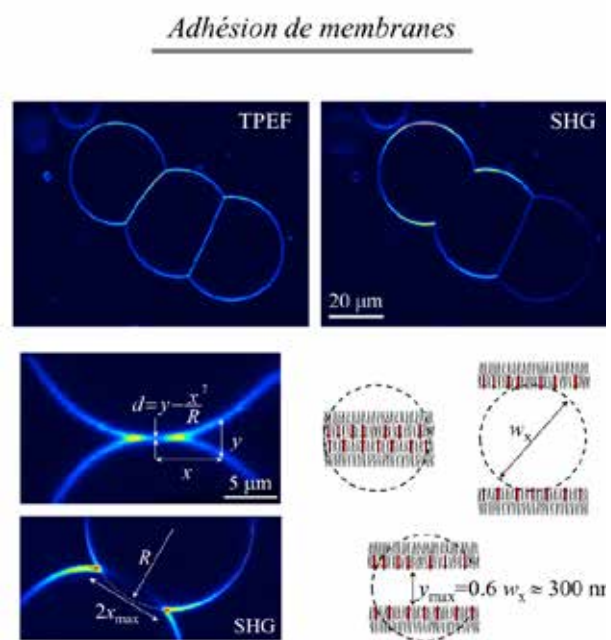


Fig 4. Utilisation des microscopies biphotoniques

²¹ de Gennes, P. G. *Problems of DNA entry into a cell*. Physica A **274**, 1-7 (1999); Budker, V., Budker, T., Zhang, G. F., Subbotin, V., Loomis, A. & Wolff, J. A. *Hypothesis: naked plasmid DNA is taken up by cells in vivo by a receptor-mediated process*. J. Gene. Med. **2**, 76-88 (2000); *DNA Unzipping and Protein Unfolding Using Nanopores*. C. Merstorf, B. Cressiot, M. Pastoriza-Gallego, A. Ghani Oukhaled, L. Bacri, J. Gierak, J. Pelta, L. Auvray, J. Mathé, Nanopore-Based Technology, 55-75, Methods in Molecular Biology book series (MIMB, volume 870, 2012)

²² Amatore, C., Bouret, Y., Travis, E. R. & Wightman, R. M. Interplay between membrane dynamics, diffusion and swelling pressure governs individual vesicular exocytotic events during release of adrenaline by chromaffin cells. Biochimie **82**, 481-496 (2000); Amatore, C., Bouret, Y., Travis, E. R. & Wightman, R. M. Adrenaline release by chromaffin cells: Constrained swelling of the vesicle matrix leads to full fusion. Angew. Chem.-Int. Ed. **39**, 1952 (2000)

²³ Dobereiner, H. G. *Properties of giant vesicles*. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **5**, 256-263 (2000); Nissen, J., Jacobs, K. & Rädler, J. O. *Interface dynamics of lipid membrane spreading on solid surfaces*. Phys. Rev. Lett. **86**, 1904-1907 (2001).

(TPEF) et à second harmonique (SHG) et exemples d'images de vésicules dont la bicouche a été marquée de manière non-centrosymétrique par des sondes optiques non-linéaires "push-pull" de type aminostyrylpyridinium. La décroissance du signal SHG par rapport au niveau TPEF a permis de mesurer le temps caractéristique de flip-flop.

TPEF et SHF pour l'étude de l'adhésion des membranes de vésicules lipidiques géantes. Comme la microscopie SHG est une imagerie cohérente, la modulation du signal (par effet d'interférences) nous renseigne sur la distance entre les bicouches, avec une précision bien inférieure à la résolution optique classique.

Grâce à leur géométrie simplifiée par rapport à celle de cellules, les vésicules géantes marquées par des molécules organiques aux propriétés optiques non-linéaires ont permis de tester les principes fondamentaux de la **microscopie par génération de second harmonique**. Mise au point conjointement par L. Moreaux et J. Mertz,^{24,3} cette technique consiste à détecter la lumière diffusée à l'harmonique double plutôt que la fluorescence. Le principal intérêt est de conserver une information de phase sur les images, et d'observer ainsi des interférences lumineuses, soit entre les deux feuillettes d'une même bicouche, soit entre deux bicouches proches.²⁵ Le premier cas nous a permis *d'observer en direct le transfert de molécules de colorant entre les deux monocouches (flip-flop)*, et de mesurer son temps caractéristique (1.5-2 h). Le second apparaît encore plus utile : les interférences nous renseignent sur *le profil de distance entre deux membranes libres, dans la gamme 30-300 nm* inaccessible sur la simple image de fluorescence. La microscopie SHG pourrait être utilisée pour observer des jonctions adhésives entre les membranes cellulaires, jusqu'alors révélées uniquement par la microscopie électronique. Durant ma thèse j'avais commencé des expériences préliminaires avec des *vésicules géantes décorées par des protéines d'adhésion, les cadhérines*, dont des fragments avaient été purifiés par la biologiste Hélène Ferracci. Ce travail a été poursuivi à l'Institut Curie par la thèse de Pierre-Henri Puech (aujourd'hui chercheur INSERM), dans l'objectif de suivre le regroupement des cadhérines pour former des plaques d'adhésion, comme prédit théoriquement par un modèle de F. Brochard-Wyart et P.-G. de Gennes.²⁶

L'étude des neurones (électrophysiologie) est un autre domaine d'application de la microscopie SHG, en raison de sa grande sensibilité pour imager directement des *variations rapides du potentiel électrique membranaire* (thèse de L. Moreaux). En alliant **une haute résolution avec la cohérence du signal SHG**, les images fournies par cette nouvelle microscopie optique contiennent ainsi des informations spécifiques sur la distribution spatiale des molécules et donc sur leur environnement.²⁷

B. Séjour post-doctoral : Micro-rhéologie et polymères biologiques

Durant mon année de recherche postdoctorale à l'UCSB, je me suis intéressé à deux sujets distincts. Le premier, pour lequel j'ai obtenu la bourse Lavoisier du Ministère des affaires étrangères, consiste à coupler des **mesures optiques et rhéologiques**. Plus précisément, j'ai pris la suite de Pascal Hébraud pour construire une platine de microscope permettant de soumettre un fluide complexe à un cisaillement oscillant, de fréquence variable entre 10^{-2} et 10^2 Hz. Le but était *d'étudier l'évolution en fonction du temps d'une émulsion monodisperse très concentrée*, formant un empilement compact de gouttelettes (huile/eau) de diamètre de l'ordre du micron. Précédemment, David Pine a mis en évidence sur ces systèmes un phénomène d'échos en diffusion multiple de la lumière (DWS) : des pics d'auto-corrélation de la lumière diffusée ont lieu à des instants successifs, multiples de la période d'oscillation. Afin d'identifier les zones respectivement fluides et élastiques de l'émulsion, je souhaitais réaliser des images de plans situés à différentes hauteurs dans la cellule de cisaillement, afin de suivre les trajectoires de gouttelettes, réversibles pour certaines et irréversibles pour d'autres. Malgré l'environnement favorable du laboratoire de Dave Pine, avec par exemple un séjour de Megan T. Valentine alors en thèse Dave Weitz à Harvard et qui avec qui avait mis au point des expériences de microrhéologie très pointues à l'époque,²⁸ et grâce à la présence autour de moi de doctorants extraordinaires tels que [Vinothan N.](#)

²⁴ Moreaux, L., Sandre, O., Blanchard-Desce, M. & Mertz, J. *Membrane imaging by simultaneous second-harmonic generation and two-photon microscopy*. Opt. Lett. **25**, 320-322 +678 (errata) (2000). [hal-02168812](#)

²⁵ Moreaux, L., Sandre, O., Charpak, S., Blanchard-Desce, M. & Mertz, J. *Coherent scattering in harmonic light microscopy*. Biophys. J. **80**, 1568-1574 (2001). [hal-01920233](#)

²⁶ P.-G. de Gennes, P.-H. Puech, and F. Brochard-Wyart, *Adhesion Induced by Mobile Stickers: A List of Scenarios*, Langmuir. **19**(17), 7112-7119 (2003)

²⁷ Simpson, G. J. *New tools for surface second-harmonic generation*. Appl. Spectrosc. **55**, 16A-32A (2001)

²⁸ Valentine MT, Kaplan PD, Thota D, Crocker JC, Gisler T, Prud'homme RK, Beck M, Weitz DA (2001) *Investigating the microenvironments of inhomogeneous soft materials with multiple particle tracking*. Physical Review E **64**:061506

[Manhoharan](#), [Daniel J. Needleman](#) ou [Gi-Ra Yi](#) (aujourd'hui professeurs à Harvard, et à Séoul), le sujet présentait sans doute des compétences en instrumentation que je n'avais pas, les miennes étant plutôt centrées sur la science des matériaux, de sorte que c'est plutôt mon collègue postdoc d'origine néerlandaise, Victor Breedveld (aujourd'hui toujours aux US comme professeur à GeorgiaTech) qui a terminé cette étude.²⁹

Mon second projet était une collaboration intra-UCSB avec biologiste marin Dan Morse et la biophysicienne Deborah Fygenon, financée par l'entreprise de biotechnologie de San Diego Diversa Inc., qui payait la moitié de mon salaire. L'objectif était de **caractériser les propriétés physiques de fibrilles** issues de *Pyrodictum Abyssii*, une archéobactérie vivant à des températures extrêmes (80-120°C). En **microscopie électronique** en transmission d'une part, et **microscopie à force atomique** d'autre part, ces *canulae* apparaissent comme des cylindres creux, de diamètre externe 25 nm, et de longueurs jusqu'à plusieurs microns. En m'inspirant d'une méthode développée pour mesurer la rigidité des nanotubes de carbone à partir de leur déflexion, j'ai analysé sur les clichés de MET l'amplitude des vibrations thermiques de fibrilles de différentes longueurs. Ces expériences m'ont permis de mesurer module d'Young de l'ordre de $3-7 \cdot 10^9$ Pa, au moins deux fois plus élevé que celui des microtubules des cellules eucaryotes (mesuré par exemple par déflexion avec des pinces optiques). Malgré des dimensions très semblables, les fibres que j'ai étudiées étaient formées par auto-assemblage d'une protéine dont l'unimère est nommé *Can A* (20 kD), totalement différente de la tubuline des cellules eukaryotes (50 kD).

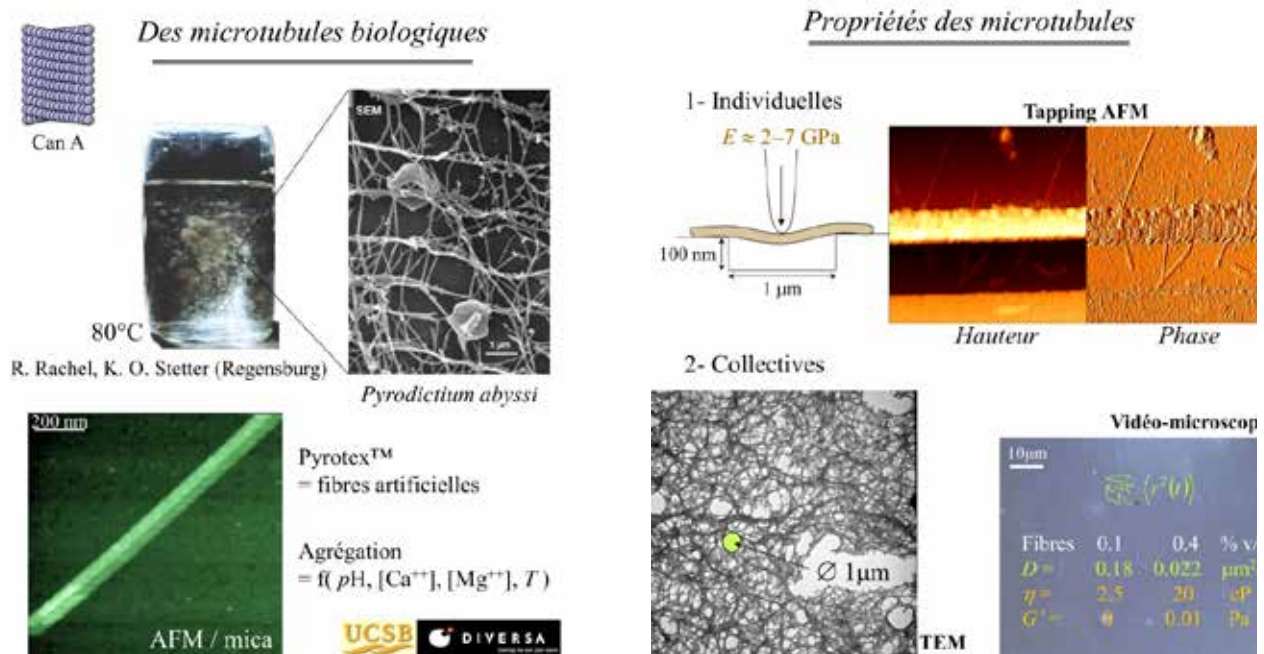


Fig 5. Microtubules biologiques naturels formés par des colonies d'archéobactéries hyperthermophiles *P. abyssii*. Can A est la protéine qui forme l'unité de répétition de ces structures fibrillaires, La société californienne Diversa Inc. s'intéressait à la production par voie recombinante d'un analogue synthétique de la protéine Can A naturelle, conservant le propriété de s'autoassembler en canules, dans des conditions extrêmes de température et salinité.

Fig 6. Des mesures de force en AFM et des analyses d'images TEM réalisées durant mon post-doc dans des conditions favorables (tubules avec une extrémité libre) m'ont permis d'estimer le module de rigidité de courbure. J'ai abordé les propriétés rhéologiques de gels formés par des suspensions de ces tubules par la technique de microrhéologie par "nanoparticle tracking analysis" (NTA), méthode aujourd'hui disponible commercialement.

Dans un deuxième temps, j'ai contribué à améliorer les conditions de purification de ces microtubules dans la société de San Diego par **centrifugation, chromatographie, et titrage par spectrophotométrie**. Ces échantillons contenant uniquement des tubules en suspension m'ont permis d'effectuer différentes mesures physiques sur des échantillons purement protéiques (débarrassés des membranes lipidiques des bactéries *E.*

²⁹ V. Breedveld, A. P. Nowak, J. Sato, T. J. Deming, D/ J. Pine, Rheology of Block Copolypeptide Solutions: Hydrogels with Tunable Properties, *Macromolecules* **37**(10), 3943-3953 (2004); J. Sato, V. Breedveld, Transient rheology of solvent-responsive complex fluids by integrating microrheology and microfluidics, *J. Rheol.* **50**, 1 (2006).

Coli qui ont servi à les produire) : la détermination d'une charge superficielle, par adsorption de nanoparticules chargées ; la mesure de leurs coefficients de diffusion de translation et de rotation par **diffusion dynamique de la lumière dépolarisée (DDLs)**. J'avais envisagé d'autres expériences plus ou moins sophistiquées telles que la relaxation de biréfringence (en alignant les tubules grâce à un champ électrique ou magnétique) ou des manipulations par des pince optiques (suite à de premiers tests encourageants). J'espérais pouvoir ainsi les manipuler afin d'obtenir une seconde méthode de détermination de leur rigidité de courbure. J'envisageais enfin des mesures micro-rhéologiques, par analyse des trajectoires (*particle tracking*) dans des suspensions plus ou moins concentrées en tubules. Le but était de comprendre les **propriétés mécaniques des gels formés par ces fibres rigides** qui, même à seulement 0.4 vol%, s'enchevêtrent en un réseau vraisemblablement proche de celui qu'elles forment aussi à l'état naturel, autour des colonies de *P. Abyssii*. Cependant mon séjour (12 mois) s'est achevé avant que je n'aie pu avancer tous ces projets, et je suis rentré fin septembre 2001 (quand les vols ont été réouverts suite au 11 septembre...) sans terminer cette étude. Je regrette aujourd'hui ne pas avoir poursuivi cette collaboration avec le laboratoire de Dave Pine (d'autant plus qu'il y avait des points de recouvrement avec mon projet de recrutement CR2 au CNRS, notamment sur l'étude des gels dopés en nanoparticules magnétiques. Il y aurait eu néanmoins des points délicats à négocier, notamment il m'aurait fallu faire rédiger un "materials transfer agreement" (MTA) entre la société californienne Diversa Inc. et le CNRS (mais à l'époque je ne connaissais pas ce type de procédure pour interagir avec des entreprises). L'entreprise qui était une startup à l'époque et depuis a été rattachée par la [division du groupe BASF dédiée aux enzymes](#) avait comme objectif de trouver des applications de ces polymères biologiques qui puissent être combinées avec leur résistance remarquable jusqu'à des températures très hautes où d'autres protéines seraient dénaturées. Même si mon année postdoctorale à UCSB n'a pas été très productive en terme de publications scientifiques j'ai acquis à Santa Barbara l'apprentissage de techniques de pointes telles que la TEM sur laquelle j'étais devenu indépendant dans le laboratoire de Dan Morse, où j'avais un accès privilégié à un TEM à 120 kV, ou l'AFM, technique dont le développement commercial a été lancé par Digital Instruments, startup du campus de Santa Barbara, et dont la pratique m'a été enseignée par une pionnière de son application aux matériaux biologiques, [Helen Hansma](#). C'est aussi parce que j'ai été initié à la diffusion de lumière statique et dynamique avec un expert tel que David Pine (dont il a étendu le domaine d'application aux milieux multi-diffusants à l'époque où il travaillait comme beaucoup de grands noms de la matière molle des années 1990' au fameux "Exxon Lab") que j'ai pu aborder aujourd'hui un **projet de valorisation de la DDLs avec la société Cordouan Technologies**.

C. Activités scientifiques sur la période 2001-2011 (du recrutement à l'HDR)

Quand en octobre 2001 j'ai été recruté CR2 au CNRS, mon projet personnel était la poursuite de recherches dans le domaine de la **physicochimie des systèmes auto-assemblés** à une, deux, ou trois dimensions (filaments, membranes, gels...). Sans présumer d'un (nano)système particulier, je cherchais à comprendre la relation entre des structures ou des interactions à l'échelle nanométrique, et des propriétés macroscopiques (mécaniques, rhéologiques, électromagnétiques, optiques...). Les systèmes biologiques m'intéressaient à la fois pour représenter des modèles d'autoorganisation (matériaux biomimétiques, biominéralisation) mais aussi pour motiver l'élaboration de nouvelles méthodes d'étude basées sur des sondes physico-chimiques locales (nanoparticules de métaux ou d'oxydes, traceurs fluorescents ou générant du second harmonique, ...). Je souhaitais travailler sur des macromolécules biologiques comme l'ADN ou les filaments du cytosquelette (microtubules, actine), en utilisant des techniques optiques fines : diffusion de la lumière statique et dynamique, mesure d'anisotropie de diffusion de la lumière (DDLs) ou de corrélation de fluorescence (FCS), spectroscopie sous un microscope confocal ou à deux photons... Ce programme était certainement trop ambitieux, et je me doutais que j'allais rencontrer des difficultés pratiques pour étudier autant de systèmes et de techniques, mais deux décennies après l'avoir formulé j'ai néanmoins pu travailler sur certains aspects qui seront présentés ensuite, et je ne perds pas espoir d'aborder les autres un jour durant ma « deuxième moitié de carrière » avant la retraite !

Dès mon entrée au CNRS dans l'équipe « Colloïdes Inorganiques » de Valérie Cabuil au laboratoire LI2C (devenu l'UMR PECSA en 2009 en intégrant l'équipe de Jérôme Bibette à l'ESPCI), j'ai poursuivi la conception et l'étude de matériaux composites à base de ferrofluides que j'avais entamée durant mon année de scientifique du contingent en 1996/1997. Ces derniers sont des suspensions aqueuses ou huileuses de nanoparticules d'un

oxyde magnétique, de type ferrite spinelle (de fer, cobalt, nickel, manganèse..). La méthode de synthèse élaborée il y a une quarantaine d'années fait appel à la « chimie douce », basée sur les polycondensations en milieu alcalin aqueux de mélanges de sels métalliques.³⁰ Par-delà sa simplicité, son grand avantage est aussi d'obtenir des quantités importantes de nanoparticules, dans une gamme de diamètres comprise entre 5 et 15 nm, stables dans de grands domaines de pH et de force ionique et dans divers solvants. Le savoir-faire du physico-chimiste consiste à choisir des greffages adéquats des surfaces d'oxydes, soit par des charges (répulsion électrostatique pour les ferrofluides « ioniques »), soit par des tensioactifs (répulsion stérique pour les ferrofluides « surfactés ») afin d'éviter l'agrégation des colloïdes sur des périodes pouvant atteindre des années (j'ai dans mes placards sous paillasse des échantillons de plus de quinze ans d'âge, toujours stables !). Une fois leur stabilité colloïdale contrôlée, ces ferrofluides demeurent parfaitement fluides et mono-phasiques quelle que soit l'intensité du champ magnétique appliqué. Ils réagissent en acquérant une aimantation induite par des champs magnétiques même très faibles (dès 0.01 Tesla), phénomène baptisé « superparamagnétisme ». Les travaux de Bacri, Salin et Perzynski dès la fin des années 1980' ont permis de comprendre différents effets sous champ magnétique (biréfringence induite, effet Faraday, déformation de gouttes, instabilités hydrodynamiques des interfaces...) auxquels j'ai eu l'occasion de m'intéresser durant mon année avec eux au LMDH en 1996/97.

Néanmoins, et même si j'ai des publications récentes avec des physiciens sur des travaux concernant ce type d'instabilités, ou même des propriétés acoustiques, de par ma formation d'ingénieur en matériaux, ce sont plutôt les aspects de synthèse et d'études physicochimiques qui caractérisent mon apport au domaine. Plus précisément en associant un ferrofluide à un autre fluide complexe – polymère, cristal liquide ou tout type d'espèces amphiphiles formant des agrégats auto-assemblés – on a pu synthétiser des **nanosystèmes « mixtes ou hybrides » organiques/inorganiques**. Mes recherches ont consisté à formuler de tels **nanocomposites**, à m'assurer de la dispersion homogène des nanoparticules dans la matrice ou au contraire de leur démixtion (c.à.d. leur séparation de phase ou confinement dans certaines zones de la structure auto-assemblée), et à déceler des propriétés originales sous champ magnétique, statique ou dynamique. Mes moyens d'étude ont été principalement les microscopies optique, électronique et à forme atomique, la diffusion statique et dynamique de la lumière, la diffusion aux petits angles des neutrons (SANS/DNPA) et des rayons X (SAXS/DXPA), ainsi que certaines méthodes spécifiques des ferrofluides comme la magnétométrie ou la relaxation de biréfringence, qui permet de mesurer les propriétés rhéologiques dans le voisinage local des nanoparticules.³¹ Je me suis intéressé ainsi à plusieurs systèmes auto-assemblés dopés par des nanoparticules magnétiques, détaillés ci-après, dans le but d'élaborer des systèmes complexes réalisant **plusieurs fonctions** ou répondant à **divers stimuli** (champ magnétique continu ou alternatif, pH, température, ...).

1) Elastomères magnétiques et hydrogels thermosensibles

Association de réseaux polymères et de nanoparticules magnétiques

J'ai d'abord co-encadré avec **Valérie Cabuil**, **Régine Perzynski** et **Emmanuelle Dubois** la thèse d'**Alberto Galicia** (2000-2003), puis véritablement codirigé celle de **Delphine El kharrat** (2003-2007), après qu'elle a fait son stage de DEA avec moi. Les études structurales ont été réalisées au Laboratoire Léon Brillouin (UMR12 CEA-Saclay) avec comme contacts locaux **Fabrice Cousin** et **François Boué**.

A la fin des années 80', les travaux de Y. Osada³² sur le phénomène d'électrostriction des hydrogels (gels polymères hydrophiles, neutres ou chargés), c'est à dire leur déformation par un champ électrique, ont ouvert de nouvelles perspectives pour la réalisation d'actionneurs mécaniques mous (« muscles artificiels »). Très vite on s'est rendu compte de l'intérêt des hydrogels composites, dopés par des charges inorganiques, de permittivité diélectrique élevée, dispersées dans le réseau.^{33,34} Comme des particules solides jouent aussi un rôle de

³⁰ J-P. Jolivet, R. Massart and J-M. Fruchart, *Nouv. J. Chim.* 1983, 7, 325

³¹ E. Hasmonay, E. Dubois, S. Neveu, J.-C. Bacri, R. Perzynski, *Eur. Phys. J. B* **2001**, 21, 19-29.

³² Osada Y., *Advances in Polymer Science* **1987** 82 1; Osada Y., Okuzaki H., Hori H., *Nature* **1992** 355 16 Jan

³³ Starodoubstev S.G., Churochkina N.A., Kholkhlov A.R., *Langmuir* **2000** 16 1529-1534

³⁴ Philipova O.E., Rulkens R., Kovtunencko B.I., Abramchuck S.S., Khokhlov, Wegner G., *Macromolecules* **1998** 31 1168-1179

renforcement mécanique du réseau, leur concentration dans le matériau composite doit être ajustée pour que l'hydrogel reste aussi suffisamment mou pour se contracter dans un champ E. Le même équilibre à trouver entre le dopage et le renforcement se rencontre avec un nouveau type d'hydrogels hybrides organiques/inorganiques introduit dans les années 1990' par Miklos Zrínyi de l'université de Budapest (qu'on a eu l'occasion de convier à faire un séminaire au laboratoire LI2C) :³⁵ les « ferrogels ». Ce nouveau type d'hydrogels contient des nanoparticules d'oxyde de fer de perméabilité magnétique élevée et présentent quant à eux une magnétostriction quand applique un champ B statique.³⁶ En ce qui me concerne, j'ai choisi d'utiliser les réseaux polymères à base de poly(acrylamide) (PAM) réticulé par la *N,N'*-méthylènebis-acrylamide (MBA), formant des gels neutres fortement hydrophiles. On les prépare en polymérisant le monomère directement dans un ferrofluide aqueux à pH7, stabilisé par une espèce chargée et fortement complexante du fer, le citrate de sodium. On obtient un gel mou, de module élastique faible (autour de 10^3 - 10^4 Pa) magnétique (car emprisonnant une grande partie des nanoparticules introduites), et pouvant absorber un volume d'eau important (gonflement). L'incorporation d'autres monomères dans le réseau permet d'obtenir une sensibilité au pH comme avec l'acide acrylique (AAc) ou méthacrylique (MAAc), ou à la température comme avec le N-isopropylacrylamide (NIPAM). En variant les méthodes de préparation, des tailles et des propriétés d'échantillons très variées ont été atteintes:

Etude d'échantillons macroscopiques de « ferrogels »

Durant sa thèse dirigée par Valérie Cabuil, soutenue fin mars 2003, Alberto Galicia a montré la compatibilité chimique entre les ferrofluides aqueux stabilisés à pH7 par le citrate de sodium et les gels de PAM réticulés avec la MBA. Ces ferrogels neutres servent de référence à l'étude entamée sur des ferrogels plus complexes, comme les copolymères statistiques avec un co-monomère chargé (AAc) ou thermo-sensible (NIPAM), ou encore avec des blocs polyoxyéthylènes (PEG₁₀ ou PEG₄₀₀) di-acrylate.

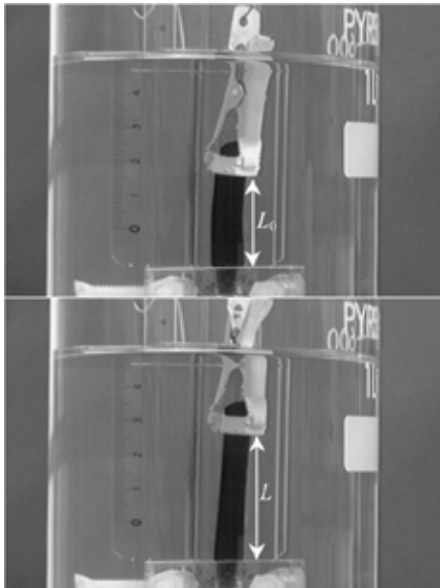


Fig 7. Expérience d'étirement par des poids calibrés d'un ferrogel maintenu en équilibre avec son bain de gonflement (synthèse avec $\phi^0=4\%$ de particules, réticulation à 1% de MBA).

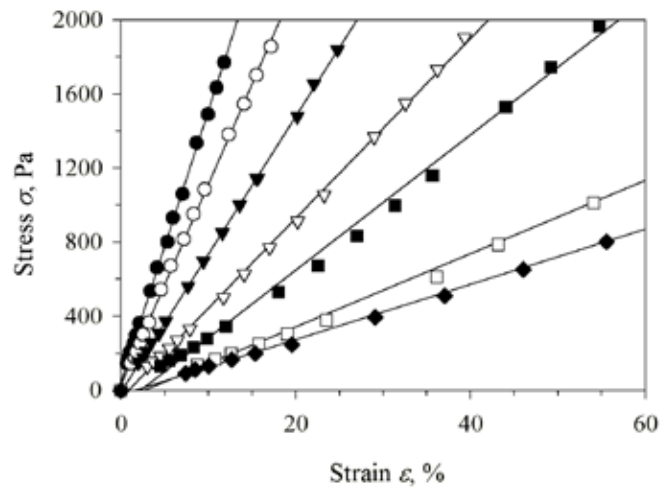


Fig 8. Tracé contrainte – déformation pour des ferrogels réticulés avec MBA/AM=1% de fraction volumique en particules variable : $\phi^0=0\%$ (losanges noirs), 1% (carrés blancs), 2% (carrés noirs), 4% (triangles blancs), 5% (triangles noirs), 6% (cercles blancs) et 7% (cercles noirs). Ces échantillons ont été synthétisés et gonflés dans $[\text{Na}_3\text{Cit}]=8 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

On a étudié la variation de grandeurs mesurables comme le **taux de gonflement Q** (masse d'eau absorbée sur poids sec de polymère), le **taux de relargage R** (fraction de particules qui s'échappent du réseau pendant le gonflement) et le **module élastique E** avec les paramètres pertinents : ratio molaire de réticulant, fraction volumique initiale de nanoparticules prises dans le gel, concentration en ions citrates tri-sodiques libres dans la

³⁵ Zrínyi M., Barsi L., Büki, A, *J. Chem. Phys.* **1996** 104, 8750

³⁶ Safronov A. P. and Mikhnevich E. A., *Journal of Physics: Conference Series* **2019**, 1389, 012057

solution aqueuse.³⁷ Pour relier ces propriétés macroscopiques avec la structure microscopique du réseau hybride polymère–nanoparticules, nous avons réalisé avec Régine Perzynski, Emmanuelle Dubois, Fabrice Cousin et Francois Boué des mesures de DNPA,³⁸ pour lesquelles les nanoparticules servaient de **sondes structurales** en raison de leur fort contraste par rapport au polymère et au solvant. Deux modèles de distribution des grains magnétiques dans le gel ont pu être confrontés : d'un côté des **poches liquides de ferrofluide** si les particules sont expulsées dans des défauts du réseau, de l'autre des **chaînes polymères décorées** dans le cas d'une adsorption du polymère sur les grains d'oxyde. En examinant conjointement les expériences de DNPA et des mesures de relaxation de biréfringence sous champ magnétique pulsé, qui donnent quant à elles des informations sur le blocage des nanoparticules dans le réseau (fraction de particules mobiles et distribution des temps caractéristiques de rotation), nous avons pu montrer que les deux mécanismes sont présents : il existe un nombre limité de sites d'adsorption dans le réseau, les particules excédentaires étant expulsées dans des poches fluides. L'existence de ces poches a été attribuée à des **défauts dans le maillage dus à la pression osmotique exercée par le colloïde** au moment de la synthèse du réseau, lorsque celle-ci se trouve être plus élevée que la pression osmotique du polymère (en l'occurrence la pression de gonflement pour un hydrogel). Cette étude structurale des ferrogels a été publiée dans *Journal of Magnetism and Magnetic Materials et Soft Matter*.³⁹

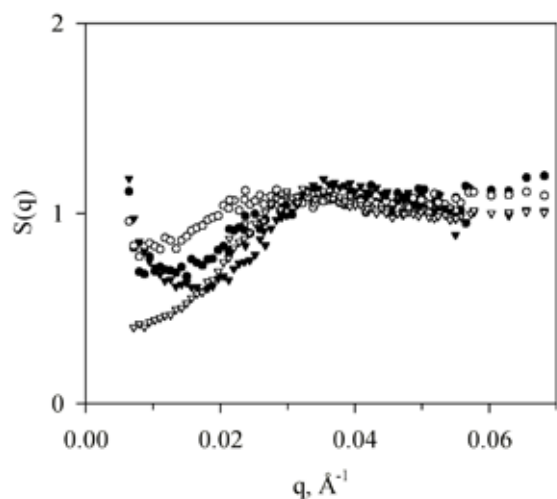


Fig 9. Facteur de structure des nanoparticules de fraction volumique $\Phi^0=3\%$. Répulsif dans le ferrofluide (triangles blancs), il devient attractif tandis que le pic disparaît après mélange dans l'acrylamide monomère (cercles noirs) ou après polymérisation sans réticulant (cercles blancs). Dans le ferrogel réticulé (triangles noirs) le pic de structure est réapparu et s'est déplacé à un vecteur de diffusion q plus élevé que celui du ferrofluide de départ.

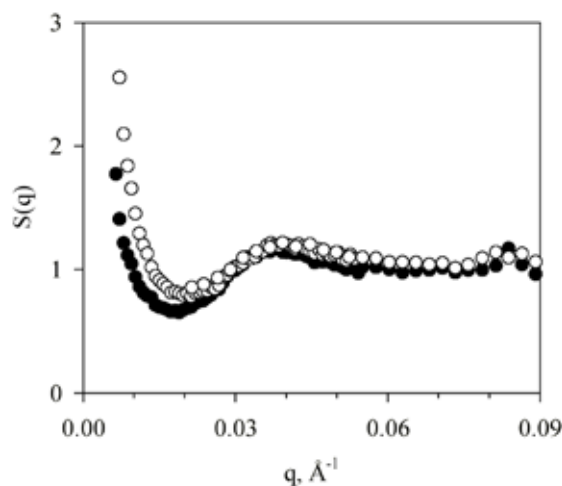


Fig 10. Facteur de structure de ferrogels gonflés dans 8mM de citrate de sodium. Les fractions volumiques à l'état initial sont respectivement $\Phi^0=5\%$ (cercles noirs) et $\Phi^0=7\%$ (cercles blancs) en accord avec la position des pics de structure donnant la distance moyenne entre particules. Les fractions volumiques moyennes à l'état gonflé étant $\Phi=0.75\%$ et 0.82% , les particules sont donc localisées dans des poches plus concentrées.

Pour corroborer l'hypothèse de l'effet osmotique sur le gonflement des gels, Delphine El kharrat lors de son stage de DEA précédant sa thèse a évalué quantitativement la pression initiale de gonflement (juste après synthèse) d'hydrogels non dopés et de ferrogels, en comparant leur cinétique de gonflement dans des bains de pression osmotique étalonnée par différentes concentrations de Dextran. Ces résultats ont donné des valeurs de la **pression de gonflement entre 1000 Pa à 3000 Pa**, qui diminue quand le taux de réticulation augmente (en accord avec la théorie de Flory-Rehner du gonflement des réseaux) et qui baisse aussi avec l'introduction

³⁷ J.A. Galicia, O. Sandre, F. Cousin, D. Guemghar, C. Ménager, V. Cabuil, *J. Phys. Cond. Mat.* **15**, S1379 (2003) [hal-01934989](https://doi.org/10.1088/0953-8984/15/11/S1379)

³⁸ Expérience du 8 ou 15 avril 2002 sur le spectromètre anisotrope PAXY au Laboratoire Léon Brillouin, CEA-Saclay. Longueur d'onde des neutrons : 8 Å ; à deux distances échantillon–détecteur : 2 et 5 m.

³⁹ J. A. Galicia, F. Cousin, E. Dubois, O. Sandre, V. Cabuil, R. Perzynski, *Soft Matter* **5**, 2614-2624 (2009) [hal-00409255](https://doi.org/10.1039/b8sm00025a); J. A. Galicia, F. Cousin, E. Dubois, O. Sandre, V. Cabuil, R. Perzynski, *J. Mag. Mag. Mat.* **323**, 1211-1215 (2011) [hal-02169248](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2010.12.011)

des nanoparticules magnétiques. Une telle contribution négative à la pression osmotique due aux particules témoigne d'une **interaction attractive entre le polymère et l'oxyde de fer**.

Elaboration et étude d'échantillons macroscopiques magnétiques et thermosensibles

De nombreuses équipes de part le monde (dont la nôtre au LCPO) recherchent de nouveaux vecteurs pour le drug-delivery, qui libèrent un principe actif sous l'effet d'un stimulus externe. Le poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) et ses dérivés sont des polymères très étudiés pour leur transition en température: solubles dans l'eau à froid, ils deviennent insolubles au dessus de la LCST (32°C pour le NIPAM pur). Des microbilles de PNIPAM rétrécissant par chauffage ont été décrites par R. Pelton dès 1986.⁴⁰ Bien que ces billes soient prometteuses, il n'est pas envisageable de les utiliser telles quelles dans des échantillons biologiques qui ne peuvent être chauffés macroscopiquement au-dessus de 37°C. Pour parvenir à un chauffage uniquement à un niveau très local, on peut utiliser la forte bande d'absorption des nanoparticules magnétiques soumises à une onde radio-fréquence (entre 100 kHz et MHz), due à l'excitation de leurs moments magnétiques (relaxation de Néel). Ce chauffage à distance par induction magnétique pourrait ainsi servir à contrôler la transition d'un gel nanocomposite, combinant des propriétés de perméabilité, de thermosensibilité et de superparamagnétisme. Une telle technique d'hyperthermie a déjà été mise à profit pour tuer des cellules cancéreuses,⁴¹ mais à l'époque où j'ai entrepris cette étude, très peu de systèmes artificiels pouvant être chauffés à distance par induction magnétique avait été développés, si ce n'est avec un polymère à LCST autre que le PNIPAM.⁴² Depuis lors d'autres systèmes ont été publiés,^{43,44,45,46} y compris sur l'idée des gels semi-interpénétrés détaillée ci-dessous, dont j'ai manqué de célérité pour la publier avant les autres.

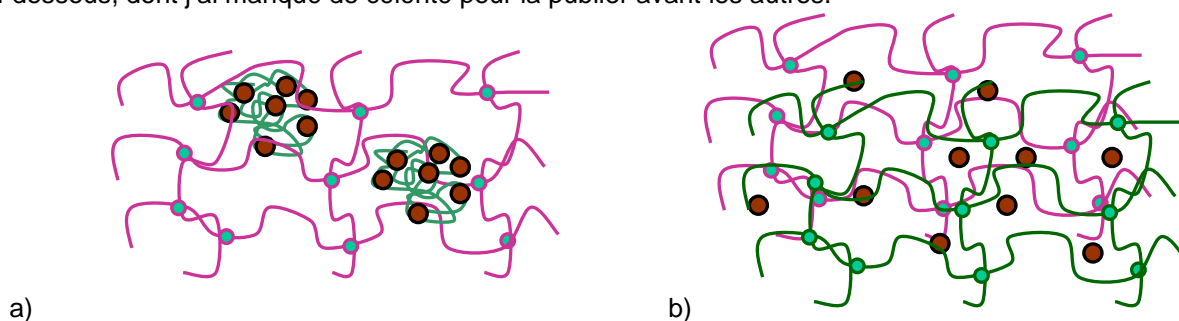


Fig 11. Représentations schématiques d'un réseau semi-interpénétré (a) et d'un réseau interpénétré (b). Les chaînes de PNIPAM apparaissent en violet, et celles de PAM en vert, décorées par des nanoparticules magnétiques (en marron). **A noter que cette figure a connu une histoire particulière de reproduction sans citation, très instructive sur les dérives actuelles du système des publications scientifiques**, et que j'ai décrite plus en détails dans un post sur le site PubPeer...⁴⁷ J'ai depuis appris à toujours bien contrôler ce qu'on met dans une publication où l'on cède ses droits à un éditeur, ou au contraire à les conserver en publiant sous une licence Creative Commons !

On s'est ainsi intéressé aux nanocomposites formés à partir de PAM et de PNIPAM réticulés en présence de nanoparticules d'oxyde de fer magnétique. L'association de ces deux polymères dans un premier temps comme simple copolymère statistique s'est révélée très peu efficace pour réaliser des ferrogels en comparaison des réseaux de PAM pur. On l'a expliqué du fait des interactions défavorables entre les grains magnétiques et le réseau de PNIPAM peu polaire (donc faiblement complexant de l'oxyde de fer). Par ailleurs, la transition en température perdait de son amplitude par rapport à celle du PNIPAM pur, à cause de la dilution des

⁴⁰ R. H. Pelton, P. Chibante, *Colloids Surf* **20** (1986), 247.

⁴¹ M. Chastellain, A. Petri, A. Gupta, K. Venkat Rao, H. Hofmann, *Adv. Eng. Mat.* **6** (2004), 235-241.

⁴² A. Pich, S. Bhattacharya, Y. Lu, V. Boyko, H.-J. P. Adler, *Langmuir* **20** (2004), 10706-10711.

⁴³ G. Q. Zhang, L. S. Zha, M. H. Zhou, J. H. Ma, B. R. Liang, *J. App. Polym. Sci.* **97**, 1931-1940 (2005)

⁴⁴ N. Shamim, L. Hong, K. Hidajat, M.S. Uddin, *J. Coll. and Interf. Sci.* **304** (2006) 1-8

⁴⁵ N.S. Satarkar, J. Zach Hilt, *Acta Biomaterialia* **4** (2008) 11-16; *J. Controlled Release* **130** (2008) 246-251.

⁴⁶ P. Papaphilippou, L. Loizou, N. C. Popa, A. Han, L. Vekas, A. Odysseos, T. Krasia-Christoforou, *Biomacromol.* **10** (2009) 2662-2671; P. Papaphilippou, A. Pourgouris, O. Marinica, A. Taculescu, G. Athanasopoulos, L. Vekas, A. Odysseos, T. Krasia-Christoforou, *J. Mag. Mag. Mat.* **323** (2011), 557-563.

⁴⁷ <https://pubpeer.com/publications/A567D3DE5EABFBCE754AC41007E579>

groupements isopropyles du NIPAM par les chaînons hydrophiles de PAM, contrariant leur association en micelles au-dessus de la LCST.

Afin de remédier au relargage des nanoparticules et de retrouver une transition plus marquée en température, j'ai conçu des « copolymères topologiques » de PNIPAM et de PAM. En variant les conditions, on a préparé des gels de deux topologies différentes : soit des réseaux PNIPAM semi-interpénétrés par des chaînes linéaires PAM (Fig 11a), soit un réseau PNIPAM totalement interpénétré par un réseau de PAM chimiquement disjoint (Fig 11b). A l'échelle macroscopique, on a observé que ces gels se contractent bien au-dessus de 32°C, valeur de la LCST du PNIPAM pur (Fig 12 et Fig 13). Alors que les copolymères statistiques relarguent quasiment 100% des nanoparticules introduites au départ, les réseaux (semi)interpénétrés permettent d'en conserver au minimum 50%.

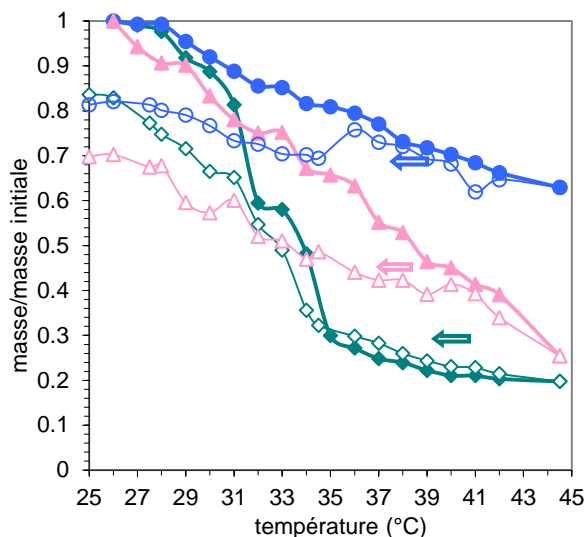


Fig 12. Transition du degré de gonflement de gels (en forme de cylindres de diamètre 8 mm) réalisés par copolymérisation statistique PNIPAM-PAM (80%–20% ronds bleus ou 90%–10% triangles roses) et par insertion de particules enrobées de PAM dans un réseau PNIPAM disjoint (90%–10% réseau semi-interpénétré, losanges verts), qui aboutit à une transition plus marquée.

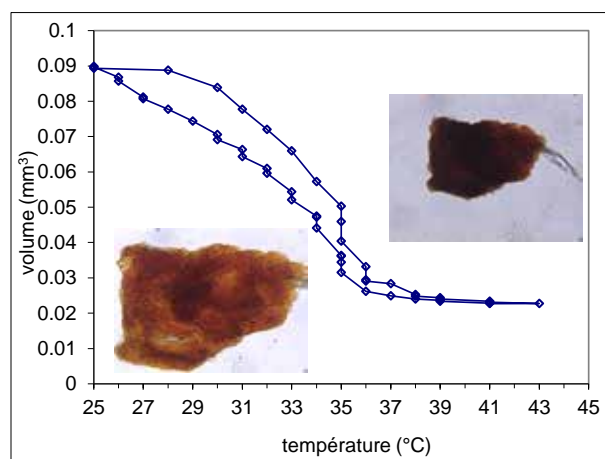


Fig 13. Observation optique de la transition d'un morceau de gel semi-interpénétré (environ 0.5 mm). Sa taille diminue fortement et sa couleur devient plus foncée à cause de l'élévation de la concentration des nanoparticules magnétiques. La cinétique de diffusion est assez rapide (5 minutes entre chaque point). On observe sur la courbe retour un hystérésis (la transition en volume des hydrogels est du 1^{er} ordre).

Puis en utilisant la diffusion des neutrons aux petits angles (DNPA),⁴⁸ on a pu suivre la transition de volume des gels nanocomposites « de l'intérieur », en utilisant les nanoparticules inorganiques comme sondes structurales internes. Au cours de cette expérience, on a étudié quatre échantillons de gels semi-interpénétrés, pour deux rapports molaires PAM/PNIPAM de 5% et 10% et pour deux masses molaires des chaînes PAM 1000 et 5000 kDa, ainsi qu'un échantillon réalisé en interpénétrant le réseau de NIPAM avec un second réseau de PAM (20% mol/mol). Comme prévu, le signal des nanoparticules magnétiques a varié fortement quand la température passait la LCST du PNIPAM, aussi bien pour les gels semi-interpénétrés (Fig 14) que pour les réseaux interpénétrés (Fig 15), avec néanmoins quelques différences liées à leur structure mésoscopique respective. La courbe $S(q)$ d'un gel semi-interpénétré avec 10% de PAM de masse 5000 kDa (Fig 14) présente dès la température ambiante un pic de structure autour de $2.5 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}^{-1}$, correspondant à une distance de corrélations entre les nanoparticules sur environ quatre fois leur diamètre (250 Å). Lorsque la température passe au-dessus de 32°C, on observe une augmentation de l'intensité diffusée aux grands angles, témoignant d'une concentration moyenne en nanoparticules plus élevée qu'à l'état du gel gonflé. Cette contraction du réseau de PNIPAM provoque aussi la disparition du pic de structure, qui réapparaît à 24°C quand le gel regonfle.

⁴⁸ Expérience du 21 au 24 mars 2005 sur le spectromètre isotrope PACE au Laboratoire Léon Brillouin, CEA-Saclay. Configurations : 12 Å – 5m et 6 Å – 2m.

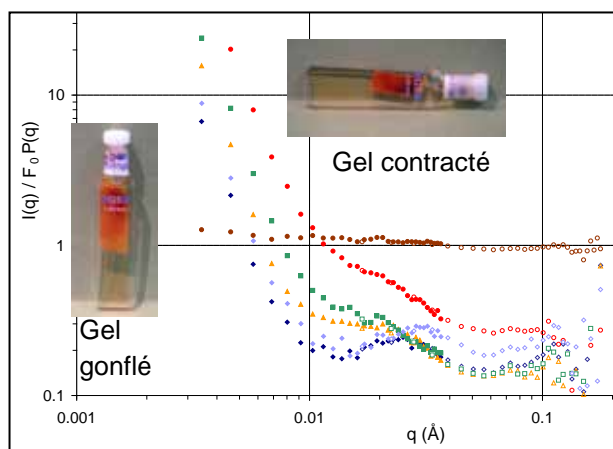


Fig 14. Intensité diffusée par les nanoparticules dans un réseau PNIPAM semi-interpénétré à 10% PAM 5000kD, à plusieurs températures: 24°C (bleu foncé), 32°C (orange), 34°C (vert), 39°C (rouge) et retour à 24°C (bleu clair). Fraction initiale : $F_0=0.53\%$. La courbe en marron proche de $S(q)=1$ correspond à la solution de nanoparticules sans PNIPAM, faiblement agrégées par les chaînes de PAM.

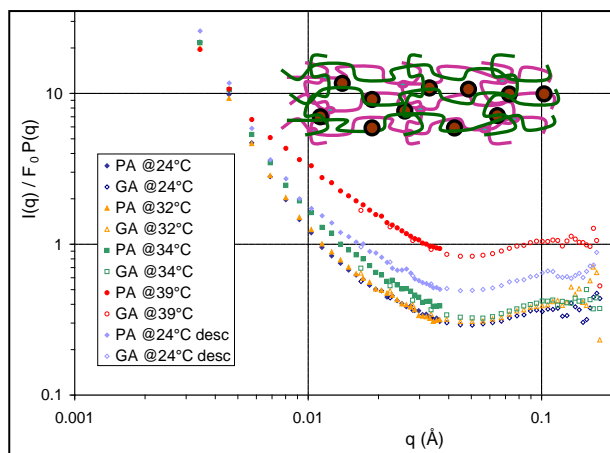


Fig 15. Intensité diffusée par les nanoparticules dans des réseaux interpénétrés PNIPAM-PAM (20%) à plusieurs températures: 24°C (bleu foncé), 32°C (orange), 34°C (vert), 39°C (rouge) et retour à 24°C. Fraction initiale : $F_0=1.47\%$. La pente de la portion linéaire qui s'étend quand T augmente est très proche de -1 , correspondant à des chaînes décorées de moins en moins flexibles.

Avec des réseaux interpénétrés (Fig 15), l'augmentation de la concentration moyenne en nanoparticules au-dessus de la LCST a été aussi observée. Mais contrairement au cas précédent, les intensités apparaissent très linéaires en échelle log-log lorsque T augmente avec une pente proche de -1 . On en déduit un effet de confinement des nanoparticules par la contraction du réseau de PNIPAM, qui a pour conséquence de rigidifier les chaînes entre les nœuds du réseau (augmentation de leur longueur de persistance). Dans les mesures de DNPA qui suivirent (détaillées plus loin), on a renforcé encore les interactions entre les nanoparticules et les chaînes de PAM avant leur insertion dans le réseau thermosensible. Pour cela, on a bénéficié des avancées concomitantes sur les agrégats électrostatiques contrôlés de nanoparticules (cf suite « coacervats »), qui purent être bloqués dans la maille de PNIPAM.

2) Adsorption de ferrofluides sur des polymères linéaires (et vice-versa)

Thèse de D. El kharrat, en collaboration avec R. Perzynski et V. Dupuis

La recherche au LI2C sur la stabilisation en milieu aqueux des colloïdes magnétiques nanométriques a donné lieu à de nombreux travaux sur le greffage d'espèces moléculaires chargées à la surface de l'oxyde de fer : ligands citrate principalement, mais aussi tartrate, gluconate, acide dimercaptosuccinique (ADMS) ou hydroxamate d'arginine.⁴⁹ Le principe est d'avoir pour ces molécules d'une part une ou plusieurs fonctions complexantes des ions fer de surface (ligands bidentates ou tridentates), d'autre part des groupements chargés pour assurer aux colloïdes une barrière électrostatique répulsive et éventuellement un groupement réactif pour une fonctionnalisation future (cas des protéines avec l'ADMS). Dans cette partie on propose comme autre voie d'association des nanoparticules à des molécules organiques : **l'adsorption de polymères linéaires**, soit des homopolymères, soit des copolymères di-blocs dont l'un des blocs est électrostatiquement chargé. A la différence des liaisons covalentes ou électro-covalentes mises en jeu dans le greffage des molécules courtes évoquées ci-dessus, avec les polymères on peut utiliser des liaisons plus faibles (de type liaisons hydrogène ou électrostatique), car on bénéficie de l'adsorption coopérative d'un grand nombre de groupements polaires de la chaîne polymère.

Au commencement de cette étude, je me suis intéressé en premier lieu aux cas limites de l'interaction entre des nanoparticules et des polymères linéaires : d'une part des **pelotes très grosses de PAM pouvant interagir avec un grand nombre de particules**, d'autre part des **chaînes courtes pouvant stabiliser des colloïdes**

⁴⁹ N. Fauconnier, A. Bée, J. Roger, J. N. Pons, *J. Mol. Liq.* (1999) **83**, 233-242

individuellement, en apportant des interactions répulsives de nature à la fois stérique et électrostatique. Mon objectif initial était de tracer un **diagramme de phase exhaustif du système ferrofluides/chaînes linéaires** faisant intervenir des paramètres comme la longueur des chaînes, l'intensité des interactions entre les fonctions polaires du polymère et l'oxyde de fer, le rapport en nombre particules / polymère, ... De tels digrammes mettant en évidence des **phases dispersées** et des **phases gels** ont déjà été construits dans la littérature avec des systèmes comme les nanoparticules d'oxyde de cérium ou d'oxyde de titane, et des polymères comme le polyacrylamide⁵⁰ ou le polyacrylate de sodium.⁵¹ L'idée était d'améliorer la compréhension générale des systèmes mixtes polymères / nanocolloïdes inorganiques en bénéficiant des outils spécifiques des ferrofluides (fort contraste en diffusion de rayonnements et biréfringence magnéto-optique) qui en font de bonnes **sondes locales de structure et de micro-rhéologie**. Or l'arrivée en 2005 de Jean-François Berret au laboratoire MSC de l'Université Denis Diderot (avec lequel le LI2C possédait une longue tradition de collaboration sur la physique des ferrofluides) a considérablement accéléré cette voie de recherches. Jean-François venant de l'UMR CNRS / Rhodia à Cranbury (NJ) aux USA où il avait travaillé sur le greffage de nanoparticules inorganiques de CeO₂ par des polymères, il possédait une très bonne connaissance de la physico-chimie des associations colloïdes/polymères, et désirait justement développer leurs applications dans le cas des colloïdes magnétiques.

Longues chaînes d'homo-polymères linéaires décorées par des nanoparticules

L'adsorption des polymères à la surface des oxydes métalliques est un phénomène connu depuis fort longtemps, qui dans le cas du polyacrylamide et de l'oxyde de fer met en jeu des liaisons hydrogène entre les doublets libres des fonctions C=O des groupements amide du polymère et les hydrogènes des fonctions Fe-OH de surface.⁵² En ce qui concerne les particules de maghémite nanométriques, l'étude du gonflement des ferrogels (Thèse d'Alberto Galicia) a montré qu'il existe une interaction chimique entre un réseau de polyacrylamide réticulé et des nanoparticules de ferrofluide citaté, et que cette interaction est d'autant plus forte que la concentration en ions citrate dans le milieu est basse. Pour prouver que cet effet n'était pas lié au maillage du réseau mais uniquement à une compétition entre les équilibres d'adsorption du citrate et du polyacrylamide sur les nanoparticules, Delphine El kharrat a étudié en stage de DEA l'association de nanoparticules citratées et de chaînes linéaires de polyacrylamide (PAM) en solution.

A cet effet, de longues chaînes linéaires de polyacrylamide commercial (PAM 5–6x10⁶ g/mol, Polysciences) ont d'abord été dissoutes en dessous de C* (estimé à 2.4 g/L) dans des solutions de citrate de sodium, donnant des chaînes isolées dont le rayon de giration est estimé autour de 100nm. Puis les chaînes ont été mélangées avec des nanoparticules citratées S1S-Na₃Cit dans un rapport volumique de 2 entre le polymère et les particules, qui a été maintenu constant tout au long des dilutions successives nécessaires pour mesurer la viscosité intrinsèque du polymère en présence des particules, pour différentes salinités composées de citrate trisodique Na₃Cit et de chlorure de sodium NaCl.

	50mM Na ₃ Cit	8mM Na ₃ Cit	2mM Na ₃ Cit	1mM Na ₃ Cit + 24mM NaCl
PAM uniquement	535	595	591	481
PAM + particules	495, d _H =107nm	435, d _H =78nm	672, d _H =74nm	408, d _H =71nm

Tableau 1. Viscosité intrinsèque [η] (g⁻¹.mL) mesurée par viscosimétrie capillaire et diamètre hydrodynamique pour des solutions de PAM mélangé avec 2 volumes de ferrofluide citaté S1S-Na₃Cit, à différentes salinités.

Les données ci-dessus montrent que la conformation des chaînes n'est pratiquement pas modifiée par les nanoparticules à forte concentration de citrate (la viscosité intrinsèque [η] baisse seulement de 8% en présence de particules à 50mM de citrate en solution), alors que la présence des nanoparticules provoque une nette

⁵⁰ O. Spalla and B. Cabane, *Colloid and Polymer Science* (1993) **271**, 357-371

⁵¹ S. Desset, O. Spalla, P. Lixon and B. Cabane, *Langmuir* (2001) **17**, 6408-6418

⁵² Jean-Pierre Jolivet, *De la solution à l'oxyde*, CNRS Editions (1994) page 373

diminution du gonflement des chaînes lorsque la concentration citrate est plus basse (diminution de $[h]$ de 27% à 8mM de citrate). On peut suivre le même effet de **collapse des chaînes produit par les nanoparticules** en milieu peu concentré en citrate par diffusion de la lumière : le diamètre hydrodynamique des complexes polymère–ferrofluide qui vaut $d_H=107$ nm à 50 mM de citrate libre diminue jusqu'à la valeur $d_H=78$ nm pour 8 mM. La valeur plus élevée de la viscosité intrinsèque à 2 mM peut s'expliquer par un gonflement électrostatique en milieu faiblement salin. A l'inverse l'ajout de NaCl a pour effet de compenser la diminution de force ionique pour la valeur la plus basse en citrate (1 mM), ce qui s'accompagne par un collapse des agrégats chaînes / nanoparticules. Ayant montré que les complexes polymère–particules gonflent et rétrécissent d'une manière analogue aux ferrogels réticulés, on s'est intéressé à leur morphologie par DNPA (Fig 16) et par AFM (Fig 17).⁵³

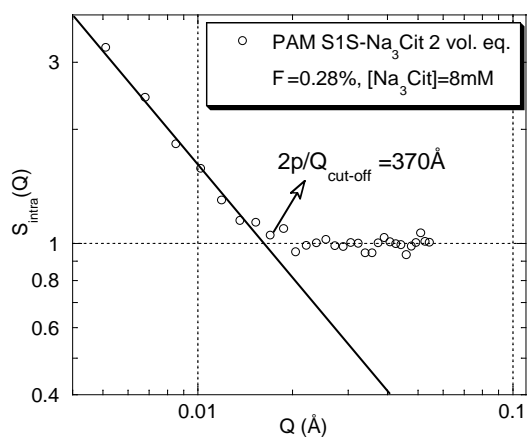


Fig 16. Mesures de DNPA pour une solution de PAM 0.6 g/L mélangée à 2 vol. de ferrofluide S1S-Na₃Cit à faible concentration de citrate (8mM). La loi d'échelle de pente -1 donne le facteur de forme de bâtonnets rigides, de diamètre estimé à 37 nm d'après le cut-off.

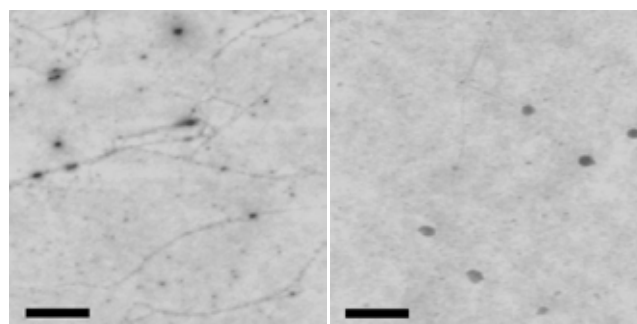


Fig 17. Images AFM des complexes PAM – S1S-Na₃Cit déposés sur mica à 8mM (à gauche) et 50mM (à droite) de citrate de sodium. La barre mesure 500nm. On observe des **colliers de perles** constitués de pelotes quasi-sphériques d'environ 80nm de diamètre reliées à des segments rigides pouvant mesurer jusqu'à 1mm de long. Le contraste et l'épaisseur apparente des bâtonnets étant plus élevés à 8 mM qu'à 50 mM, on les interprète comme étant des chaînes polymères enrobées par une gaine inorganique constituée de nanoparticules adsorbées plus efficacement à 8 qu'à 50 mM.

On peut déduire de cette étude que les nanoparticules interagissent fortement avec les longues chaînes linéaires de polyacrylamide, et que ce couplage devient d'autant plus fort que la concentration en citrate de sodium libre en équilibre avec les ligands citrates est faible. Une **adsorption des particules sur les pelotes de polymère** est donc très vraisemblable, car elle permet d'expliquer l'effet spécifique de la concentration du citrate de sodium par la compétition entre les ligands citrates et les groupements polaires amides du polymère pour accéder à la surface d'oxyde de fer. Dans l'hypothèse d'une adsorption totale, on peut calculer qu'en moyenne 10^2 particules décorent une seule chaîne.

3) Hydrogels à la fois magnétiques et thermosensibles

L'objectif de la thèse de Delphine El kharrat, soutenue le 20 septembre 2007, était la réalisation d'hydrogels nanocomposites « multi-responsifs », capables d'absorber une grande quantité d'eau mais aussi sensibles à un champ magnétique, et éventuellement à la température. Pour élaborer ces « ferrogels », nous avons incorporé des nanoparticules magnétiques de maghémite (γ -Fe₂O₃) dans un réseau polymère hydrophile. La synthèse des hydrogels (non dopés) et des ferrogels a été réalisée avec différents polymères hydrophiles dont le plus utilisé a été le PAM (polyacrylamide), soit à l'état d'homopolymère, soit comme bloc neutre d'un copolymère di-bloc double hydrophile (DHBC) PAM-PTEA (voir plus loin les « coaervats »). A cette matrice neutre il était question d'associer le poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) qui présente une température de transition LCST de 32°C afin de conférer au gel un caractère thermosensible en plus des propriétés magnétiques. Concernant les nanoparticules magnétiques, nous avons utilisé un ferrofluide stable autour de pH 7, obtenu par adsorption de citrate de sodium (Na₃Cit) à la surface de l'oxyde de fer. Au préalable, nous avons utilisé le tri en tailles

⁵³ D. El kharrat, O. Sandre*, P. Licinio, and R. Perzynski, *Adsorption of magnetic nanoparticles onto polyacrylamide chains in dilute polymer solutions and ferrogel networks*, **AIP Conf. Proc.** **2004**, *708*, 122-123 [hal-00174166](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00174166)

spécifique des ferrofluide ioniques (basé sur leur démixtion par un électrolyte), nous permettant de considérer des nanoparticules de taille et de comportement magnétique différents : fraction S1S autour de 6 nm (superparamagnétiques) et fraction C1C autour de 9 nm (majoritairement ferrimagnétiques).

Une étude préliminaire des mélanges polymère – nanoparticules magnétiques nous a semblé indispensable avant de caractériser les ferrogels. En étudiant les propriétés statiques et dynamiques du polymère et du ferrofluide pris séparément puis dans les mélanges, nous avons mis en évidence des interactions dans les solutions de différents polymères hydrophiles (PAM, PEG, alginate, PAM-PTEA, PAM-PAA...) de masse molaire constante 2×10^5 g/mol et de nanoparticules. Cette attraction entre la surface d'oxyde et les polymères se manifeste non pas par une floculation macroscopique mais par la formation de micro-agrégats dispersés, diffusant la lumière mais ne sédimentant pas.

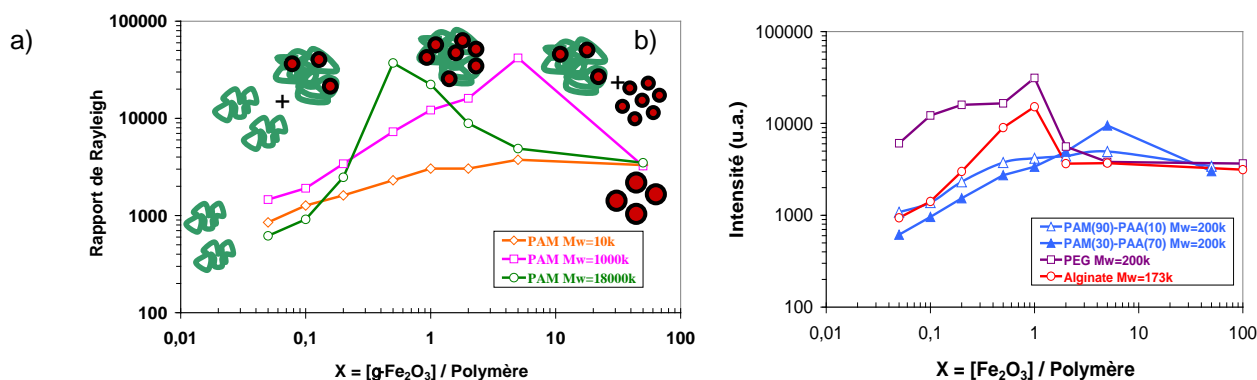


Fig 18. Etude de l'agrégation des nanoparticules magnétiques par diffusion statique de la lumière en fonction du ratio X (massique) des nanoparticules par rapport aux chaînes polymères de PAM de différentes masses molaires entre 10^4 et 18×10^6 g/mol (a) et, à masse molaire constante (2×10^5 g/mol) pour différents polymères.

Dans le cas du PAM de haut poids moléculaire, une diminution de la viscosité intrinsèque en présence des nanoparticules a été mesurée, résultant de l'augmentation de la compacité des chaînes par rapport à leur état gonflé en bon solvant. On a mis en évidence comme paramètre de contrôle la concentration $[\text{Na}_3\text{Cit}]$ qui présente une valeur optimale pour l'agrégation, différente selon la taille moyenne des nanoparticules (6 nm ou 9 nm). Le diagramme de phases – à l'intérieur duquel on se localise grâce au ratio X nanoparticules / polymère à concentration massique totale, pH et concentration $[\text{Na}_3\text{Cit}]$ constante – peut être balayé rapidement grâce à la diffusion de lumière statique et dynamique : la première nous renseigne sur la valeur de X optimale pour l'agrégation ainsi que sur la masse moléculaire des objets diffusants (« nombre d'agrégation »), tandis que la seconde nous donne leur taille hydrodynamique, de l'ordre de 60 à 100 nm.

Les observations à l'échelle moléculaire (AFM et TEM) complètent la description des agrégats de nanoparticules au sein du polymère en cernant leur forme qui va de la coque sphérique (cœur inorganique – couronne polymérique) pour les micro-coacervats électrostatiques avec les DHBC dont le bloc de PAM ne « pèse » que 30 kg/mol, à des objets filandreux rappelant des colliers de perle (Fig 17) obtenus pour les homopolymères de PAM de plus haute masse moléculaire (10^6 à 18×10^6 g/mol). Cette différence morphologique se retrouve par ailleurs sur les mesures de DNPA dont le comportement des courbes en fonction du vecteur de diffusion q confirme une structure en agrégats dense pour les coacervats avec les DHBC (Fig 19) alors que les mélanges avec les homopolymères de PAM donnent en DNPA des courbes en q^{-1} issues de la décoration des chaînes polymères par les nanoparticules (Fig 16).

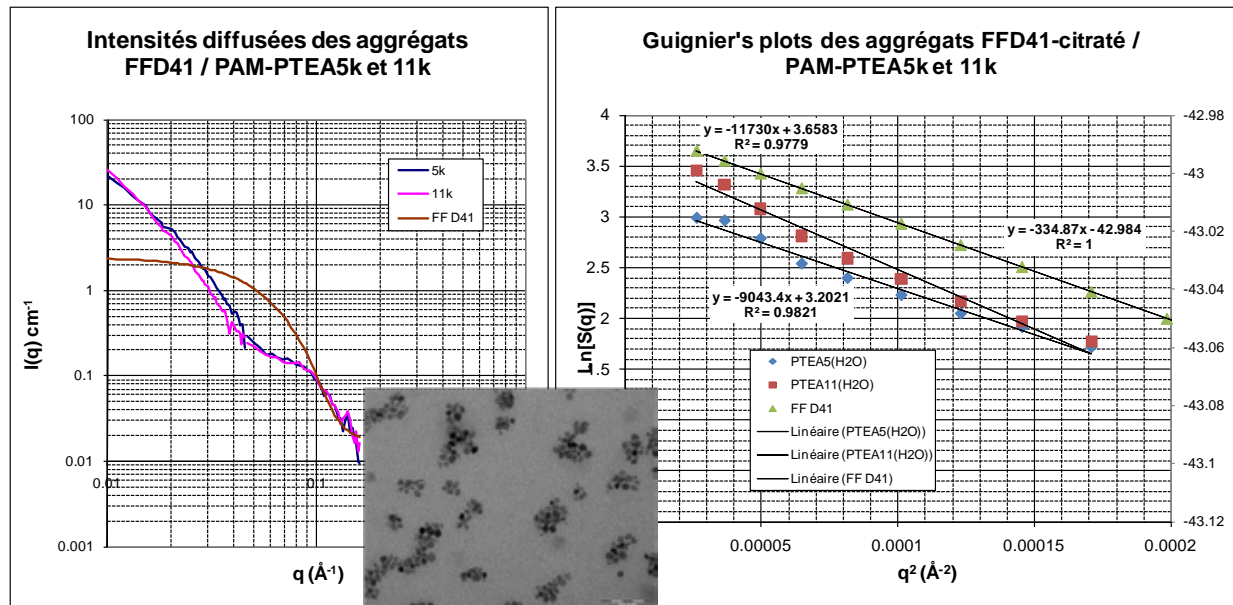


Fig 19. Signal de DNPA d'agrégats électrostatiques de petites nanoparticules magnétiques S1S (6 nm) avec le PAM-PTEA de masses 5kD et 11kD. Les rayons de giration déterminés dans le régime de Guinier mesurent respectivement $R_G=16.5$ nm et 18.8 nm, en accord avec l'image de ces agrégats en MET montrée en encart. Ces tailles sont du même ordre que les mailles caractéristiques dans un hydrogel,³⁹ ce qui a permis de bloquer ces clusters magnétiques dans des gels de PNIPAM (Fig 11).

On a utilisé enfin la biréfringence intrinsèque des nanoparticules d'oxyde de fer ferrimagnétiques (fraction C1C de diamètres environ 9 nm) pour étudier leur dynamique de rotation en présence ou non de chaîne de PAM, en fonction de la concentration $[Na_3Cit]$ qui a été variée entre 2 et 50 mM. L'analyse de la relaxation de biréfringence des mélanges et leur comparaison avec celle du ferrofluide seul a mis en évidence deux temps caractéristiques l'un court l'autre plus long qui ont été attribués respectivement aux nanoparticules isolées et aux nanoparticules à l'intérieur des agrégats, sans oublier une troisième population (environ 40% sauf à la plus haute concentration $[Na_3Cit]$) constituées de nanoparticules dont la rotation avec le champ magnétique est complètement bloquée par le polymère. Concernant le mode de relaxation long, on a pu faire le parallèle de son évolution en fonction de $[Na_3Cit]$ (Fig 20) avec celle des autres mesures hydrodynamiques (diffusion de lumière et viscosité intrinsèque).

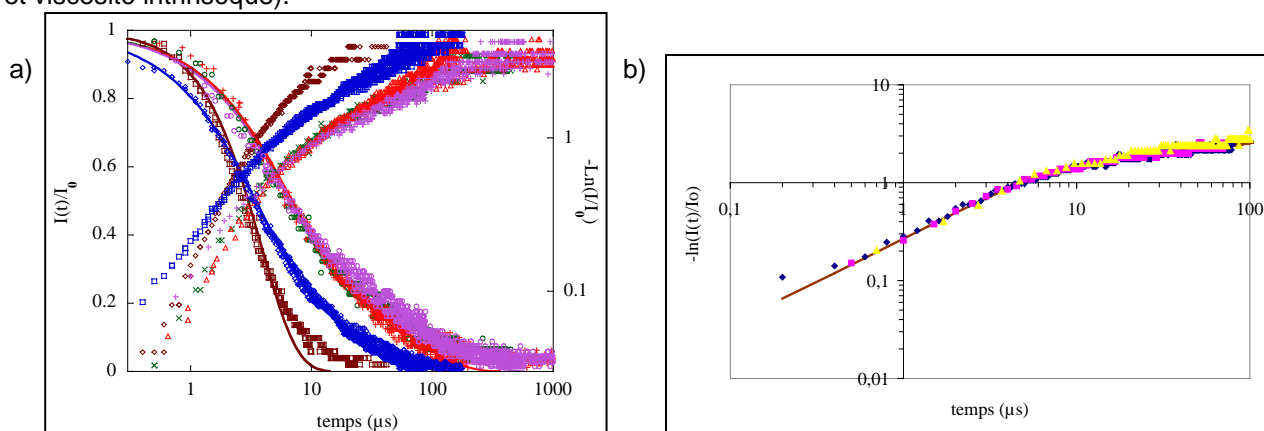


Fig 20. Exemple de mesure de relaxation de biréfringence dans un mélange en solution de PAM 6×10^6 g/mol et de nanoparticules C1C de tailles 9 nm (a) et dans un ferrogel de PAM réticulé à 1% (b) pour $[Na_3Cit]=8$ mM. On en tire un temps court ($3\mu s$) correspondant à la relaxation des nanoparticules libres et un temps long ($50\mu s$) témoignant d'agrégats d'un diamètre hydrodynamique de rotation de 70 nm.

Pour finir sur les chaînes polymères en solutions, on a conclu sur l'origine moléculaire des interactions nanoparticules – polymères qui sont respectivement :

i) de nature électrostatique pour les copolymères PAM-PTEA, entre les blocs cationiques de ces derniers et la surface négative des nanoparticules « citratées » ;

ii) de type liaison hydrogène pour les homopolymère de PAM, en référence à la bibliographie montrant de telles liaisons entre les atomes d'oxygène des fonctions amides primaires du PAM et les hydrogènes des fonctions carboxyles, soit directement celles de la surface d'oxyde de fer hydratée, soit celles des ligands citrates avec lesquels les chaînes de PAM sont en compétition pour l'équilibre d'adsorption.

A la lumière de cette étude sur les mélanges liquides, la structure nanocomposite des ferrogels à base de PAM réticulé par le *N,N'*-méthylène-bis-acrylamide (BAM) a été sondée, en s'appuyant sur les propriétés magnéto-optiques des nanoparticules à nouveau mises à profit pour mettre en évidence le ralentissement de la dynamique de rotation voire le blocage complet des nanoparticules par les chaînes de polymère (Fig 20). Plus précisément, on a étudié l'effet d'une part du taux de réticulation du gel BAM/AM à la synthèse et d'autre part de la concentration $[Na_3Cit]$ de sorte que la fraction de nanoparticules bloquées totalement dans leur rotation varie entre à peine 5% et jusqu'à 88% en fonction de ces deux paramètres. Par ailleurs, c'est une spécificité des gels que d'avoir figé au moment de leur synthèse un état des conformations des chaînes polymères, en particulier la répartition spatiale des nœuds de réticulation. Ce figeage partiel des fluctuations thermiques (non ergodicité) rend les techniques de diffusion de la lumière très délicates pour étudier les ferrogels. Néanmoins, grâce à la relaxation de biréfringence, nous avons pu mesurer à l'intérieur des ferrogels des diamètres hydrodynamiques de rotation entre 30 et 100 nm proches des valeurs en solution, à partir de la distribution des temps de relaxation des agrégats de nanoparticules (temps longs).

Pour compléter la description microscopique des ferrogels, nous avons confronté les mesures dynamiques précédentes aux informations sur l'organisation des nanoparticules apportées par la DNPA. On bénéficie du contraste important des nanoparticules par rapport au réseau polymère dont le signal a été éteint dans un mélange adéquat d'eau légère et d'eau lourde. Ce type d'étude structurale avait déjà été conduit précédemment durant la thèse d'Alberto Galicia pour les ferrogels de PAM réticulés par le MBA. Nous avons utilisé la même approche consistant à éteindre les chaînes de polymère et à suivre le facteur de structure $S(q)$ des nanoparticules magnétiques pour détecter les hétérogénéités de la matrice dans le cas où celle-ci est constituée par du PNIPAM thermosensible.

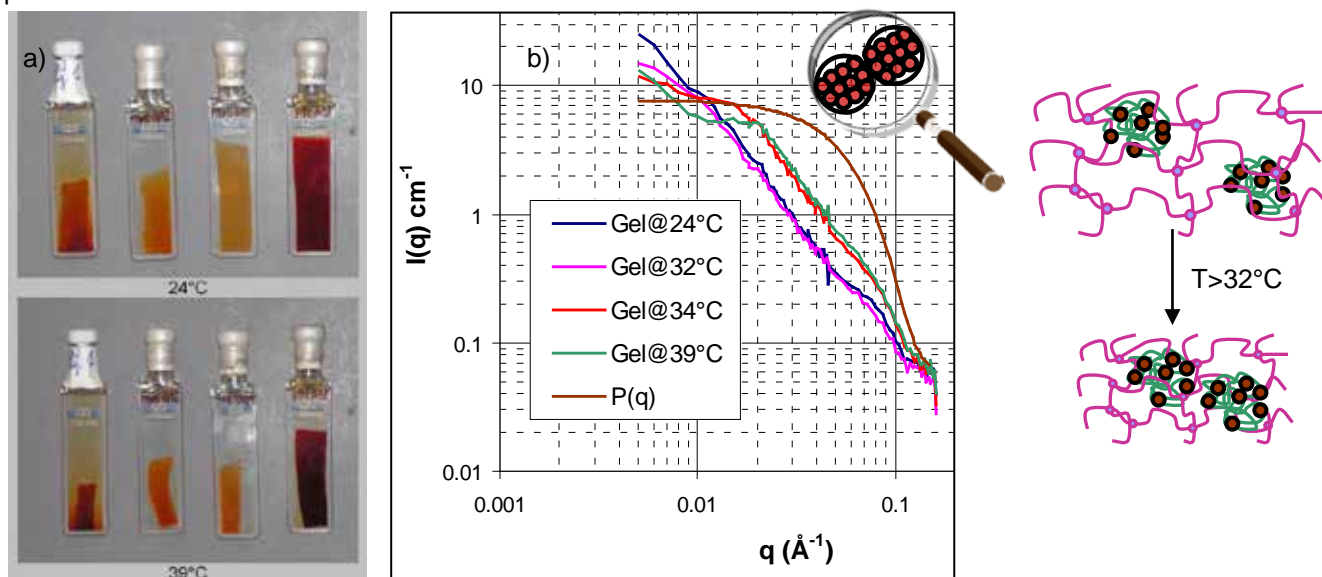


Fig 21. Réseau de PNIPAM semi-interpénétré par des agrégats de nanoparticules de 6 nm (S1S) avec le PAM_{30k}-PTEA_{11k}. La contraction de la matrice, visible sur les photos, entraîne un rapprochement des agrégats qui se traduit par l'apparition sur la courbe de DNPA d'un second pic de corrélation pour des valeurs de $q \approx 2 \times 10^{-2} \text{\AA}^{-1}$ correspondant à une distance caractéristique entre les clusters $2\pi/q = 320 \text{\AA} \approx 2R_G$.

L'obtention de gels à la fois chargés en nanoparticules magnétiques et présentant une forte variation du taux gonflement pour une température de transition marquée (32°C pour le PNIPAM pur) serait très intéressante pour le domaine du *drug delivery* dans lequel on recherche des matériaux répondant à divers stimuli. Plus

précisément, on imagine qu'on puisse déclencher à distance la libération de médicaments par des vecteurs qui associeraient en leur sein à la fois du PNIPAM et des nanoparticules magnétiques: excitées par une onde électromagnétique radiofréquence, ces dernières provoqueraient un échauffement local qui déclencherait la transition du polymère, qui à son tour induirait une forte variation de perméabilité au produit. Cependant la difficulté réside dans le peu d'interaction entre le PNIPAM et l'oxyde de fer, qu'on attribue à un déficit de liaisons hydrogène quand on passe d'un polymère à groupements polaires amide primaire comme le PAM à un amide secondaire hydrophobe tel que le PNIPAM. L'augmentation du taux de réticulation, tout comme la réalisation de copolymères statistiques PAM-PNIPAM, se sont révélés inefficaces pour résoudre ce dilemme. Nous avons trouvé une solution originale qui limite le relargage des nanoparticules magnétiques tout en maintenant une transition marquée de la matrice de PNIPAM. Pour ce faire, on utilise bien des polymères hydrophiles interagissant fortement avec les nanoparticules, mais au lieu de copolymères statistiques avec le NIPAM on réalise plutôt des « copolymères topologiques », c'est-à-dire qu'on réalise un réseau de PNIPAM semi-interpénétré par des nanoparticules agrégées soit par du PAM de haut poids moléculaire, soit par des DHBC du type PAM-PTEA. Dans les deux cas, les expériences de DNPA ont montré que la matrice se contactait au-dessus le LCST et entraînait un rapprochement des pelotes mixtes nanoparticules – polymères (Fig 21b) jusqu'à une distance de l'ordre de deux fois leur rayon de giration.

4) Préparation et étude de “microgels” et “minigels” magnétiques

Collaboration interne au LI2C/PECSA avec Christine Ménager

L'encapsulation homogène de particules inorganiques dans des microgels (billes de polymères réticules) est un défi technologique, notamment pour les composites magnétiques où la nécessité d'une bonne répartition de la charge magnétique est indispensable afin d'avoir un comportement en gradient de champ magnétique quantifiable et reproductible. Pour des applications de **tri magnétique de molécules biologiques**, on recherche aussi à obtenir des billes les plus magnétiques possibles et dans une gamme de tailles de 100 à 200 nm. La spécificité de notre approche est d'utiliser comme matrice des réseaux polymères hydrophiles (hydrogels), capables d'accueillir temporairement dans leur maillage des composés hydrosolubles, par opposition aux latex magnétiques commerciaux (Ademtech, Dynabeads, Merck Estapor... cf <https://www.magneticmicrosphere.com/suppliers.php>), qui eux sont constitués d'un cœur hydrophobe, leur surface étant rendue hydrophile par greffage de molécules chargées.^{54,55}

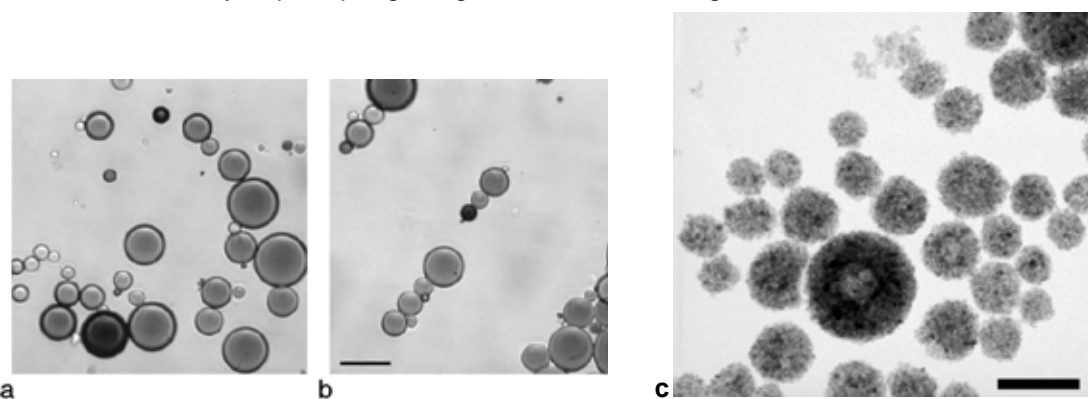


Fig 22. Microgels magnétiques (5% MBA/AM) observés en microscopie optique pour un champ nul (a) et sous un champ appliqué $B=200$ Gauss (b), sous l'effet duquel ils forment des chaînes de manière réversible (Barre d'échelle = 20 μm). c): Cliché MET de minigels (5% MBA/AM) sub-micrométriques, montrant une répartition homogène des nanoparticules (Barre d'échelle = 100 nm).

Ce travail sur les microgels s'inscrivait en parallèle de mes recherches sur les ferrogels macroscopiques. Lors du DEA de Jérôme Mangili encadré par Christine Ménager, on a mis à profit nos connaissances concernant

⁵⁴ J. Ugelstad, A. Berge, T. Ellingsen, R. Schmid, T.N. Nilsen, P. C.; Moerk, P. Stenstad, E. Hornes, O. Olsvik, *Progr. in Polym. Sci.* (1992) **17**(1), 87-161

⁵⁵ K. Landfester, *Adv. Mater.* (2001) **13**, 765; K. Landfester, *Macromol. Rapid. Commun.* (2001) **22**, 896

l'état de dispersion des nanoparticules magnétiques citratées à l'intérieur des ferrogels de PAM réticulés par le MBA, ainsi que sur le taux de gonflement des gels et le relargage des particules. Les microgels et les minigels ont été synthétisés par **polymérisation radicalaire en émulsion inverse**. Selon la taille initiale des gouttelettes de l'émulsion, on obtient soit des **microgels de 10–50 µm** observables et manipulables par microscopie optique (Fig 22a-b), soit des **minigels de 70–300 nm** que l'on étudie à l'état sec par microscope électronique (Fig 22c).

On a mis en évidence le gonflement dans l'eau de ces microgels magnétiques soit par observation directe en microscopie optique pour les plus gros, soit en diffusion de la lumière dynamique multi-angles pour les minigels. Comme on pouvait s'y attendre, leur diamètre est fonction de la nature du solvant et du taux de réticulation. On a ainsi montré que le diamètre hydrodynamique des minigels passe de 158 nm dans l'éthanol (mauvais solvant) à 195 nm dans l'eau, soit approximativement un doublement du volume.⁵⁶ Le taux d'encapsulation d'oxyde de fer a été quantifié par gravimétrie et mesures d'aimantation, qui ont conduit à des pourcentages massiques d'oxyde par rapport au total de 64% et 34 % respectivement dans les microgels de taux de réticulation 5% et 2.5% (en poids MBA/AM). Les minigels sub-micrométriques possédaient quant à eux une charge magnétique de 69% en masse, ce qui les situait dans une gamme comparable aux latex magnétiques commerciaux.

Par rapport à ces premiers résultats publiés,⁵⁶ la thématique a été développée vers d'une part en vue d'améliorer la monodispersité en tailles des émulsions et donc des minigels, d'autre part en visant l'objectif d'associer au caractère magnétique des billes une autre propriété, soit une réponse avec une variation du pH, soit avec une variation de la température, en s'inspirant de ce que l'on a développé sur des ferrogels macroscopiques, en l'adaptant pour les synthèses en milieu dispersé. Lors de son stage de Master 2 « Physico-Chimie Analytique » en 2005 sous ma direction, Tiphaine Châtelain a réalisé des microgels magnétiques de PAM plus monodisperse en cisillant les émulsions dans un rhéomètre de Couette, et a obtenu des microgels magnétiques thermo-sensibles, sur le modèle mésoscopique des réseaux semi-interpénétrés. Pour être injectés dans la circulation sanguine, de tels minigels doivent être idéalement inférieurs à 200 nm de diamètre. Pour ce faire, Tiphaine a effectué la polymérisation radicalaire du NIPAM en émulsion ou en suspension, en confinant des nanoparticules enrobées de PAM. Nous avons montré que même des interactions peu spécifiques comme les liaisons hydrogènes ou électrostatiques permettent d'obtenir des matériaux responsifs en vue de créer des dispositifs d'actuateurs « intelligents » ou des vecteurs pharmaceutiques. Pour cela on a joué sur les paramètres de formulation : ratio X des nanoparticules par rapport aux chaînes complexantes, taux de réticulation de la matrice, concentration du citrate de sodium, etc...

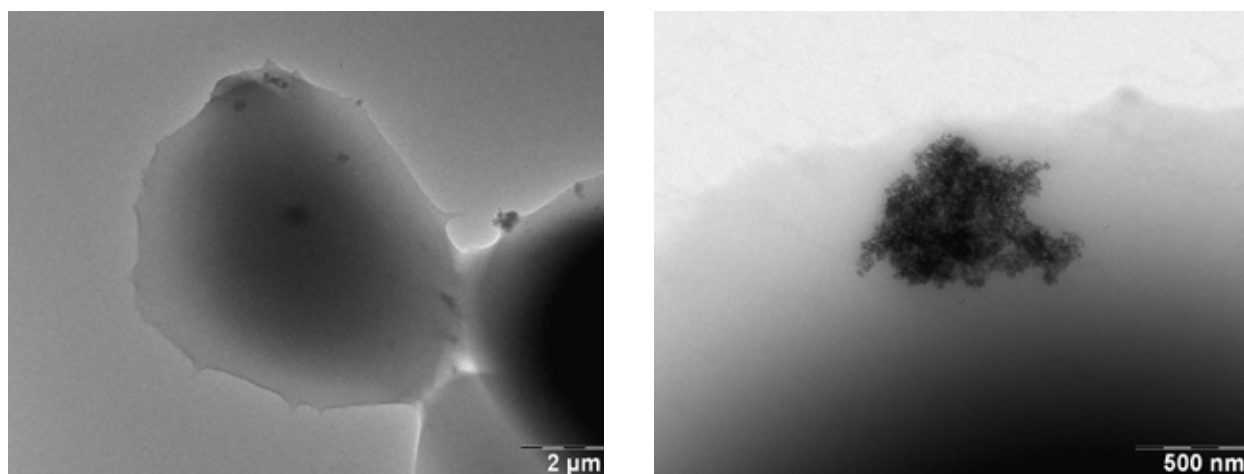


Fig 23. a) Vue d'un microgel partiellement étalé sur la grille de microscope électronique contenant plusieurs agrégats de nanoparticules qui apparaissent comme des tâches sombres à l'intérieur du gel. b) Vue détaillée d'un agrégat situé près du bord du microgel, enrobé dans la matrice de PNIPAM (gris sombre), contenant 1.6% de MBA et 5 % de MAAC.

Pour étudier ces microgels à l'état hydraté, on utilise à la fois la diffusion dynamique de la lumière et la microscopie optique. En se basant sur une étude de Pelton par zétamétrie⁵⁷, Tiphaine a montré qu'on pouvait

⁵⁶ C. Ménager, O. Sandre, J. Mangili, V. Cabuil, *Polymer* (2004), **45**, 2475-2481 [hal-00162339](https://doi.org/10.1039/b30162339)

⁵⁷ T. Hoare, R. Pelton, *Macromolecules* **37** (2004), 2544-2550.

avantageusement incorporer 5% d'acide méthacrylique (MAAc) dans la matrice de PNIPAM, à la fois pour améliorer la rétention des nanoparticules (par liaison entre les carboxylates et l'oxyde de fer, en plus de l'enrobage par des chaînes de PAM) et pour assurer la stabilité colloïdale des microgels (en leur conférant une charge négative). Ce faisant, les microgels ont montré une réponse différente en fonction du pH : à pH 3, ils passent d'un diamètre 10 μm à l'état gonflé (20°C) à moins de 200 nm à l'état contracté (40°C) ; à pH 5, l'amplitude de la transition est moins élevée, tandis qu'à pH 7, elle est même supprimée, conduisant à des minigels très chargés et donc très hydrophiles, qui gonflent jusqu'au point de former ensemble un gel physique thixotrope. Logiquement cette étude devait se poursuivre en provoquer la transition non par un chauffage macroscopique des minigels mais « à distance », par induction magnétique. D. El kharrat a fait un essai dans ce sens sur le montage d'hyperthermie radiofréquences de l'équipe de J-C. Bacri et F. Gazeau au laboratoire MSC, en plaçant un ferrogel macroscopique dans un tube. Mais pour mesurer une variation de diamètre hydrodynamique de minigels, il eût fallu monter une bobine directement sur un montage de diffusion de lumière, ce qui était un développement expérimental important que je n'ai pu réaliser que plus tard, après ma mutation à Bordeaux (thèse de Gauvin Hémerly).

5) Caoutchoucs magnétiques

Contacté en 2006 par un industriel (M Philippe Moureaux), j'ai proposé à celui-ci d'accueillir un stagiaire de Master 1 de l'UPMC, Geoffroy Lefrère, dans son entreprise (CF GOMMA Barre Thomas à Rennes), pour tester son idée de réaliser des élastomères magnétiques pour des applications antivibratoires. Plus précisément, il s'agissait de pouvoir moduler leur module élastique avec un champ magnétique, afin de supprimer certaines résonances (dans les habitacles d'automobile ou bien les machines outils). Pour cela les charges inorganiques traditionnelles (noir de carbone et silice) dans des échantillons de caoutchouc naturel devaient être remplacées par des nanoparticules d'oxyde de fer. Devant la grande quantité de nanoparticules à synthétiser (2 kg de matière inorganique sèche pour remplir le « mélangeur pilote »), nous avons simplifié la synthèse de la magnétite Fe_3O_4 pour pouvoir être produite en telle quantité, avec une surface greffée par de l'acide oléique pour la dispersion dans le polymère. Après avoir résolu certains problèmes comme la teneur résiduelle en eau (qui provoquait des bulles dans le réacteur de vulcanisation à 160°C !), Geoffroy a réalisé des éprouvettes de fractions volumiques croissantes (5%, 10% et 15%), ainsi qu'un échantillon à 30% bi-dispersé avec à la fois les nanoparticules d'oxyde et des billes micrométriques de « fer carbonyle ».

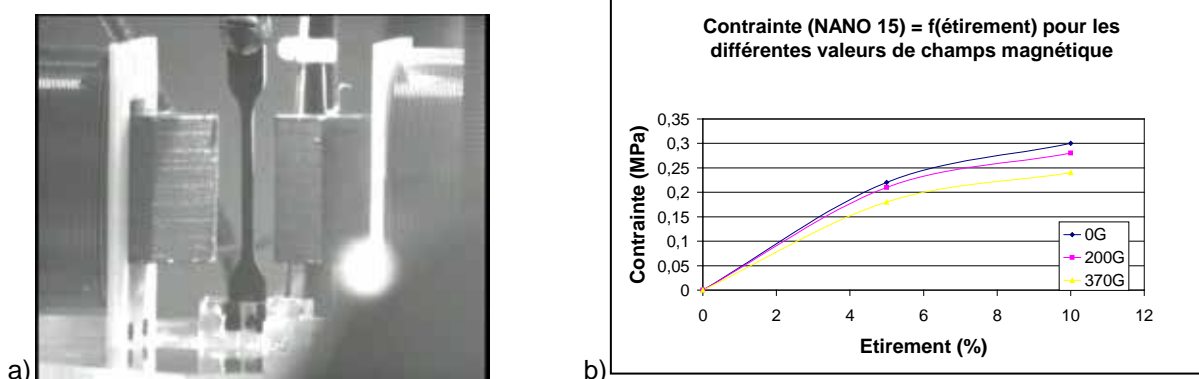
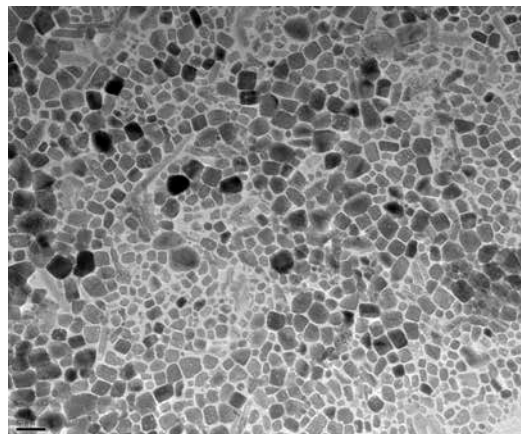


Fig 24. a) Eprouvette de caoutchouc magnétique dans une expérience de traction sous champ magnétique ; b) Courbe de traction pour l'échantillon chargé à 15% en magnétite : le module varie de 20% en champ B.

L'objectif était l'obtention d'élastomères dont la raideur puisse être ajustée par un champ magnétique appliqué. Même si l'effet magnéto-élastique mesuré sur nos échantillons n'était pas assez important pour les applications anti-vibratoires visées par l'industriel, je ne désespère pas de reprendre un jour cette étude, notamment pour étudier la possibilité d'effectuer l'étape de vulcanisation sous champ magnétique, afin de renforcer l'anisotropie des élastomères (pré-alignement), comme discuté lors d'un congrès au Brésil avec Georges Bossis, qui étudiait ces sujets de magnétorhéologie à l'université de Nice.

Quand G. Bossa a pris sa retraite, Pavel Kuzhir a pris sa suite à l'institut de physique de Nice sur ce thème, en collaboration avec Modesto Lopez Lopez du département de physique appliquée à l'université de Grenade. J'ai depuis rencontré à plusieurs reprises ces deux collègues, et nous avons commencé de travailler et publier ensemble. L'effet du champ magnétique pourrait se faire beaucoup plus sentir en employant des nanoparticules de grandes tailles ferrimagnétiques que l'on sait préparer aujourd'hui par voie polyol, avec de faibles distances inter-particulaires pour profiter des interactions dipolaires, ou bien même de la magnétique commerciale (cf image ci-contre).

Fig 25. Nanoparticules de Fe_3O_4 de très grandes tailles (de 30 à 50 nm) que l'on peut acheter chez Sigma-Aldrich).



6) Vésicules et micelles magnétiques avec des copolymères diblocs amphiphiles “rod-coil”

Structures auto-assemblées de nanoparticules magnétiques et de copolymères amphiphiles

Collaboration depuis 2003 avec **Sébastien Lecommandoux** (Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (UMR5629 Université Bordeaux 1 / CNRS / ENSCPB) dont j'ai rejoint l'équipe en 2010, et **Annie Brûlet** du Laboratoire Léon Brillouin (UMR12 CNRS / CEA-Saclay) pour les études structurales.

Historique

Des vésicules dont la membrane est une bicouche de copolymères diblocs amphiphiles ont été introduites par Dan Hammer, Frank Bates et Denis Discher.⁵⁸ Par analogie avec les liposomes dont la membrane est composée d'une bicouche de lipides, ils furent baptisés polymersomes ou en français « polymérosomes ». Les challenges actuels concernent l'obtention de ces vésicules polymériques associant plusieurs fonctions et répondant à divers stimuli d'origines physiques (champs E ou B, lumière), chimiques (pH, salinité) ou biochimiques (molécules cibles).⁵⁹

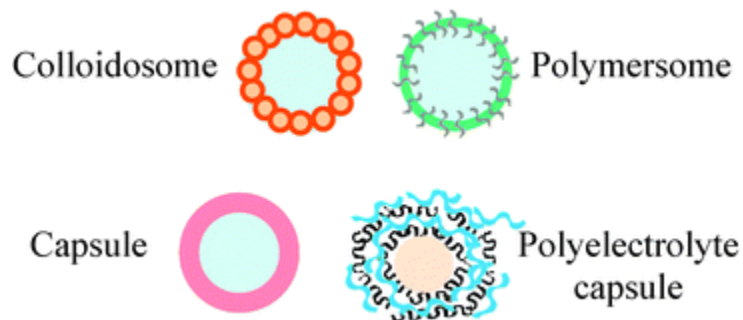


Fig 26. Objets de géométrie coquille sphérique que l'on peut obtenir avec des polymères (d'après la revue de Yow et Routh⁶⁰). Parmi ceux-ci, seuls les polymérosomes composés d'une bicouche de copolymères diblocs amphiphiles ont une membrane véritablement fluide analogue à celles des liposomes au-dessus de la température de gel des lipides, mais néanmoins beaucoup plus visqueuse et moins perméable à l'eau.

La collaboration avec Sébastien Lecommandoux sur ce sujet a débuté suite à notre rencontre au CERC3 Young Chemists Workshop 2002 “Water-soluble Polymers and their hydrogels”, où nous avons été envoyés tous deux par le département Science Chimique du CNRS. Dès lors nous avons conçu des colloïdes hybrides oxyde de fer-polymère de structure soit micellaire, soit vésiculaire. Ces objets résultent de l'auto-assemblage

⁵⁸ Bermudez, H.; Brannan, A. K.; Hammer, D. A.; Bates, F. S.; Discher, D. E., Molecular Weight Dependence of Polymersome Membrane Structure, Elasticity, and Stability. *Macromolecules* **2002**, 35, 8203-8208.

⁵⁹ Du, J.; O'Reilly, R. K., Advances and challenges in smart and functional polymer vesicles. *Soft Matter* **2009**, 5, 3544.

⁶⁰ Yow, H. N.; Routh, A. F., Formation of liquid core-polymer shell microcapsules. *Soft Matter* **2006**, 2, 940-949.

des nanoparticules magnétiques avec des copolymères di-blocs de type "rod-coil". Ces copolymères amphiphiles comprenant un **bloc hydrophobe flexible** et un **bloc rigide peptidique hydrophile et pH-sensible** étaient synthétisés au LCPO, en combinant polymérisation anionique et par ouverture de cycle. Plus précisément il s'agissait de polybutadiène-*b*-poly(acide glutamique) (PB-*b*-PGA), dont la dispersité en masses réduite ($D=1.1-1.2$) permettait d'obtenir des phases auto-assemblées bien définies, même si l'on suspecte depuis un travail d'Adi Eisenberg⁶¹ que la polydispersité résiduelle des masses de chaînes soit plutôt un facteur bénéfique pour l'auto-assemblage en membranes. Ainsi le PB₄₀-*b*-PGA₁₀₀ formait-il dans l'eau des bicouches refermées sur elles-mêmes. Appartenant à cette nouvelle classe de vésicules polymériques introduites dans les années 90' par Frank Bates⁶² et ses collègues de U Penn (*cf.* revues sur le sujet ^{63,64}), elles présentaient par ailleurs la particularité de répondre à changement du pH extérieur par une variation importante de leur taille: leur diamètre hydrodynamique d_H passait ainsi de 200 nm en milieu acide à 300 nm en milieu basique (ou 250 nm en milieu très salin).⁶⁵ Cette transition est réversible et peu sensible à la salinité car elle repose non pas sur un simple gonflement par effet polyélectrolyte mais sur la nature peptidique du bloc PGA, transitant entre une conformation compacte en hélice α à pH acide et une autre plus étirée en pelote à pH basique.

	PB _n - <i>b</i> -PGA _p	PB ₄₈ - <i>b</i> -PGA ₁₄₅ in H ₂ O	PB ₄₈ - <i>b</i> -PGA ₁₁₄ in H ₂ O	PB ₄₈ - <i>b</i> -PGA ₅₆ in H ₂ O	PB ₄₈ - <i>b</i> -PGA ₂₀ in CH ₂ Cl ₂
g-Fe ₂ O ₃ Nanoparticules					
-surfacted in CH ₂ Cl ₂ $d_0=6.8\text{nm}$ $s=0.24$		A Magnetic Micelles		B Magnetic vesicles	
- acidic in HNO ₃ (pH=1.2) $d_0=6.8\text{nm}$ $s=0.24$		Objects are not properly dispersed (after 1 month)			C Magnetic vesicles
- citrated in Na ₃ Cit (pH=7) $d_0=6.6\text{nm}$ $s=0.21$		not properly dispersed		D Magnetic vesicles	not properly dispersed

Tableau 2. Objets colloïdaux hybrides obtenus par auto-assemblage de nanoparticules magnétiques et de copolymères amphiphiles "rod-coil". Les lettres A, B, C et D représentent des objets que l'on a déjà réussi à préparer ; les cases restantes seront peut-être observées un jour avec de nouvelles « générations » de copolymères di-blocs amphiphiles biocompatibles qu'on étudie aujourd'hui au LCPO, à base de blocs poly(triméthylène carbonate) (PTMC).

L'un des objectifs de l'incorporation des nanoparticules de maghémite dans de tels objets supra-macromoléculaires était de s'en servir comme **sondes en diffusion des neutrons** pour étudier la transformation morphologique importante subie lors du changement de taille entre un pH acide et basique, en détectant peut-être un état transitoire avec une bicouche ouverte, ce qui ouvrirait bien des perspectives pour une libération contrôlée du contenu interne ! Pour cela on s'est servi du très bon contraste de l'oxyde de fer par

⁶¹ O. Terreau, L. Luo, A. Eisenberg, *Langmuir* **19** (2003) 5601

⁶² Y.-Y. Won, H. Davis, F. Bates, *Science* **283** (1999) 960

⁶³ D.E. Discher, A. Eisenberg, *Science* **297** (2002) 967

⁶⁴ J-F. Le Meins, O. Sandre, S. Lecommandoux, *Eur. Phys. J. E* **34** (2011) 14 [hal-00677762](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00677762)

⁶⁵ F. Chécot, S. Lecommandoux, Y. Gnanou, H. A. Klok, Water-soluble stimuli-responsive vesicles from peptide-based diblock copolymers. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2002**, 41 (8), 1339-1343

rapport au polymère et au solvant, et on a mesuré leur facteur de structure à l'intérieur des agrégats $S_{\text{intra}}(q)$, qui nous renseigne d'une part sur la concentration locale de nanoparticules, d'autre part sur le facteur de forme de l'objet qu'elles décorent.⁶⁶ Un autre but était de conférer à l'objet tout entier une réponse à un champ magnétique, que ce soit une **déformation induite** (ellipsoïdale ou autre) ou une **libération d'une substance déclenchée par le champ**, sujet toujours d'actualité dans nos recherches (mais avec d'autres copolymères).

Ce travail a débuté par la vérification que les deux composants organique et inorganique pouvaient effectivement être combinés pour donner des objets bien définis et dispersés dans l'eau ou en solvant. Pour cela nous avons balayé une série de copolymères variant par la taille de leur bloc polypeptidique, le bloc hydrophobe étant maintenu constant, sa double-liaison offrant la possibilité d'être réticulée ultérieurement et ainsi de figer les structures déformées sous champ magnétique. Les possibilités d'association sont résumées par le Tableau 2 à double entrée, d'une part les copolymères:

- PB₄₈-*b*-PGA₁₁₄ et PB₄₈-*b*-PGA₁₄₅ qui s'auto-assemblent dans l'eau en micelles de diamètres hydrodynamiques respectivement 60 et 70 nm, le diamètre interne du cœur hydrophobe ayant été mesuré par DNPA à 14 nm pour les deux copolymères.⁶⁷

- PB₄₈-*b*-PGA₅₆ qui forme dans l'eau des vésicules analogues à celles de PB₄₀-*b*-PGA₁₀₀, mais de diamètre d_H égal à 100 nm et d'épaisseur de bicouche 14 nm.

- PB₄₈-*b*-PGA₂₀ qui se disperse non pas dans l'eau mais dans le dichlorométhane, sous forme de micelles inverses de d_H égal à 260 nm.

et d'autre part les ferrofluides, aqueux ou bien organiques, dont la polydispersité en tailles des grains magnétiques a été au préalable réduite par la méthode des démixtions fractionnées⁶⁸ :

- S2-HNO₃ qui est un ferrofluide aqueux acide (pH=1.2), dans lequel les particules présentent une dispersion de tailles caractérisée par un $d_0=6.8\text{nm}$ et $s=0.24$, et dont la surface d'oxyde est recouverte simplement de protons H⁺, ce qui laisse un accès aisé pour une complexation par les groupements carboxylates des blocs PGA des copolymères.

- S2-CH₂Cl₂, provenant du ferrofluide précédent après greffage de tensioactif de type di-ester de l'acide phosphorique (Beycostat NE) pour une solubilisation dans le dichlorométhane.

- S1S-HNO₃, ferrofluide acide qui présente par ailleurs une distribution de tailles légèrement plus fine que le précédent, décrite par $d_0=6.6\text{nm}$ et $s=0.21$.

- S1S-Na₃Cit, ferrofluide greffé par des ligands citrate de sodium pour une dispersion à pH>7.

L'association de chaque copolymère mis en présence de 1 ou 2 équivalents de l'un des ferrofluides a été favorisée en éliminant d'abord le solvant, puis en re-dispersant les objets formés, après déprotonation des fonctions acides du copolymère avec NaOH. Cette technique est qualifiée de « **dissolution directe** » pour la différencier de la « nanoprecipitation » qui fut introduite par la suite avec des copolymères moins flexibles. Au bout de trois semaines d'agitation à température contrôlée, la structure des suspensions qui avaient atteint une forme d'équilibre et un état de dispersion satisfaisant des agrégats copolymères–nanoparticules a été analysée par DLS et DNPA.

Les échantillons PB₄₈-*b*-PGA₁₁₄ et PB₄₈-*b*-PGA₁₄₅ ont donné avec le ferrofluide surfacté S2-CH₂Cl₂ des **micelles magnétiques** de d_H compris entre 225 (1 équivalent) et 430 nm (2 équivalents). Leur cœur hydrophobe est rempli de nanoparticules très concentrées (Tableau 2, structures A), la fraction volumique locale étant d'environ 30% d'après la position du pic de structure en DNPA.

Les vésicules de PB₄₈-*b*-PGA₅₆ continuaient de se former dans l'eau en présence du ferrofluide S2-CH₂Cl₂, leur diamètre étant augmenté significativement (d_H égal à 620 et 210 nm pour 1 et 2 équivalents respectivement). Les nanoparticules surfactées étaient confinées à 2 dimensions au sein des membranes

⁶⁶ J. Oberdisse, Y. Rharbi, F. Boué, *Computational and Theoretical Polymer Science* **10** (2000) 207–217

⁶⁷ F. Chécot, A. Brûlet, J. Oberdisse, Y. Gnanou, O. Mondain-Monval, S. Lecommandoux, *Langmuir* **21** (2005) 4308

⁶⁸ J.-C. Bacri, R. Perzynski, D. Salin, V. Cabuil, R. Massart, *J. Coll. Int. Sci.* **132** (1989), 43; R. Massart, E. Dubois, V. Cabuil, E. Hasmonay, *J. Magn. Mater.* **149** (1995) 1-5.

hydrophobes du copolymère, comme l'indiquaient conjointement les mesures de DNPA et les images de TEM et d'AFM. Il s'agissait alors du premier cas de **vésicules avec une membrane magnétique fluide**. Des préparations de coques magnétiques creuses avaient effectivement été déjà décrites, mais elles étaient basées sur la minéralisation d'une bille de polymère solide calcinée ultérieurement.⁶⁹ Au contraire, les polymersomes auto-assemblés autour d'un cœur aqueux sont très mous et déformables, une configuration qui n'avait jusqu'alors été considérée que sur le plan théorique.⁷⁰

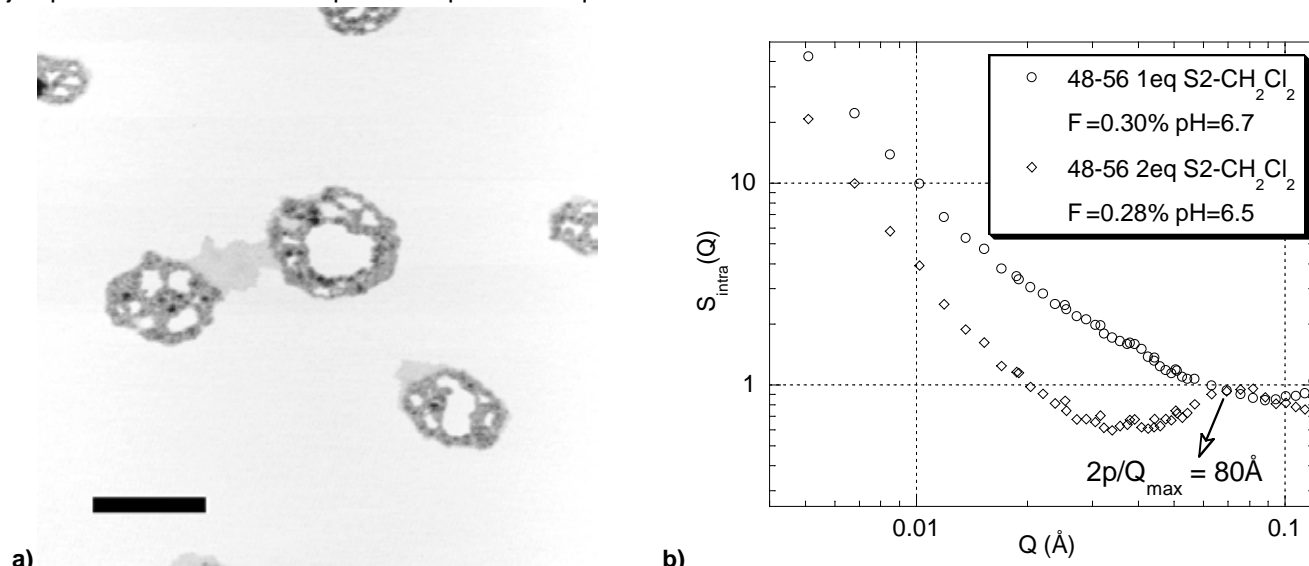


Fig 27. a) Image AFM de vésicules avec une membrane magnétique. Les bicouches de PB₄₈-b-PGA₅₆ ont pris en sandwich des nanoparticules hydrophobes (de diamètre moyen 6.6 nm) et présentent des trous qui pourraient soit être des déchirures lors du dépôt sur mica, soit pré-exister dans les membranes des vésicules encore dispersées dans la solution (barre = 500 nm, hauteur totale = 37 nm). b) Facteur de structure de nanoparticules surfactées S2-CH₂Cl₂ mesuré par SANS (expérience n°6899 2003, PACE, LLB, CEA-Saclay), pour 1 ou 2 équivalents par rapport au PB₄₈-b-PGA₅₆. A 1éq on observe à petit q une pente proche de -2 typique du facteur de forme d'un objet membranaire, tandis qu'à grand q l'absence du pic présent pour 2éq, indique que les particules ne sont plus au contact les unes des autres, et que les membranes sont vraisemblablement fluides.

Les vésicules qui s'auto-assemblent dans l'eau à partir de PB₄₈-b-PGA₅₆ ou bien PB₄₀-b-PGA₁₀₀ peuvent aussi être remplies dans leur compartiment aqueux interne avec un ferrofluide à pH7 tel que S1S-Na₃Cit. De la même manière que pour les liposomes magnétiques,⁷¹ les nanoparticules non encapsulées ont été séparées des vésicules pleines de ferrofluide par un passage sur colonne chromatographique, ce que nous avons pu suivre clairement grâce au facteur de structure $S_{\text{intra}}(q)$.

Enfin pour le copolymère ayant le plus petit bloc hydrophile PB₄₈-b-PGA₂₀, nous avons trouvé qu'il s'auto-associait dans le dichlorométhane avec les nanoparticules dont la surface d'oxyde est simplement protonée partiellement, et qui peut donc interagir avec les groupements PGA. On obtient ainsi des **micelles magnétiques inverses** de d_H égal à 70 nm avec 2 équivalents de particules de S2-HNO₃ et 75 nm avec celles de S1S-HNO₃. Dans ce dernier cas on a noté aussi la présence d'objets bien plus gros ($d_H=470$ nm), qui pourraient être encore un exemple de vésicules fluides avec une membrane magnétique, mais dont cette fois l'espace entre les feuillettes de la bicouche est hydrophile et prend en sandwich des nanoparticules chargées.

Maintenant que nous connaissons la structure de tels objets hybrides auto-assemblés, l'étape suivante de l'étude a consisté à **modifier leur forme grâce à un champ magnétique** et à le suivre par diffusion anisotrope des neutrons. Sous un champ magnétique statique on prévoyait d'obtenir une déformation ellipsoïdale simple. Avec un champ variable (notamment tournant), on pourrait bien produire des formes plus complexes, comme celles en étoiles de mer connues pour les gouttelettes de ferrofluide.⁷² Ces formes originales constituent un défi

⁶⁹ E.L. Bizdoacaa, M. Spasovaa, M. Farlea, M. Hilgendorff., F., Caruso, *J. Mag. Mag. Mat.* **240** (2002), 44

⁷⁰ Kern, N, Fourcade, B., *Europhys. Lett.* **38** (1997) 395

⁷¹ S. Lesieur, C. Grabielle-Madelmont, C. Menager, V. Cabuil, D. Dadhi, P. Pierrot, K. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 5266

⁷² J.-C. Bacri, A. Cebers, R. Perzynski, *Phys. Rev. Lett.* **72** (1994) 2705

pour le physico-chimiste qui veut les réaliser à l'échelle mésoscopique, alors que les micelles et polymersomes magnétiques seraient peut-être un moyen de les atteindre, et de les figer en réticulant ultérieurement les blocs PB insaturés. Nous avons repris récemment cette idée, à l'occasion du projet ANR MAVERICK (2019-2023), notamment en synthétisant des copolymères photoréticulables à base soit de PTMC, soit de polyisoprène (collaboration inter-équipes du LCPO avec Frédéric Peruch).

7) Polymersomes magnétiques sous champ statique

Connaissant la structure des objets hybrides copolymères-ferrofluides, la suite logique consistait à **modifier leur forme sous un champ magnétique** et à la suivre en diffusion anisotrope des neutrons. Les vésicules de PB₄₈-*b*-PGA₅₆ confinant des nanoparticules « surfactées » au sein de leur membrane hydrophobe, comme l'indiquent conjointement les mesures de DNPA (permettant en outre de mesurer l'épaisseur) et les images de TEM et AFM, constituaient le cas le plus original : en comparaison des coques magnétiques creuses décrites dans la littérature, basées sur le recouvrement d'un cœur sphérique par une couronne de polymère puis dissolution du template par attaque avec un acide⁷³ ou un solvant,⁷⁴ nos polymersomes magnétiques constituaient le premier cas de vésicules avec une membrane à la fois magnétique et fluide, pouvant être réticulée. Le cas de la déformation sous champ statique d'une coque magnéto-élastique a été étudié théoriquement par Yuriy L. Raikher, de l'Institut de Mécanique des Milieux Continus à Perm en Russie qui possède une longue tradition de collaboration avec les expérimentateurs parisiens des ferrofluides (ECONET).⁷⁵ Aujourd'hui Yuriy Raikher travaille toujours sur ce thème,⁷⁶ et son équipe est intégrée au projet MAVERICK, au moins officiellement pour l'ANR, car du côté du CNRS se sont présentées des difficultés relatives à la sécurité défense évoquées ci-dessous... Dans notre première étude, nous avons pu vérifier que ces polymersomes de 1^{ère} génération étaient bien déformables par un champ de faible intensité, ce qui fut réalisé par des expériences de diffusion des neutrons aux petits angles sur le spectromètre anisotrope PAXY du LLB au CEA-Saclay.^{77,78,79}

L'effet attendu d'un champ B statique sur une coque magnétique molle est l'obtention d'une déformation ellipsoïdale. A l'avenir, on prévoit d'appliquer un champ B variant dans le temps (par exemple un champ tournant), afin de produire des déformations plus complexes, comme celles en étoiles de mer connues pour les gouttelettes de ferrofluide. Ces formes originales constituent un défi pour le physico-chimiste qui veut les réaliser à l'échelle mésoscopique, alors que nos agrégats copolymères diblocs-particules magnétiques et déformables sont de bons candidats pour les atteindre ainsi que pour les figer facilement en réticulant ultérieurement des blocs insaturés (polybutadiène ou polyisoprène 1,4-cis). La thèse de Diana Kazaryna qui a débuté en janvier 2020 nous permet actuellement de développer une chimie de photopolymérisation basée sur l'époxydation préalable des doubles-liaisons, dont les dernières avancées seront régulièrement mises en ligne sur le site du projet ANR : <https://www.lcpo.fr/anr-maverick> tandis que les données seront disponibles publiquement en vertu du plan de gestion des données requis par l'ANR : <https://dmp.opidor.fr/plans/6264/export.pdf>, compte tenu du fait par ailleurs que les Fonctionnaires Sécurité Défense du Ministère et donc du CNRS nous ont défendu de communiquer des données confidentielles aux partenaires russes du projet ANR, donc nous allons voir comment concilier ces injonctions contradictoires...

⁷³ Steadler, B.; Price, A. D.; Chandrawati, R.; Hosta-Rigau, L.; Zelikin, A. N.; Caruso, F., Polymer hydrogel capsules: en route toward synthetic cellular systems. *Nanoscale* **2009**, *1*, 68-73.

⁷⁴ Liu, G.; Wang, H.; Yang, X., Synthesis of pH-sensitive hollow polymer microspheres with movable magnetic core. *Polymer* **2009**, *50*, 2578-2586.

⁷⁵ O.V. Stolbov, Yu.L. Raikher, Deformation of a ferrovesicle in a uniform magnetic field, *J. Magn. Magn. Mat.* **300** (2006) e199–e202

⁷⁶ A. Ryzhkov, Yu. Raikher, *Nanomaterials* **2018**, *8*(10), 763

⁷⁷ S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, J. Rodríguez-Hernández, R. Perzynski, Magnetic nano-composite micelles and vesicles, *Advanced Materials*, *17*(6), 712-718 (2005) [hal-00392707](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00392707)

⁷⁸ S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, R. Perzynski, Smart hybrid magnetic self-assembled micelles and hollow capsules, *Progress in Solid State Chemistry* **34**(2-4), 171-179 (2006) [hal-00168573](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00168573)

⁷⁹ S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, J. Rodríguez-Hernández, R. Perzynski, Self-assemblies of magnetic nanoparticles and di-block copolymers: Magnetic micelles and vesicles *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **300**(1), 71-74 (2006) [hal-00360731](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00360731)

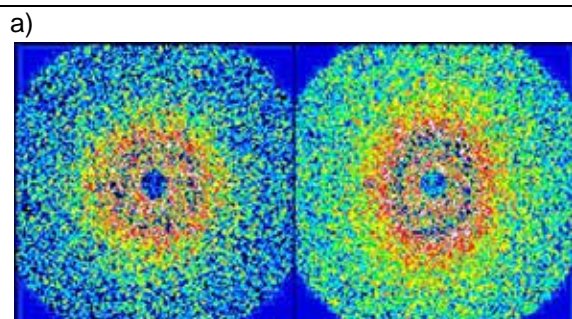
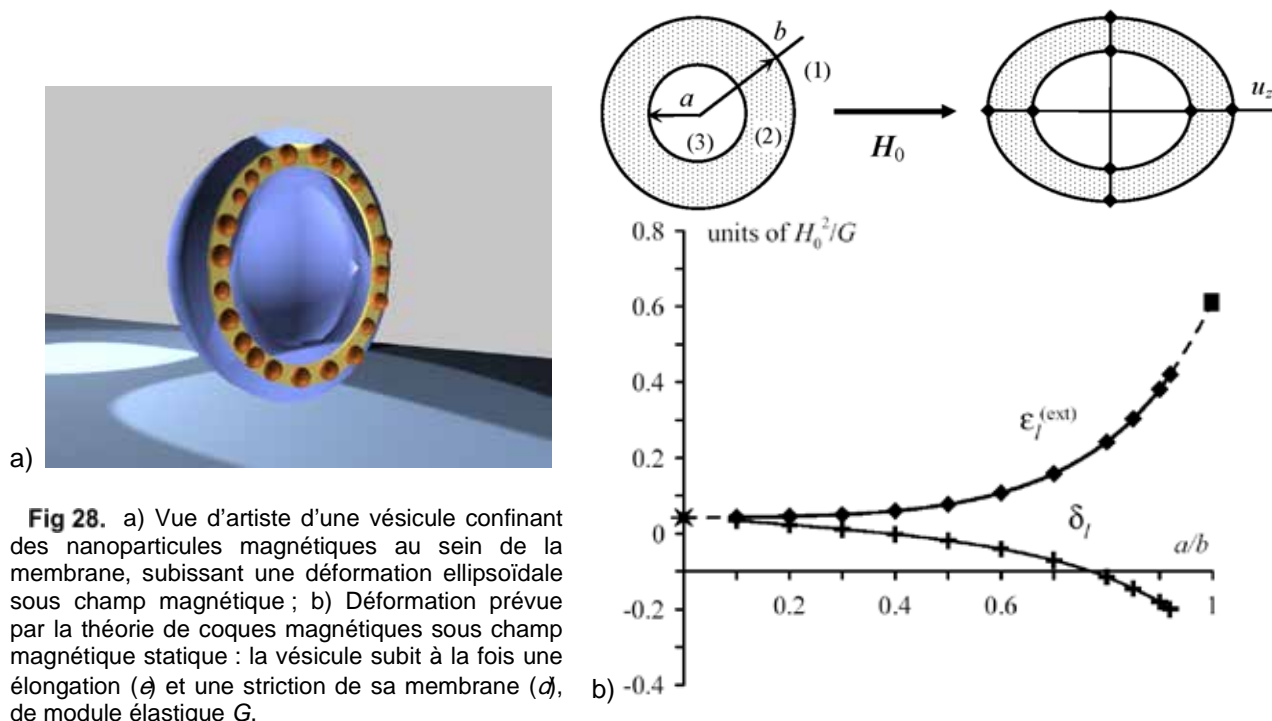
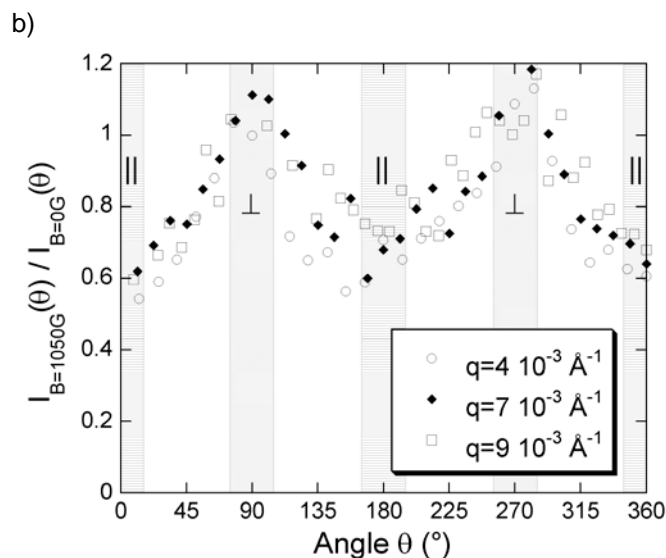


Fig 29. a) Déformation des coques magnétiques molles (1éq) démontrée par l'anisotropie de la figure de DNPA dans la gamme de vecteurs $q=3 \times 10^{-3} - 2 \times 10^{-2} \text{ \AA}^{-1}$ à $B=0\text{G}$ (gauche) et sous un champ magnétique horizontal $B=540\text{G}$. b) Profil d'intensité à $B=1050\text{G}$ normalisé par l'intensité isotrope à $B=0\text{G}$ en fonction de l'angle φ par rapport au champ B , pour différentes valeurs de q . Les zones hachurées représentent les directions \parallel et \perp par rapport à B . En analysant les profils de diffusion (Kratky Porod plots), on a mesuré une magnéto-striction correspondant à une anisotropie d'épaisseur : $\alpha_{\parallel} = 9\text{nm}$ et $\alpha_{\perp} = 13\text{nm}$.



8) Polymersomes à la fois magnétiques et thermosensibles

Nous avons travaillé ensuite sur une 2^{ème} génération de polymérosomes que l'on voulait non seulement magnétiques mais aussi répondant à une élévation de la température. L'objectif à terme était d'utiliser le chauffage par induction radiofréquences des nanoparticules (« hyperthermie ») pour déclencher un changement de forme de la vésicule qui se traduise aussi par la libération d'un composé biologiquement actif. La thèse de Willy Agut encadrée par Sébastien Lecommandoux et Daniel Taton soutenue en janvier 2009 a permis de développer au LCPO une utilisation astucieuse de la « chimie clic » pour construire des copolymères à blocs, à partir de chaînes macromoléculaires de natures différentes synthétisées séparément puis attachées entre elles

par cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre un azoture et un alcyne.⁸⁰ Une différence notable avec la première génération de copolymères rod-coils réside dans la nature du bloc hydrophobe qui était cette fois-ci le bloc peptidique, à savoir le poly(L-glutamate de g-benzyle) PBLG, tandis que le bloc hydrophile était le poly[méthacrylate de 2-(diméthyle amino)éthyle] PMADAME, qui démixte dans l'eau à une température supérieure à 39°C (LCST). Willy Agut a synthétisé d'autres copolymères dérivés de celui-ci en déprotégeant le PBLG pour donner le PGA hydrophile pH-sensible ou en quaternisant le PMADAME avec la propanesulfone pour donner un bloc zwitterionique avec une UCST au lieu de la LCST. Ils donnent des vésicules électrostatiques pH-sensibles (analogues aux capsules de polyélectrolytes représentées à la Fig. 1) qui peuvent être thermosensibles, mais elles n'ont pas été testées pour insérer des nanoparticules magnétiques. Dans le cas du PMADAME₈₅-*b*-PBLG₄₁ qui donne des vésicules de 180 nm de diamètre avec une bicouche de 20 nm d'épaisseur, la tentative d'introduction de nanoparticules magnétiques surfactées de 6.3 nm a conduit à des objets sphériques plus petits (environ 60 nm) mais surtout pleins, dans lesquels les nanoparticules sont agrégées de manière dense. Cette transition vésicule-micelle a été interprétée a posteriori comme provenant de la conformation hélicoïdale prononcée des blocs PBLG (mesurable par dichroïsme circulaire), qui pour un degré de polymérisation de 40 forment des cylindres rigides d'environ 6 nm de long. Leur rapport d'aspect prononcé (entre 2 et 3) confère à la membrane un caractère cristal liquide qui explique son incompatibilité avec des particules sphériques de taille comparable, par analogie avec la démixtion de particules sphériques et cylindriques décrite pour les cristaux liquides lyotropes par Henk Lekkerkerker⁸¹, que l'on avait constaté aussi au LI2C/PECSA pour les thermotropes (cf. plus loin la partie sur les cristaux liquides).

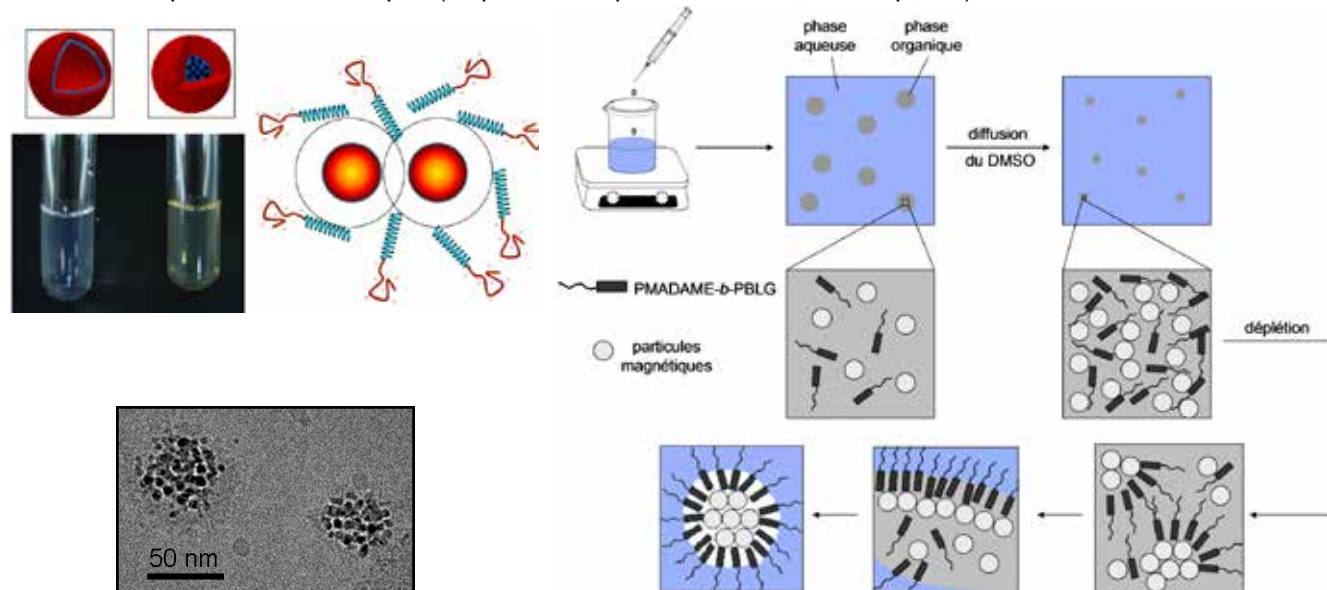


Fig 30. Schéma de la séparation phase entre les nanoparticules magnétiques et les blocs rigides de PBLG (hélices a). L'interaction de déplétion entre deux nanoparticules au sein des bâtons a été évaluée à $3 k_B T$.⁸²

Pour aller plus loin avec 2^{ème} génération de vésicules, nous pourrions décorer des vésicules cette fois électrostatiques PMADAME-*b*-PGA avec des nanoparticules d'oxyde de fer hydrophiles, un premier essai pour les coupler à des blocs d'acide polyglutamique (par précipitation-redispersion à partir d'un pH basique) s'étant révélé concluant. Des micelles magnétiques à cœur PBLG ont par ailleurs été exploitées dans le cadre du projet européen [NanoTher](#) pour encapsuler des drogues hydrophobes (Paclitaxel, Tamoxiphène...) et plus récemment des polymersomes à base de PBLG dans le projet [ANR LightLab](#), que je présenterai tous les deux plus loin.

⁸⁰ Agut, W.; Taton, D.; Lecommandoux, S., A Versatile Synthetic Approach to Polypeptide Based Rod-Coil Block Copolymers by Click Chemistry. *Macromolecules* **2007**, *40*, 5653-5661.

⁸¹ S.M Oversteegen, J.G.E.J Wijnhoven, C. Vonk, H.N.W. Lekkerkerker, Crystallization Kinetics and Morphology in Phase Separating and Sedimenting Mixtures of Colloidal Spheres and Rods, *J. Chem. Phys. B* **108** (2004), 18158-18163.

⁸² W. Agut, D. Taton, Annie Brûlet, O. Sandre, S. Lecommandoux, Depletion Induced Vesicle-to-Micelle Transition from Self-Assembled Rod-Coil Diblock Copolymers with Spherical Magnetic Nanoparticles, *Soft Matter* **7** (2011), 9744 [hal-00668996](#)

9) Polymersomes magnétiques biocompatibles pour applications en “drug delivery”

En attendant de poursuivre la voie des copolymères à LCST, une « troisième génération » de copolymères di-blocs formant des vésicules magnétiques a déjà été explorée par la thèse de Charles Sanson, soutenue en janvier 2010 au LCPO, puis dans le cadre du projet européen [NanoTher](#) : des blocs de faible masse molaire du polymère biodégradable poly(triméthylcarbonate) PTMC se sont révélés semi-cristallins, avec une température de fusion aux alentours de 35-40°C,⁸³ et peuvent être associés à un bloc PGA par une chimie de polymérisation par ouverture de cycle.⁸⁴ Durant son stage de Master 2 à l'ENSCP, Odile Diou a effectué deux séjours d'expérimentation au laboratoire PECSA entrecoupés par une série d'expériences de diffusion des neutrons au LLB à Saclay. La dissolution directe employée avec les blocs polybutadiène flexibles ne donnant pas des objets nanométriques avec le PTMC semi-cristallin, la technique dite de « nanoprecipitation » s'est révélée efficace pour préparer des vésicules de diamètres entre 120 et 200 nm jusqu'à un rapport massique élevé (70%) de nanoparticules magnétiques relativement au PTMC-*b*-PGA. Elles ont été caractérisées par diverses techniques structurales (magnétométrie, magnétophorèse, biréfringence magnéto-induite, DNPA) mais aussi vis-à-vis de leurs propriétés pour leurs applications en imagerie IRM (relaxivité T2) et en délivrance de drogue déclenchée par hyperthermie.⁸⁵ Ces systèmes ont constitué le principal type de nanoparticules étudiées à une large échelle dans le projet européen [NanoTher](#) (2008-2012) sur des aspects aussi variés que la toxicité, la biodistribution, la production à grande échelle (“scale-up”), le ciblage grâce au greffage d'anticorps, la régression tumorale...

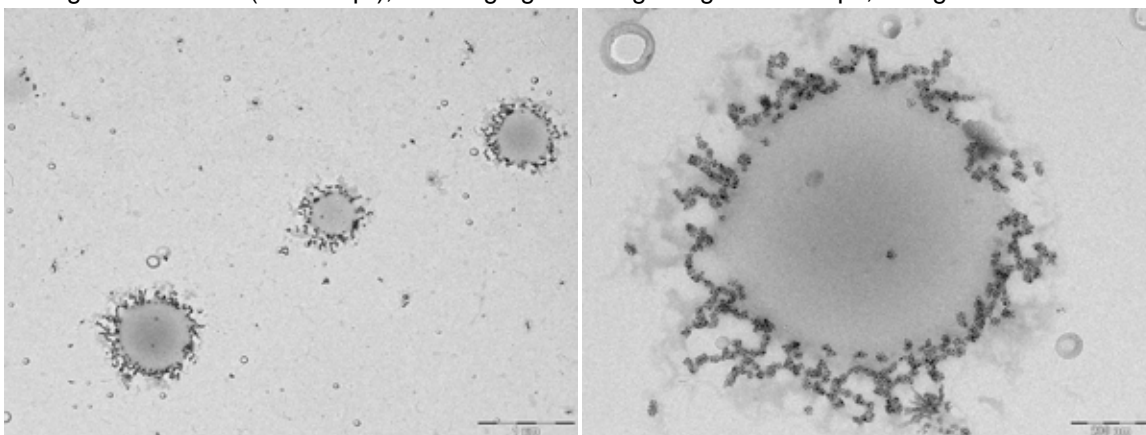


Fig 31. Clichés TEM de vésicules magnétiques WD15-50 formés par nano-précipitation en versant 10 volumes d'eau (en 15 min) dans une solution dans le DMSO de PTMC₂₄-*b*-PGA₁₉ mélangé à 50% en poids avec des nanoparticules de maghémite de diamètres 6-7 nm (recouvertes du surfactant Beycostat). Bien que les vésicules aient éclaté sur la grille, ces formes apparaissent nettement différentes de micelles pleines.

Pour ma part j'ai étudié tout particulièrement les propriétés physiques de ces vésicules. Avec Vincent Dupuis du PECSA nous avons détecté la fusion des chaînes semi-cristallines de PTMC grâce à un pic de biréfringence dans une plage de températures 35-40°C (en accord avec les mesures calorimétriques). Par ailleurs en analysant les trajectoires des vésicules dans un gradient de champ magnétique, on a pu découpler leur mouvement de diffusion Brownienne de leur migration magnétophorétique, décrit par la vitesse de dérive :

$$v_{\text{mag}} = \frac{\rho d_{\text{core}}^3}{(18)^2 h k_B T} \Phi_{\text{intra}} M_{\text{spe}}^2 d^2 \quad (\text{Eq. 1})$$

où d_{core} est le diamètre moyen des nanoparticules employées, M_{spe} leur aimantation spécifique, F_{intra} la fraction d'oxyde de fer dans l'objet de diamètre externe d . Bien que la vitesse de migration v_{mag} dans un gradient de

⁸³ C. Sanson, J-F. Le Meins, C. Schatz, A. Soum, S. Lecommandoux, Temperature responsive poly(trimethylene carbonate)-block-poly(L-glutamic acid) copolymer: polymersomes fusion and fission, *Soft Matter* **6** (2010) 1722–1730.

⁸⁴ C. Sanson, C. Schatz, J-F. Le Meins, A. Brûlet, A. Soum, S. Lecommandoux, Biocompatible and Biodegradable Poly(trimethylene carbonate)-*b*-Poly(L-glutamic acid) Polymersomes: Size Control & Stability *Langmuir* **26** (2010), 2751

⁸⁵ C. Sanson, O. Diou, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaudière, S. Tan, A. Brisson, V. Dupuis, O. Sandre, S. Lecommandoux, Doxorubicin Loaded Magnetic Polymersomes: a Multifunctional Nanocarrier for Theranostics, *ACS Nano* **5**(2) 1122-1140 (2011) [hal-00567258](#)

l'ordre de 1 Tesla/cm soit de l'ordre de 1 $\mu\text{m/s}$, l'application d'un gradient localisé reste susceptible de provoquer une accumulation de vésicules magnétiques injectées dans la circulation sanguine si l'on tient compte de facteurs comme la perméabilité particulièrement élevée des tissus tumoraux.⁸⁶ C'est autour de cette idée que j'ai obtenu 10k€ de crédits pour le projet NANOBLAST déposé en réponse au « défi nano » 2012 de la Mission pour l'Interdisciplinarité du CNRS, qui portait en partie sur la nanomédecine, mais nous n'avons pas été jusqu'à des essais *in vitro* ou *in vivo* et la reprise de ce sujet fait toujours partie de mes projets à long terme...

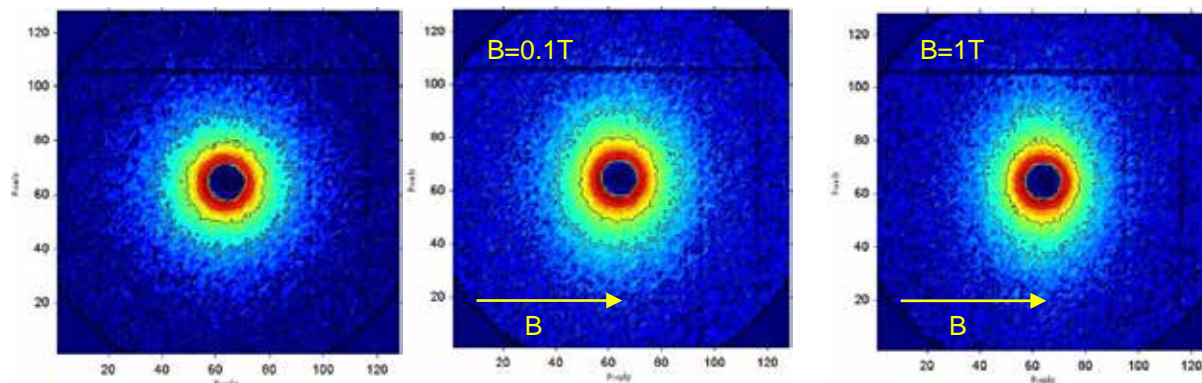


Fig 32. Figures de diffusion des neutrons aux petits angles des vésicules WD15-50, à différentes valeurs de champ, pour une gamme de vecteurs de diffusion $q = 3 \times 10^{-3} - 3 \times 10^{-2} \text{Å}^{-1}$. Les couleurs correspondent aux courbes iso-intensité.

Comme pour la première génération de vésicules, la DNPA a révélé le caractère vésiculaire de ces objets, ainsi que leur déformabilité sous champ magnétique. En plus l'AFM et la TEM réalisées au LCPO, la cryo-TEM réalisée dans le groupe d'Alain Brisson au CBMN a confirmé l'insertion des nanoparticules dans les membranes, donnant des images sans artefacts de séchage. Charles Sanson a optimisé par ailleurs la co-encapsulation d'une drogue anti-cancéreuse anthracycline, la doxorubicine (DOX) en même temps que les nanoparticules : des vésicules chargées à 50% en nanoparticules de 6-7 nm et 20% en DOX relativement au copolymère restent bien dispersées avec un $d_H = 122 \text{ nm}$ (PDI=0.15).

La DOX est dosée par fluorescence dans une expérience de libération *in vitro* réalisée dans une membrane de dialyse. Ainsi son profil temporel de libération par les vésicules a-t-il pu être mesuré dans différentes conditions : en variant la température (5°C, 20°C, 37°C et 45°C), sous champ magnétique statique (sans effet), et à 23°C mais en présence d'un champ magnétique radio-fréquences (500 kHz 2.6mT) chauffant localement les nanoparticules magnétiques, et donc la membrane dans laquelle elles sont confinées. Cette expérience a prouvé le concept de libération de drogue par chauffage radio-fréquences, sans élévation macroscopique de la température.⁸⁵

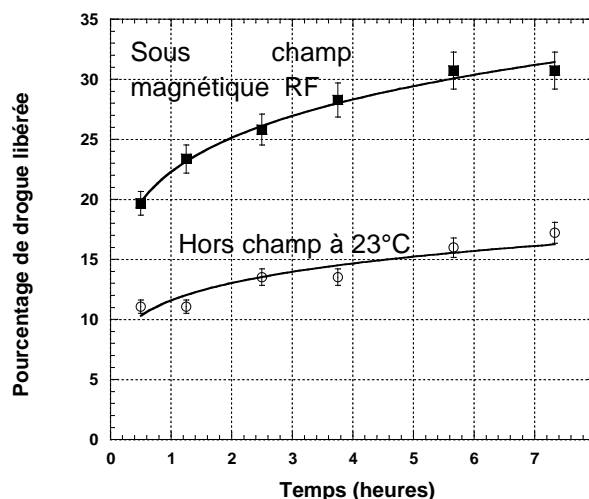


Fig 33. Profils de libération de la doxorubicine (DOX) avec et sans application d'un champ magnétique alternatif radiofréquence.⁸⁵

10) Films lamellaires avec des copolymères diblocs symétriques synthétisés par ATRP

Codirection avec Valérie Cabuil de la thèse de Siham Douadi-Masrouki, complétée par le stage IUT de Romain Pintat en collaboration avec Maud Save et Bernadette Charleux du Laboratoire Chimie

⁸⁶ A. Nacev, C. Beni, O. Bruno, B. Shapiro, The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields, *J. Mag. Mag. Mat.* **323** (2011) 651-668

des Polymères (LCP) UMR7610 CNRS / UPMC et Jean-Jaques Rousseau du laboratoire DIOM de l'Université Jean Monnet à St Etienne.

Cette collaboration s'inscrivait initialement dans le cadre du réseau d'excellence européen FAME lancé par Jean Etourneau (ICMCB Bordeaux), tourné vers la recherche sur les matériaux fonctionnels, transformé ensuite en un master international Erasmus Mundus. Elle avait pour objectif d'associer les propriétés d'autoassemblage des polymères synthétisés au LCP avec les propriétés d'orientation sous champ des nanoparticules magnétiques, afin de réaliser des éléments optiques contrôlables par un champ magnétique B appliqué de deux types :

(i) **soit des films réfléchissants** de type cristaux photoniques, avec un spectre de longueurs d'onde réfléchies large (visible, infrarouge, GHz...) et éventuellement sensible au champ B ;

(ii) **soit des lames transparentes biréfringentes**, pour moduler la polarisation de la lumière grâce à un champ B alternatif.

Les étapes importantes dans la création des ces matériaux étaient : la synthèse de la matrice polymère organisée en multi-couches réfléchissante (i) ou isotrope transparente (ii) ; le greffage ou l'adsorption de polymères à la surface des nanoparticules afin de les inclure facilement dans la matrice ; l'étude de l'organisation des nanoparticules au sein de la matrice. De tels systèmes lamellaires magnétiques avaient déjà été conçus une dizaine d'années plus tôt à l'occasion d'une collaboration entre Le Mans, Paris et Strasbourg.⁸⁷ L'obtention de nouveaux échantillons par des procédés de synthèse un peu différents était nécessaire pour reprendre et étendre ces travaux.

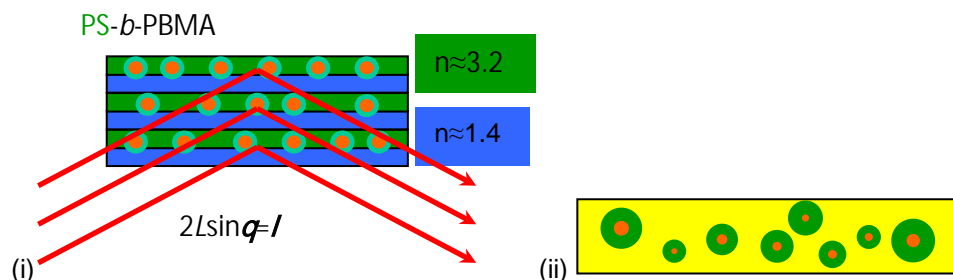


Fig 34. Schémas des deux systèmes de nanoparticules magnétiques (en orange) greffées par du polystyrène (en vert) et dispersées (i) soit dans une matrice lamellaire de copolymère polystyrène-*b*-polyméthacrylate de *n*-butyle (PS-*b*-PBMA) ; (ii) soit dans une matrice transparente, isotrope en champ nul et devenant biréfringente sous champ magnétique.

La réalisation de composants pour l'optique intégrée et les ondes Gigahertz utilisées en téléphonie mobile nécessite des matériaux en couche mince qui présentent une forte anisotropie. Les recherches actuelles se portent sur des matériaux de moindre coût et dont la mise en forme ne nécessite pas de traitement à haute température. Les copolymères di-blocs A-B conviennent car un simple recuit n'excédant pas 150 à 200°C suffit pour qu'ils s'auto-organisent en structures périodiques, de types lamellaires pour les copolymères symétriques (A et B de même poids moléculaire). Les films minces que l'on cherche à obtenir, de l'ordre du micron d'épaisseur, avec des couches multiples présentant une périodicité de plusieurs dizaines de nm (voire 100 nm) dopées fortement en nanoparticules magnétiques (de diamètre environ 6-7 nm) constitueraient peut-être un exemple de matériau à bandes interdites photoniques.⁸⁸ Les systèmes réfléchissants (i) trouveraient ainsi des applications en tant que guides d'onde pour la lumière proche-infrarouge ($\lambda = 1.55 \mu\text{m}$) à l'intérieur de fibres optiques polymères, présentant une bonne souplesse mécanique. Les structures auto-assemblées de copolymères di-blocs ont été proposées pour obtenir des BIP en raison de leurs différents types d'organisation (lamelles, cylindres en arrangement hexagonal, réseau cubique de sphères, réseaux bi-continus « gyroïdes »...), la périodicité de ces structures pouvant être ajustée par le choix du copolymère. De plus le fort contraste diélectrique entre les couches dopées par les nanoparticules inorganiques (indice $n \approx 3.2$) et les couches non dopées ($n \approx 1.4$) permettrait de réduire le nombre de couches périodiques nécessaires.

⁸⁷ B. Hamdoun, D. Ausserre, S. Joly, Y. Gallot, V. Cabuil, C. Clinard, New Nanocomposite Materials, *J. Phys. II* (1996), **6**(4), 493-501 ; B. Hamdoun, D. Ausserre, V. Cabuil, S. Joly, Composites copolymères-nanoparticules : I. Période lamellaire dans le régime des "petites nanoparticules", *J. Phys. II* (1996), **6**(4), 503-510.

⁸⁸ Edrington, A. C., Urbas, A. M., DeRege, P., Chen, C. X., Swager, T. M., Hadjichristidis, N., Xenidou, M., Fetters, L. J., Joannopoulos, J. D., Fink, Y., Thomas, E. L., Polymer-Based Photonic Crystals, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 421-425.

Pour les applications de type (ii) concernant les lames biréfringentes magnéto-induites, on recherchait au contraire une bonne transparence dans le domaine visible, c'est à dire l'absence d'inhomogénéités de taille supérieure à 50 nm. Dans ce cas les copolymères seraient utilisés uniquement pour recouvrir les nanoparticules, mais celles-ci seraient dispersées dans une matrice de polymère réticulé homogène. Pour concurrencer les modulateurs électro-optiques, relativement chers, il faudrait que les nanoparticules puissent se réorienter dans la matrice au moins jusqu'à des fréquences de 100 kHz, c'est à dire qu'elles devraient avoir une liberté de rotation aussi grande que dans un ferrofluide liquide. Les lames polarimétriques à base de matrices de silice obtenues par sol-gel ne répondent pas à cette exigence, car les nanoparticules magnétiques sont partiellement emprisonnées dans le réseau de silice, créant ainsi un phénomène de rémanence.⁸⁹ Dans ce projet déposé au BQR de l'UPMC, on proposait de conserver la liberté d'orientation des nanoparticules en les protégeant dans des cages fluides, grâce à une couronne de polymère au-dessus de sa T_g ou bien dans des gouttelettes de micro-émulsion, que l'on emprisonnait ensuite dans une matrice solide (matériau préparé en polymérisant l'émulsion d'une ferrofluide surfacté dans une phase continue contenant un monomère acrylique, que j'avais baptisé « émulgel »). Mais le financement BQR n'ayant pas été obtenu, le projet a été abandonné...

Au terme de l'étude, les échantillons devaient être envoyés au laboratoire Dispositifs et Instrumentation en Optoélectronique et Micro-ondes de l'Université Jean-Monnet pour y analyser leurs propriétés d'absorption et de réflexion dans le spectre visible et micro-ondes, mais au final seule une étude par ellipsométrie multi-longueurs d'ondes a pu être accomplie. Siham Douadi-Masrouki a néanmoins pu réaliser un travail avec le DIOM en parallèle de sa thèse sur des lames polarimétriques dopées en ferrofluides à base de silice sol-gel (mesures de la « rotation Faraday »).⁹⁰

Films lamellaires de copolymères di-blocs non dopés

On visait dans ce travail des phases lamellaires de copolymères di-blocs A-B. La première condition était donc de partir sur des degrés de polymérisation équivalents pour chaque bloc A et B ($N_A \approx N_B$). Alors la condition d'obtention d'un ordre lamellaire s'écrit $\chi N > 10.5$ pour un di-bloc symétrique, χ étant le paramètre de Flory-Huggins décrivant l'interaction entre les deux types de segments à la température de recuit.⁹¹ On a choisit les blocs modérément incompatibles que sont le polystyrène (PS) et le poly(métacrylate de *n*-butyle) (PBMA),⁹² différant aussi fortement par leurs températures de transition vitreuse (respectivement 100°C et 30°C environ), ce qui n'aurait pas été le cas avec le copolymère plus courant PS-*b*-PMMA. On estimait $c_{140^\circ\text{C}}=0.045$ d'après une étude par DNPA de mélanges binaires d'homopolymères PS (deutééré à 10%) et de PBMA, qui conduisait à $c/V_0=2.5 \times 10^{-4} \text{ \AA}^{-3}$, avec par ailleurs un volume moléculaire moyen $V_0=(V_{\text{PS}} V_{\text{PBMA}})^{1/2} \approx 180 \text{ \AA}^3$. On connaissait aussi $c_{160^\circ\text{C}}=0.037$ pour le système d-PS/PMMA, proche du nôtre.⁹³ On a déduit que le degré de polymérisation minimum N de chaque bloc devait être supérieur à 300. Considérant ce cahier des charges précis, on s'est orienté vers la synthèse de PS-*b*-PBMA de haute masse molaire par polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atomes (ATRP), ce qui constituait en soit un challenge pour la chimie, le contrôle des réactions radicalaires n'étant aisé à garder jusqu'à des degrés de conversion de monomères élevés, nécessaires pour obtenir de fortes masses. Durant sa première année de thèse, Siham a réussi à préparer par ATRP deux lots de copolymères de tailles de blocs symétriques, de masses molaires importantes et disponibles en quantité suffisante pour les expériences suivantes : PBMA₄₂₅-*b*-PS₄₉₀ (échantillon SD24) de masse $M_n=105400 \text{ g/mol}$ et d'indice de dispersité $D=M_w/M_n=1.38$ et PBMA₄₁₈-*b*-PS₄₅₁ (SD25) de masse $M_n=112000 \text{ g/mol}$ et $D=1.44$.⁹⁴

⁸⁹ F. Chaput, J.-P. Boilot, M. Canva, A. Brun, R. Perzynski, D. Zins, *J. Non-Cryst. Solids* **160** (1993) 177-179.

⁹⁰ F. Choueikani, F. Royer, S. Douadi, A. Skora, D. Jamon, D. Blanc, A. Siblini, *Eur. Phys. Low birefringent magneto-optical waveguides fabricated via organic-inorganic sol-gel process*, *J. Appl. Phys.* **47** (2009) 30401

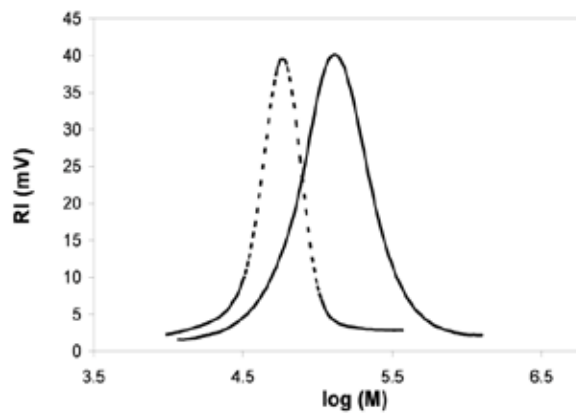
⁹¹ L. Leibler, Theory of Microphase Separation in Block Copolymers, *Macromolecules* **1980**, *13* (6), 1602-1617.

⁹² G. Vignaud, A. Gibaud, G. Grübel, S. Joly, D. Ausserré, J-F. Legrand, Y. Gallot, Ordering of diblock PS-PBMA thin films: An X-ray reflectivity study *Physica B: Condensed Matter*, **248** (1998) 250

⁹³ Hammouda, B.; Bauer, B. J.; Russell, T. P., Small-Angle Neutron Scattering from Deuterated Polystyrene/Poly(butyl methacrylate) Homopolymer Blend Mixtures, *Macromolecules* **1994**, *27* (8), 2357-2359.

⁹⁴ M. Save, B. Charleux, S. Douadi, O. Sandre, V. Cabuil, B. Hamdoun, "Synthesis of high molar mass poly(*n*-butyl methacrylate)-*b*-polystyrene diblock copolymers by ATRP: Formation of lamellar phases in thin films" *Polymer Preprints* (2005), *46*(2), 440-441 [hal-02169115](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02169115)

a)



b)

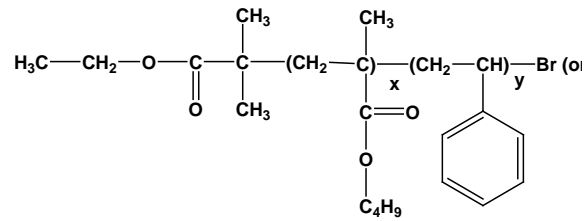


Fig 35. a) Chromatogramme d'exclusion stérique du macro-amorceur PBMA₄₂₅Br (pointillés) et du copolymère SD24 PBMA₄₂₅-*b*-PS₄₉₀; b) formule chimique du copolymère, avec sa terminaison bromée, dont on s'est rendu compte de l'extrême importance pour la mouillabilité sur la silice.

Des films de copolymères purs ont été déposés par spin-coating sur un substrat (lame de verre ou wafer de silicium pour l'optique, alumine pour sa faible absorption des micro-ondes). Tant qu'on cherchait à caractériser les structures, on utilisait des substrats atomiquement plans tels que le mica clivé ou le silicium pour les imager en microscopie à force atomique (AFM). La microscopie optique interférentielle était aussi utilisée donner une information qualitative rapide sur la qualité des films.

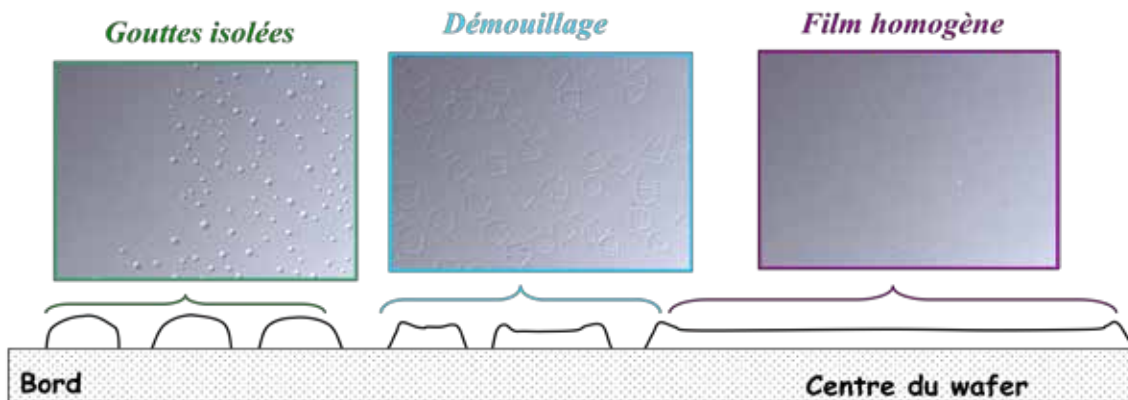


Fig 36. Microscopie optique en réflexion avec un film de PBMA₄₁₈-*b*-PS₄₅₁ sur mica, observé avant recuit.

L'AFM est une méthode quantitative pour mesurer les dimensions latérales des structures, avec une résolution nanométrique en hauteur. Malgré les difficultés liées à la fragilité mécanique des échantillons de copolymères, on a pu avoir une idée de la période lamellaire à partir de la statistique des hauteurs mesurées des défauts de surface (Fig 37), de types îlots ou trous selon la quantité de copolymère déposée.⁹² On a obtenu ainsi une estimation de la période $L_{\text{AFM}}=32.7\pm 1.5$ nm, valeur vraisemblablement un peu sous-évaluée par l'enfoncement de la pointe d'AFM dans le copolymère.

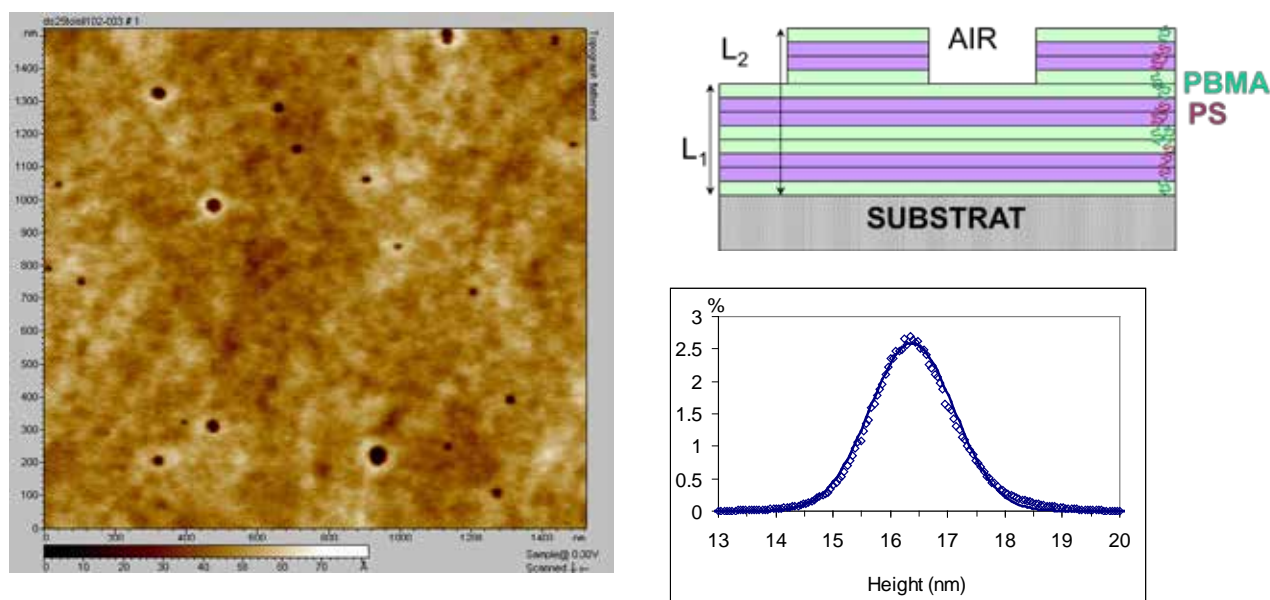


Fig 37. Film de PBMA₄₂₅-*b*-PS₄₉₀, d'épaisseur totale 60 nm d'après ellipsométrie (environ trois bicouches) observé par AFM. Sa surface présente des trous dont la statistique des hauteurs, $H_0=16.37\pm 0.73$ nm, reflète indirectement la période lamellaire $L_2-L_1=L_{AFM}/2$.

On a mesuré en effet une valeur de période plus élevée $L_{NR}=38\pm 1$ nm avec la réflectivité des neutrons au LLB-CEA Saclay (Fig 38).⁹⁵ Cette valeur était en total accord avec la loi d'échelle de la période moyenne en fonction de la masse molaire $L_{moy} \sim M_n^{0.69}$ qu'on a pu déduire de la littérature pour les diblocs PS-*b*-PBMA (Figure 31), avec un exposant proche de celui de la théorie de Helfand décrivant l'étirement des chaînes due à leur compaction latérale pour se ranger en lamelles.⁹⁶

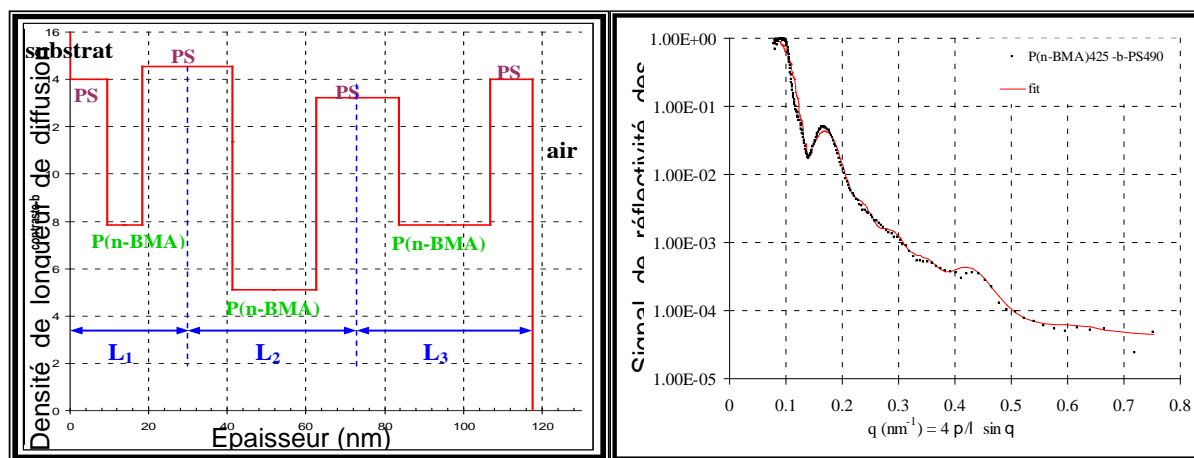


Fig 38. Courbe de réflectivité des neutrons d'un film mince de PBMA₄₂₅-*b*-PS₄₉₀ déposé sur silicium et son ajustement par un profil de densité de longueur de diffusion alternant entre des couches PS et PBMA. Contrairement aux travaux précédents utilisant un copolymère synthétisé par voie anionique, notre étude de réflectivité a conclu que le silicium était au contact de blocs PS et non pas PBMA, ce qu'on a attribué à une augmentation de la polarité des extrémités de chaînes terminées pas un atome de brome (Fig 35b).

⁹⁵ S. Douadi-Masrouki, B. Frka-Petesic, M. Save, B. Charleux, V. Cabuil, O. Sandre, Incorporation of magnetic nanoparticles into lamellar polystyrene-*b*-poly-(*n*-butyl methacrylate) diblock copolymer films: Influence of the chain end-groups on nanostructuring, *Polymer* **51** (2010) 4673-4685 [hal-00516975](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.05.075)

⁹⁶ Helfand, E., *Macromolecules* **1975**, *8*, 552-556; Helfand, E.; Wasserman, Z. R., *Macromolecules* **1976**, *9*, 879-888.

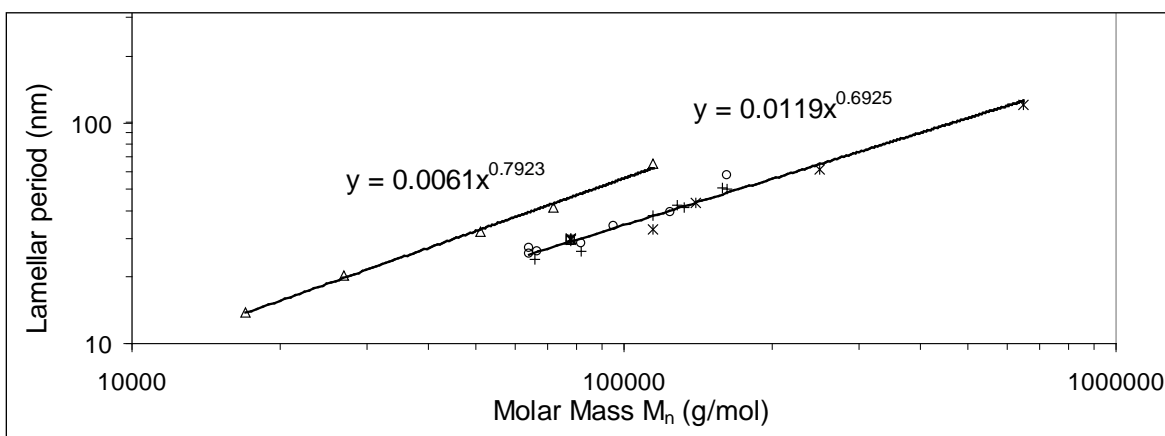


Fig 39. Lois d'échelle issues de l'étude bibliographique sur les valeurs publiées de période lamellaires L_{moy} en fonction de la masse molaire M_n . Triangles: mesures par SAXS pour PS-*b*-PI;⁹⁷ Cercles: mesures par SAXS pour PS-*b*-PBMA⁹⁸ ou PS-*b*-PBMA-MAH⁹⁹ et par DNPA pour dPS-*b*-PBMA;¹⁰⁰ Croix: mesures par réflectivité des neutrons pour (d)PS-*b*-PBMA^{101,102} ou PBMA-*b*-PS (ce travail); Astérisques: mesures d'après la hauteur des défauts à la surface des films, soit par microscopie optique interférentielle,¹⁰³ soit par AFM^{102,104} pour (d)PS-*b*-PBMA ou PBMA-*b*-PS;⁹⁵ Carrés: mesures par réflectivité des rayons X pour (d)PS-*b*-PBMA.^{102,105} Les polymères ont toujours été recuits vers 150°C-165°C, excepté pour les masses molaires en-dessous de 70000 g·mol⁻¹ qu'il était nécessaire de recuire entre 200 et 260°C pour induire l'ordre lamellaire.

Polymérisation contrôlée du styrène à la surface des nanoparticules magnétiques

En vue des applications magnéto-optiques, on a réfléchi à optimiser le matériau magnétique afin qu'il présente un fort couplage des moments magnétiques et des axes d'anisotropie optique des grains, ainsi que de bonnes propriétés d'absorption en hyperfréquences. Le ferrite de cobalt $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ pouvait sembler optimal, cependant sa stabilité chimique est bien moins grande que la maghémite $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, et par ailleurs on peut beaucoup moins bien contrôler les formes et les tailles des nanoparticules. Suivant une idée évoquée dans la littérature,¹⁰⁶ on a synthétisé spécialement pour cette étude des nanoparticules de ferrites mixtes $\text{Co}_x\text{Fe}_{(1-x)}\text{O} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, dont on a montré que leur aimantation spécifique M_{spe} était très élevée (4.0×10^5 et 4.6×10^5 A/m pour $x=3\%$ et 8% respectivement, soit 80 et 92 emu/g en unités CGS) alors que pour des nanoparticules de magnétite (ferrite de fer pur) ou de maghémite de taille équivalente, M_{spe} est d'ordinaire au mieux égale à 3.5×10^5 A/m (soit 70 emu/g).

Une autre tâche importante de la thèse de Siham Douadi-Masrouki portait sur l'enrobage des nanoparticules inorganiques par des chaînes de polystyrène, afin de les rendre compatibles avec les blocs PS du copolymère. Plutôt qu'un procédé par adsorption d'un polymère fonctionnalisé en bout de chaîne par un groupe complexant de l'oxyde de fer ("grafting-on"), on s'est attaqué au problème ardu de faire croître des chaînes de PS à la surface des nanoparticules ("grafting-from"), tout en conservant un contrôle de la réaction (faible valeur de \bar{D}) et

⁹⁷ Hadziioannou, G.; Skoulios, A., *Macromolecules* **1982**, *15* (2), 258-262.

⁹⁸ Russell, T. P.; Karis, T. E.; Gallot, Y.; Mayes, A. M., *Nature* **1994**, *368*, 729-731.

⁹⁹ Kim, J. K.; Kim, M. I.; Kim, H. J.; Lee, D. H.; Jeong, U.; Jinnai, H.; Suda, K., *Macromolecules* **2007**, *40* (21), 7590.

¹⁰⁰ Pollard, M.; Russell, T. P.; Ruzette, A. V.; Mayes, A. M.; Gallot, Y., *Macromolecules* **1998**, *31* (19), 6493-6498.

¹⁰¹ Mansky, P.; Tsui, O. K. C.; Russell, T. P.; Gallot, Y., *Macromolecules* **1999**, *32*, 4832-4837; Lauter-Pasyuk, V.; Lauter, H. J.; Gordeev, G. P.; Muller-Buschbaum, P.; Toperverg, B. P.; Jernenkov, M.; Petry, W., *Langmuir* **2003**, *19* (19), 7783-7788; Lauter-Pasyuk, V.; Lauter, H. J.; Ausserre, D.; Gallot, Y.; Cabuil, V.; Hamdoun, B.; Kornilov, E. I., *Physica B: Condensed Matter* **1998**, *248* (1-4), 243-245; Lefebure, S.; Cabuil, V.; Ausserre, D.; Paris, F.; Gallot, Y.; Lauter-Pasyuk, V., *Prog. Colloid Polym. Sci* **1998**, *110*, 94-98; Lauter-Pasyuk, V.; Lauter, H. J.; Ausserre, D.; Gallot, Y.; Cabuil, V.; Kornilov, E. I.; Hamdoun, B., *Physica B: Condensed Matter* **1998**, *241-243*, 1092-1094.

¹⁰² Joly, S.; Ausserre, D.; Brotons, G.; Gallot, Y., *European Physical Journal E* **2002**, *8*, 355-363.

¹⁰³ Coulon, G.; Collin, B.; Chatenay, D.; Gallot, Y., *J. Phys. II* **1993**, *3* (5), 697-717.

¹⁰⁴ Hamdoun, B.; Ausserre, D.; Joly, S.; Gallot, Y.; Cabuil, V.; Clinard, C., *J. Phys. II* **1996**, *6*, 493-501; Faselka, M. J.; Banerjee, P.; Mayes, A. M.; Pickett, G.; Balazs, A. C., *Macromolecules* **2000**, *33*, 5702-5712.

¹⁰⁵ Vignaud, G.; Gibaud, A.; Grübel, G.; S. Joly; Ausserré, D.; Legrand, J-F.; Gallot, Y., *Physica B* **1998**, *248*, 250-257.

¹⁰⁶ S. Li, V. T. Johna, C. O'Connor, V. Harris, E. Carpenter *J. Appl. Phys.* (2000) **87**, 6223-6225; S Chakrabarti, S. K. Mandal, S. Chaudhuri, *Nanotechnology* **16** (2005) 506-511.

surtout un état d'agrégation pas trop élevé pour pouvoir espérer ensuite les disperser au sein des lamelles. Un résultat satisfaisant a été obtenu en optimisant les conditions d'ATRP (synthèse en masse plutôt qu'en solvant) et en utilisant des nanoparticules triées en tailles.⁹⁵

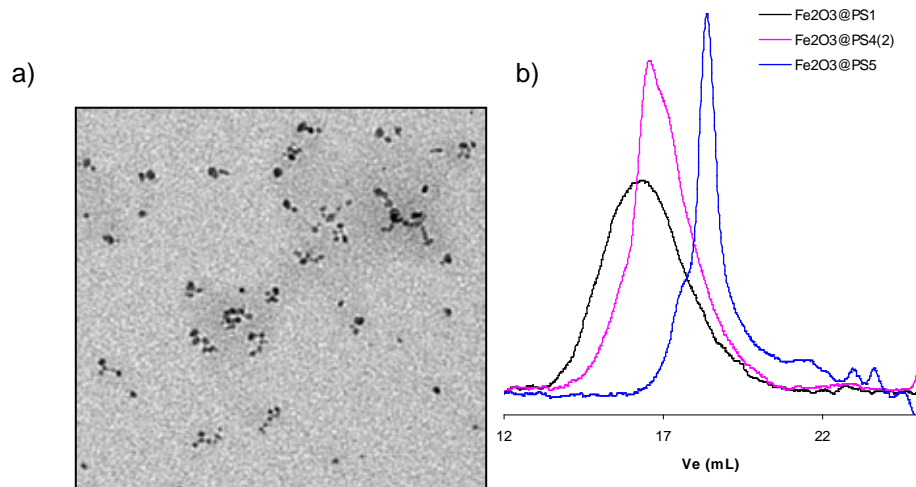


Fig 40. a) Nanoparticules magnétiques recouvertes d'une couche de PS observée par TEM par coloration des cycles aromatiques avec des vapeurs de RuO₄ ; b) Chromatographie d'exclusion stérique après dégreffage des chaînes de PS montrant un affinement de la distribution des chaînes ($D=1.4$) obtenu en modifiant les conditions de greffage par ATRP.

Films lamellaires dopés par les nanoparticules magnétiques

Après mélange de copolymère PBMA-*b*-PS avec des nanoparticules γ -Fe₂O₃@PS dans un co-solvant (toluène), dépôt sur silicium par spin-coating et recuit sous vide à 150°C, des films dopés en nanoparticules magnétiques d'épaisseur variées (mesurées par ellipsométrie) ont été obtenus.

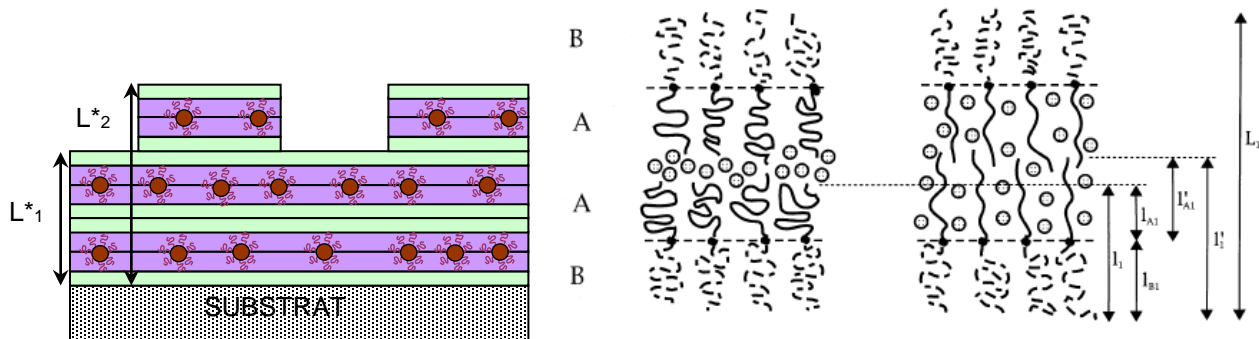


Fig 41. Schémas d'un film lamellaire PS-PBMA dopé par des nanoparticules recouvertes de chaînes de PS. Le croquis de droite tirée du travail théorique original de la thèse de B. Hamdoun⁸⁷ illustre les deux cas limites possibles selon que les nanoparticules sont expulsées entre les lamelles ou bien gonflent les chaînes de PS.

Grâce à la réflectivité des neutrons, on a montré un confinement des nanoparticules γ -Fe₂O₃@PS dans les premières couches de PS en partant du substrat. Certes les fractions volumiques atteintes en nanoparticules magnétiques dans le film étaient plutôt faibles (F entre 0.025% et 0.15%), mais la période lamellaire a suivi la loi $L_{moy} = L_0(1+pF)$ prédite par la théorie. Néanmoins même en tenant compte du volume des chaînes de PS greffées, le paramètre p expérimental était aux alentours de 6 alors que sa valeur théorique est au maximum égale à 1 dans le cas où les nanoparticules gonflent les blocs PS.⁸⁷ Ce constat pourrait provenir de ce que nos échantillons présentaient une distorsion plus grande de l'ordre lamellaire : en observant plus attentivement les surfaces, on a constaté la présence de « craquelures » qui se sont révélées être des portions de lamelles orientées non plus parallèlement mais perpendiculairement à la surface (Fig 42). Au niveau des applications, le taux de gonflement des lamelles par les nanoparticules plus élevé qu'attendu par la théorie pourrait être avantageux : le maximum de réflectivité actuellement à une longueur d'onde $\lambda_{max} = 4nL_{moy} \gg 290$ nm pourrait être décalé en plein domaine visible avec un PS-*b*-PBMA de $M_n = 200000$ g/mol, accessible par la synthèse ATRP.

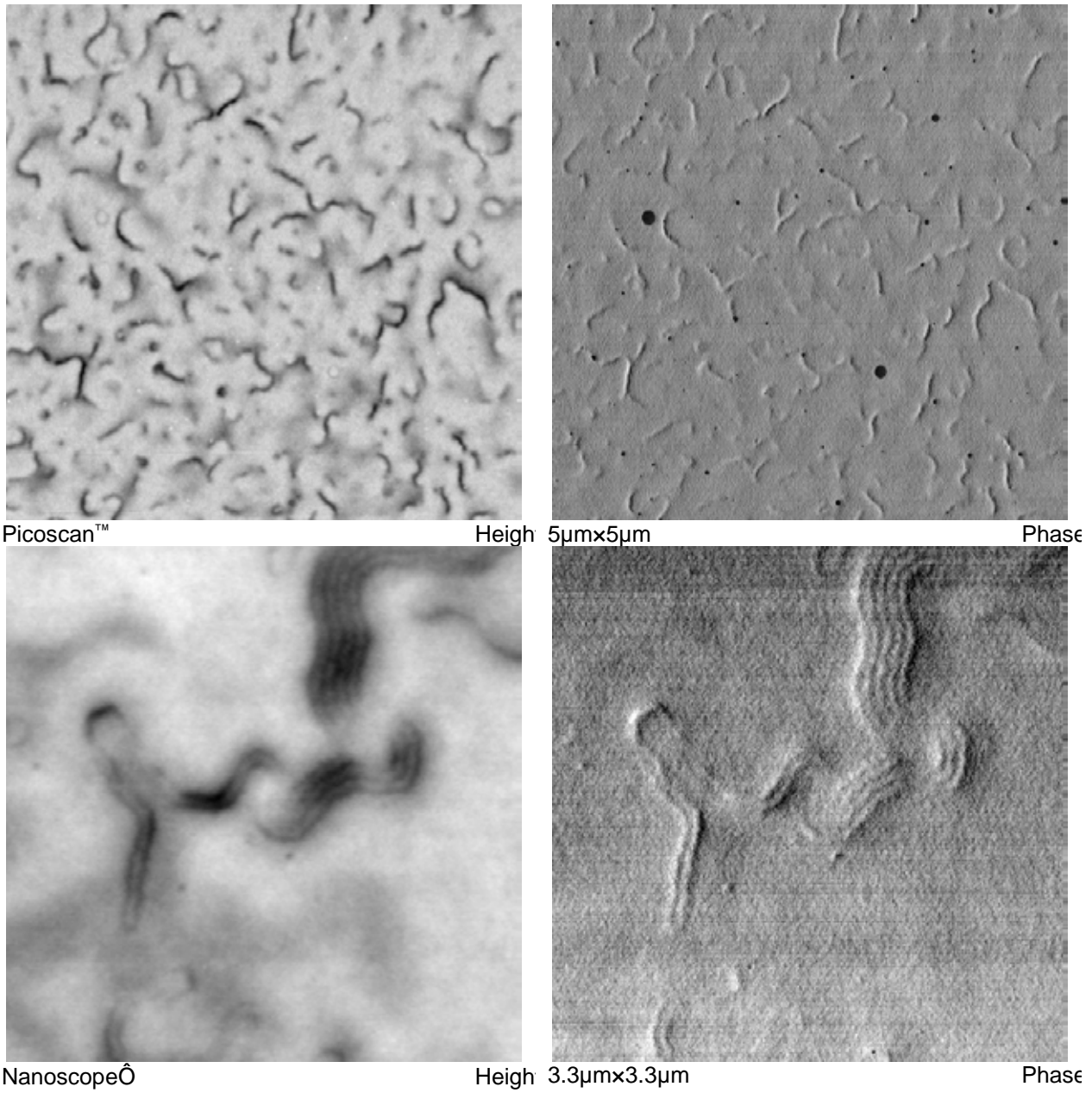


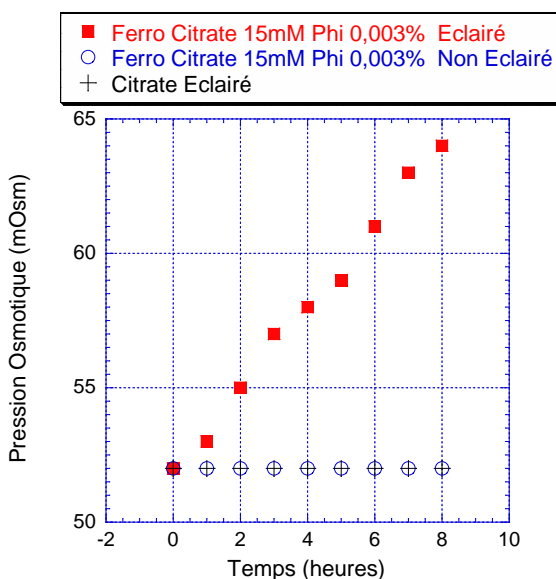
Fig 42. Visualisation par AFM de défaut d'orientation des lamelles à la surface du film de PBMA₄₂₅-*b*-PS₄₉₀ dopé avec les nanoparticules g-Fe₂O₃@PS1 à une fraction volumique $F = 0.025\%$ après recuit 72h à 150°C.

11) Agrégats électrostatiques (coacervats) avec des copolymères diblocs neutres-chargés

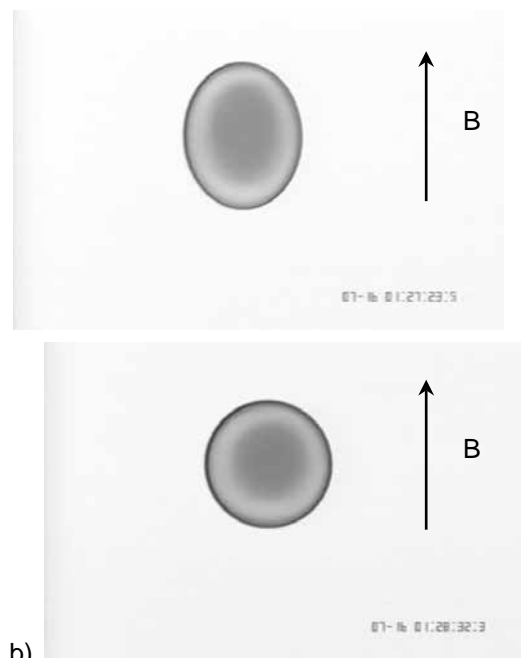
Chaînes courtes de polyacrylate de sodium adsorbées en remplacement du citrate

Collaboration avec **Nicolas Biais** (Thèse de l'Université Paris Denis Diderot soutenue en 2004 au Laboratoire Matières et Systèmes Complexes, UMR 7057 CNRS)

Grâce à la technique de micro-injection adaptée pour les liposomes géants à laquelle il s'est formé par un séjour au laboratoire d'Owe Orwar de l'université technologique Chalmers en Suède,¹⁰⁷ Nicolas Biais que j'ai rencontré à l'ECIS 2002 à Paris a pu obtenir des vésicules magnétiques lipidiques encapsulant un ferrofluide citraté à des fractions volumiques élevées (quelques %) encore jamais atteintes avec les autres modes de préparation (réhydratation de film, émulsion triple...). Il nous est alors apparu que les ferrofluides citratés posaient un problème pour les manipulations sous une illumination intense avec microscope optique, en raison d'une instabilité photo-chimique du système fer-citrate-lumière,¹⁰⁸ dont on a montré avec Nicolas qu'elle s'accompagne d'une augmentation de la pression osmotique par dégradation photo-induite des molécules de citrate (Fig. 35a). Les vésicules très magnétiques sont instables sous le faisceau lumineux et présentent des oscillations de leur tension de membrane, à cause des variations de pression osmotique dues aux produits de photo-dégradation du citrate, causant aussi à plus long terme une déstabilisation du ferrofluide, voire une dissolution des nanoparticules. Afin qu'il puisse manipuler ses liposomes géants magnétiques micro-injectés pendant une longue durée, j'ai mis au point le **greffage de chaînes courtes de polyacrylate de sodium** (2,100) pour obtenir un ferrofluide dispersé à pH7 par des répulsions de nature à la fois électrostatique et stérique, qui présente par ailleurs la photo-stabilité nécessaire pour les micromanipulations sous microscope optique. Avec ce ferrofluide micro-injecté dans les vésicules, Nicolas a étudié durant son année d'ATER à Paris 7 des déformations originales dans des champs magnétiques oscillants, tournants, etc...



a)



b)

Fig 43. a) : En se dégradant sous l'effet combiné de la lumière et de la présence de fer, les molécules de citrate se dégradent en plusieurs molécules plus petites, ce qui augmente la pression osmotique. B) après moins d'1 min d'éclairage, une vésicule lipidique remplie d'un ferrofluide citraté perd sa déformation ellipsoïdale sous champ magnétique (maintenu constant), car sa pression osmotique interne augmente, ce qui entraîne un afflux d'eau.

Aujourd'hui les ferrofluides couverts de polyacrylate de sodium sont toujours d'actualité : de par leur très grande stabilité due à des interactions à la fois stériques et électrostatiques, ils résistent à des salinités plus élevées que les ferrofluides citratés (jusqu'à 0.4 mol/L) y compris en milieu riche en protéines comme le plasma

¹⁰⁷ A. Karlsson, R. Karlsson, M. Karlsson, A.S. Cans, A. Stromberg, F. Ryttsen, O. Orwar, *Nature* (2001)**409**,150

¹⁰⁸ T. D. Waite, F. M. Morel, *J. Coll. & Int. Sci.* (1984) **102**, 121-137

sanguin et ne présentent pas de toxicité cellulaire, comme démontré par Malak Safi dans sa thèse au MSC soutenue en janvier 2012¹⁰⁹ et par d'autres en Europe.¹¹⁰ Dans ce mémoire je présenterai un autre domaine où ils peuvent remplacer avantageusement les ferrofluides citratés, en tant que nanoparticules négatives à pH7 pouvant servir de briques de base dans des structures auto-assemblées particulières avec des polymères de charge opposés, les « coacervats ».

12) Agrégats contrôlés de nanoparticules magnétiques enrobées par des copolymères di-blocs doubles hydrophiles (bloc neutre – bloc chargé) et leurs applications (IRM...)

Collaboration avec Jean-François Berret (laboratoire MSC UMR7057 CNRS / Université Paris 7), Jérôme Fresnais, Vincent Dupuis et Régine Perzynski (PECSA)

Initiation du travail sur les coacervats

Les copolymères di-blocs hydrophile neutre – hydrophile chargé synthétisés par Rhodia, tel le poly(acrylamide)-*bloc*-poly(acrylate d'éthyl-triméthyl-ammonium) (PAM-*b*-PTEA) sont totalement solubles dans l'eau, tandis qu'ils s'auto-assemblent en présence d'autres colloïdes de charge opposée tels que des micelles de tensioactifs, pour former des agrégats mixtes très bien définis.¹¹¹ Ces copolymères s'étant avérés efficaces pour former des nanoagrégats des nanoparticules inorganiques de CeO₂,¹¹² il était naturel de les tester avec les nanoparticules d'oxyde de fer magnétique qui ont aussi un comportement amphotère de leur surface dans l'eau.

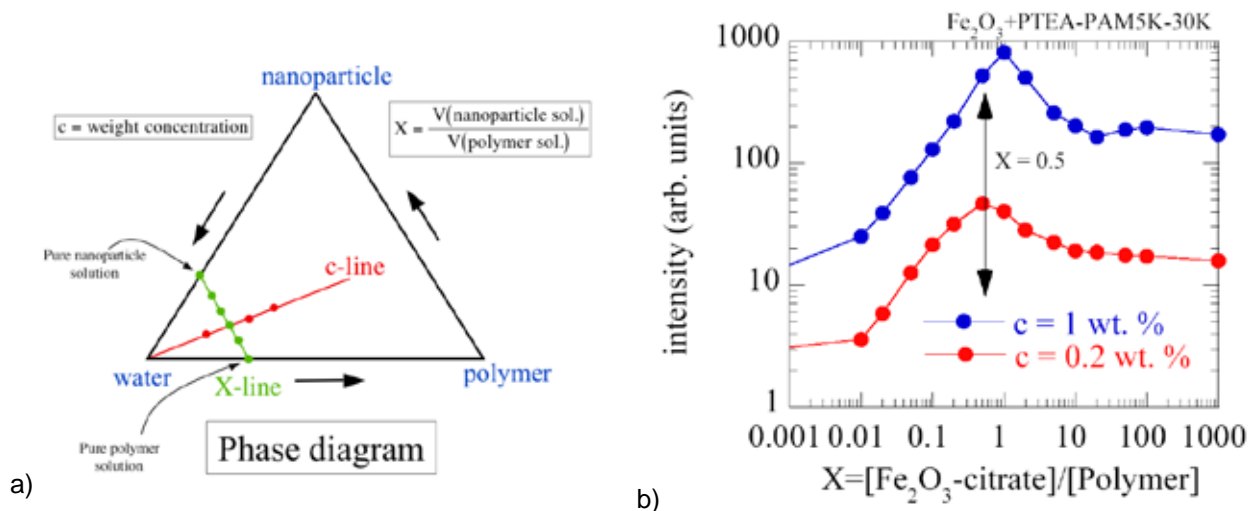


Fig 44. a) Diagramme ternaire Nanoparticules / Copolymères / Eau. En pratique, on prépare deux solutions mères à la même concentration massique C, l'une de nanoparticules, l'autre de copolymère, puis on les mélange dans un rapport volumique X. L'association électrostatique entre les chaînes et les nanoparticules est quasi-instantanée. b) Diffusion de lumière statique à 90°. Les intensités sont normalisées par la transmission (qui décroît avec X à cause de l'absorption par l'oxyde de fer). Par un ajustement de cette courbe avec un modèle théorique simple, on peut remonter au nombre d'agrégation N_{agg} (nombre moyen de nanoparticules par agrégat) et au ratio R de chaînes par nanoparticules. Ainsi on a trouvé $R=18$ et $N_{agg}=10$ à $C=0.2\%$, $R=10$ et $N_{agg}=9$ à $C=1\%$.

Par ailleurs, la biodégradabilité des nanoparticules d'oxyde de fer les rend très utiles pour de nouvelles applications biomédicales. Ainsi servent-elles d'agents de contrastes négatifs en imagerie par résonance

¹⁰⁹ M. Safi, H. Sarrou, O. Sandre, N. Mignet, J-F. Berret, Interactions between sub-10-nm iron and cerium oxide nanoparticles and 3T3 fibroblasts: the role of the coating and aggregation state, *Nanotechnology* **21** (2010) 145103 [arXiv 1011.1670](https://arxiv.org/abs/1011.1670)

¹¹⁰ M. Szekeres, E. Tombacz, Stability of ferrocolloidal systems in biorelevant media, *workshop "Structural aspects of biocompatible ferrocolloids: stabilization, properties control & applications"*, Dubna, Moscow Region, 19-20 August 2011; A. Hajdu, I. Banyai, M. Babos, E. Tombacz, Carboxylated magnetic nanoparticles as MRI contrast agents, *Moscow International Symposium on Magnetism*, Moscow 21-25 August 2011.

¹¹¹ J.-F. Berret, B. Vigolo, R. Eng, P. Hervé, I. Grillo, L. Yang, *Macromolecules* **37** (2004), 4922-4930.

¹¹² J.-F. Berret, K. Yokota, M. Morvan, Interactions Between Polymers and Nanoparticles: Formation of "Supramicellar" Hybrid Aggregates, *Soft Materials*, **2** (2004), 71-84.

magnétique (IRM), par exemple en imagerie du cerveau pour marquer sous forme de zones noires les tumeurs cérébrales près desquelles la barrière hémato-encéphalique a été rompue. Basé sur la propriété de diminution du temps de relaxation transverse T_2 des spins nucléaires de l'eau dans l'environnement proche des nanoparticules superparamagnétiques,¹¹³ l'accélération de la relaxation des protons $R_2=1/T_2$ est d'autant plus prononcée que les nanoparticules sont denses et concentrées localement (à fraction volumique moyenne en agent de contraste égale). C'est pourquoi les agrégats électrostatiques de nanoparticules et de copolymères di-blocs neutre-chargés présentent un intérêt évident pour cette application. Le bloc chargé servant à la complexation de l'oxyde de fer, le bloc neutre peut être ajusté afin d'apporter la répulsion stérique nécessaire à stabiliser ces objets et les rendre furtifs dans la circulation sanguine (l'optimisation des paramètres pharmacocinétiques est cruciale, même pour les agents de contraste qui ne sont pas destinés à rester longtemps dans l'organisme, mais doivent subsister pendant quelques heures dans la circulation sanguine).¹¹³

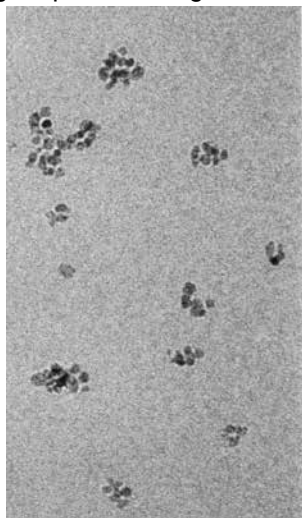


Fig 45. Image par Cryo-TEM prise au centre de recherches de Rhodia à Aubervilliers montrant des agrégats de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ @citrate avec PAM_{30k}-PTEA_{5k} ($C=0.2\%$ $X=0.5$). Le nombre de grains magnétiques par agrégat est compatible avec la valeur mesurée par diffusion de lumière $N_{\text{agg}}=10$.

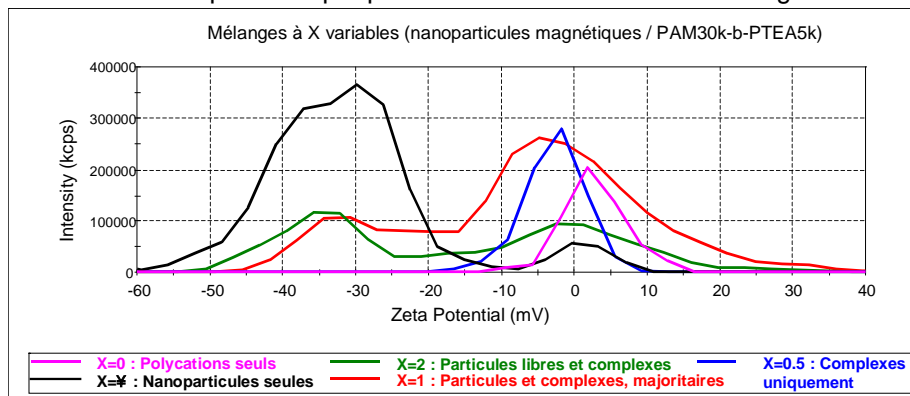


Fig 46. Mesures de zétamétrie par vélocimètre laser sur un Malvern Nano ZS avec les cocervats préparés à $C=0.2\%$.

Le cas $X=\infty$ désigne le ferrofluide pur, stabilisé à pH 7 grâce à l'adsorption préalable de ligands citrates sur les nanoparticules. On mesure alors bien un potentiel zêta moyen négatif $z = -32$ mV. Le copolymère pur PAM_{30k}-PTEA_{5k} ($X=0$) apparaît quant à lui faiblement positif, à $z = +3$ mV, en accord avec la charge nominale du bloc cationique. Pour les plus grandes quantités de nanoparticules inorganiques par rapport à celle de copolymère ($X=2$ et $X=1$), le mélange des deux systèmes colloïdaux se traduit par la coexistence de complexes neutres et de nanoparticules libres, au potentiel zêta négatif et inchangé par rapport au ferrofluide citraté pur. Ce n'est qu'en léger excès de polycations ($X=0.5$) que l'on détecte uniquement des complexes nanoparticules / copolymères, quasiment neutres.

Les mesures au laboratoire MSC sur un relaxomètre Bruker Minispec mq20 (0.47 Tesla) ont montré un effet très prononcé sur la relaxivité $r_2=R_2/[\text{Fe}]$ des agrégats, multipliée par 4 par rapport aux nanoparticules dispersées individuellement.¹¹⁴ Cet effet a été décrit par Jinming Gao aux US sur des clusters de nanoparticules magnétiques, confinées cette fois dans le cœur hydrophobe de micelles polymères de PCL-*b*-PEG.¹¹⁵

La « coacervation » qui consiste à associer deux types de colloïdes de charges électrostatiques opposées conduisant à l'apparition d'une phase mixte est en fait une technique de formulation très ancienne. On pense

¹¹³ C. Corot, P. Robert, J-M. Idée, M. Port, Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **58** (2006) 1471–1504; S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications, *Chem. Rev.* (2008) **107**, 2064-2110.

¹¹⁴ Berret J-F, Schonbeck N, Gazeau F, El Kharrat D, Sandre O, Airiau M, Vacher A, Controlled Clustering of Superparamagnetic Nanoparticles Using Block Copolymers: Design of New Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging *Journal American Chemical Society* (2006) **128**(5) 1755–1761 [arXiv cond-mat/0512251](https://arxiv.org/cond-mat/0512251)

¹¹⁵ H. Ai, C. Flask, B. Weinberg, X. Shuai, M. D. Pagel, D. Farrell, J. Duerk, J. Gao, Magnetite-Loaded Polymeric Micelles as Ultrasensitive Magnetic Resonance Probes, *Adv. Mat.* (2005) **17**, 1949-1952.

par exemple aux procédés ancestraux des vignerons qui ajoutent des polymères naturels (albumine d'œuf, gomme arabique...) afin de clarifier leur vin. Dans le cas de la « micro-coacervation », la phase obtenue n'est pas macroscopique (précipité, floc...) mais reste en suspension. C'est le cas aussi des complexes formés par les protéines histones qui assurent la compaction de l'ADN dans les noyaux cellulaires.¹¹⁶

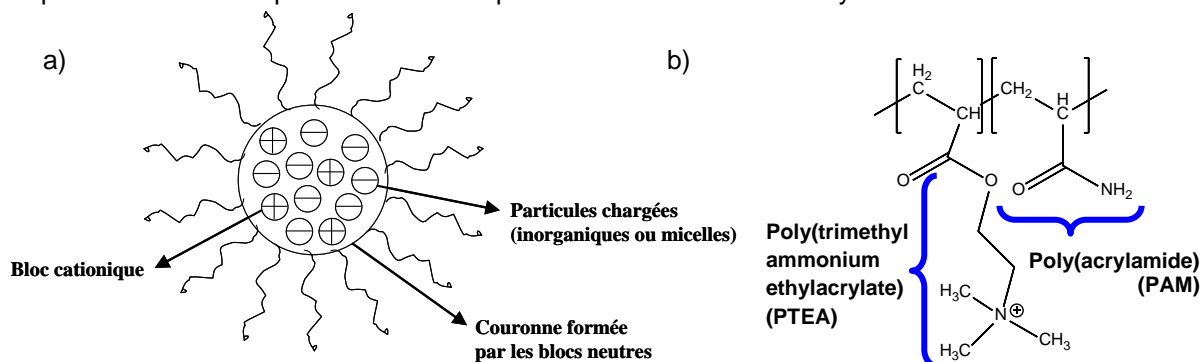


Fig 47. a) Schéma d'un agrégat *core-shell* obtenu par coacervation de colloïdes chargés par des copolymères comportant un bloc de chargé opposé et un bloc neutre ; b) Formule des copolymères PAM-*b*-PTEA synthétisés à Rhodia par une technique de polymérisation radicalaire contrôlée (MADIX, analogue de la RAFT avec agents de transfert xanthates). La présence d'une couronne neutre entourant un cœur dense est responsable de la limitation de taille des agrégats : la coacervation s'arrête à une taille mésoscopique (typiquement 100-200 nm) et ne s'étend pas sous la forme d'un précipité macroscopique.

La société Rhodia commercialise des copolymères diblocs neutres–chargés appelés par la suite DHBC (*double hydrophilic bloc copolymers*) synthétisés par sa méthode « MADIX », qui dans un premier temps ont été utilisés pour effectuer la microcoacervation de micelles de tensioactifs chargées (DTAB).¹¹⁷ Ayant appliqué aussi ce concept à l'association de nanoparticules inorganiques chargées (des terres rares à base de cérium ou d'yttrium), Jean-François Berret m'a proposé d'étudier avec lui la complexation électrostatique par les DHBC cationiques des nanoparticules d'oxyde de fer négatives, en premier lieu celles recouvertes de citrate.¹¹⁸ Ayant montré les propriétés remarquables de ces clusters magnétiques en tant qu'agents de contraste pour l'IRM, on a aussi étudié leurs profils de sédimentation dans un fort gradient de champ magnétique, permettant de séparer des agrégats de tailles différentes qu'on peut obtenir en variant la masse du bloc cationique (PTEA_{5k} ou PTEA_{11k}).¹¹⁹ De part la couronne neutre qui les entoure, les micro-coacervats avec le PAM-*b*-PTEA présentent une stabilité colloïdale accrue par rapport aux nanoparticules nues, pouvant résister à une force ionique élevée : ce n'est qu'au-dessus de 0.4–0.5 mol/L de sel (NaCl ou NH₄Cl) que les espèces se dissocient. Leur caractère répulsif (*anti-fouling*) voire furtif (*stealth effect*) en fait de bons candidats pour l'introduction en milieu biologique. Notons que si elle fut informelle pendant deux ans, la collaboration entre le MSC, le LI2C/PECSA et le LCPO a ensuite bénéficié d'un soutien financier par l'ANR dans le cadre des appels à projets blancs de 2007. Le projet intitulé "IsoThermal Calorimetry as a Probe of Interactions between Magnetic Nanoparticles, Plasma Protein and Cells" a permis d'acquérir cette technique très sensible qu'est le titrage par calorimétrie isotherme (ITC) pour mesurer les interactions mises en jeu par la complexation électrostatique des colloïdes.

Une autre partie, réalisée par les collègues du LCPO (auquel je n'appartenais pas encore), a concerné la quantification du degré de furtivité (*stealthness*) des coacervats envers des protéines plasmiques, modélisées dans un premier temps par la BSA, en parallèle à MSC sur les nanoparticules d'oxyde de fer greffées citrate ou

¹¹⁶ Wilhelm, F. X.; Wilhelm, M. L.; Erard, M.; Daune, M. P. *Nucleic Acids Res.* (1978) **5**, 505; Burton, D. R.; Butler, M. J.; Hyde, J. E.; Phillips, D.; Skidmore, C. J.; Walker, I. O. *Nucleic Acids Res.* (1978) **5**, 3643.

¹¹⁷ Colloidal complexes obtained from charged block copolymers and surfactants: a comparison between small-angle neutron scattering, cryo-TEM, and simulations. Berret, J.-F., Hervé, P., Aguerre-Chariol, O., Oberdisse, J., *J. Phys. Chem. B* (2003) **107**, 8111-8118

¹¹⁸ Berret J-F, Schonbeck N, Gazeau F, El Kharrat D, Sandre O, Airiau M, Vacher A, Stable oxide nanoparticle clusters obtained by complexation, Berret J-F, Sehgal A, Morvan M, Sandre O, Vacher A, Airiau M, *J. Coll. and Inter. Sci.* (2006) **303** 315–318 [arXiv cond-mat/0608189](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0608189)

¹¹⁹ Berret J-F, Sandre O, Mauger, A Size Distribution of Superparamagnetic Particles Determined by Magnetic Sedimentation, *Langmuir* (2007) **23**(6) 2993–2999 [hal-00168505](https://doi.org/10.1021/la062505a)

polyacrylate,¹²⁰ et des nanoparticules de silice avec le Plys-*b*-PEG au LCPO¹²¹ : ces deux études, alliant l'ITC et la DLS, ont toutes deux montré l'effet de densité de la brosse polymère sur celle de la couronne de protéines plasmiques adsorbées. Pour ma part j'ai réalisé l'étude structurale des agrégats,¹²² et ceux-ci m'ont servi par ailleurs pour piéger les nanoparticules magnétiques dans les hydrogels de PNIPAM.

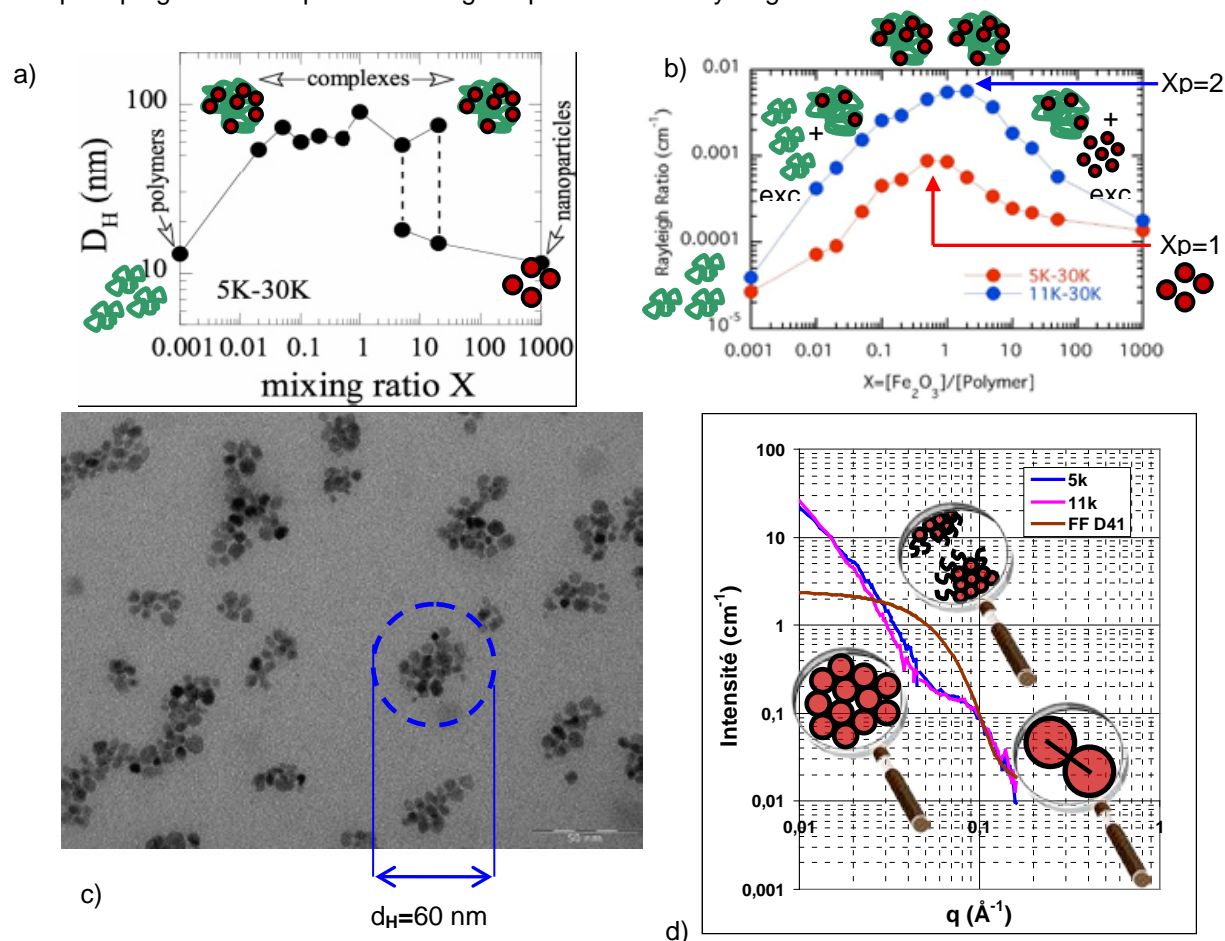


Fig 48. Etude structurale de la complexation de nanoparticules magnétiques citratées de diamètres 6 nm par des copolymères diblocs PAM_{30k}-PTEA_{5k} et PAM_{30k}-PTEA_{11k} par diffusion de la lumière dynamique (a) et statique (b). L'observation au TEM montre des agrégats denses (c). La DNPA renseigne sur le rayon de giration et les distances au contact entre nanoparticules magnétiques, donnant une estimation de l'épaisseur organique autour de chacune d'elles (d).

Que ce soit avec les nanoparticules citratées ou bien greffées avec le polyacrylate, les facteurs de forme des coavervats (d'après les facteurs de structure intra-agrégats), présentent systématiquement un « creux de corrélation », qui est la signature en diffusion de neutrons de distances statistiquement moins probables entre les centres de nanoparticules du fait de la couronne neutre répulsive de polyacrylamide. L'analyse quantitative a été réalisée grâce aux simulations par méthode de Monte-Carlo du « facteur de structure inter-agrégats » mises au point par Julian Oberdisse pour étudier la nanostructuration des charges dans des nanocomposites.

¹²⁰ M. Safi, J. Courtois, M. Seigneuret, H. Conjeaud, J-F. Berret, The effects of aggregation and protein corona on the cellular internalization of iron oxide nanoparticles *Biomaterials* **32** 9353-9363 (2011).

¹²¹ S. Louguet, A. Kumar, G. Sigaud, E. Duguet, S. Lecommandoux, C. Schatz, A physico-chemical investigation of PEG-*block*-poly(L-lysine) copolymer adsorption onto silica nanoparticles. *J. Coll. and Inter. Sci.* (2011) **359**, 413-422.

¹²² J. Fresnais, J.-F. Berret, L. Qi, J.-P. Chapel, J.-C. Castaing, O. Sandre, B. Frka-Petesic, R. Perzynski, J. Oberdisse, F. Cousin, Universal scattering behavior of co-assembled nanoparticle-polymer clusters, *Phys. Rev. E* **78**, 040401R (2008) [arXiv0902.3936](https://arxiv.org/abs/0902.3936)

Coassemblés magnétiques de forme contrôlée par la cinétique de dessalement hors champ (sphères) ou sous champ magnétique (aiguilles cylindriques)

De même que les répulsions électrostatiques entre colloïdes de charges de même signe dans un électrolyte sont écartées par la force ionique (théorie de Debye-Hückel), le phénomène opposé de coacervation entre des nanoparticules magnétiques et des polymères DHBC de charges opposées est aussi sensible à la salinité. Durant son post-doctorat financé par le projet ANR "ITC-Nanoprobe" d'abord six mois à MSC avec J-F. Berret puis douze mois avec moi au laboratoire PECSA, Jérôme Fresnais (aujourd'hui chercheur CNRS au laboratoire PHENIX) a montré qu'un tel écrantage de l'interaction électrostatique par la salinité suivi d'un dessalement, dans des conditions cinétiques contrôlées, permettait de modifier la géométrie des agrégats mixtes entre des sphères parfaites ou des filaments, la taille de ces agrégats mixtes variant sur une gamme de 50 nm à 50 µm.

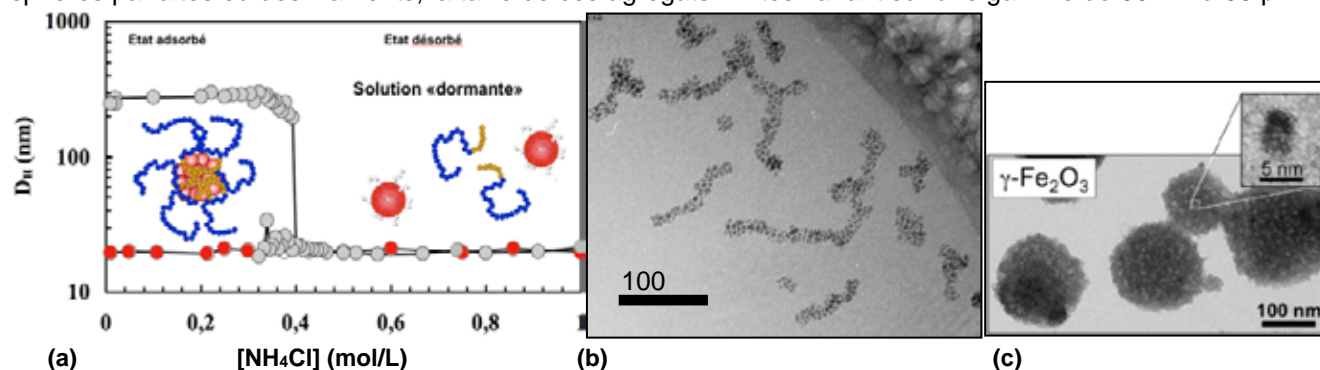


Fig 49. a) Taille hydrodynamique mesurée en fonction de la salinité; b) agrégats par mélange direct ("one-shot"); c) agrégats préparés par mélange au dessus de $C_s^*=0.4$ mol/L puis dialyse (hors champ magnétique).

Comme indiqué sur la Fig 49, les nanoparticules magnétiques chargées négativement par l'adsorption de l'acide polyacrylique PAA_{2k} et les copolymères di-blocs neutres-cationiques (PAM_{30k}-b-PTEA_{11k}) mélangés à une concentration de sel NH₄Cl supérieure à un seuil $C_s^*=0.4$ mol/L restent sans interaction entre eux (« solutions dormantes »). Ce n'est que par abaissement de la salinité en dessous de C_s^* , par simple dilution (rapide) ou bien par dialyse (lente), que les colloïdes s'associent entre eux. Si les agrégats formés par mélange direct étaient bien denses en nanoparticules comme mesuré par DNPA,¹²² leur forme globale pouvait parfois être anisotrope voire vermiculaire (Fig 49b). Au contraire ceux obtenus par contrôle de la salinité présentent une géométrie parfaitement sphérique (Fig 49c), avec un diamètre déterminé par la cinétique de dessalement (plus petit avec une dilution brusque, plus gros par dialyse lente).

Une idée très astucieuse de Jérôme a été d'appliquer un champ magnétique durant toute l'étape de dialyse, ce qui provoque une agrégation orientée sous forme de cylindres denses en nanoparticules magnétiques,¹²³ pouvant être dopés avec des colloïdes organiques fluorescents.¹²⁴ En outre la longueur moyenne de ces aiguilles magnétiques augmente avec l'intensité du champ magnétique appliqué pendant l'assemblage. Une fois formées, les aiguilles peuvent être aisément manipulées sous microscope optique par des champs magnétiques : durant sa thèse au PECSA dirigée par Régine Perzynski, Bruno Frka-Petesic a étudié leur dynamique de réorientation lorsqu'on bascule la direction du champ de 90° et de rotation dans un champ magnétique tournant.¹²⁵

Sans rentrer dans les calculs, on peut comprendre qualitativement la Fig 50b donnant l'inverse du temps caractéristique de basculement t_{90° mesuré soit par microscopie optique, soit par relaxation de biréfringence,

¹²³ J. Fresnais, J.-F. Berret, B. Frka-Petesic, O. Sandre, R. Perzynski, Controlled co-assembly of iron oxide nanoparticles and polymers: towards the generation of highly persistent super-paramagnetic nanorods, *Advanced Materials* **20** (2008) 3877-3881 [arXiv 0901.2667](https://arxiv.org/abs/0901.2667)

¹²⁴ J. Fresnais, E. Ishow, O. Sandre, J.-F. Berret, Electrostatic Co-assembly of Magnetic Nanoparticles and Fluorescent Nanospheres: A Versatile Approach Towards Bimodal Nanorods, *Small* **5** (22), 2533-2536 (2009) [arXiv 0907.3979](https://arxiv.org/abs/0907.3979)

¹²⁵ J. Fresnais, J.-F. Berret, B. Frka-Petesic, O. Sandre, R. Perzynski, Reorientation kinetics of superparamagnetic nanostructured rods, *J. Phys.: Cond. Mat.* **20**(49), 494216/1-6 (2008); B. Frka-Petesic, K. Erglis, J.-F. Berret, A. Cebers, V. Dupuis, J. Fresnais, O. Sandre, R. Perzynski, Dynamics of organic/inorganic magnetic nanostructured rods under rotating field, *J. Magn. Magn. Mat.* **323**(10) 1309-1313 (2011) [hal-02678291](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02678291)

pour des aiguilles de longueur calibrées de 5 et 10 μm . Le couple magnétique variant comme le volume physique de l'aiguille D^2L tandis que le couple de friction augmente avec le volume hydrodynamique L^3 , d'où la loi d'échelle $1/t_{90^\circ\mu}(D/L)^2$. De même Bruno a observé $1/t_{90^\circ\mu}H^2$ pour les aiguilles composées de nanoparticules superparamagnétiques de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, et $1/t_{90^\circ\mu}H$ pour des aiguilles dures à base de CoFe_2O_4 ferrimagnétique, conformément au couple magnétique attendu (produit vectoriel du champ et du moment, induit dans le premier cas et permanent dans le second).

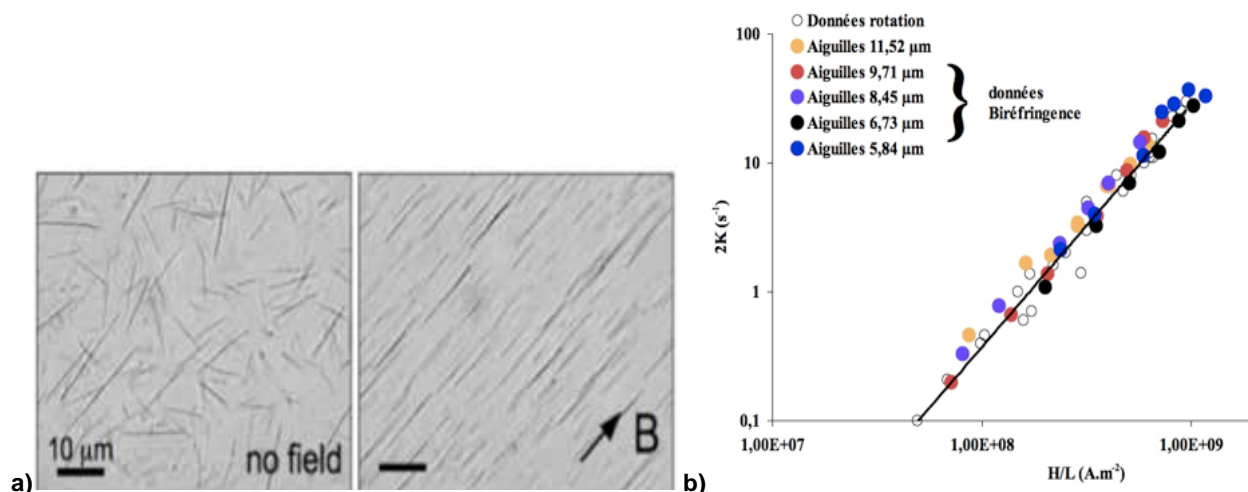


Fig 50. a) Aiguilles magnétiques préparées par dessalement sous champ ; b) Constante cinétique de basculement à 90° mesurée soit par microscopie optique, soit par relaxation de biréfringence, en fonction du ratio du champ appliqué sur la longueur moyenne des aiguilles.¹²⁶

Jérôme Fresnais qui a été recruté comme chargé de recherche CNRS au PECSA en octobre 2009 a bâti son projet de recherche sur l'utilisation des aiguilles magnétiques et leur dispersion dans le PDMS pour former des surfaces structurées avec des micro-plots orientables pour un contrôle actif de la mouillabilité et le déplacement de gouttes, avec des perspectives en micro-fluidique de surface.¹²⁷ Quant à moi j'ai repris récemment ces recherches, dans le cadre du projet M-Era.Net 2017 FMF (Flexible Magnetic Filaments) détaillée plus loin.

13) Des agrégats contrôlés pour mieux comprendre les agents de contraste T_2 en IRM

Depuis début 2009, j'ai collaboré avec Jean-François Berret, Jérôme Fresnais et Yves Gossuin du groupe de biophysique à l'Université de Mons (Belgique) sur l'influence de l'état d'agrégation (taille et géométrie) sur la relaxivité transverses r_2 des particules magnétiques qu'on a défini plus haut, en vue de leur utilisation comme agents de contraste en IRM. En comparant nos mesures de relaxivité r_2 sur des échantillons de coacervats avec une étude bibliographique,¹²⁸ nous avons démontré la loi d'échelle universelle entre la valeur de r_2 à haut champ ($\geq 1\text{T}$ pour que les moments magnétiques des particules soient saturés) et trois paramètres simples définissant les objets: le diamètre (d'après TEM ou DLS), la fraction volumique en matériau magnétique et l'aimantation. Cette étude sera présentée plus en détail ultérieurement dans la partie dédiée aux agents de contraste IRM.

¹²⁶ J. Fresnais, B. Frka-Petesic, O. Sandre, J-F. Berret, R. Perzynski, V. Dupuis, Orientational behavior of an assembly of superparamagnetic rods, *Physics Procedia* **2010**, 9, 15-19 [hal-01920202](https://doi.org/10.1016/j.procs.2010.08.002)

¹²⁷ J. le Digabel, N. Biais, J. Fresnais, J-F. Berret, P. Hersen, B. Ladoux, *Lab on a Chip* **2011**, 11, 2630.

¹²⁸ Forge, D.; Gossuin, Y.; Roch, A.; Laurent, S.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. *Contrast Med. Mol. Imaging* **2010**, 5, 126; Koenig, S. H.; Kellar, K. E.; Fujii, D. K.; Gunther, W. H. H.; Briley-Saebø, K.; Spiller, M. *Acad. Radiol.* **2002**, 9, S5; Pinho, S. L.; Pereira, G. A.; Voisin, P.; Kassem, J.; Bouchaud, V. Etienne, L.; Peters, J. A.; Carlos, L.; Mornet, S.; Geraldès, C. F.; Rocha, J.; Delville, M.-H. *ACS Nano* **2010**, 4, 5339; Jung, C. W.; Jacobs, P. *Magn. Reson. Imaging*. **1995**, 13, 661; Paquet, C.; de Haan, H. W.; Leek, D. M.; Lin, H.-Y.; Xiang, B.; Tian, G.; Kell, A.; Simard, B. *ACS Nano* **2011**, 5, 3104; Xie, X.; Zhang, C. *J. Nanomaterials* **2011**, 152524; Ai, H.; Flask, C.; Weinberg, B.; Shuai, X.; Pagel, M. D.; Farrell, D.; Duerk, J.; Gao, J. *Adv. Mater.* **2005**, 17, 1949; Martina, M.-S.; Fortin, J.-P.; Ménager, C.; Clément, O.; Barratt, G.; Grabielle-Madellmont, C.; Gazeau, F.; Cabuil, V.; Lesieur, S. *J. A. C. S.* **2005**, 127, 10676; Beaune, G.; Levy, M.; Neveu, S.; Gazeau, F.; Wilhelm, C.; Ménager, C. *Soft Matter* **2011**, 7, 6248; Cheong, S. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4206; Yang, J. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8836.

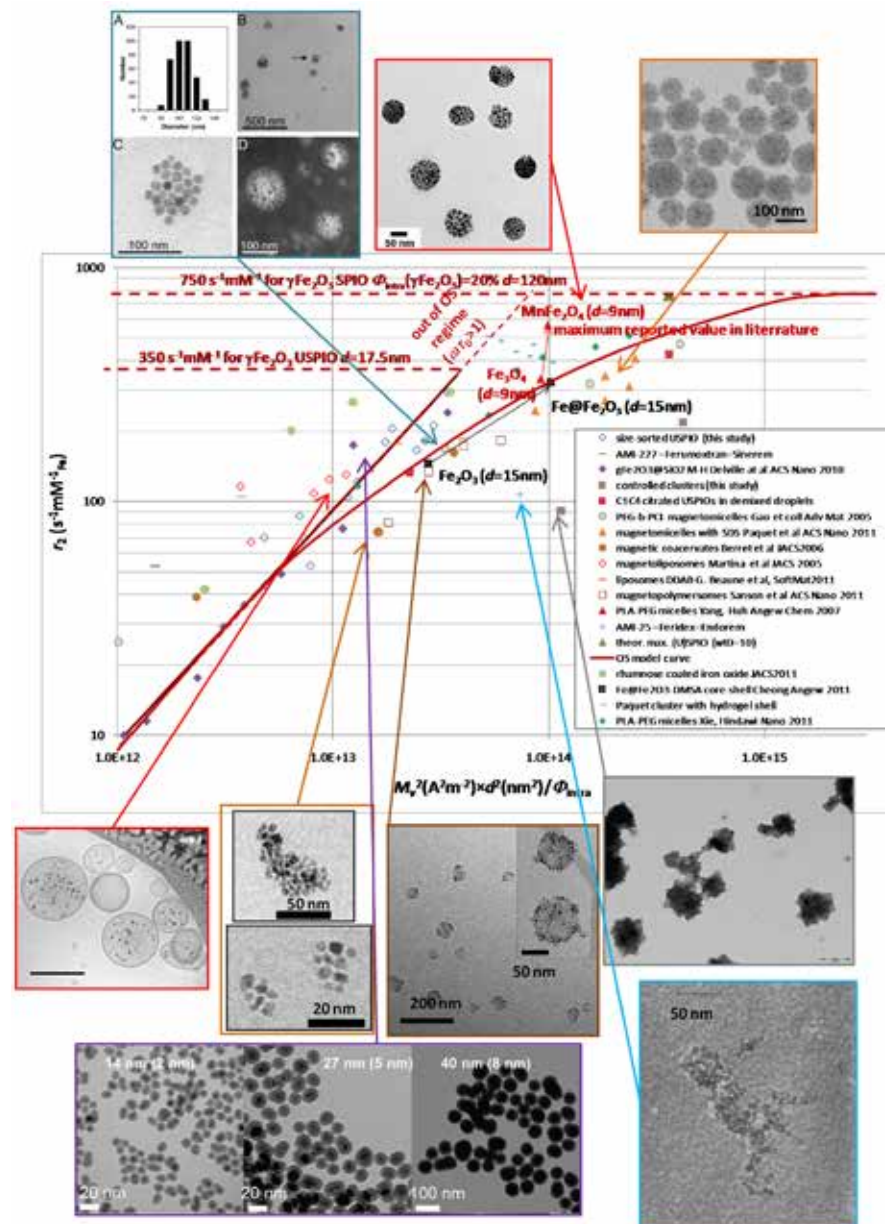


Fig 51. Relaxivité transverse à haut champ ($\geq 1\text{T}$) apparaissant linéaire avec le carré de l'aimantation et du diamètre divisé par la fraction volumique intra-agrégat, pour des nanoparticules individuelles ($f_{intra}=100\%$) et des clusters (petits ou dilués) dans le régime « sphère externe » : $r_2 = 1.1 \times 10^{-11} m_s^2 \times d^2 \times f_{intra}$ dans ce régime.

14) Dispersions de nanoparticules magnétiques dans des cristaux liquides (ferronématiques)

Cristaux liquides thermotropes ferronématiques

avec Cristina da Cruz (ATER 2002/2003) et Valérie Cabuil, suivi du projet de 3ème année ESPCI de Julien Deseigne en 2006

Si l'idée de disperser des particules colloïdales dans un cristal liquide thermotrope remonte à un article théorique de F. Brochard et P.-G. de Gennes d'il y a une quarantaine d'années,¹²⁹ le dopage de cristaux liquides thermotropes par des charges inorganiques en vue d'améliorer leurs caractéristiques tant électriques¹³⁰ que

¹²⁹ F. Brochard, P.-G. de Gennes, Theory of Magnetic Suspensions in Liquid Crystals, *J. Phys.* (France) **31** 691 (1970)

¹³⁰ A. Glushchenko, C. Il Cheon, J. West, F. Li, E. Büyüktanir, Y. Reznikov, A. Buchnev, Ferroelectric Particles in Liquid Crystals: Recent Frontiers, *Mol. Cryst. & Liq. Cryst.*, **453**, 227-237 (2006)

magnétiques¹³¹ n'a pu être réalisé qu'à des fractions volumiques très faibles, de l'ordre de 10^{-5} . Lors de son année d'ATER au LI2C, Cristina da Cruz avait pour projet d'orienter par un champ magnétique les domaines du 4-cyano-4'-pentylbiphenyl (5CB), cristal liquide nématique thermotrope couramment utilisé, grâce à un dopage convenable par des nanoparticules de maghémite. Elle a utilisé pour cela le tensioactif Beycostat (BNE), adapté aux dispersions dans les huiles organiques. L'étude du comportement de phases du système ternaire (matrice nématique 5CB – nanoparticules magnétiques – surfactant BNE) a mis en évidence une séparation de phase en micro-gouttelettes de phase magnétiques mais isotropes dans la phase nématique non magnétique.¹³²

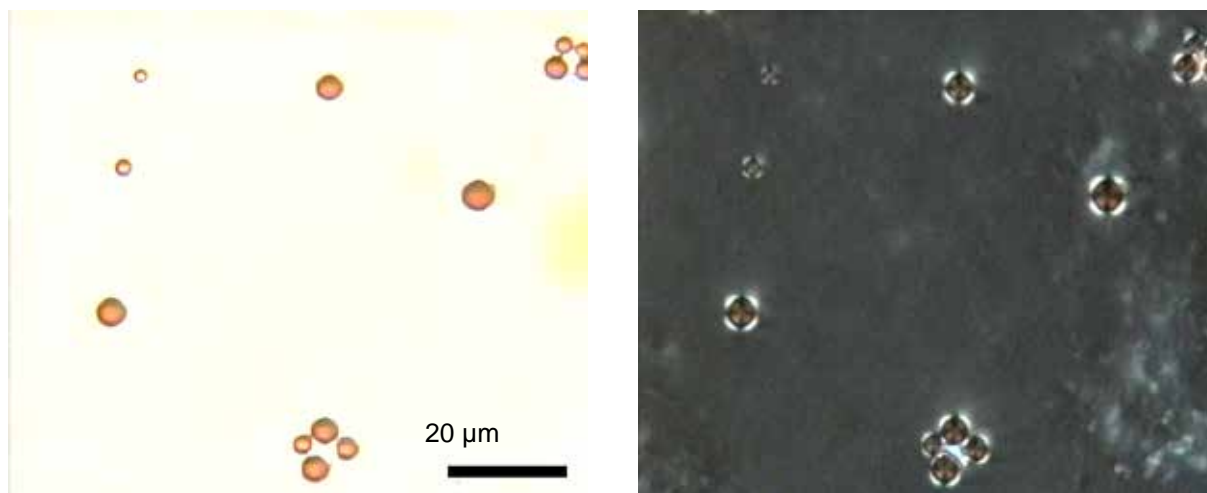


Fig 52. a) Ferronématique démixté en gouttes magnétiques dispersées dans la phase nématique du 5CB non magnétique, entre polariseurs parallèles ;

b) idem entre polariseurs croisés: la croix noire à l'intérieur de chaque goutte correspond à un défaut ponctuel du directeur n à l'extérieur des gouttes.

Au dessus de la température de clarification $T_{(N-I)}$, on n'observe qu'une seule phase, isotrope et magnétique, véritable ferrofluide pour lequel le 5CB joue le rôle de solvant dispersant parfaitement les nanoparticules. Mais lorsque la température descend en dessous de $T_{(N-I)}$, le système démixte entre des gouttelettes magnétiques concentrées (malheureusement de phase isotrope) dispersées dans une phase continue nématique (mais non magnétique). La calorimétrie différentielle (DSC) a permis d'attribuer la variation de $T_{(N-I)}$ uniquement au tensioactif (Beycostat) désorbé des nanoparticules et dissout à l'état d'impureté dans le 5CB (Fig 53a). La diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) (réalisée sur le ligne D24 de Clodie Bourgeaux à la fin du fonctionnement du synchrotron LURE à Orsay) a permis quant à elle de mesurer la fraction volumique des nanoparticules à l'intérieur des gouttes $F_{loc}=18\%$ (Fig 53b).

¹³¹ M. Konerackf, V. Kellnerova, P. Kopcansky, T. Kuczynski, Study of magnetic Fredericksz transition in ferronematic, *J. Magn. Magn. Mat.* **140-144** (1995) 1455-1456

¹³² C. da Cruz, O. Sandre, V. Cabuil, Phase Behavior of Nanoparticles in a Thermotropic Liquid Crystal. *J. Chem. Phys. B* **109** (2005), 14292-14299 [hal-00016296](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00016296)

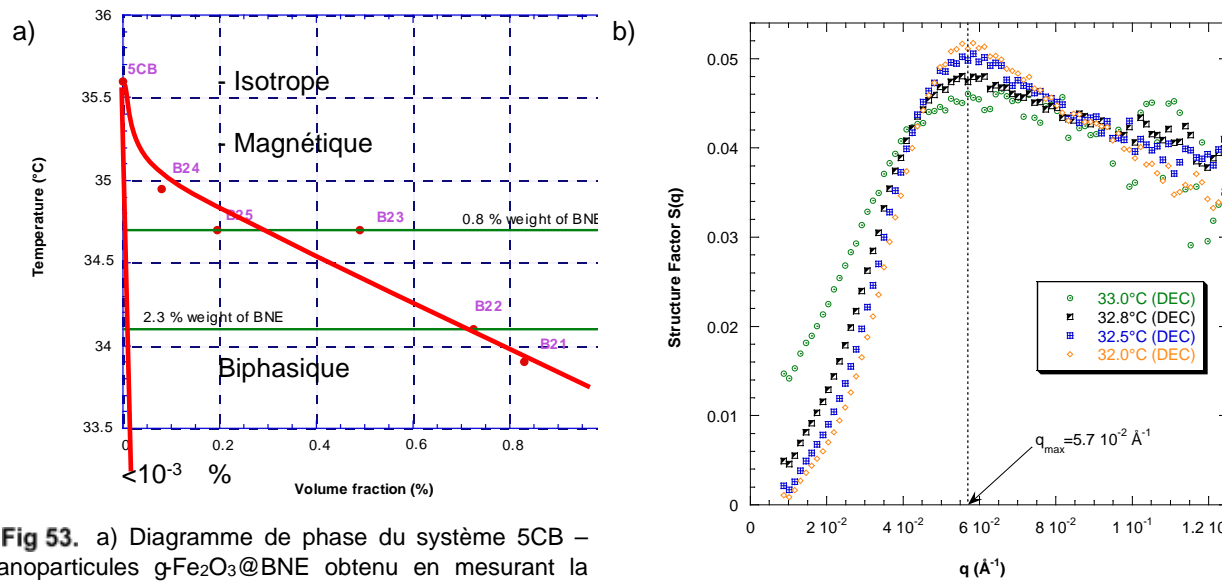


Fig 53. a) Diagramme de phase du système 5CB – nanoparticules $g\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@BNE}$ obtenu en mesurant la température $T_{(N-I)}$ par DSC en fonction de F , fraction volumique en nanoparticules. Le domaine nématique est biphasique (gouttes magnétiques dans une phase continue non magnétique). BNE désigne le surfactant greffé sur les nanoparticules.

b) Facteur de structure des nanoparticules mesuré par SAXS (sur la ligne D24 au LURE en 2003) au-dessous de la température d'apparition des gouttelettes $T_c=32.8^\circ\text{C}$ pour $F=0.725\%$ (B22).

Nous avons par la suite étudié la déformation de ces gouttelettes en champ magnétique (Fig 54), permettant de mesurer la tension de surface entre les deux phases ($s \approx 5 \times 10^{-2}$ mN/m).

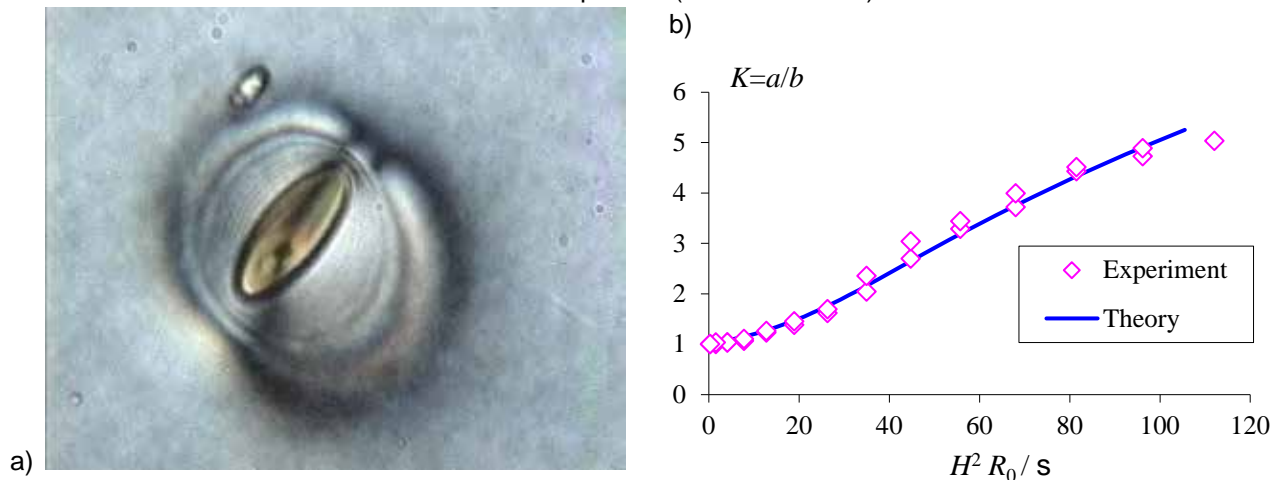


Fig 54. Goutte magnétique dans le 5CB démixté, de rayon initial $R_0=5.4 \mu\text{m}$, déformée par un champ magnétique d'amplitude H_0 croissante de 0 à 100 Oe ($R_0 \approx 5 \times 10^{-4}$ cm, $s \approx 5 \times 10^{-2}$ dyn/cm en CGS).

Si des ferronématiques lyotropes ont été obtenus dès les années 90', aucun expérimentateur n'a encore obtenu de véritable système ferronématique thermotrope tel que celui décrit par F. Brochard et P-G. de Gennes, en raison de la perturbation de la matrice cristal liquide dans laquelle on tente de disperser des nanoparticules, trop importante pour qu'elle conserve son ordre nématique. Alors que de nombreuses équipes travaillent activement sur des inclusions micellaires ou inorganiques dans les cristaux liquides (T. Bellini en Italie, C. Blanc à Montpellier, Y. Reznikov en Ukraine, P. Kopčanský en Slovaquie, I. Muševic en Slovénie...), j'ai souhaité étudier pour ma part une autre piste, liée à la forme des nanoparticules qui n'est pas favorable au mélange dans le cas de sphères et de bâtons.¹³³ Ainsi dans une dispersion à 0.1% v/v de particules sphériques au milieu de

¹³³ M. Adams, Z. Dogic, S. L. Keller, and S. Fraden, Entropically driven microphase transitions in mixtures of colloidal rods and spheres, *Nature* **393**, 349-352 (1998).

mésogènes calamitiques (molécules allongées), qui dans le cas du 5CB s'associent en doublets modélisés par des cylindres de 2.57 nm de long et 0.3 nm de diamètre, on évalue l'interaction par déplétion entre des particules sphériques de 7 nm de diamètre à environ $40k_B T$, quand bien même la compatibilité chimique serait parfaite (comme avec le greffage de surfactants mésogènes sur les particules, tels que ceux synthétisés par G. Toquer pendant sa thèse avec C. Blanc en 2006). Le même calcul montre que l'interaction de déplétion entre sphères dispersées dans des bâtons de 5CB devient égale à $k_B T$ uniquement pour un rayon $R=0.45$ nm, ce qui est compatible avec le résultat d'auteurs chinois qui ont dopé du 5CB par des complexes organométalliques paramagnétiques de taille sub-nanométrique, orientant les domaines avec des champs magnétiques de l'ordre de 0.3 Telsa.¹³⁴ Dès lors, je me suis proposé de remplacer les nanoparticules quasi-sphériques par des nano-bâtonnets.

Orientation en champ magnétique de nanoparticules antiferromagnétiques et son usage pour tenter d'abaisser le champ seuil de la transition de Fredericksz de cristaux liquides

avec Vincent Dupuis, Habib Hayeb et Emmanuelle Lacaze (INSP-UPMC Paris 6), après les stage de TEP de L3 de chimie de Jean-Baptiste Delsuc et Kathy Simoes en 2007, de 3^{ème} année ESPCI de Christelle Vetry en 2008 (bourse de stagiaire ingénieur CNRS) et les projets de L3 de physique de Jérémie Guedj et Michaël Gonzalez Diaz en 2009.

Grâce au dispositif utilisé d'ordinaire pour mesurer la biréfringence magnéto-induite des ferrofluides,¹³⁵ nous avons observé la transition de Fredericksz du 5CB soumis à des orientations antagonistes entre la surface de la cuve (ancrage soit homéotrope soit planaire) et le volume (orientation perpendiculaire à la précédente induite par un champ magnétique). La mesure de biréfringence sous champ H avait déjà été décrite dans la littérature pour mesurer l'anisotropie de susceptibilité magnétique $D\alpha = \alpha_{\parallel} - \alpha_{\perp} \approx 2 \times 10^{-6}$ du 5CB pur en phase nématique,¹³⁶ mais aussi pour suivre l'orientation magnétique de suspensions aqueuses de particules inorganiques anisotropes de goethite α -FeOOH. Si de tels nano-bâtonnets à une fraction volumique supérieure à un seuil de 8% présentent une phase nématique lyotrope, en régime dilué aussi leur paramètre d'ordre S_2 devient non nul sous champ magnétique H et qui plus est change de signe pour une valeur critique H_c mise en évidence à Orsay par B Lemaire.¹³⁷ Cette transition d'orientation due à la compétition entre l'énergie d'un moment magnétique permanent (parallèle aux bâtonnets pour la goethite) et celle d'un moment induit (du fait d'un $D\alpha$), minimale dans une direction perpendiculaire, peut être généralisée à d'autres nanoparticules antiferromagnétiques présentant un moment magnétique résiduel du fait de lacunes ou de défauts des spins de surface.¹³⁸ Nous nous étions d'abord intéressés à des particules plaquettaires de $Ni(OH)_2$ pour lesquelles nous n'avons pas trouvé de phase nématique discotique (à haute fraction volumique elles gélifient mais restent isotropes) mais qui présentent néanmoins une orientation perpendiculaire à un champ magnétique appliqué.¹³⁹ Nous sommes ensuite passés à l'étude de nano-bâtons : la goethite m'a semblé pour cela un matériau aisé à synthétiser, avec des caractéristiques de taille et de forme pouvant être optimisées dans le but de doper efficacement des nématiques thermotropes. Ce type de bâtonnets antiferromagnétiques a par ailleurs été combiné récemment avec un lamellaire lyotrope.¹⁴⁰

¹³⁴ Y. Xiang, T. Li, L. Zi-Yang, L. Ji, An intermolecular coupling between guest and host in the doped liquid crystal system, *J. Appl. Phys.* (2007), **101**, 036109

¹³⁵ E. Hasmonay, E. Dubois, J.-C. Bacri, R. Perzynski, Yu. L. Raikher, V. I. Stepanov, Static magneto-optical birefringence of size-sorted α -Fe₂O₃ nanoparticles, *Eur. Phys. J. B* **5**, 859 (1998)

¹³⁶ T. Moses, B. Durall, G. Frankowiak, Magnetic birefringence in a liquid crystal: An experiment for the advanced undergraduate laboratory, *Am. J. Phys.* **68** (3), March 2000

¹³⁷ B.J. Lemaire, P. Davidson, J. Ferré, J.P. Jamet, D. Petermann, P. Panine, I. Dozov, J.-P. Jolivet, Physical properties of aqueous suspensions of goethite (α -FeOOH) nanorods Part I: In the isotropic phase, *Eur. Phys. J. E* **13**, 291-308 (2004)

¹³⁸ Yu. L. Raiker, V. I. Stepanov, Magneto-orientational behavior of a suspension of antiferromagnetic particles, *J. Phys. Cond. Mat.* **20** (2008) 204120

¹³⁹ M. Meyer, Yu. L. Raikher, O. Sandre, A. Bee, V. Cabuil, V. Dupuis, P. Licinio, R. Perzynski, Magneto-orientational properties of ionically stabilized aqueous dispersions of $Ni(OH)_2$ nanoplatelets. *Eur. Phys. J. E*, 2008. 26(4): 355-360 [hal-00346965](#)

¹⁴⁰ D. Constantin, P. Davidson, C. Chanéac, Lyotropic lamellar phase doped with a nematic phase of magnetic nanorods, *Langmuir* **26**, 7 (2010) 4586-4589.

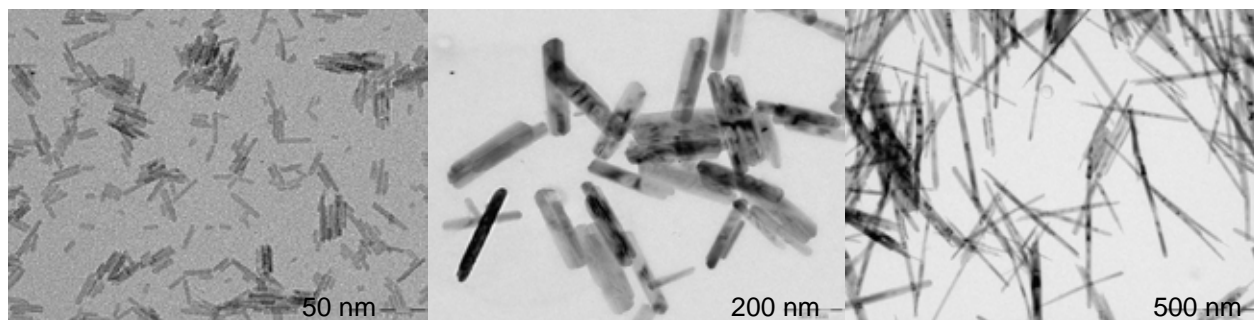


Fig 55. Clichés MET de nano-bâtonnets antiferromagnétiques de tailles très différentes: a) akaganéite $\text{Fe}_8\text{O}_8(\text{OH})_8\text{Cl}_{1.35}$ de longueur moyenne 20 nm ; b) goethite $\alpha\text{-FeOOH}$ de 250 nm ou c) de 500 nm.

Ainsi en variant les conditions de synthèse (température, choix de la base et des sels de Fe^{III}) en nous inspirant de la littérature,¹⁴¹ nous avons obtenu des échantillons de longueurs très différentes de 20 à 500 nm (Fig 55). Par ailleurs, le dopage par des ions paramagnétiques Co^{2+} ou Ni^{2+} a permis d'agir sur les valeurs du moment permanent et de l'anisotropie de susceptibilité antiferromagnétique, comme l'ont montré les mesures de SQUID réalisées à l'INSP. Nous avons pu ainsi relier les différentes mesures du champ H_c de la transition d'orientation (magnétométrie, biréfringence sous champ, diffusion anisotrope des neutrons) pour toute une série d'échantillons (Fig 56 et Tableau 3).

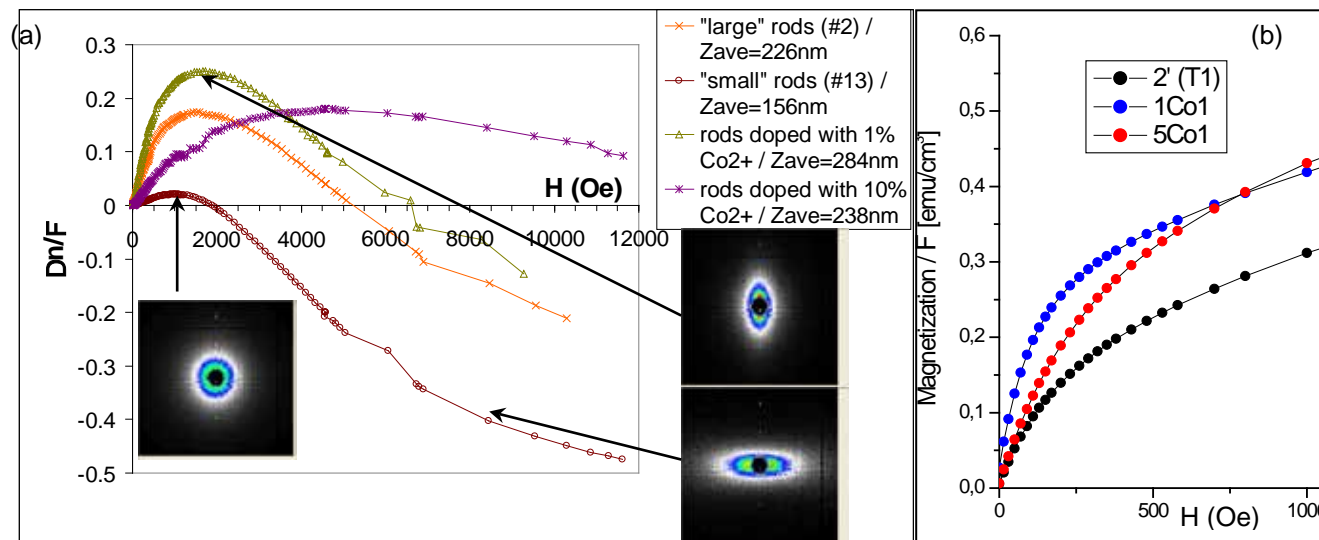


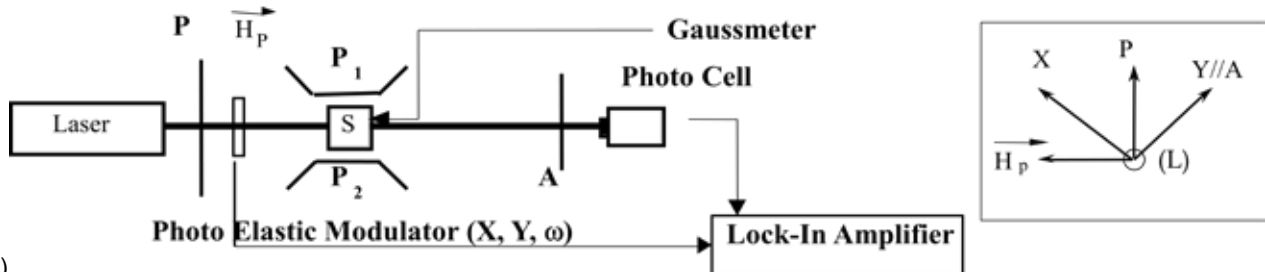
Fig 56. a) Courbes de biréfringence en fonction du champ magnétique appliqué pour des suspensions de bâtonnets de tailles et de compositions variées (goethite pure et dopée à 1% ou 10% de cobalt). Les figures de diffusion anisotrope des neutrons (PAXY CEA-Saclay octobre 2008) illustrent l'orientation moyenne d'abord parallèle au champ pour $H < H_c$ puis perpendiculaire pour $H > H_c$. L ; b) Courbes de magnétométrie SQUID.

Echantillon	Ratio Co/Fe réel	Longueur moyenne	Anisotropie c_a/F	Moment résiduel
Goethite pure	0	205 nm	1.44×10^{-3}	$58400 \mu\text{Bohr}$
Dopée 1% Co	1%	284 nm	1.53×10^{-3}	$112500 \mu\text{Bohr}$
Dopée 5% Co	2.6%	169 nm	1.59×10^{-3}	$43800 \mu\text{Bohr}$

Tableau 3. Mesures magnétiques (SQUID) sur des échantillons de goethite pure ou dopée au cobalt.

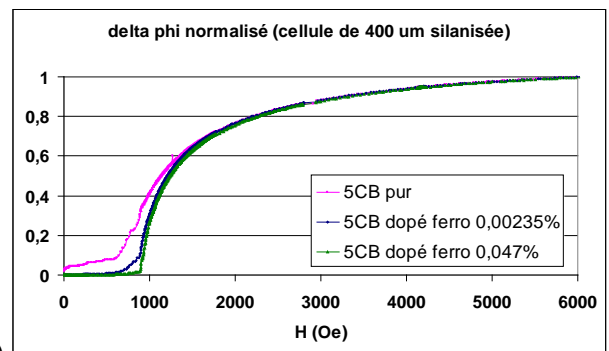
¹⁴¹ Krehula, S.; Popovic, S.; Music, S., Synthesis of acicular $\alpha\text{-FeOOH}$ particles at a very high pH. *Materials Letters* **54**, (2002) 108-113.

Parallèlement à cette étude de synthèse, nous avons étudié la possibilité de doper un cristal liquide thermotrope (5CB pur ou mélange eutectique – dit mélange E7 – de mésogènes cyano-paraphénylènes) par ces nanoparticules allongées afin d'abaisser le champ seuil de Fredericksz, partant de l'idée intuitive que des particules allongées se disperseront mieux car elles perturberont moins le champ directeur du nématique, ce qui a été démontré pour des cristaux liquides lyotropes.¹⁴² De premiers résultats encourageants ont été obtenus avec des nanoparticules d'akaganéite dont la taille n'est que de huit fois environ la taille des mésogènes : dispersées dans le mélange E7, elles provoquent un abaissement du champ seuil de la transition de Fredericksz de 590 mT à 560 mT et de 99 mT à 55 mT pour des épaisseurs respectives de 15 μm et 500 μm . Pour mener à bien cette étude, nous avons porté le plus grand soin à la qualité des ancrages des molécules organiques aux interfaces avec les parois de la cuve, en bénéficiant de l'expérience d'Emmanuelle Lacaze et d'Habib Hayeb de l'Institut des Nanosciences de Paris. Finalement il a fallu plusieurs années pour atteindre des fractions volumiques en particules de plusieurs %, grâce à l'ancrage planaire des molécules mésogènes à la surface des nanoparticules, obtenu par l'adsorption préalable à leur surface de polymères chargés de charges opposées polyacrylate de sodium et poly(aminopropylméthylsiloxane-co-diméthylsiloxane) mise au point par J. Fresnais.¹⁴³

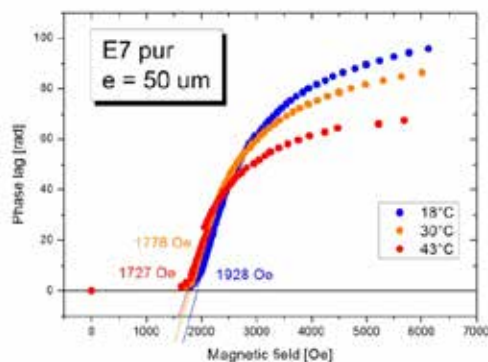


a)

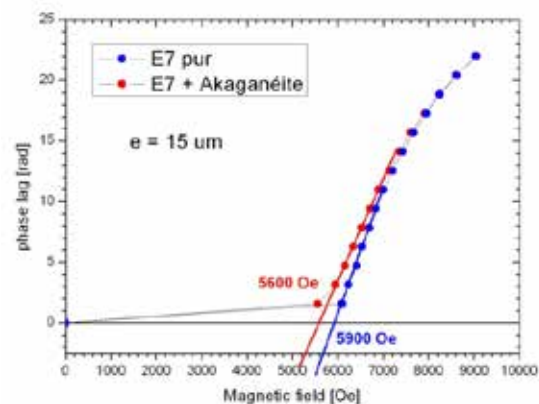
Fig 57. a) Dispositif expérimental pour la mesure de la biréfringence sous champ magnétique; b) Résultat pour un cristal liquide 5CB pur et dopé par des nanoparticules superparamagnétiques quasi-sphériques. L'ancrage planaire sur les parois de la cellule explique un niveau initial de biréfringence quasi-nul, tandis que le signal optique augmente fortement quand le champ passe la valeur seuil de la transition de Fredericksz H_F ; c) Détermination du seuil H_F du mélange E7 pur à plusieurs températures au dessous de $T_{(N-I)}=65^\circ\text{C}$; d) Léger abaissement du seuil H_F mesuré entre le E7 pur et le E7 dopé par des nanobâtonnets d'akaganéite de 20.6 ± 8.6 nm de long (expériences réalisées par H. Hayeb et V. Dupuis).



b)



c)



d)

¹⁴² Mondiot, F.; Chandran, S. P.; Mondain-Monval, O.; Loudet, J. C., Shape-Induced Dispersion of Colloids in Anisotropic Fluids. *Phys. Rev. Lett.* **103** (2009), 4.

¹⁴³ A. Mouhli, H. Ayeb, T. Othman, I. R. Nemitz, J. S. Pendery, C. Rosenblatt, J. Fresnais, V. Dupuis, O. Sandre, E. Lacaze, Influence of a dispersion of magnetic nanoparticles on the Fredericksz transition of 5CB nematic liquid crystal, *Physical Review E*, **2017**, *96*(1): 012706 and [arXiv1708.00286](https://arxiv.org/abs/1708.00286)

15) Synthèses assistées par l'outil microfluidique : des nanoparticules aux vésicules magnétiques

Miniaturiser la synthèse des ferrofluides en canal micro-fluidique

Collaboration entamée par Valérie Cabuil avec Caroline Derec (MSC UMR 7057 CNRS Univ. Denis Diderot Paris 7), Hervé Willaime et Patrick Tabeling du Laboratoire de Microfluidique, MEMS et Nanostructures UMR 7083 Gulliver de l'ESPCI

En organisant à Paris en 2006 un « atelier du savoir » du CNRS sur les potentialités de la microfluidique pour l'étude de la réactivité chimique, Valérie Cabuil avait dans l'idée de rapprocher les chimistes de ce domaine en pleine expansion. Dès lors je me suis intéressé à l'adaptation de la synthèse des nanoparticules magnétiques en microfluidique. L'idée sous-jacente était de contrôler la cinétique de nucléation et de croissance des nanoparticules en utilisant l'équivalence « temps – distance » des flux laminaires dans des micro-canaux (des positions différentes dans le canal correspondent à des temps de réaction différents). Bien qu'il dût comporter une part technologique non négligeable, nous souhaitions poursuivre ce travail avec une approche de physico-chimistes.

Les prémices : PIR Microfluidique et projet de 3A ESPCI de Virginie Watel en 2006

Parallèlement à cette idée, nous avons reçu un soutien financier du CNRS dans le cadre de son « programme intégré de recherche » sur la microfluidique pour notre participation à un projet porté par Caroline Derec, sur l'utilisation des nanoparticules magnétiques pour accélérer la diffusion et le mélange entre deux liquides miscibles, l'un magnétique, l'autre pas. L'équipe des physiciens au MSC avait réalisé une miniaturisation astucieuse pour appliquer un champ magnétique très localement (Fig 58), et désirait ainsi mesurer l'efficacité du mélange des deux fluides en fonction du champ magnétique appliqué et des paramètres de l'écoulement (nombre de Péclet).¹⁴⁴ Une miniaturisation des mesures de biréfringence était aussi envisagée dans le cadre du projet PIR.

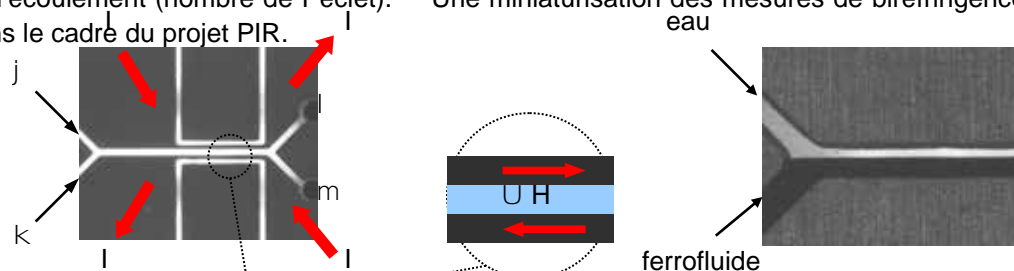


Fig 58. Croquis (vu de haut) du micro-canal et des fils conducteurs permettant d'appliquer un champ magnétique local de géométrie contrôlée, dans le plan de l'interface entre les deux fluides (Caroline Derec).

Même si notre contribution à ce projet est restée faible, il marqua profondément nos choix scientifiques et technologiques : entre la microfluidique digitale basée sur les écoulements bi-phasiques de gouttes régulières en taille et la microfluidique continue utilisant des fluides miscibles, nous avons choisi de nous focaliser sur la seconde pour aborder la question de la synthèse des nanoparticules magnétiques. Dans les deux cas les faibles dimensions des canaux induisent un contrôle de la cinétique de réaction par la diffusion des espèces réactives, soit entre une goutte et une phase continue pour l'émulsion, soit dans un front de mélange diffusif entre des liquides miscibles. Ce détail est intéressant à souligner car d'autres collègues, pour les synthèses de nanoparticules de silice, d'or ou de semi-conducteurs fluorescents, avaient choisi eux des méthodes en émulsion.¹⁴⁵

Les tous premiers essais de synthèse de nanoparticules magnétiques en microfluidique furent réalisés par des étudiantes de 3^{ème} année de l'ESPCI, Lorraine Raboin en 2004 encadrée par Patrick Tabeling et Valérie Cabuil, puis Virginie Watel en 2006 avec moi. Les réactifs étaient simplifiés à l'extrême, avec d'un côté un mélange de sels de fers en milieu acide (pour éviter la précipitation d'hydroxydes), de l'autre une solution de

¹⁴⁴ C. Derec, M. Smerlak, J. Servais, J.-C. Bacri, Anomalous diffusion in microchannel under magnetic field, *Physics Procedia* **9** (2010) 109–112 C; Derec, C. Wilhelm, J. Servais, J.-C. Bacri, *Microfluid. Nanofluid.* **8**, 123 (2010)

¹⁴⁵ L. Frenz, A. El Harrak, M. Pauly, S. Bégin-Colin, A. D. Griffiths, J.-C. Baret *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 6817; A. Abou-Hassan, O. Sandre, V. Cabuil, Microfluidics in Inorganic Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 6268.

base forte « non flocculante », l'hydroxyde de tétraméthylammonium, afin de réaliser la réaction de coprécipitation de sels de fer ferreux et ferrique suivante :



Les puces étaient constituées d'un canal à double-entrée « en Y », photographié ci-dessous.

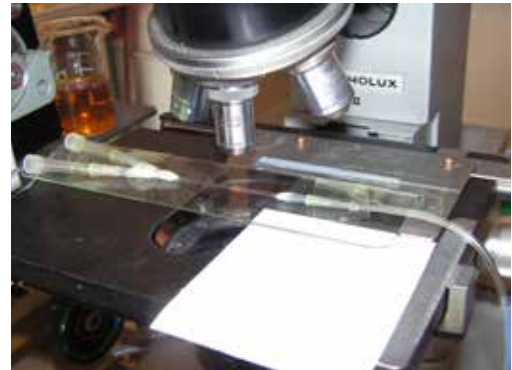
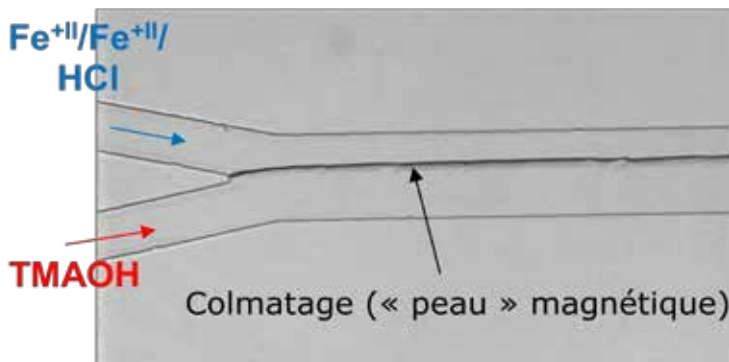


Fig 59. Premiers essais de synthèse de ferrofluide dans un canal en Y (projets de L. Raboin et V. Watel).

La magnétite colloïdale apparaissait bien à l'interface des deux solutions, mais malgré les contre-ions de la base TMA⁺ encombrés et non flocculants, les nanoparticules ne se dispersaient pas et formaient une peau solide entre les deux écoulements. A ce problème attribué à un collage des nanoparticules sur les parois de verre de la cellule on trouva une solution, tous deux schématisés à la figure suivante.

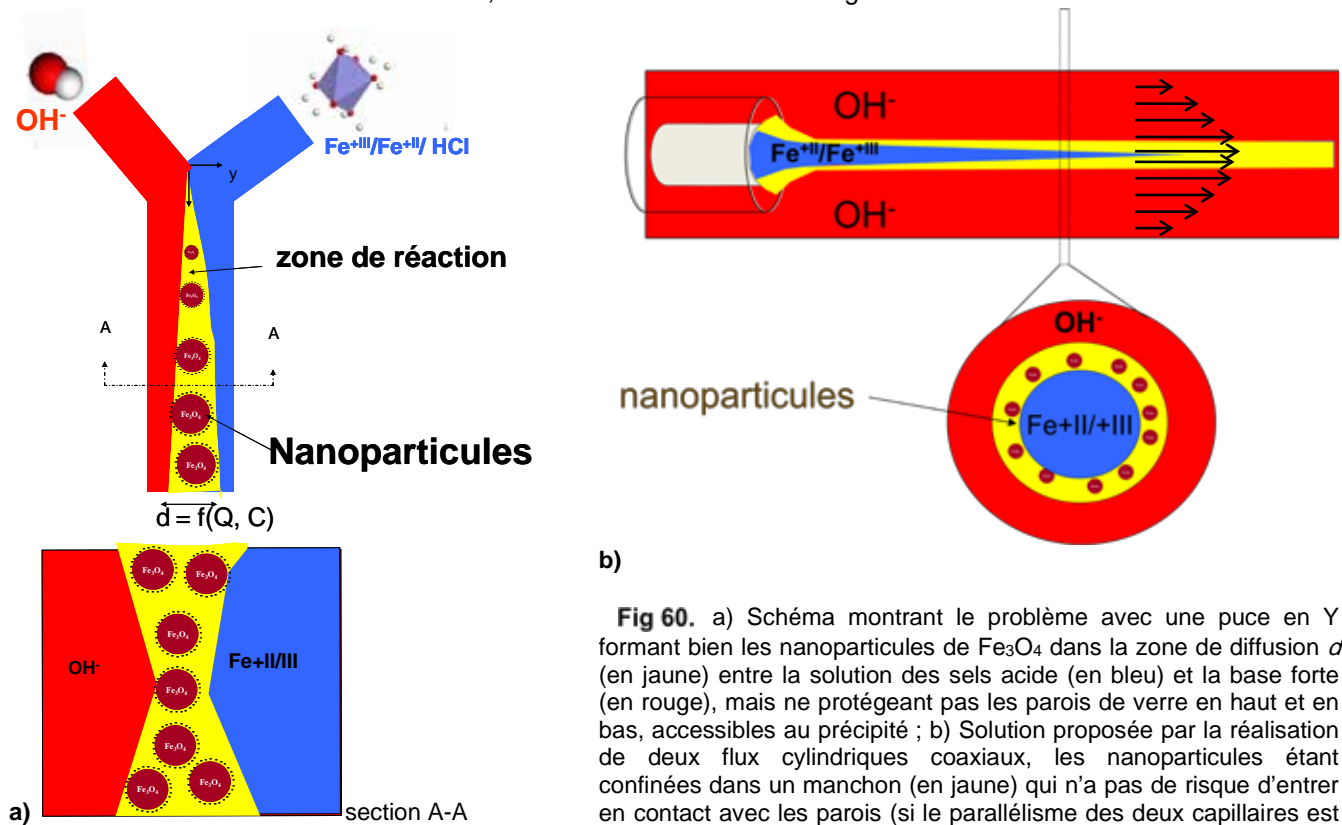


Fig 60. a) Schéma montrant le problème avec une puce en Y formant bien les nanoparticules de Fe₃O₄ dans la zone de diffusion *d* (en jaune) entre la solution des sels acide (en bleu) et la base forte (en rouge), mais ne protégeant pas les parois de verre en haut et en bas, accessibles au précipité ; b) Solution proposée par la réalisation de deux flux cylindriques coaxiaux, les nanoparticules étant confinées dans un manchon (en jaune) qui n'a pas de risque d'entrer en contact avec les parois (si le parallélisme des deux capillaires est ajusté). Cette géométrie dite "co-flows" ou "flow focusing" a été popularisée par les travaux de David Weitz en microfluidique digitale.

Obtention des premières puces efficaces : Thèse d'Ali Abou Hassan de 2007 à 2009

Dès le début de sa thèse, Ali Abou Hassan a validé le concept grâce à une puce intermédiaire entre la microfluidique et la micro-fluidique fabriquée avec des capillaires et du PDMS, ne nécessitant aucun recours à la photolithographie.¹⁴⁶ Plus tard nous avons exploré la possibilité d'utiliser des puces plus complexes via une collaboration avec [Toru Maekawa au centre d'excellence bio-nano électronique de l'Université de Toyo](#), qui a permis à Ali Abou Hassan de séjourner un mois au Japon et d'y construire des dispositifs microfluidiques en quartz. Malheureusement ceux-ci se sont révélés trop compliqués à utiliser en pratique, en raison d'un problème de mouillage induit par un traitement avec un gaz fluoré. On est alors revenu à une technologie plus simple à base de PDMS en collaboration avec Hervé Willaime à l'ESPCI pour la réalisation des masques.

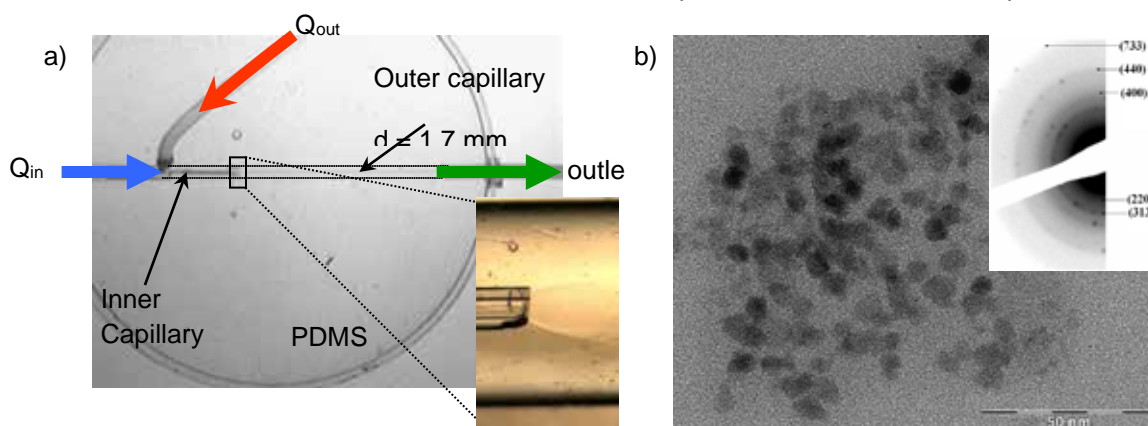


Fig 61. a) Dispositif microfluidique réalisant le mélange de deux flux laminaires coaxiaux. L'image agrandie montre le bout du capillaire interne d'où sort la solution acide de Fe^{II} et de Fe^{III} débouchant dans le flux de solution alcaline de TAMOH. En isolant la solution ferreuse et ferrique des parois, on évite le phénomène de colmatage du capillaire par la précipitation des nanoparticules, qui sont colloïdalement stables dans TAMOH ; b) Images TEM et cliché de microdiffraction des premières nanoparticules synthétisées en microfluidique.

16) Suivi *in-situ* de la synthèse de nanoparticules en canal micro-fluidique par CLSM et SAXS

Thèse d'Ali Abou-Hassan dirigée par Valérie Cabuil, avec Jean-François Dufrêche et Guillaume Mériguet du PECSA pour la modélisation des flux et des phénomènes de transport, Vincent Dupuis et Olivier Spalla (CEA-LIONS) pour le suivi en SAXS.

La géométrie de canal microfluidique a été choisie pour réaliser deux flux laminaires coaxiaux, le flux interne contenant les sels précurseurs ferreux et ferrique acides, le flux externe la base forte TAMOH. En plus de la taille des capillaires, les paramètres de contrôle sont les concentrations respectives des solutions et les débits $Q_{interne}$ et $Q_{externe}$ qui sont réglés avec des pousse-seringues. Le profil de l'écoulement schématisé sur la Fig 62b a ensuite été étudié beaucoup plus en détail par un modèle numérique associant l'hydrodynamique (Navier-Stokes) et les équations de transport pour les espèces majoritaires à savoir H⁺ et OH⁻, sans considérer les espèces du fer composées non seulement de Fe²⁺ et Fe³⁺ mais aussi de tous les complexes polymétalliques intermédiaires vers l'état de nanoparticules, dont les coefficients de diffusion sont inconnus.¹⁴⁷ Par contre nous avons ajouté à la fois dans les simulations et dans les expériences une molécule sonde, la fluorescéine, dont l'intensité d'émission est un bon traceur du pH. Nous en avons tiré une méthode de cartographie du pH à l'intérieur du canal par comparaison des simulations par éléments finis (COMSOL) et d'images de microscopie confocale à balayage laser (CLSM), qui par référence au digramme de spéciation du fer dans l'eau nous a permis de prévoir les zones d'apparition de la magnétite colloïdale Fe₃O₄ (grosso modo les zones près du saut de pH de la réaction acide fort-base forte).

¹⁴⁶ A. Abou Hassan, O. Sandre, V. Cabuil, P. Tabeling, Synthesis of iron oxide nanoparticles in a microfluidic device: preliminary results in a coaxial flow millichannel, *Chem. Comm.* **2008**(15): 1783-1785 [hal-00266423](#)

¹⁴⁷ A. Abou-Hassan, J-F. Dufreche, O. Sandre, G. Meriguet, O. Bernard, V. Cabuil, Fluorescence Confocal Laser Scanning Microscopy for pH Mapping in a Coaxial Flow Microreactor: Application in the Synthesis of Superparamagnetic Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*, 2009. 113(42): 18097-18105 [hal-00428983](#)

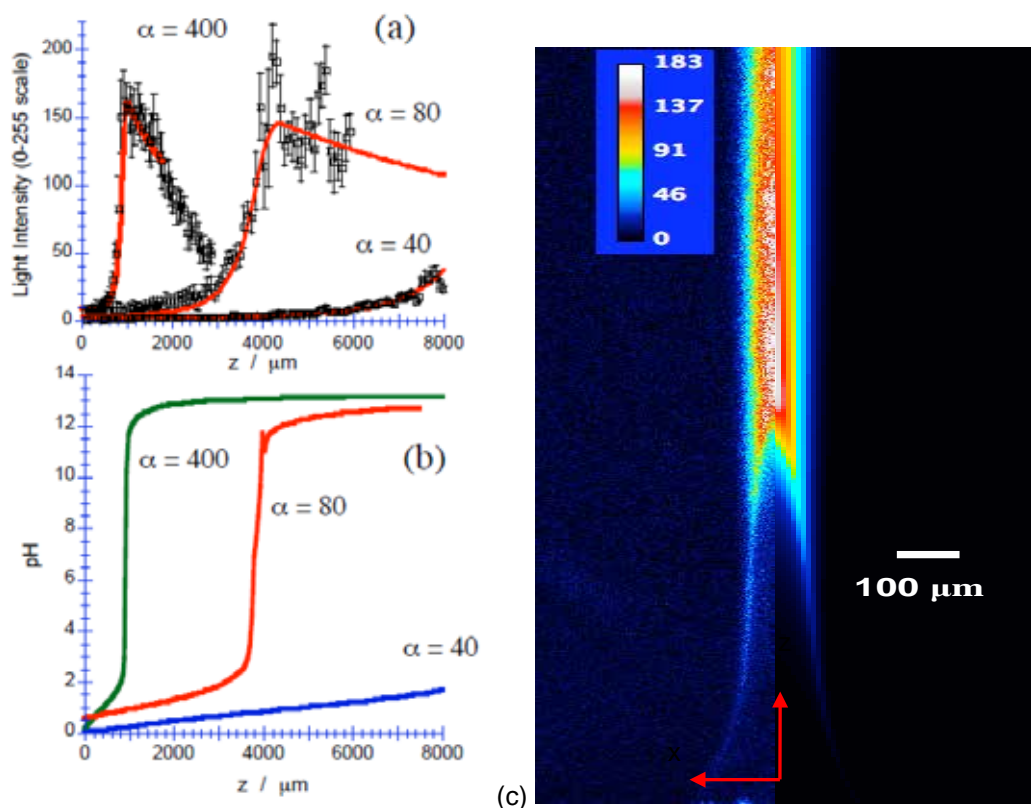


Fig 62. (a) Profils expérimentaux de l'intensité de fluorescence mesurée par microscopie confocale et courbes ajustées par le modèle couplant l'équation de Navier-Stokes et les équations de transport, pour différentes valeurs du rapport des débits $a=Q_{\text{ext}}(\text{OH}^-)/Q_{\text{int}}(\text{H}^+)$; (b) Profil du saut de pH dans le plan médian du canal ($x=0$) en fonction de la coordonnée longitudinale z ; (c) Image composite formée à gauche de l'intensité de fluorescence expérimentale, à droite de la concentration simulée de la forme déprotonée de la fluorescéine.

Les simulations montrent en particulier que la « longueur de mélange » des réactifs dans le canal, définie comme la distance z nécessaire pour que le pH atteigne 7, vaut par exemple 800 μm pour $a=400$ et 3600 μm pour $a=80$. Cette distance est importante à connaître pour définir l'instant $t=0$ dans l'optique de mesures cinétiques de la réaction de coprécipitation du Fe^{2+} et du Fe^{3+} , dans l'esprit des travaux publiés par l'équipe d'Olivier Spalla au LIONS sur la synthèse des sols d'or.¹⁴⁸ L'étude cinétique de la nucléation/croissance des nanoparticules de magnétite présentant encore un certain nombre de difficultés expérimentales à surmonter (vitesse de réaction beaucoup plus grande qu'avec l'or, densité de longueur de diffusion des rayons X plus faible...), nous avons commencé par étudier le cas de nanoparticules de Fe^{III} uniquement, qui bien qu'antiferromagnétiques présentent néanmoins un intérêt du fait de leur forme anisotrope (voir la partie suivante sur les cristaux liquides). Un dispositif micro-fluidique composé de deux réacteurs successifs l'un pour la nucléation, l'autre pour la croissance de nano-bâtonnets de goéthite $\alpha\text{-FeOOH}$ à température contrôlée (60°C) a montré que celle-ci suit vraisemblablement un mécanisme dit « agrégation orientée » à partir de premiers germes de ferrihydrite mal cristallisés.¹⁴⁹

Nous avons en outre effectué une première expérience de diffusion des rayons X aux petits angles sur la ligne SWING du synchrotron SOLEIL en canal microfluidique, qui n'était pas dans des conditions optimales de flux, mais a permis néanmoins de suivre toutes les premières étapes de la réaction de synthèse de magnétite, à savoir la précipitation de l'hydroxyde de Fe^{III} , plus insoluble que celui de Fe^{II} . Les objets formés étaient de type plaquettaire, comme l'indiquent les courbes d'intensité modélisables par des facteurs de forme de disques plats

¹⁴⁸ B. Abécassis, F. Testard, O. Spalla, P. Barboux, Probing in situ the Nucleation and Growth of Gold Nanoparticles by Small-Angle X-ray Scattering, *Nano Letters* **7**(2007), 1723-1727

¹⁴⁹ A. Abou-Hassan, O. Sandre, S. Neveu, V. Cabuil, Synthesis of Goethite by Separation of the Nucleation and Growth Processes of Ferrihydrite Nanoparticles Using Microfluidics, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **48** (2009), 2342-2345 [hal-00409238](https://doi.org/10.1002/anie.200902338)

de rayon R et d'épaisseur $2H$, ce que l'on a attribué à la forme cristalline bernalite de $\text{Fe}(\text{OH})_3$.¹⁵⁰ Même si cette expérience à l'époque très innovante date de juillet 2009, nous comptons la publier avec Fabienne Testard et Ali Abou Hassan dans un volume des Comptes Rendus en mémoire d'Olivier Spalla, disparu brutalement en 2020.

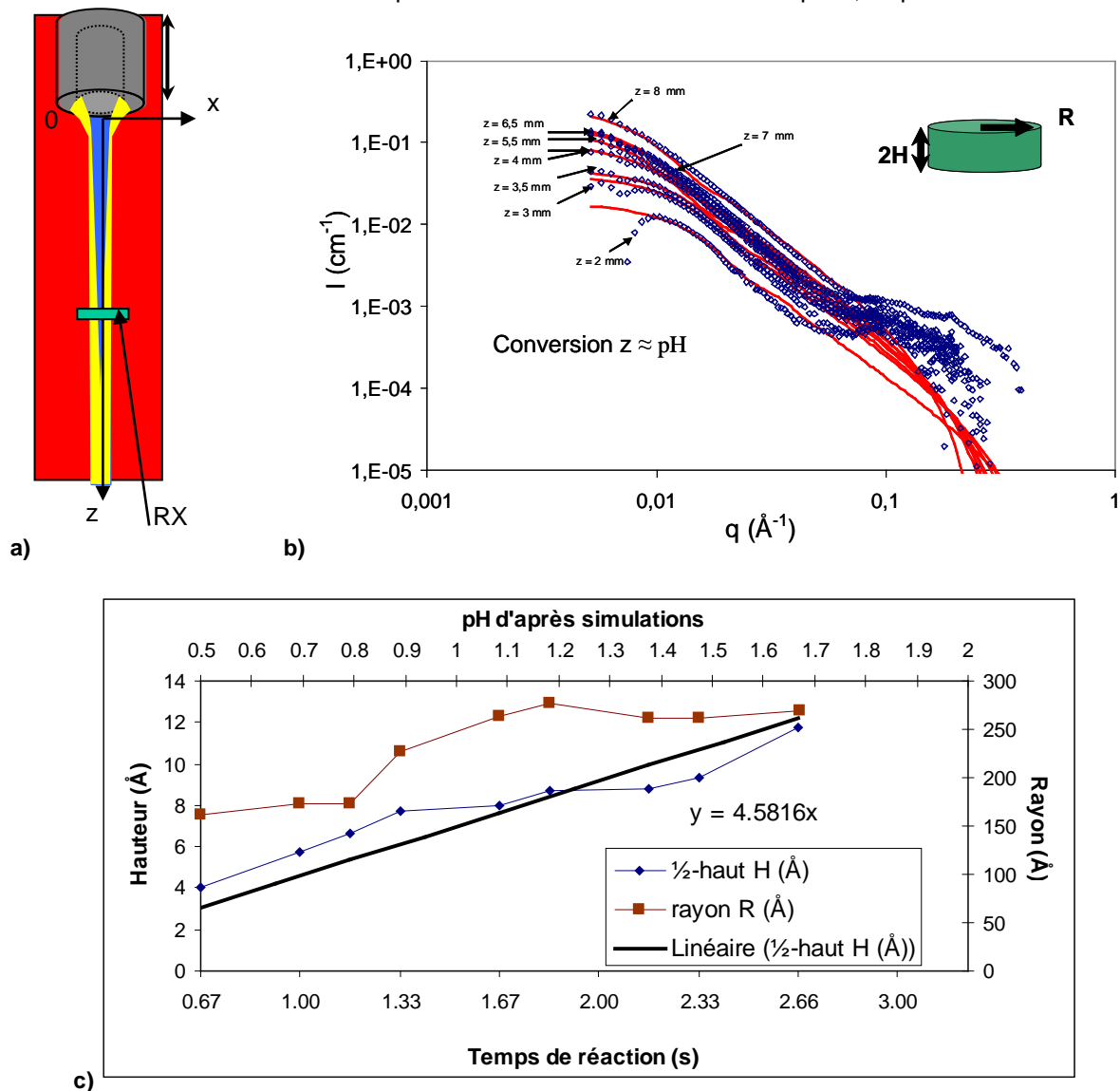


Fig 63. Première expérience de suivi de la réaction par SAXS sur la ligne SWING du synchrotron SOLEIL. a) Le faisceau de rayons X étant à une position fixe dans le capillaire, l'embouchure du jet interne était translatée afin de varier la position longitudinale z . Pour une question de détection non optimale de l'intensité diffusée, nous avons du baisser le ratio des débits à une valeur $a=40$ qui ne permettait pas un mélange rapide des réactifs (cf. Fig 62b) ; b) dans ces conditions, les courbes d'intensité correspondaient à des pH croissants et non pas à des temps croissants à partir d'instant initial ; c) néanmoins on a pu modéliser l'évolution des courbes par la croissance de plaquettes d'hydroxyde $\text{Fe}(\text{OH})_3$ qui représentent les tous premiers germes.

D. Début de mes travaux en tant que Chargé de Recherche (CR1) au LCPO (2010-2014)

J'ai rejoint le Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques à Bordeaux le 1^{er} avril 2010. L'objectif était d'investir mes compétences acquises au laboratoire LI2C/PECSA de l'UPMC durant mes 8 premières années au CNRS sur la synthèse de nanoparticules magnétiques calibrées et leur association avec des polymères,

¹⁵⁰ C.A. McCammon, A. Pring, H. Keppler, T. Sharp, A study of Bernalite, $\text{Fe}(\text{OH})_3$, using Mössbauer spectroscopy, optical spectroscopy and transmission electron microscopy, *Phys Chem Minerals* (1995) 22, 11-20

dorénavant directement avec des chimistes des polymères, et non plus en collaboration comme je l'avais fait jusqu'alors, y compris avec le LCPO, depuis 2003. J'ai intégré l'équipe du Pr Sébastien Lecommandoux qui consacre sa recherche au développement de nano-objets à base de polymères biocompatibles pour des applications biomédicales, c'est-à-dire l'imagerie et la délivrance contrôlée de principes actifs. Dans un souci de cohérence par rapport à mon début de carrière au CNRS et par égard envers mes anciens collègues, j'ai soutenu mon Habilitation à Diriger les Recherches à l'UPMC en janvier 2012 (pour des raisons d'organisation et de disponibilité du jury, le mémoire ayant été déposé dès septembre 2011). Par la suite je décrirai une sélection de travaux menés au cours des 5 années 2010-2014, en insistant sur ceux pour lesquels j'ai eu un rôle moteur.

1) Suite des travaux sur les polymersomes magnétiques et thermosensibles biocompatibles pour des applications en imagerie et en “drug delivery” dans le cadre du projet européen NANOTHER

De nos travaux précédents sur les polymersomes magnétiques décrits dans la partie C.9) Polymersomes magnétiques biocompatibles pour applications en “drug delivery”, sont ressortis plusieurs enseignements sur la faisabilité de l'obtention de nano-vecteurs magnétiques polymères pour le « théranostic », combinaison du diagnostic rendu possible par la visualisation par IRM d'une surconcentration de particules magnétiques près d'une tumeur et de la thérapie par destruction des cellules cancéreuses. Plutôt qu'un échauffement direct des cellules, voué à l'échec pour des raisons de transfert thermique vers le solvant pour une source de chaleur de dimension micrométrique,¹⁵¹ nous avons visé un mécanisme reposant sur la libération d'une drogue par la vésicule grâce à la réponse de sa membrane suite à l'élévation très locale de température autour des nanoparticules magnétiques (à l'échelle de 10-100 nm), avant que la chaleur n'ait pu diffuser sur une plus grande distance. La mesure de cette élévation de température locale, qui plus est transitoire, reste une véritable gageure et un objectif à atteindre. Mais nous avons d'ores et déjà constaté une augmentation de la vitesse de libération de la doxorubicine par des vésicules de PTMC₂₄-*b*-PGA₁₉ lorsque celles-ci sont exposées continûment à un champ magnétique radiofréquences (Fig 33). Au bout de 7 heures, le taux de drogue libéré dans le milieu équivaut à 2/3 de celui obtenu par un bain chauffant à 37°C,⁸⁵ ce qui est très encourageant du fait que les nanoparticules de 6-7 nm utilisées pour ces premiers essais n'étaient pas optimisées pour l'hyperthermie : le pouvoir spécifique de chauffage augmentant drastiquement avec la taille, il est ~100 fois plus élevé pour des nanoparticules de diamètre 10-12 nm, d'après les travaux pionniers de l'équipe de physiciens des ferrofluides de l'Université Paris Diderot,¹⁵² ce que nous avons aussi vérifié au cours du projet européen Nano3T avec des collègues allemands et suédois experts en mesures des propriétés magnétiques.¹⁵³

Autour des années 2009-2010, je me suis en effet trouvé en position de « producteur de nanoparticules magnétiques » pour deux projets européens : d'abord le projet **NANO3T**: Biofunctionalized Metal and Magnetic Nanoparticles for Targeted Tumor Therapy coordonné par l'institut IMEC sur les nanotechnologies à Leuven en Belgique, dont mon ancien laboratoire (PECSA) de même que le laboratoire MSC étaient partenaires ; ensuite quand j'ai rejoint le LCPO, j'ai préparé également des lots de nanoparticules magnétiques calibrées pour le projet européen **NANOTHER**: Integration of novel nanoparticle based technology for therapeutics and diagnosis of different types of cancer. C'est dans ce cadre que Julie Thévenot, post-doctorante au LCPO, a examiné le rôle de la taille des nanoparticules sur leur auto-assemblage avec des copolymères amphiphiles. Trois lots de nanoparticules de distributions de tailles indiquées dans le Tableau 4 ont été préparés et rendus hydrophobes par greffage du tensioactif Beycostat afin de pouvoir être co-assemblés avec le PTMC-*b*-PGA à partir d'un mélange dans le DMSO. On a constaté que le pourcentage massique maximal d'oxyde de fer pouvant rentrer dans les membranes est de 70% pour les 6-7 nm, 50% pour les 8-10 nm et seulement 30% pour les 10-15 nm.

¹⁵¹ Y. Rabin, Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense? *Int. J. Hyperthermia* **18** (2002), 194-202

¹⁵² Fortin, J.-P.; Wilhelm, C.; Servais, J.; Ménager, C.; Bacri, J.-C.; Gazeau, F., Size-Sorted Anionic Iron Oxide Nanomagnets as Colloidal Mediators for Magnetic Hyperthermia. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2628-2635

¹⁵³ F. Ahrentorp, A. Astalan, C. Jonasson, J. Blomgren, Q. Bin, O. Thompson Mefford, M. Yan, J. Courtois, J-F. Berret, J. Fresnais, O. Sandre, S. Dutz, R. Müller, and C. Johansson. *Sensitive High Frequency AC Susceptometry in Magnetic Nanoparticle Applications*. in *The 8th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. 2010. Rostock, Germany. **AIP Conference Proceedings**, [2010. 1311\(1\): 213-223](#) [hal-02320524](#)

Lot de nanoparticules et sa gamme de tailles après tri	d_H dans CH_2Cl_2 par DLS nm / PDI	Diamètres moyens par MET	Diamètres moyens par VSM	Aimantation spécifique en emu/g et A/m	Relaxivité R_2 (1.5T) $\text{s}^{-1}\text{mM}^{-1}_{\text{Fe}}$	Puissance de chauffe sous $B=13\text{mT}$ à 755kHz
6-7 nm	16 / 0.22	$d_n=4.9$ nm, $d_w=6.9$ nm ($N=600$)	$d_n=6.5$ nm, $d_w=7.5$ nm	55 ± 1 2.8×10^5	70	≤ 1 $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$
8-10 nm	32 / 0.29	$d_n=8.5$ nm, $d_w=11.6$ nm ($N=3800$)	$d_n=8.2$ nm, $d_w=10.0$ nm	60 3.0×10^5	104	~ 20 $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$
10-15 nm	42 / 0.27	$d_n=13.8$ nm, $d_w=20$ nm ($N=1140$)	$d_n=10.4$ nm, $d_w=14.8$ nm	70 ± 1 3.5×10^5	293	~ 160 $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$

Tableau 4. Caractéristiques des diamètres (moyennes en nombre et en poids) de trois lots de nanoparticules, d'après la microscopie électronique et la magnétométrie. L'aimantation spécifique à saturation et la relaxivité transverse (efficacité comme agent de contraste négatif en IRM) sont aussi indiquées, de même que l'efficacité pour l'hyperthermie magnétique mesurée sur notre dispositif.

Que ce soit pour des micelles de PEG-*b*-PBLG ou des vésicules de PTMC-*b*-PGA, la fraction volumique d'oxyde de fer à l'intérieur des objets estimée par $\phi_{\text{intra}} = N_{\text{/object}}^{\text{USPIO}} \frac{\pi}{6} \frac{d_{\text{USPIO}}^3}{2R_G}$ où le nombre de nanoparticules "ultra-small superparamagnetic iron oxide" (USPIO) est calculé géométriquement (Fig 64) :

$$N_{\text{/vesicle}}^{\text{USPIO}} = \rho \frac{d_H^2 \cdot d_{\text{mb}}}{V_{\text{USPIO}}} \cdot \frac{FWR}{r_{\text{Fe}_2\text{O}_3}} \left/ \frac{\pi FWR}{6 r_{\text{Fe}_2\text{O}_3}} + 1 - FWR \right. \quad \text{dans les vésicules} \quad \text{(Eq. 2)}$$

$$\text{ou } N_{\text{/micelle}}^{\text{USPIO}} = \frac{\rho (0.775 d_H)^3}{6 V_{\text{USPIO}}} \cdot \frac{FWR}{r_{\text{Fe}_2\text{O}_3}} \left/ \frac{\pi FWR}{6 r_{\text{Fe}_2\text{O}_3}} + 1 - FWR \right. \quad \text{dans les micelles} \quad \text{(Eq. 3)}$$

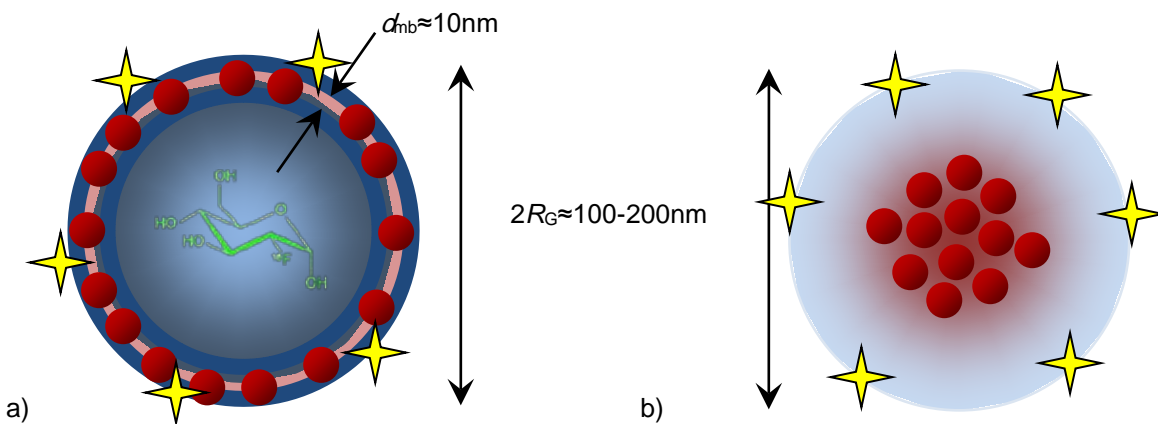


Fig 64. Croquis permettant d'évaluer géométriquement le nombre de nanoparticules (USPIO) par objet dans le cas des vésicules (a) et des micelles (b). Le ratio théorique $2R_G/d_H$ est de 1 pour les vésicules et 0.775 pour les micelles. Les étoiles représentent des fluorophores ou des biomolécules de ciblage pouvant aisément être greffés par couplage peptidique sur les blocs hydrophiles (se terminant par un groupement $-\text{NH}_2$). Une espèce hydrophile peut être encapsulée dans le compartiment aqueux des vésicules (ici on a représenté du ^{18}F -désoxyglucose qui est un marqueur pour l'imagerie TEP).

Ces formules sont compatibles avec les images de MET, où elles conduisent par exemple pour un taux de chargement $FWR=10\%$ à une trentaine de nanoparticules de 6-7 nm dans une vésicule de PTMC-*b*-PGA et seulement 2 en moyenne pour les plus grosses tailles d'USPIO, 10-15 nm (Fig 65).

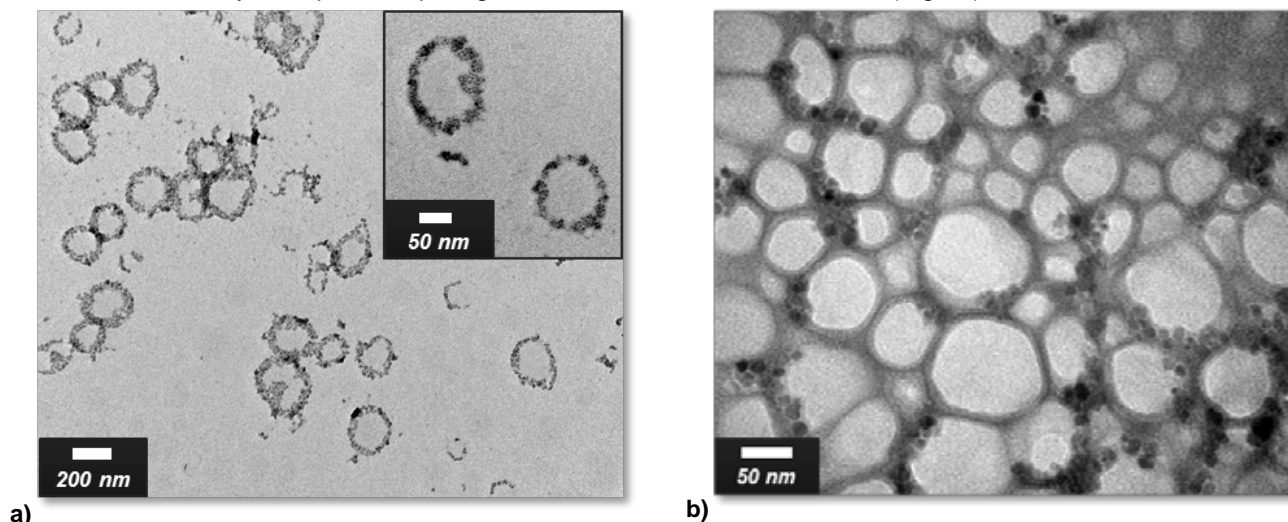


Fig 65. Vésicules de PTMC-*b*-PGA dopées à un $FWR=10\%$ avec des nanoparticules 6-7 nm (a) et 10-15 nm (b). Clichés pris par Julie Thévenot sur un TEM Hitachi H7650 au Bordeaux Imaging Center.

L'influence respectivement de la taille des nanoparticules et du "feed weight ratio" (FWR) dans les membranes sur l'efficacité des vésicules en tant qu'agents de contraste négatif pour l'IRM a été réalisée en collaboration avec des chercheurs du CNR et du consortium d'universités italiennes INSTN, Paolo Arosio, Claudia Innocenti et Alessandro Lascialfari.¹⁵⁴ Une comparaison avec la loi d'échelle mise en évidence avec Lam Vuong et Yves Gossuin de l'université de Mons¹⁵⁵ a aussi été possible. En particulier on a confronté les efficacités des micelles et des vésicules de NANOTHER en tant qu'agents de contraste négatif pour l'IRM à la loi d'échelle mise en évidence avec l'UMONS sur une série d'agrégats contrôlés de nanoparticules (« coacervats ») et d'autres tirés de la littérature :

$$r_2 = \frac{R_2}{[Fe]} = \frac{2}{405} \frac{M_{Fe_2O_3}}{r_{Fe_2O_3}} \frac{g^2 m_0^2}{D_{H_2O}} \Phi_{intra} M_{spe}^2 d^2 \quad (\text{Eq. 4})$$

où l'on retrouve les mêmes dépendances que la vitesse magnétophorétique en fonction de M_{spe} , F_{intra} et d (Eq. 1) en C.9). En d'autres termes, l'optimisation des caractéristiques physiques de vecteurs théranostics peut se faire simultanément pour le contraste IRM et le guidage par un gradient de champ magnétique, une très bonne nouvelle pour les chimistes développant des vecteurs magnétiques pour la nano-médecine !

Par la suite, un second postdoctorant biologiste du LCPO (aujourd'hui chercheur INSERM), Hugo Oliveira, a examiné les capacités de relargage magnéto-induit de la doxorubicine par les polymersomes de PTMC-*b*-PGA. Avec l'aide du Dr Eurna Berne du centre de recherche CIC-bioGUNE à Bilbao (où nous avons transporté notre inducteur magnétique à l'occasion d'un meeting final du projet), nous avons examiné durant l'été 2012 l'effet sur des cellules cancéreuses HeLa de ces nanovésicules chargées en agent cytotoxique associées à un protocole d'application séquentielle du champ magnétique radiofréquence : 10 minutes d'application chaque jour durant plusieurs jours. Cette expérience de cytotoxicité *in vitro* a donné des résultats significatifs illustrés à la Fig 66.¹⁵⁶

¹⁵⁴ P. Arosio, J. Thévenot, T. Orlando, F. Orsini, M. Corti, M. Mariani, L. Bordonali, C. Innocenti, C. Sangregorio, H. Oliveira, S. Lecommandoux, A. Lascialfari*, and O. Sandre*, Hybrid Iron Oxide-Copolymer Nanoparticles as Improved Contrast Agents for MRI, *J. Materials Chemistry B* **2013. 1:** 5317-5328

¹⁵⁵ Q. L. Vuong, J-F. Berret, J. Fresnais, Y. Gossuin*, O. Sandre*, A universal Scaling Law to Predict the Efficiency of Magnetic Nanoparticles as MRI T₂-Contrast Agents, *Adv. Healthcare Materials* **1 2012. 1:** 502-512

¹⁵⁶ H. Oliveira, E. Pérez-Andrés, J. Thevenot, O. Sandre, E. Berra*, and S. Lecommandoux*, Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics, *J. Controlled Release* **2013. 169(3):** 165-170 [hal-00926568](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.018)

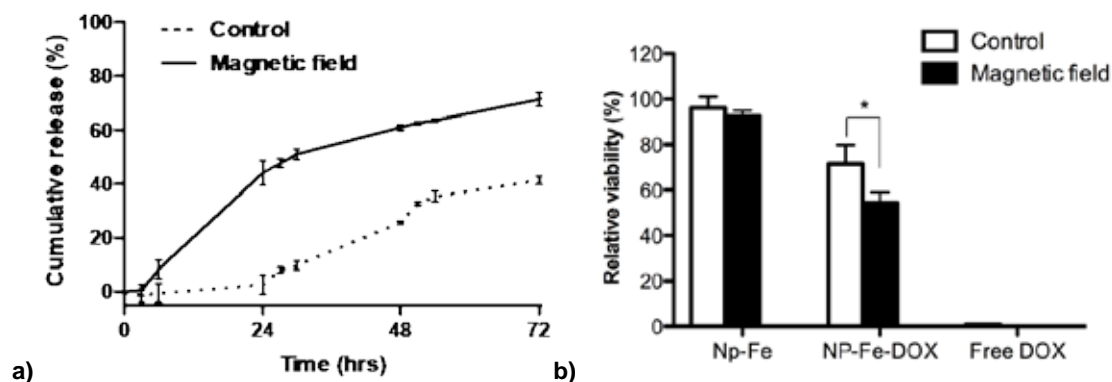


Fig 66. a) Relargage de doxorubicine et b) cytotoxicité induite sur des cellules HeLa sous induction B=13 mT à 755 kHz.¹⁵⁶

En ce qui concerne l'étude du ciblage « actif » des polymersomes vers les cellules tumorales, Hugo Oliveira a réussi à leur greffer de l'herceptine (environ 30 molécules par vésicule), anticorps monoclonal utilisé en thérapie et dirigé contre le récepteur humain HER2 exprimé par certaines métastases du cancer du sein (dites HER2+). L'efficacité du ciblage a été évalué à la fois *in vitro* au CIC-bioGUNE par cytométrie de flux sur des cellules humaines de cancer du sein BT-474 sur-exprimant le récepteur HER2, et *in vivo* par suivi par IRM d'un modèle murin de métastases osseuses développé au CRMSB de Bordeaux, montrant l'accumulation des vésicules greffées avec les anticorps anti-HER2 dans le tissu osseux (xénogreffe).¹⁵⁷ Si on ajoute les mesures de bio-distribution et de pharmacocinétique par tomographie par émission de positrons à l'université d'Athènes, et de l'efficacité thérapeutique (régression de tumeurs chez la souris) étudiée dans l'entreprise pharmaceutique PHARMAMAR à Madrid, on voit l'effet de levier formidable d'un réseau européen pour faire évaluer un système à visée thérapeutique en parallèle par différents partenaires de compétences variées! Les publications parues sur ces études ont toutes reçu un écho très positif dans le domaine de la nanomédecine.^{156,154, 157}

2) Mieux comprendre les agents de contraste T2 en IRM

Après un séminaire donné début 2009 à l'Université de Mons (Belgique) devant les collègues réputés sur les agents de contraste IRM (groupes dirigés par Robert Muller et Pierre Gillis), j'ai commencer de collaborer avec Yves Gossuin et Lam Vuong du service de biophysique d'UMONS sur l'influence de l'état d'agrégation (taille et géométrie) sur la relaxivité transverses r_2 des particules magnétiques, ainsi qu'avec Sophie Laurent et Luce Vander Elst du service de chimie générale et spectroscopie RMN sur le développement d'agents de contraste IRM thermosensibles. Comme expliqué dans un [communiqué](#) de l'INC sur la publication,¹⁵⁵ nous avons réussi à unifier un grand nombre de données de la littérature sur les propriétés d'agents de contraste négatifs des particules superparamagnétiques. Plus précisément avec des données expérimentales de ferrofluides triés en taille, de clusters contrôlés comme les coacervats avec des copolymères diblocs hydrophiles (DHBC) et de particules hybrides issues de la littérature, nous avons démontré une loi d'échelle reliant la valeur de r_2 à haut champ ($\geq 1T$ pour que les moments magnétiques des particules soient saturés) et trois paramètres simples définissant les objets: le diamètre mesuré par TEM ou DLS, la fraction volumique en matériau magnétique à l'intérieur de la particule hybride (mesurable par thermogravimétrie) et son aimantation volumique, selon une loi d'échelle représentée à la Fig 67 et qui s'écrit numériquement :

$$r_2 = 1.1 \times 10^{-11} m_s^2 \times d^2 \times f_{\text{intra}} \quad (\text{Eq. 4bis})$$

¹⁵⁷ L. Pourtau, H. Oliveira, J. Thévenot, Y. Wan, A. Brisson, O. Sandre, S. Miraux, E. Thiaudière, and S. Lecommandoux, Antibody-functionalized magnetic polymersomes: *in vivo* targeting and imaging of bone metastases using high resolution MRI, *Advanced Healthcare Materials* **2013**, *2*(11): 1420-1424 [hal-00926530](https://doi.org/10.1002/adhm.201300926)

Cette loi d'échelle n'est valide que dans les conditions dites "motional averaging regime" défini par un temps de diffusion des molécules d'eau autour de la particule magnétique supérieur au temps d'écho de la séquence d'impulsions IRM, mais peut servir de guide sur l'efficacité d'agents de contraste IRM superparamagnétique.

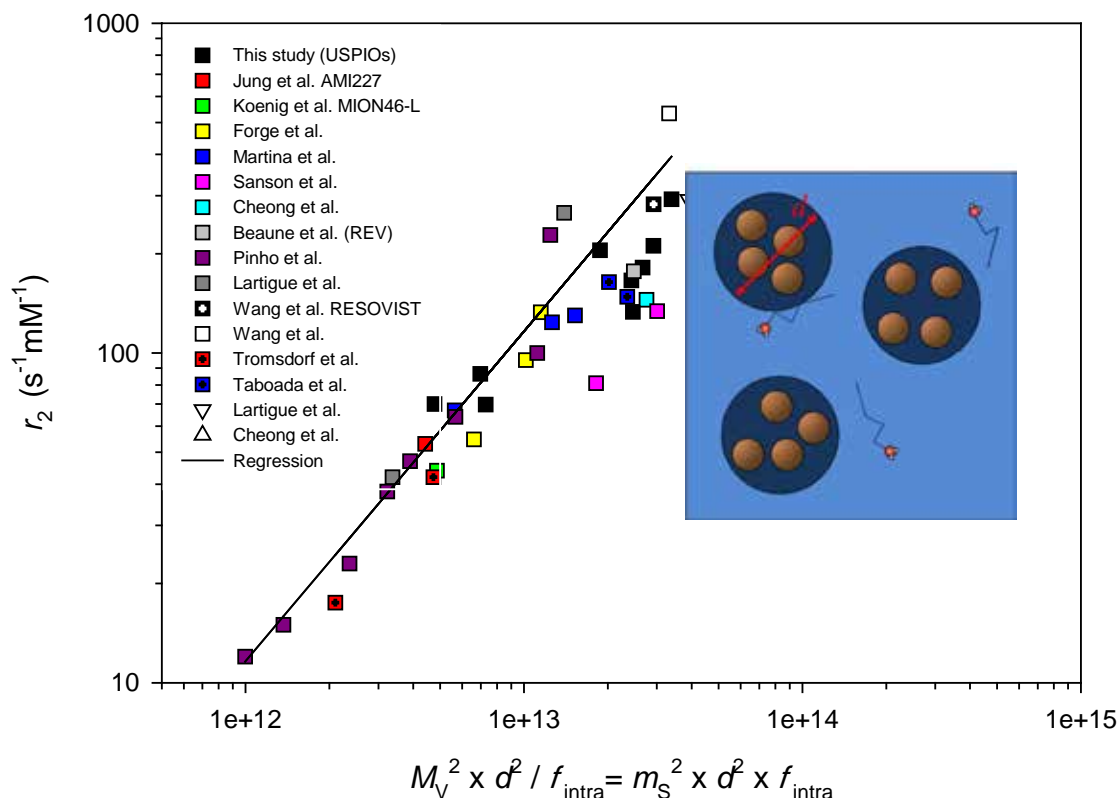


Fig 67. Relaxivité transverse à haut champ ($\geq 1T$) apparaissant linéaire avec la fraction volumique intra-agrégat et le carré de l'aimantation et du diamètre, pour des nanoparticules individuelles ($f_{intra}=100\%$) et des clusters (petits ou dilués). Dans ce régime « sphère externe », les protons explorent par diffusion un volume sphérique autour des particules qu'ils ne peuvent pénétrer en deçà d'une distance minimale.¹⁵⁵

3) Synthèse d'un nano-thermomètre pour l'IRM par greffage de polymères thermosensible (à LCST) sur des nanoparticules d'oxyde de fer magnétique

En collaboration avec nos partenaires des plateformes d'IRM bordelaise (CRMSB, UMR 5536) et montoise (UMONS et CMMI de Charleroi en Belgique), on a montré que le greffage sur des nanoparticules magnétiques de polymères thermosensibles de type poly(éther)amines (échantillons commerciaux de Jeffamine[®]) conduit à des agents de contraste permettant une thermométrie par IRM. Avec une séquence RF appropriée, le contraste est positif et le signal, rehaussé par rapport à celui de l'eau pure, est directement proportionnel à la température, dans une gamme 15-50°C (Fig 68b). Fortement hydratées à basse température, les chaînes polymères laissent passer les protons de l'eau et la relaxivité (*i.e.* la capacité des particules à faire relaxer plus vite les spins nucléaires) est maximale. Quand les chaînes se déshydratent au-dessus de leur température de transition de solubilité dans l'eau (LCST), elles forment une barrière de quelques nm imperméable aux molécules d'eau. Dans certaines conditions (en particulier bas champ magnétique) l'effet d'allongement du T₂ est plus prononcé que sur le T₁, ce qui induit une augmentation du signal directement proportionnel à la température. Cette étude

A. Hannecart publiée dans la revue *Nanoscale*¹⁵⁸ a été bien accueillie et est même citée dans un manuel sur les nouvelles méthodologies de l'IRM clinique à bas-champ.¹⁵⁹

Néanmoins dans cette 1^{ère} étude, les nanoparticules greffées avec des chaînes thermosensibles Jeffamine n'étaient pas colloïdalement stables en tampon salin. C'est pourquoi afin de la prolonger et d'aller vers les applications biologiques, en présence de forte salinité et de protéines (comme dans un plasma sanguin), d'autres greffages ont été étudiés ultérieurement : d'abord un autre polymère à LCST dont on a déjà parlé, le PMADAME (avec la Pr. Elizabeth Gillies de Western Ontario qui a passé une année sabbatique au LCPO de 2013 à 2014) et avec des protéines qu'étudie ma collègue d'équipe Elisabeth Garanger, les ELP (voir plus loin).

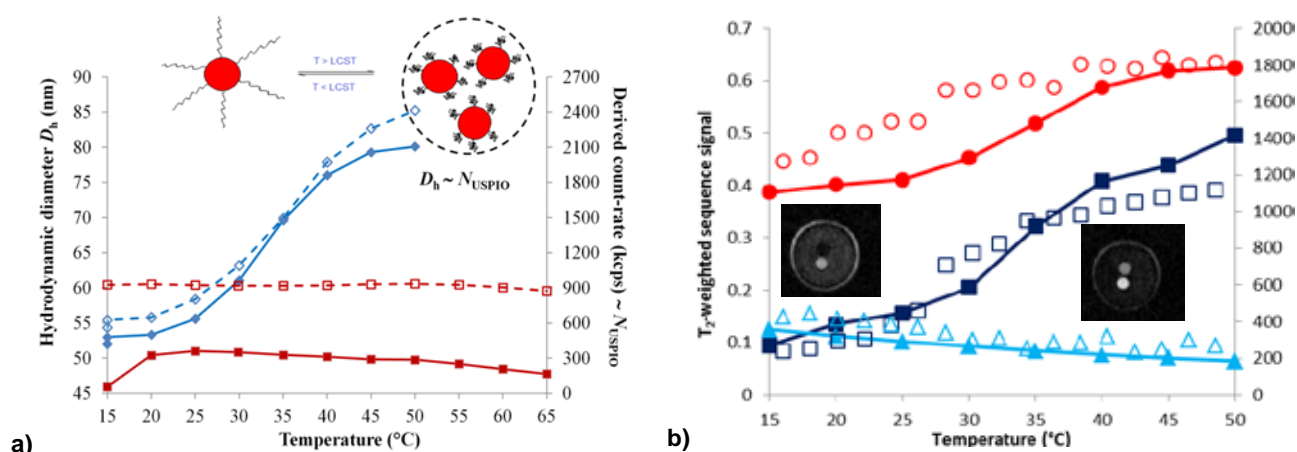


Fig 68. Diffusion de la lumière *versus* température (a) et niveau du signal sur les images IRM (b) pour les nanoparticules greffées (bleu) et les témoins recouvertes de petites molécules de silanes (rouge) ainsi que l'eau pure (bleu clair). Les images et les courbes montrent que le contraste devient positif.

4) Préparation de polymersomes magnétiques par émulsion double en canal microfluidique

Stage de Master 2 de Damien Habault (élève de 3A à l'ENSCBP avril-septembre 2011)

L'équipe « Auto-assemblages Polymères et Sciences du Vivant » du LCPO maîtrise diverses méthodes pour formuler des polymersomes à visée pharmaceutique encapsulant un principe actif (doxorubicine, Paclitaxel, siRNA..) dans une gamme de tailles 50-200 nm pour être injectés dans le sang : dissolution directe pour les copolymères fluides, nanopréciipitation pour les diblocs plus rigides à bloc hydrophobe vitreux ou semi-cristallin.⁸⁴ Pour former des vésicules dites « géantes » c'est-à-dire de diamètres 5 à 150 μm avec des objectifs plus tournés vers la biophysique et le biomimétisme (cellules artificielles ou « proto-cells »), on a le choix entre l'électroformation,¹⁶⁰ l'émulsion-centrifugation¹⁶¹ et l'émulsion double en canal microfluidique.¹⁶² Avec la puce microfluidique mise au point au LCPO en collaboration avec le LOF (Fig 69), on a adapté les conditions pour formuler des vésicules géantes hybrides, avec des nanoparticules magnétiques insérées dans la membrane du polymersome de la même manière que les polymersomes magnétiques sub-micrométriques préparés par nano-

¹⁵⁸ A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Lecommandoux, J. Thévenot, C. Bonduelle, A. Trotier, P. Massot, S. Miraux, O. Sandre, and S. Laurent, *Nano-thermometer with Thermo-sensitive Polymer Grafted USPIOs behaving as Positive Contrast Agents in low-field MRI*, *Nanoscale*, **2015**, *7*, 3754-3767, DOI: 10.1039/C4NR07064J hal-01361815

¹⁵⁹ H-M. Klein in *Clinical Low Field Strength Magnetic Resonance Imaging: A Practical Guide to Accessible MRI*, Springer book, 2016, Chapter 9: Future Developments, p. 144. "The magnetite particles are thermosensitive and can be used as nanothermometers, behaving as positive contrast agents in low-field MRI (Hannecart et al. 2015)".

¹⁶⁰ A. Carlsen, N. Glaser, J.-F. Le Meins, S. Lecommandoux, Block copolymer vesicle permeability measured by osmotic swelling and shrinking, *Langmuir*, **27** (2011), 4884-4890.

¹⁶¹ M. Marguet, O. Sandre, S. Lecommandoux, "Gelly" polymersomes: towards cell structural cell mimicry, *Langmuir*, **2012**, *28*(4): 2035-2043 hal-00744114

¹⁶² A. Perro, C. Nicolet, J. Angly, S. Lecommandoux, J.-F. Le Meins, A. Colin, Mastering a double emulsion in a simple co-flow microfluidic to generate complex polymersomes, *Langmuir*, **27** (2011), 9034-42.

précipitation. L'un des objectifs était de pouvoir observer en temps réel au microscope optique le comportement de telles vésicules soumises à un chauffage magnétique radiofréquences, sous la forme de la libération d'une espèce fluorescente (simple colorant ou bien molécule thérapeutique de doxorubicine). Il s'agissait donc d'établir les conditions expérimentales (choix des solvants, traitements de surface, concentrations du copolymère et des nanoparticules, débits respectifs...) permettant d'obtenir des polymersomes de diamètres de l'ordre de 100 μm , et de vérifier leur stabilité sur plusieurs jours.

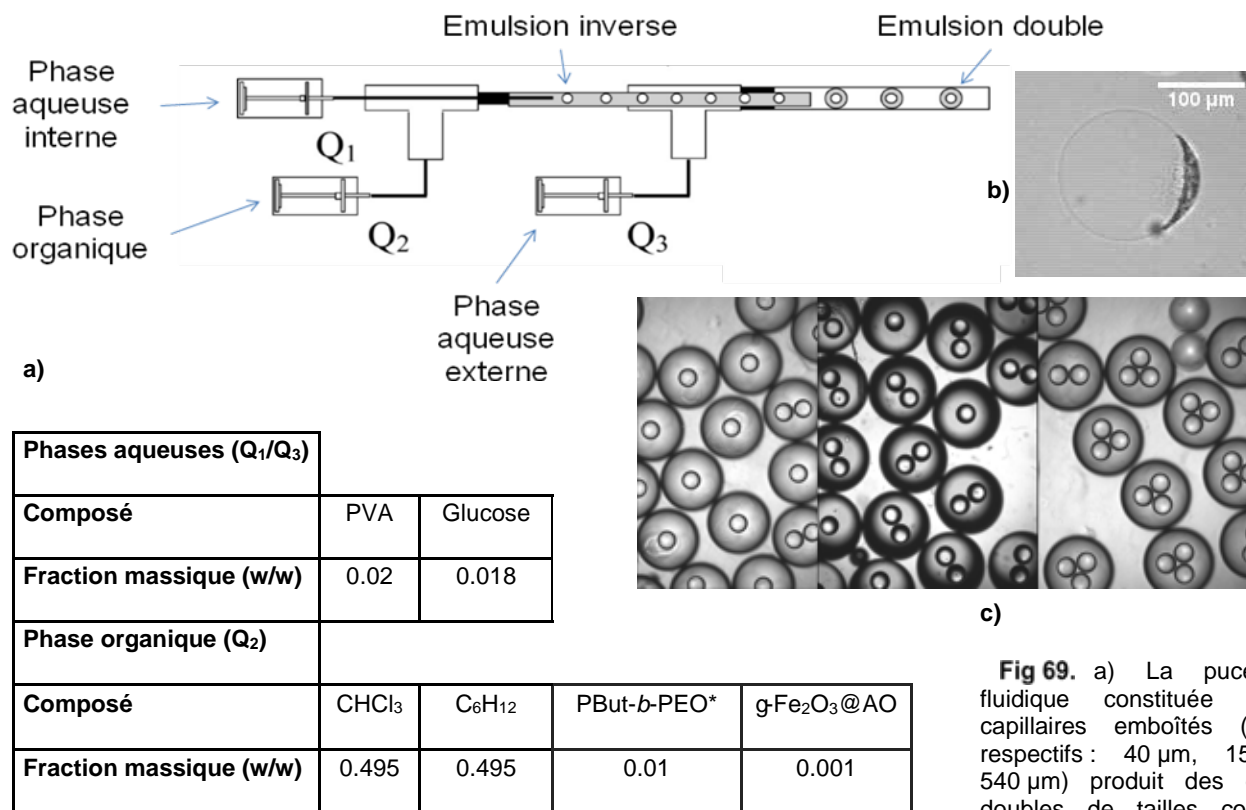


Fig 69. a) La puce microfluidique constituée de trois capillaires emboîtés (diamètres respectifs : 40 μm , 150 μm et 540 μm) produit des émulsions doubles de tailles contrôlée;¹⁶²

Exemple de vésicule (b) / de gouttes d'émulsion (c) obtenues pour les compositions indiquées avec des jeux de débits respectifs $Q_1/Q_2/Q_3$: 0.5/49.5/300, 0.5/49.5/200 et 0.5/49.5/150 ($\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$). Les diamètres externes des gouttes varient de $527\pm 6 \mu\text{m}$ à $595\pm 6 \mu\text{m}$ (doublets) et $607\pm 4 \mu\text{m}$ (triplets). *masses molaires des blocs respectivement $M_n=2500/1300$ ou $6500/3900 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Chacun sait que la microfluidique permet d'obtenir des émulsions extrêmement calibrées, et donc idéalement des polymersomes aussi bien contrôlés une fois que le solvant organique se sera évaporé et aura laissé à la place à une membrane polymère. Néanmoins les publications de l'équipe de David Weitz mentionnent l'impossibilité de maintenir l'émulsion double stable durant tout le processus de séchage, du fait du changement de qualité du mélange de solvants qui s'évaporent à des vitesses différentes (le cyclohexane plus lentement que le chloroforme). La formation de la membrane ne procède donc pas d'un amincissement continu de la coquille organique, mais plutôt d'une instabilité de la phase organique qui démouille brutalement de la phase aqueuse interne.^{163,164} Pour que le processus soit mieux contrôlé, Weitz *et coll* suggèrent donc d'adapter la composition des phases aqueuses et organique pour que l'émulsion double soit stable seulement un temps et que l'instabilité se produise à l'intérieur de la puce microfluidique et non pas plus tard dans le récipient de récupération. Le tableau de la Fig 69 indique les compositions retenues pour formuler des polymersomes magnétiques. Cette

¹⁶³ Hayward, R. C., Utada, A. S., Dan, N., & Weitz, D. A, Dewetting instability during the formation of polymersomes from block-copolymer-stabilized double emulsions, *Langmuir*, **22** (2006), 4457-61

¹⁶⁴ Shum, H. C., Santanach-Carreras, E., Kim, J.-W., Ehrlicher, A., Bibette, J., & Weitz, D., Dewetting-induced membrane formation by adhesion of amphiphile-laden interfaces, *J. Am. Chem. Soc.*, **133** (2011), 4420-4426.

instabilité ayant été mieux comprise, il subsistait une difficulté, due à l'excès de copolymère créant une excroissance de la membrane une fois le solvant évaporé en forme de « croissant de lune » (Fig 69b).

L'introduction des nanoparticules magnétiques stabilisées par une monocouche d'acide oléique à hauteur de 0.1 wt% d'oxyde de fer dans le solvant organique ($F=2\times 10^{-4}$ v/v) a offert une solution originale à cet autre problème. En appliquant une force magnétique sur les gouttes d'émulsion double, en compétition avec la force de trainée visqueuse due à un flux constant d'eau (Q_3), on a pu extraire les cœurs aqueux des gouttes (Fig 70a et b), qui après un séchage rapide conduisent à des vésicules magnétiques débarrassées de leur polymère en trop (Fig 70c et d). La puce en PDMS pour effectuer cette récupération de vésicules assistée par un champ magnétique a été fabriquée par Jacques Leng du LOF (UMR 5258 CNRS/Rhodia). Ces résultats ont été publiés en janvier 2013 dans *IEEE Transactions on Magnetics*.¹⁶⁵

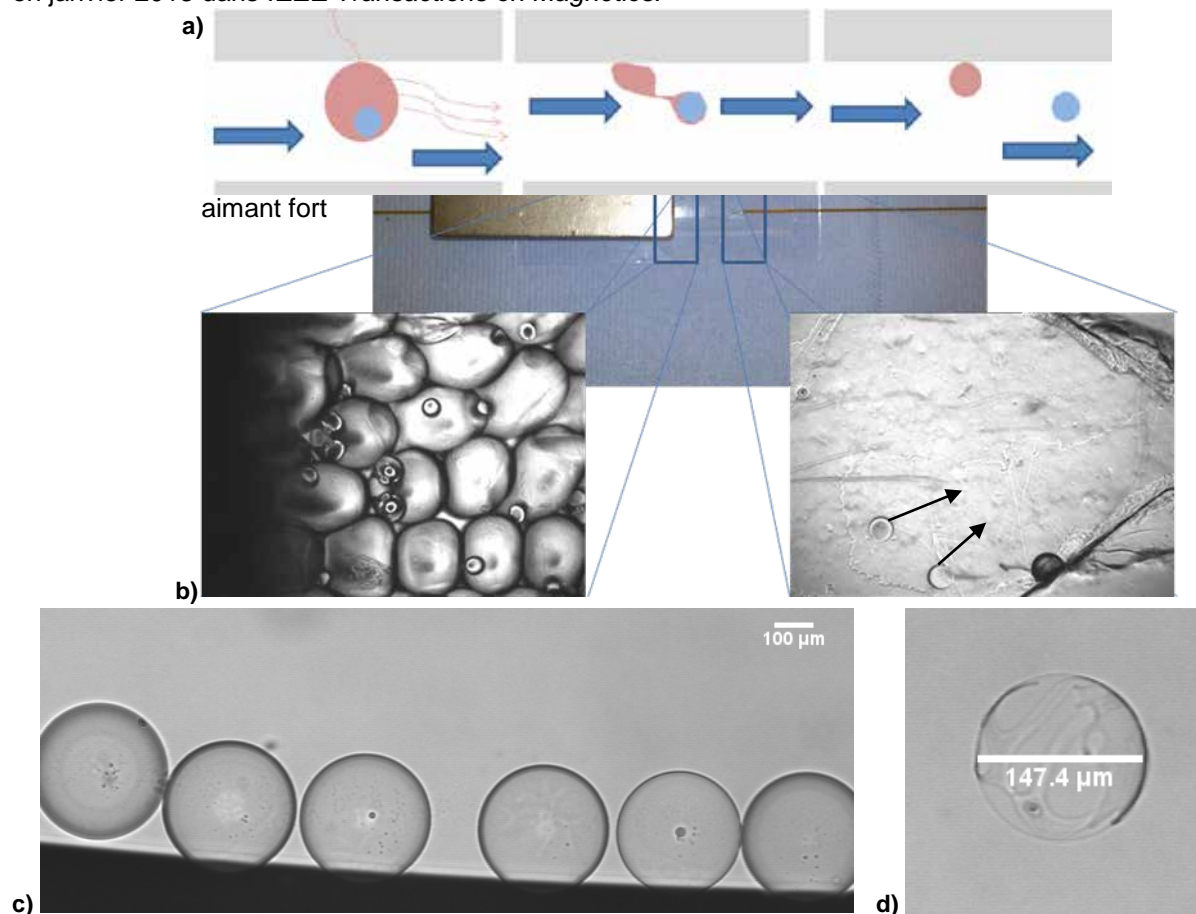


Fig 70. a) schéma de l'extraction des cœurs aqueux des gouttes d'émulsion double par compétition entre les forces magnétiques et de cisaillement; b) puce de récupération construite avec le LOF (les flèches indiquent le déplacement des vésicules vers la sortie); c) vésicules magnétiques contenant encore un peu de solvant; d) idem après séchage. La membrane de ces vésicules magnétiques est soit caoutchoutique (PBD₆₅₀₀-*b*-PEO₃₉₀₀), soit fluide et déformable (PBD₂₅₀₀-*b*-PEO₁₃₀₀).

C'est à peu près à cette période (en juin 2012) que le [Conseil de la Division de Chimie Physique](#) commune à la Société Chimique de France et la Société Française de Physique m'a décerné [le prix « jeune chercheur » 2012](#), *ex aequo* avec un collègue théoricien à l'ENS Paris, Damien Laage. Ce prix qui récompense « un chercheur confirmé (membre de la SFC ou de la SFP), appelé à jouer un rôle majeur dans la communauté

¹⁶⁵ D. Habault, A. Déry, J. Leng, S. Lecommandoux, J-F. Le Meins, O. Sandre*, Droplet microfluidics to prepare magnetic polymer vesicles by “magnetic-assisted shearing off” and to confine the heat in magnetic hyperthermia, *IEEE Transactions on Magnetics*, 2013, 49(1): 182-190 [arXiv 1209.5249](#) et vidéos expérimentales déposées sur [ZENODO 4409657](#) Ce travail a été publié dans le cadre des proceedings de la 9th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Minneapolis, MN, USA, May 22-26, 2012,

scientifique (maître de conférences, chargé de recherches ou assimilés), pour un travail original et de très haute qualité dans le domaine de la chimie physique » m'a été remis en octobre 2012 aux 13^{èmes} Journées Francophones des Jeunes Physico-Chimistes à Dinard en octobre 2012. J'ai pris cette récompense comme un encouragement fort de mes travaux de début de carrière (juste à l'âge de 40 ans que je venais d'atteindre).

5) Synthèse de nanoparticules magnétiques dans des micelles de polymères arborescents

avec Mario Gauthier (université de Waterloo), et Marie-Claire De Paw-Gillet (université de Liège).
Codirection de la thèse Erasmus Mundus de Vo-Thu An Nguyen (en cotutelle UB/UW)

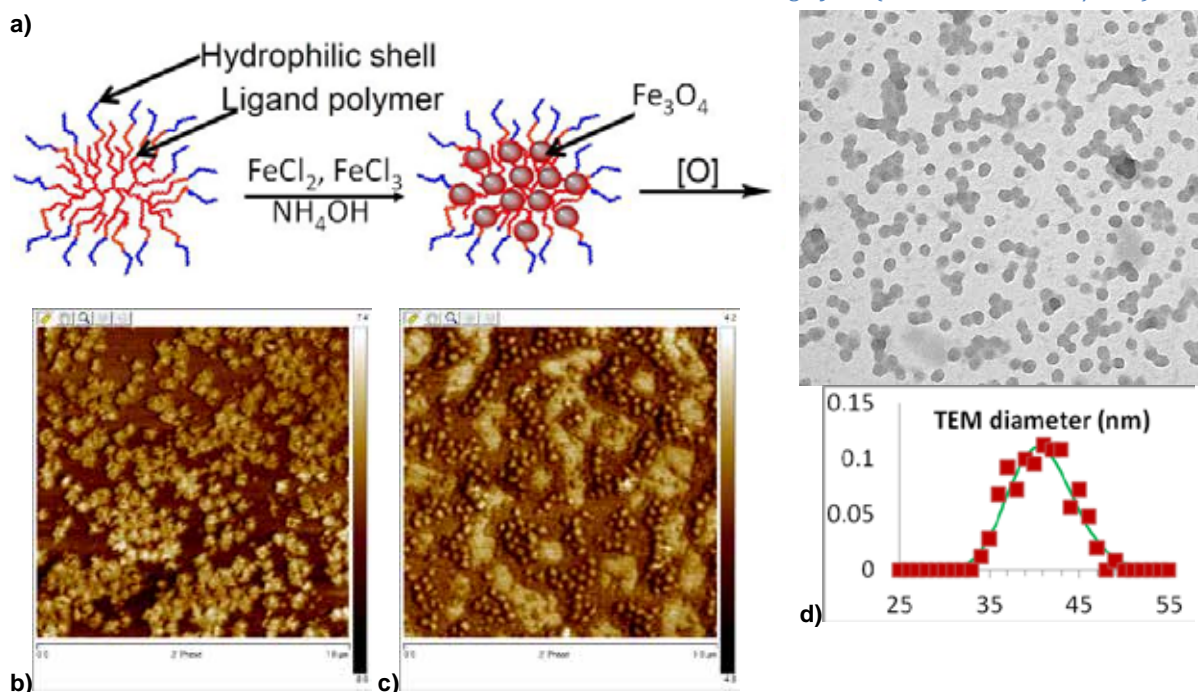


Fig 71. a) Schéma de principe ; b) Image AFM de micelles G1 adhérant fortement au mica ; c) Image AFM de micelles G1 chargées en sels de fer présentant une forme sphérique ; d) Image TEM et histogramme de tailles de micelles G2 montrant une faible polydispersité ($\sigma_{\text{TEM}}=40\pm 3$ nm).

Dans le cadre de la 2^{ème} promotion de l'école doctorale internationale IDS-FunMat sur les matériaux fonctionnels (un concept initié par Jean Etourneau à Bordeaux qui a préfiguré le concept des réseaux ITN...), cette thèse débutée en octobre 2011 a proposé une nouvelle stratégie pour la préparation de nanoparticules magnétiques stabilisées en milieu biologique par une couronne de polymères furtive, c'est-à-dire invisible pour le système immunitaire, avec des propriétés à la fois d'agents de contraste IRM et de thérapie anticancéreuse par hyperthermie magnétique. L'idée consistait à utiliser des copolymères branchés d'architecture dendritique (polymères arborescents) comme « nano-réacteurs » pour la synthèse des cœurs d'oxyde de fer magnétique et des copolymères à blocs double-hydrophiles (DHBC) pour la constitution de la couronne hydrophile répulsive. L'optimisation des propriétés pour les applications d'IRM et d'hyperthermie magnétique suppose d'obtenir des nanoparticules magnétiques de large diamètre (15–25 nm) avec une faible distribution en tailles et de les maintenir à l'état colloïdal (proprement dispersé) en milieu sanguin, soit à haute force ionique et en présence des protéines sériques. Les macromolécules sont dérivées de réactions successives de greffage de segments polymères linéaires synthétisés par polymérisation anionique.¹⁶⁶ Les générations successives (G0, G1, G2...) forment des micelles unimoléculaires denses dans une gamme de tailles croissantes de 10 à 100 nm (globalement le diamètre double à chaque génération). Pour obtenir des micelles dispersées dans l'eau, la surface de ces polymères arborescents est rendue hydrophile par greffage de segments polymères polaires

¹⁶⁶ S. J. Teertstra, M. Gauthier Dendrigraft polymers: macromolecular engineering on a mesoscopic scale, *Prog. Polym. Sci.* **29** (2004), 277-327.

dans le dernier cycle de greffage.¹⁶⁷ Néanmoins l'ajout d'une coquille polymère hydrophile plus épaisse s'avère nécessaire pour la stabilisation à pH7 en tampon biologique, obtenue par complexation électrostatique avec des copolymères doubles hydrophiles (DHBC) synthétisés par polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atomes (ATRP). La stratégie représentée à la Fig 72 consiste à concevoir le cœur des micelles avec des greffons poly(2-vinylpyridine) (P2VP) complexant les cations métalliques, puis à décorer la surface des micelles avec un DHBC neutre-chargé pour la stabilisation stérique en milieu salin.

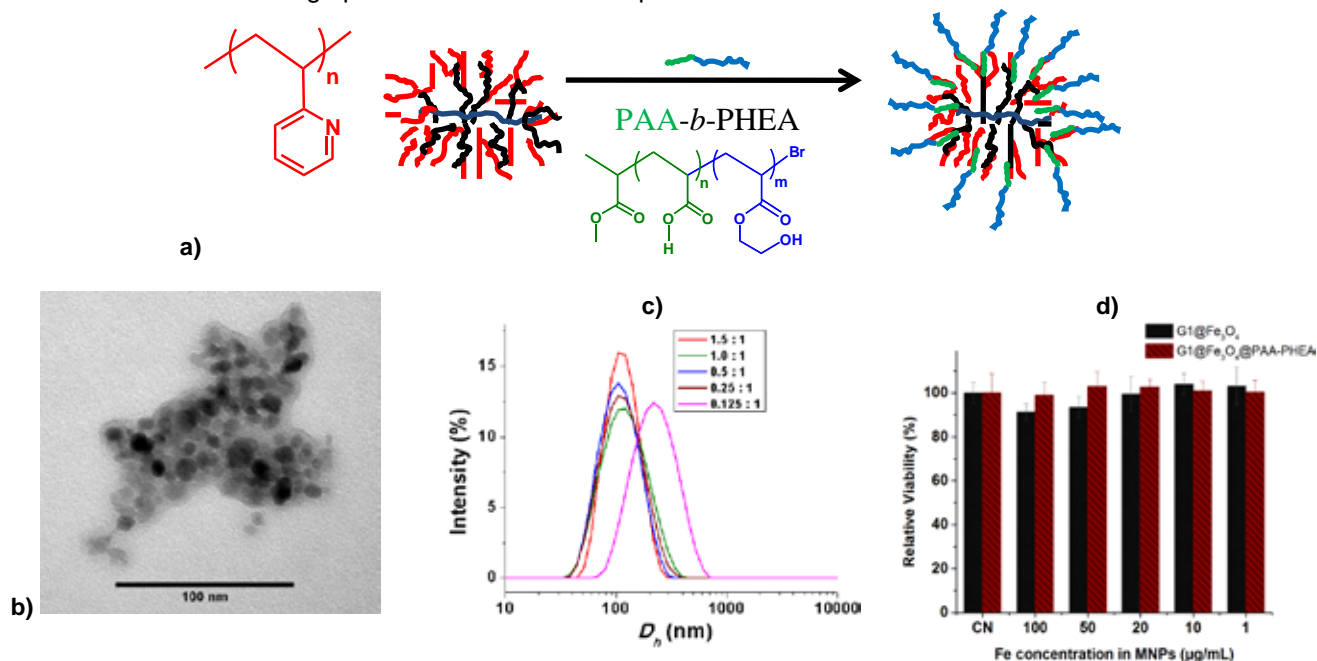


Fig 72. a) Schéma de la complexation électrostatique des micelles G1 par une couronne hydrophile de PAA-*b*-PHEA ; b) image TEM ; c) étude de la stabilité colloïdale ; d) étude de la cytotoxicité.

An Nguyen a passé six mois à Waterloo pour acquérir la technique d'ATRP et l'utiliser en synthétisant les copolymères DHBC à blocs respectivement chargés (et complexant du fer) et neutre de poly(acrylate)-*b*-poly(2-hydroxyethyl acrylate), dont elle a ensuite étudié la complexation sur les micelles PS-*g*-P2VP. Au LCPO, elle a travaillé sur la complexation de sels de fer au sein des micelles de polymères arborescents, mise en évidence par un changement de la structure des micelles induit par les cations ferreux ou ferriques (Fig 71b et c). Puis ces sels de fer ont été transformés en nanoparticules d'oxyde de fer magnétique par co-précipitation alcaline d'un mélange de sels de Fe²⁺ et Fe³⁺ (Fig 72b). Elle a aussi suivi tous les cours nécessaires à l'obtention d'un PhD dans le système universitaire anglo-saxon, d'où ma nomination comme "adjunct professor" à l'université de Waterloo afin de pouvoir lui faire passer des épreuves écrites et orales à distance. Durant sa troisième année, An Nguyen a mis en évidence l'effet de la couronne hydrophile sur la stabilité et la biocompatibilité de ses micelles magnétiques grâce à des tests d'internalisation et de toxicité cellulaire (Fig 71d) qu'elle a effectué durant trois mois à l'université de Liège en Belgique au laboratoire de Marie-Claire De Paw-Gillet. Son programme de mobilité a comporté aussi deux semaines à l'université de Mons pendant lesquels elle a effectué toute la caractérisation des propriétés du magnétisme et relaxométriques (efficacité en tant qu'agent de contraste IRM) avec Sophie Laurent, Luce Vander Elst et Yves Gossuin. Ces résultats ont été présentés pendant l'été 2014 à la conférence ACS Fall Meeting de San Francisco sous la forme d'une communication orale et d'un poster. Après sa 4^{ème} année de thèse à Waterloo et sa soutenance en septembre 2015, An Nguyen a effectué un postdoctorat dans une startup au Canada, puis elle est rentrée au Vietnam où elle est aujourd'hui chargée de la recherche d'une entreprise de chimie locale. Elle a rédigé plusieurs publications : Après une revue sur les voies de synthèse

¹⁶⁷ a) M. Gauthier, L. Tichagwa, J.S. Downey, S. Gao, Arborescent Graft Copolymers: Highly Branched Macromolecules with a Core-Shell Morphology, *Macromol* **29** (1996), 519-527; b) M. Gauthier, J. Li, J. Dockendorff, Arborescent Polystyrene-graft-poly(2-vinylpyridine) Copolymers as Unimolecular Micelles. Synthesis from Acetylated Substrates, *Macromol.* **36** (2003), 2642-2648.

de nanoparticules magnétiques en milieux confinés pour le contrôle de leur taille et morphologie,¹⁶⁸ deux autres articles sont parus, l'une sur la synthèse des copolymères double-hydrophiles et leur complexation aux micelles de copolymères arborescents,¹⁶⁹ l'autre sur leur minéralisation pour former des nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques et étudier leurs effets sur des cellules sous champ magnétique,¹⁷⁰ tandis qu'une dernière sur toutes les caractérisations magnétiques faites à l'UMONS a été écrite mais non soumise encore pour publication.

6) Dispersion de nanoparticules magnétiques dans les huiles fluorées pour l'obtention de métamatériaux acoustiques (financement US AIR FORCE)

avec Olivier Mondain-Monval (CRPP, Pessac), Jacques Leng (LOF, Pessac), Thomas Brunet et Olivier Poncelet (I2M, Talence). Postdoc de Kevin Zimny de septembre 2012 à mars 2014.

Alors que plusieurs financements ont été acquis par des collègues bordelais sur la thématique plutôt physique des métamatériaux acoustiques, j'ai rejoint leur consortium en apportant une contribution sur la partie chimie. Les métamatériaux constituent une classe émergente de matériaux artificiels, structurés à l'échelle mésoscopique, dont les propriétés acoustiques, ou électromagnétiques, sont révolutionnaires en termes de propagation des ondes. Les applications attendues de tels matériaux sont extrêmement prometteuses : réfraction négative des ondes (indice négatif) permettant de concevoir par exemple des lentilles planes (sans courbure) sans aberrations, superfocalisation permettant d'envisager de nouvelles techniques d'imagerie avec une résolution (sub-longueur d'onde), camouflage et « invisibilité » / inaudibilité d'objets et de sources acoustiques arbitraires... Dans le cadre du projet ANR METAKOUSTIK, mes collègues ont proposé un nouveau matériau constitué d'une émulsion d'huile fluorée suspendue dans un fluide à seuil (Bingham) qui présente les caractéristiques des propriétés de résonances acoustiques particulièrement intéressantes. Grâce à des techniques de formulation microfluidique et de mise en forme originale, le matériau proposé possède, entre autres, des propriétés d'atténuation sélective des ondes acoustiques à des fréquences spécifiques, ce qui les a menés récemment à la réalisation pratique du concept de « réfraction négative » et l'obtention d'un véritable métamatériau acoustique (première mondiale) grâce à des billes de polymère microporeux.¹⁷¹ L'objectif de ma collaboration avec ces collègues (sur un sujet *a priori* éloigné des miens) a été de perfectionner les matériaux en ajoutant une dimension de modularité de l'effet résonant. Cela a été fait par la dispersion de nanoparticules magnétiques dans les gouttes d'huile suspendues dans la matrice aqueuse, devenant dès lors des gouttes de ferrofluide fluoré. Leur présence a permis de rendre cette émulsion quasi-monodisperse sensible à un champ magnétique extérieur, en modulant la réponse acoustique du matériau.¹⁷²

Kévin Zimny ayant fait sa thèse avec Marie-José Stébé à Nancy sur les procédés sol-gel dans des phases lyotropes de tensioactifs fluorés, son expérience a été décisive pour trouver une voie efficace de fonctionnalisation de nanoparticules magnétiques qui permette leur dispersion à haute fraction volumique dans une des huiles fluorées utilisables pour préparer le méta-matériau acoustique, telles les Fluorinertä FC-72 (perfluorohexane) ou FC-75 (perfluoro-2-butyltetrahydrofuran). Une première voie a été d'effectuer simplement l'adsorption d'un tensioactif fluoropoly(éther) avec une tête polaire carboxylate, le Krytoxä 157-FSH, dans une microémulsion inverse (les nanoparticules se trouvant dans les micelles inverses aqueuses). Puis dans un second temps on a réalisé une véritable liaison covalente sur la surface d'oxyde de fer par silanisation des

¹⁶⁸ V. T. A. Nguyen, M. Gauthier, and O. Sandre*, Templated Synthesis of Magnetic Nanoparticles through the Self-Assembly of Polymers and Surfactants, *Nanomaterials*, **2014**, *4*: 628-685 [hal-01370012](#)

¹⁶⁹ V. T. A. Nguyen, M-C. De Pauw-Gillet, O. Sandre, M. Gauthier, *Biocompatible Polyion Complex Micelles Synthesized from Arborescent Polymers*, *Langmuir*, **2016**, *32*(50): 13482-13492 [hal-01404628](#)

¹⁷⁰ V-T. A. Nguyen, M-C. De Pauw-Gillet, M. Gauthier, O. Sandre, *Magnetic polyion complex micelles for cell toxicity induced by radiofrequency magnetic field hyperthermia*, *Nanomaterials*, **2018**, *8*(12): 1014 [hal-01948287](#)

¹⁷¹ T. Brunet*, A. Merlin, B. Mascaro, K. Zimny, J. Leng, O. Poncelet, C. Aristégui, O. Mondain-Monval*, Soft 3D acoustic metamaterial with negative index, *Nature Materials*, **14**, 384-388 (2015) <https://www.nature.com/articles/nmat4164>

¹⁷² T. Brunet*, K. Zimny, B. Mascaro, O. Sandre, O. Poncelet, C. Aristégui, and O. Mondain-Monval, Tuning Mie scattering resonances in soft materials with magnetic fields, *Physical Review Letters*, **2013**, *111*: 264301 [hal-00932072](#)

groupements surfaciques Fe-OH, avec le 1H,1H,2H,2H-perfluorodécyltriéthoxysilane.¹⁷³ Le résultat a été très positif puisque Kévin Zimny a obtenu des ferrofluides fluorés stables à des concentrations massiques d'oxyde de fer d'environ 25%. La figure 14 montre la déformation de gouttelettes magnétiques fluorées suspendues dans un fluide à seuil aqueux (Carbopolä) et la réponse acoustique de l'émulsion sous champ B.

Dispersées dans le sang, ces gouttes d'huile fluorée magnétique pourraient servir d'agents de contraste en échographie ultrasonore, car ces molécules perfluorées sont biocompatibles. Il reste néanmoins à diminuer les tailles des gouttes pour atteindre 1-10 µm au lieu de 100 µm. Une autre utilisation possible des ferrofluides fluorés dans une thématique plus proche des miennes est venue d'un biophysicien de l'université de Californie Santa Barbara, Otger Campas, intéressé pour ses expériences de micromanipulation de cellules d'embryon.¹⁷⁴ La startup strasbourgeoise [Qfluidics](#) fondée par Thomas Biellmann et Thomas Hermans (group leader au laboratoire ISIS) est aussi très intéressée par notre méthode pour préparer des ferrofluides perfluorés.

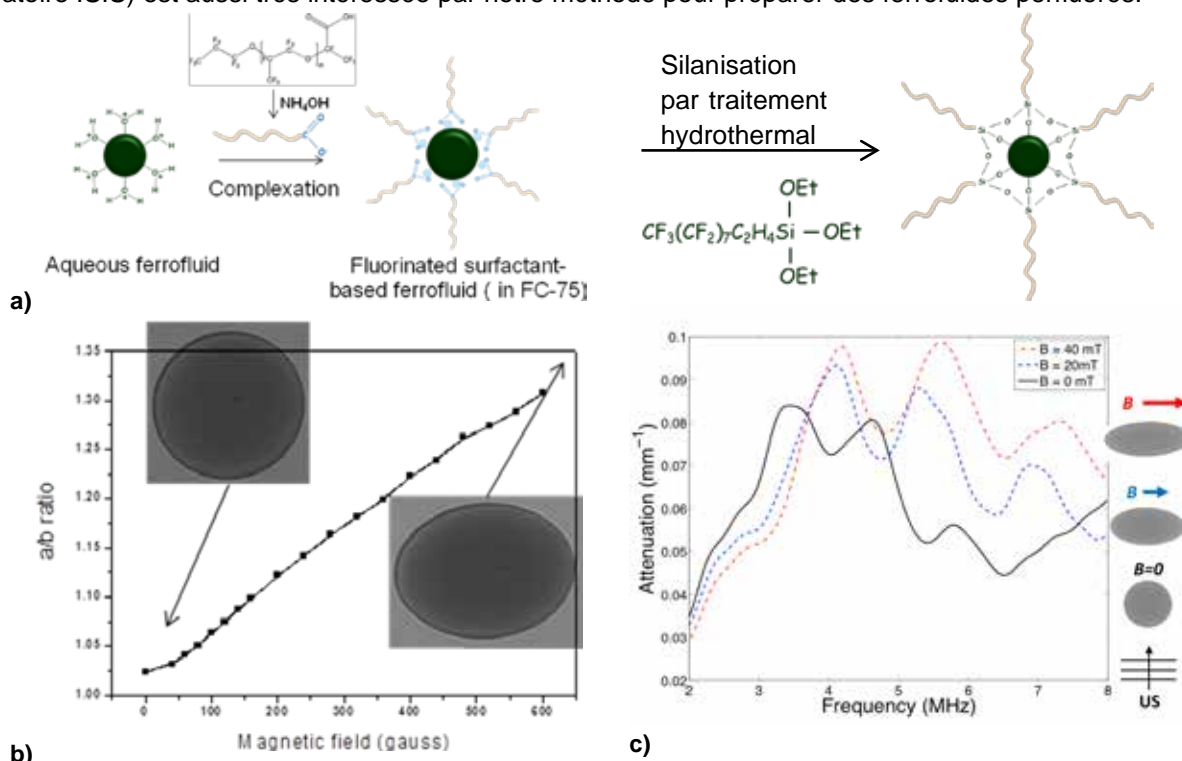


Fig 73. a) Voie de greffage de molécules perfluorées en 2 étapes ;b) Déformation d'une gouttelette magnétique fluorée ; c) Spectre acoustique du matériau sous intensité du champ B=0, 20 et 40 mT.

7) Etude de la nanostructuration des membranes de vésicules hybrides phospholipides-polymères et de la translocation membranaire (ANR K_BT)

avec Jean-François Le Meins (LCPO), Manuel Prieto (IST Lisbonne) et les équipes de Carlos Marques et Marc Schmutz (ICS Strasbourg). Thèse IDS FunMat de Ti-Phuong Tuyen Dao

Comparés aux liposomes, les polymersomes offrent des possibilités plus larges de moduler leurs propriétés membranaires (épaisseur, rigidité, perméabilité...) et permettent l'insertion de molécules hydrophobes voire

¹⁷³ K. Zimny, B. Mascaro, T. Brunet, O. Poncelet, C. Aristégui, J. Leng, O. Sandre* and O. Mondain-Monval*, Design of a fluorinated magneto-responsive material with tuneable ultrasound scattering properties, *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2(10): 1285-1297 (couverture) [hal-00948290](#)

¹⁷⁴ O. Campas, T. Mammoto, S. Hasso, R. A Sperling, D. O'Connell, A. G Bischof, R. Maas, D. A Weitz, L Mahadevan, D. E Ingber, Quantifying cell-generated mechanical forces within living embryonic tissues, *Nature Methods*, 2014, 11, 183-189

de nanoparticules.¹⁷⁵ L'une des voies est la réalisation de membranes hybrides obtenues en mélangeant des copolymères amphiphiles et des lipides.¹⁷⁶

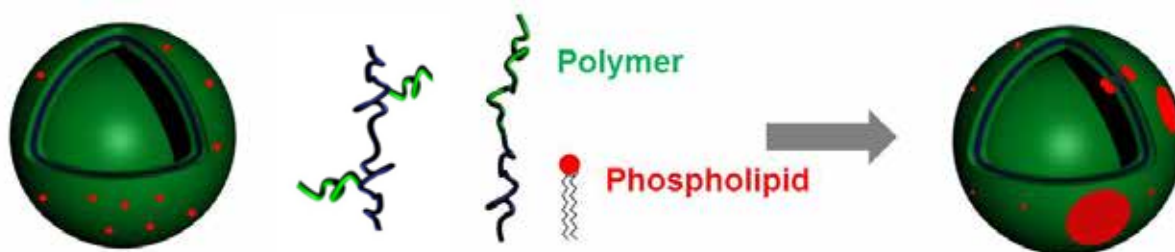


Fig 74. Schéma de vésicules hybrides de phospholipides et de copolymères amphiphiles d'architecture greffée PDMS-g-(PEO)₂ ou dibloc PDMS-b-PEO, de membrane homogène ou séparée en domaines.

Un autre sujet sur lequel j'ai contribué en tant que collaborateur, en particulier sur les études structurales par DNPA, concerne la formulation et l'étude de vésicules hybrides phospholipides-polymères, typiquement des copolymères amphiphiles, à blocs ou greffés, où les blocs hydrophobes sont constitués de poly(diméthyl siloxane) (PDMS) qui possède une T_g très basse, et les segments hydrophiles de PEO, de différentes masses molaires. Cette étude pilotée par mon collègue J-F. Le Meins entre dans le cadre du projet ANR K_BT sur la modélisation de la translocation de nanoparticules à travers la membrane des cellules avec des membranes synthétiques, suivie en cryo-microscopie électronique à Strasbourg. En plus d'une campagne neutrons à l'ILL, une étude fine par spectroscopie de fluorescence (FRET, FRAP) a été effectuée par Tuyen Dao lors de sa thèse IDS-FunMat en cotutelle avec l'université de Lisbonne lors de séjours dans le laboratoire du Pr Manuel Prieto.

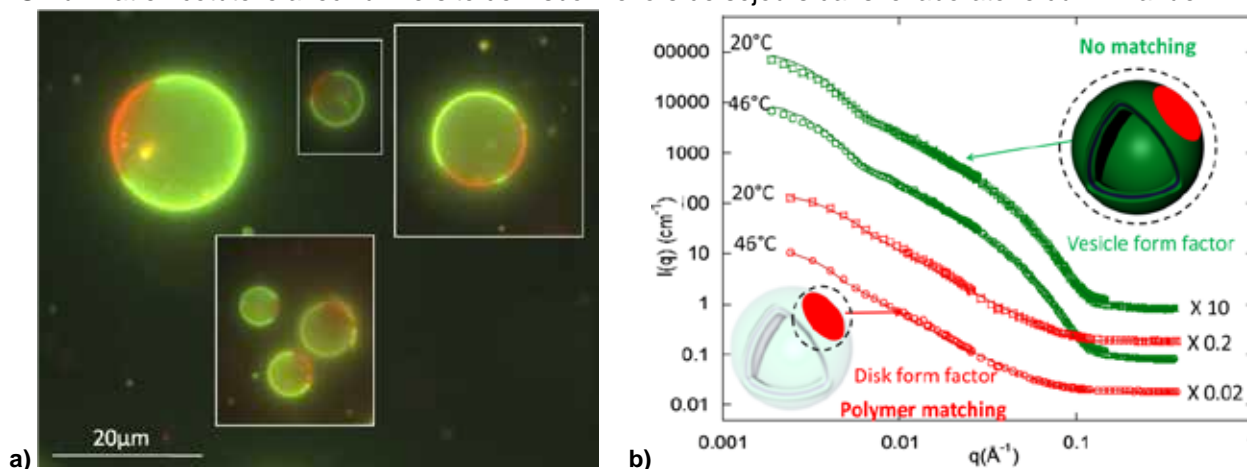


Fig 75. Mise en évidence de la séparation de phases dans des membranes hybrides de composition 50 mol% (79 wt%) PDMS-g-(PEO)₂ et 50 mol% (21 wt%) de DPPC (température de fusion de 41°C). On utilise la microscopie de fluorescence pour les vésicules géantes¹⁷⁷ (a) et la DNPA avec variation du contraste pour les vésicules nanométriques¹⁷⁸ (b: disques d'épaisseur 3.4 nm, de rayon 35 nm (43 nm) à 20°C (à 46°C) dans des vésicules d'épaisseur 5.7 nm et de rayon 53 nm, d'après le fit des courbes par des facteurs de forme théoriques.

Nous avons d'abord montré la possibilité de former des vésicules hybrides à l'échelle nanométrique par le procédé de réhydratation de film/extrusion, dans une lettre¹⁷⁸ qui alliait des résultats de DNPA, de cryo-microscopie électronique et des manipes de FRET (réalisée à Lisbonne dans le cadre de la thèse IDSFunmat en cotutelle de Tuyen Dao). En particulier des nanodisques lipidiques, dans une membrane continue composée

¹⁷⁵ J-F. Le Meins, O. Sandre, and S. Lecommandoux, *Recent trends in the tuning of polymersomes' membrane properties (Colloquium paper)*, *European Physical Journal E*, **2011**, *34*(2): 14 (1-17) [hal-00677762](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00677762)

¹⁷⁶ J-F. Le Meins, C. Schatz, S. Lecommandoux, and O. Sandre, *Hybrid Polymer/Lipid Vesicles: State of the Art and Future Perspectives*, *Materials Today*, **2013**, *16*(10): 397-402 [hal-00926560](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00926560)

¹⁷⁷ M. Chemin, P-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre, and J-F. Le Meins, *Hybrid polymer/lipid vesicles: fine control of the lipid and polymer distribution in the binary membrane*, *Soft Matter*, **2012**, *8*(10): 2867-2874 [hal-00744120](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00744120)

¹⁷⁸ T. P. Tuyen Dao, F. Fernandes, M. Er-Rafik, R. Salva, M. Schmutz, A. Brûlet, M. Prieto, O. Sandre, and J-F. Le Meins, *Phase separation and nanodomain formation in hybrid polymer/lipid vesicles*, *ACS Macro Letters*, **2015**, *4*(1): 182-186 [hal-01383233](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383233)

principalement de chaînes polymères ont été détectés. Ces résultats ont été confirmés pour plusieurs copolymères PDMS-PEO donnant des épaisseurs de membrane variable entre 5 nm et 12 nm, en partie grâce à une campagne de manipes de DNPA sur le spectromètre D11 à l'Institut Laue-Langevin.¹⁷⁹ En parallèle, Tuyen Dao a aussi étudié des vésicules hybrides géantes, par microscopie optique et spectroscopie de fluorescence, sur lesquelles elle a aussi détecté soit des compositions homogènes, soit des séparations de phase de leurs membranes, en alliant les mesures de FRET et de FRAP.¹⁸⁰ Après sa thèse, Tuyen a enchaîné par un premier postdoc avec Vincent Ladmiral et Mona Semsarilar à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier,¹⁸¹ puis avec mon ancienne collègue Christine Ménager au laboratoire PHENIX à Sorbonne Université.

8) Etude structurale de micelles à base de polypeptides recombinants (ELP) ou de synthèse (TAT)

avec Elisabeth Garanger et Sébastien Lecommandoux (LCPO), Annie Brûlet et Sophie Combet (LLB CEA Saclay), en collaboration avec Ashutosh Chilkoti (Duke University).

L'étude des polymères comportant des blocs peptidiques est au cœur des thématiques de l'équipe depuis sa création par Sébastien Lecommandoux (et le début de mon interaction avec lui). S'il s'agissait au départ uniquement de séquences répétitives telles que poly(L-lysine) ou l'acide poly(L-glutamique) synthétisées par voie chimique (polymérisation par ouverture de cycle de *N*-carboxyanhydride), l'arrivée d'Elisabeth Garanger a permis de s'intéresser à des structures auto-assemblées comportant des séquences peptidiques plus complexes préparées soit par synthèse supportée (manuelle ou par un automate), soit par synthèse recombinante. Cette dernière technique *via* le design de plasmides et leur expression chez *E. Coli* a été acquise par Elisabeth Garanger lors d'un séjour de trois mois à l'université de Duke dans le groupe d'Ashutosh Chilkoti, et par une collaboration avec le Pr Bertrand Garbay de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Biologiques de Bordeaux (ENSTBB). Celui-ci a rejoint le LCPO lors de la contractualisation 2015-2020 pour contribuer à des thématiques de l'équipe 1 sur la catalyse enzymatique de polymérisation, et avec la nôtre (équipe 3) au développement de ces polymères recombinants, c'est-à-dire comportant au moins un bloc synthétisé par génie génétique. En attendant je présente ici des résultats de détermination de structures de micelles formées par de tels polypeptides. Le premier cas est un copolymère hybride ou « chimère » avec un bloc synthétique PTMC (le même que celui avec lequel on fait les polymersomes) et une séquence TAT issue du virus HIV riche en résidus arginine, connue pour pénétrer les membranes cellulaires. Le second exemple est celui de polymères à base de la séquence pentapeptide VPGXG (où X désigne tout acide aminé excepté la proline) issue de l'élastine répétée un certain nombre de fois et désignés par "elastin-like protein". L'élastine étant issue de la matrice extracellulaire les ELP recombinants sont très étudiés en ingénierie tissulaire pour mimer les propriétés mécaniques de l'élastine. Les ELPs présentent aussi une température de transition (T_t) analogue à la température limite basse de solubilité (LCST) des polymères synthétiques. Ma contribution à ces travaux a principalement consisté en l'étude structurale des objets formés par auto-assemblage en diffusion des neutrons aux petits angles (DNPA).

a)

b)

¹⁷⁹ T. P. Tuyen Dao, A. Brûlet, F. Fernandes, M. Er-Rafik, K. Ferji, R. Schweins, J-P. Chapel, A. Fedorov, M. Schmutz, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, *Mixing Block Copolymers with Phospholipids at the Nanoscale: From Hybrid Polymer/Lipid Wormlike Micelles to Vesicles Presenting Lipid Nanodomains*, *Langmuir*, **2017**, *33*(7): 1705-1715 / [hal](#)

¹⁸⁰ T. P. Tuyen Dao, F. Fernandes, E. Ibarboure, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, *Modulation of phase separation at the micron scale and nanoscale in hybrid polymer/lipid giant unilamellar vesicles (GHUVs)*, *Soft Matter*, **2017**, *13*(3): 627-637 and [HAL postprint: hal-01417534](#)

¹⁸¹ T. Dao, L. Vezenkov, G. Subra, M. Amblard, M. In, J-F. Le Meins, F. Aubrit, M-A. Moradi, V. Ladmiral, M. Semsarilar, *Self-Assembling Peptide—Polymer Nano-Objects via Polymerization-Induced Self-Assembly*, *Macromolecules*, 2020. *53*(16), 7034-7043 [hal-02915614](#)

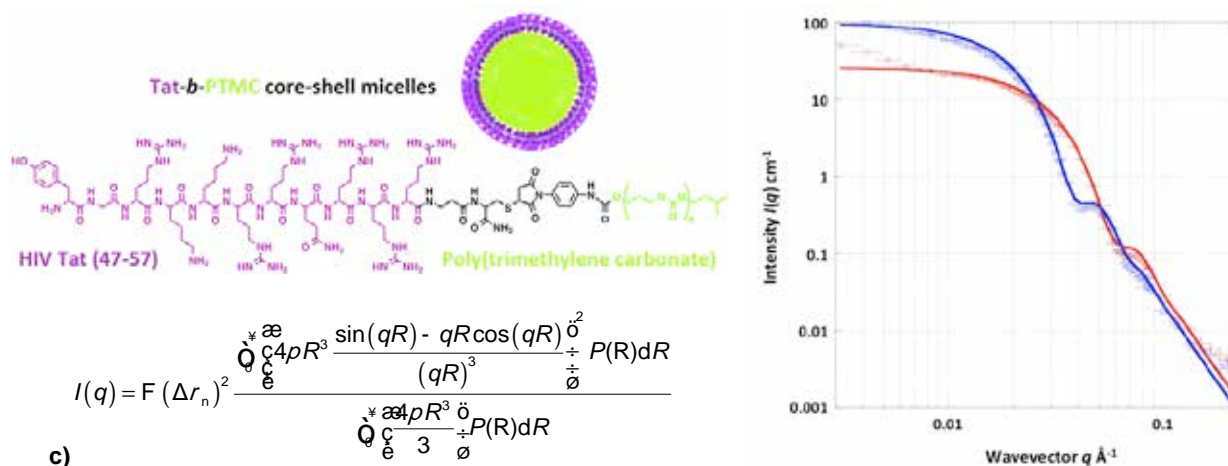
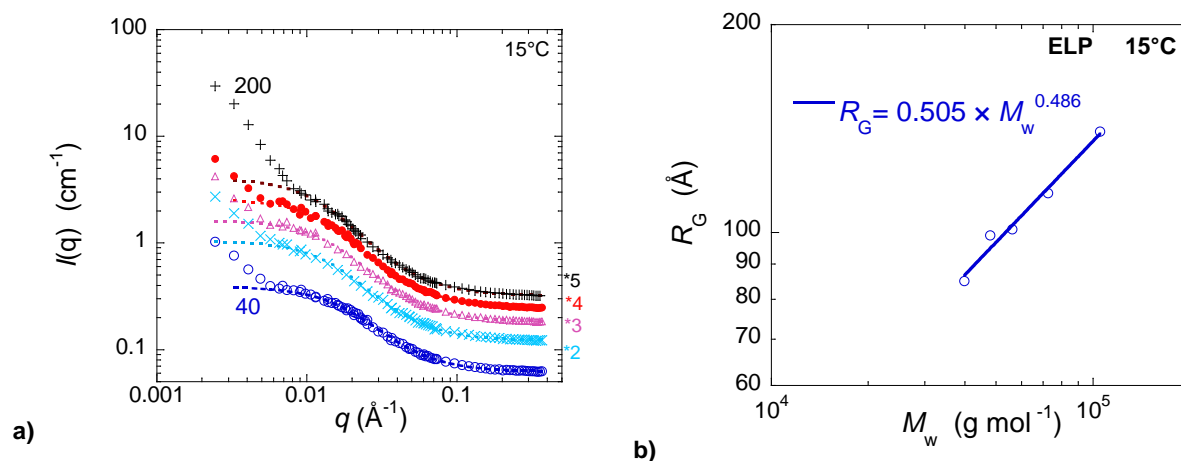


Fig 76. a) Formule du copolymère TAT-*b*-PTMC et schéma des micelles ; b) Courbes de DNPA pour deux degré de polymérisation de bloc hydrophobe, DP=30 (rouge) et DP=66 (bleu) ; c) Ajustement par le facteur de forme de sphères de rayons moyens respectivement 7.2±1.2°nm et 11±1.5°nm.¹⁸²

En plus de démontrer la très grande monodispersité des micelles, la DNPA nous a permis aussi de déduire le taux d'hydratation de la couronne hydrophile de TAT à partir du contraste expérimental entre la densité de longueur de diffusion des neutrons des micelles et du solvant, le nombre d'agrégation (respectivement 250 et 500 pour les deux tailles de polymère) et la densité surfacique du peptide hydrophile qui reste constante (0.30 TAT / nm²). Le même type d'analyse a été fait pour d'autres micelles sphériques, obtenues cette fois avec des "elastin-like proteins" diblocs, c'est-à-dire comportant deux blocs ELP de températures de transition différentes (modulées par la nature du résidu X et le nombre de répétitions du pentapeptide VPGXG). Ces peptides notés ELP_{n-m} comportent un bloc plus hydrophobe de n pentaptides avec comme résidu X la valine, et un bloc plus hydrophile de m pentapeptides avec pour X alternativement l'alanine et la glycine. Leur température de transition est ainsi variable entre 26°C (ELP₂₀₀₋₆₀) et 42°C (ELP₄₀₋₆₀) selon la longueur du bloc hydrophobe.¹⁸³



¹⁸² C. Drappier, H. Oliveira, O. Sandre, E. Ibarboure, S. Combet, E. Garanger, and S. Lecommandoux, *Self-assembled core-shell micelles from peptide-*b*-polymer molecular chimeras towards structure-activity relationship*. **Faraday Discussions**, 2013. **166**(1), 83-100 [hal-00959583](https://doi.org/10.1039/C3FD00058H)

¹⁸³ E. Garanger, S. R. MacEwan, O. Sandre, A. Brûlet, L. Bataille, A. Chilkoti, and S. Lecommandoux, *Structural Evolution of a Stimulus-responsive Diblock Polypeptide Micelle by Temperature Tunable Compaction of its Core*, **Macromolecules**, 2015. **48**(18): 6617-6627 [hal-01370027](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b01027)

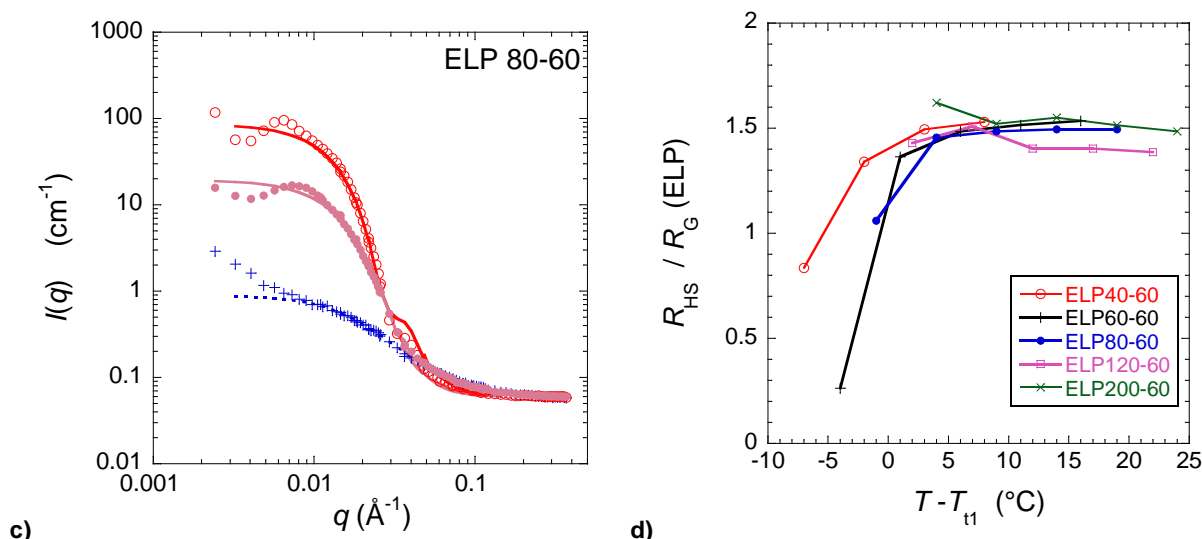


Fig 77. a) Courbes de DNPA des ELPs diblocs solubles dans l'eau à 15°C, ajustées pas le modèle de Debye d'une chaîne gaussienne ; b) Loi d'échelle du rayon de giration en fonction de la masse molaire ; c) Exemple de l'auto-assemblage en micelles sphériques mesuré par élévation de la température (+ 15°C, - 30°C, o 50°C) ; d) Courbe maîtresse du ratio du rayon des micelles sur le rayon des chaînes à 15°C en fonction de la différence de température par rapport à la transition.¹⁸³

L'étude en DNPA montre que les ELPs diblocs adoptent une conformation gaussienne à basse température, et s'auto-assemblent sous le forme de micelles sphériques sur une plage de températures étroite. Au-dessus de la température de transition, la taille des micelles ne varie quasiment plus, mais leur cœur se densifie par la sortie de molécules d'eau, quantifiable précisément par l'étude du contraste. Un enseignement général est aussi que l'auto-assemblage des ELPs se décrit très bien avec les théories classiques des polymères : les rayons de micelles suivent des lois d'échelle d'exposant $\frac{1}{2}$ en fonction de la masse des chaînes et $\frac{1}{4}$ avec leur nombre par micelle, analogues avec celles de micelles de polymère branché modélisées par le théoricien Oleg Borisov.¹⁸⁴

J'ai effectué d'autres campagnes de mesures de DNPA sur des échantillons en particulier sur le spectromètre PACE au LLB Saclay, sur des vésicules de copolymères PDMS-g-(PEO)₂ sous chocs hypo/hyper-osmotiques,¹⁸⁵ et des structures du type disques (bicelles) obtenues par des post-doctorants de l'équipe avec des copolymères à blocs peptidiques et polysaccharides (publication encore à venir).

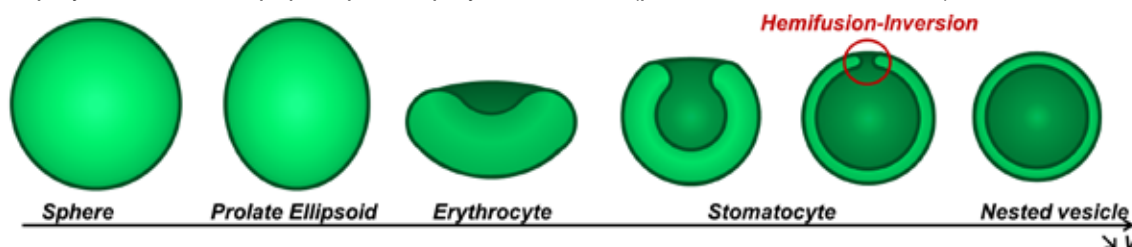


Fig 78. Transformation morphologique d'un polymersomes soumis à un choc hyper-osmotique.¹⁸⁵

E. Programme de recherche au LCPO présenté aux concours DR2 en 2013 et 2014

Je retranscris ici de manière la plus fidèle possible mes projets de recherches tels que je les ai présentés aux concours de directeur de recherche en 2013 et 2014, à la fois en section 11 et en commission interdisciplinaire 54 « Méthodes expérimentales, concepts et instrumentation en sciences de la matière et en ingénierie pour le vivant ». Bien que toujours orientés dans plusieurs voies, mes projets de recherche se sont durablement

¹⁸⁴ E. B. Zhulina, O. V. Borisov, Self-Assembly in Solution of Block Copolymers with Annealing Polyelectrolyte Blocks *Macromolecules* **2002**, *35*, 9191-9203

¹⁸⁵ R. Salva, J-F. Le Meins, O. Sandre, A. Brûlet, M. Schmutz, P. Guenoun, and S. Lecommandoux, *Polymersomes Shape Transformation at the Nanoscale*. *ACS Nano*, **2013**, *7*(10): 9298-9311

dirigés vers les applications biologiques des vésicules polymères magnétiques. Celles-ci présentent une grande diversité de fonctionnalités : chauffage par radiofréquences des nanoparticules associé à la thermo-sensibilité des polymères, contraste en imagerie de fluorescence ou en IRM, ciblage de récepteurs cellulaires tumoraux, délivrance contrôlée d'anticancéreux... Sous l'impulsion de Sébastien Lecommandoux, le LCPO s'est donné les moyens d'aborder ces sujets à la frontière des domaines pharmaceutiques et médicaux. Depuis que j'ai rejoint cette équipe, j'ai codirigé avec J-F. Le Meins deux projets de master consacrés l'un à la préparation et l'étude de vésicules hybrides lipides-polymères, l'autre à celle de polymersomes magnétiques géants ($\approx 150 \mu\text{m}$) grâce à une méthode d'émulsion double en canaux microfluidiques coaxiaux (avec ses avantages de contrôle des tailles de gouttes, de "haut débit"...). A la rentrée 2013 j'ai continué de suivre les travaux sur les vésicules hybrides avec le début de la thèse IDS-FunMat de Tuyen Dao. Avec O. Mondain-Monval du Centre de Recherche Paul Pascal, j'ai encadré le post-doctorat de Kevin Zimny sur un sujet – les métamatériaux acoustiques – qui peut paraître éloigné du thème du théranostic, mais qui en réalité m'a permis de développer des ferrofluides en milieu perfluoré qui s'avèrent pouvoir être utiles pour la thématique des agents de contraste en imagerie ultrasonore et des biomatériaux, et plus généralement les greffages covalents sur les nanoparticules magnétiques par silanisation de l'oxyde de fer. Revenant vers mon sujet de thèse avec F. Brochard-Wyart à l'Institut Curie sur les membranes artificielles, je souhaitais moduler les propriétés physiques des polymersomes en les associant à des phospholipides (vésicules hybrides) et en étudiant les interactions de ces membranes modèles avec des nanoparticules recouvertes de peptides pénétrants dans les cellules (CPP) ou antibactériens (qui ouvrent des pores stationnaires dans les membranes) : déposé en 2012 dans le SIMI8 de l'appel « blanc » de l'ANR, le projet "Kinetics of Bilayer Translocation" (KBT) entre notre équipe au LCPO et celles de Carlos Marques et Marc Schmutz à l'ICS (Strasbourg) a été financé sur ce sujet pour 4 ans (2013-2006). Ayant toujours été à l'interface entre la chimie et la physique, je désirais continuer à mener de front à la fois des études plutôt physiques comme la mise en évidence de l'hyperthermie à l'échelle des vésicules et des problématiques de synthèse comme le greffage de polymères et de peptides thermosensibles à la surface des nanoparticules magnétiques ou la synthèse de celles-ci *in situ*, par nucléation au sein des micelles unimoléculaires de polymères arborescents (thèse codirigé avec M. Gauthier de l'université de Waterloo). Je me suis intéressé de près aux techniques d'imagerie médicale comme l'IRM, sur laquelle j'ai suivi une formation destinée aux médecins et aux manipulateurs radiologues afin de mieux comprendre les séquences employées sur les imageurs médicaux, mais aussi à d'autres types d'imagerie telle la tomographie par émission des positrons, *via* le réseau COST PET-MRI et le projet national LifeBioimaging de la plateforme de bio-imagerie bordelaise, du côté de la conception d'agents de contraste pour la tomographie rayons X (projet "pre-Xpulse" pour lequel on a eu un financement du LabEx TRAIL). Après la fin du projet européen NANOTHER qui a développé des polymersomes magnétiques bio-fonctionnalisés pour des applications en cancérologie, j'ai cherché et obtenu des financements ANR pour poursuivre leur étude. Ainsi après un premier financement de 10 k€ obtenu en 2012 (appel G3N de la Mission pour l'Interdisciplinarité du CNRS et un second projet porté par mon collègue biologiste Franck Couillaud a été retenu par le « défi nano » de la MI-CNRS en 2014. Enfin le projet MAGNETOCHEMOBLAST est passé à l'ANR (avec un budget 600 k€ pour 2013-2017). Mon projet personnel s'inscrivait ainsi totalement dans cette thématique, avec l'objectif que notre équipe réalise une contribution majeure dans le développement de nanovecteurs polymères pour le théranostic. Mais avant de décrire mon projet et le réseau de collaborations tissé à Bordeaux et à l'international, voici en quelques mots le contexte du [LCPO](#).

1) Contexte bordelais

L'équipe intitulée [Auto-assemblages Polymères & Science du Vivant](#) dont je fais partie, dirigée par Sébastien Lecommandoux, constitue l'une des quatre grands thèmes choisis par le [LCPO](#) pour sa contractualisation 2016-2020, qui sont : 1/ la catalyse organique et enzymatique et l'ingénierie macromoléculaire, 2/ la chimie verte, les bio-polymères et les synthons bio-sourcés, 3/ les nanoparticules polymères pour les applications biomédicales, et 4/ les polymères pour l'électronique organique (affichage et énergie photovoltaïque). Fort de ses trente ans d'existence, le laboratoire bénéficie d'une visibilité à l'international, manifestée par l'organisation, en commun avec l'IPREM de Pau, des "Aquitaine Conferences on Polymers", qui ont attiré en 2009 et 2011 tous les plus grands noms du domaine. Par ailleurs le LCPO témoigne d'une très grande cohérence interne : comme constaté par nombre d'observateurs (médias, tutelles...), les chercheurs du LCPO se connaissent et connaissent les

recherches de leurs collègues, au point de pouvoir les présenter eux-mêmes en cas de nécessité! Malgré sa petite taille en nombre de permanents (40 dont 25 chercheurs), le LCPO est un acteur majeur du dispositif de recherche bordelais, notamment par son pilotage de projets d'investissement d'avenir (deux EquipEx, [ELORPrinTec](#) sur l'électronique organique et [XyloChem](#) sur la chimie du bois) et de plusieurs pans du projet du LabEx [AMADEus](#) sur les matériaux fonctionnels.

Constituée en 2014 de 5 chercheurs (dont 2 CNRS), un ingénieur, 5 post-docs et 7 doctorants, notre équipe s'est proposé de décliner l'approche « nano » aux polymères synthétiques biocompatibles et bio-résorbables (polyesters ou polycarbonates), naturels (polysaccharides), biomimétiques (polypeptidiques) ou hybrides c'est-à-dire associant plusieurs types, en allant le plus loin possible vers les applications en bio-imagerie et en pharmacologie. J'ai contribué à divers sujets de l'équipe, d'une part la synthèse de nanoparticules magnétiques à façon pour les projets [NANOTHER](#) et MAGNETOCHEMOBLAST ainsi que pour d'autres collaborations, par exemple avec l'université de Mons sur les agents de contraste IRM et pour l'hyperthermie magnétique, d'autre part des aspects physicochimiques comme l'étude structurale (SANS, DLS...) de polymersomes ou de vésicules hybrides submicroniques, ou l'obtention par diverses méthodes (électroformation, microfluidique...) de polymersomes géants – de 10 à 100 µm de diamètres – et leur étude par micromanipulation sous microscopie optique (méthode d'Evan Evans). Enfin j'ai poursuivi une thématique plus chimique sur le couplage des nanoparticules à des systèmes moléculaires et des polymères, notamment *via* la codirection d'une thèse en cotutelle avec l'université de Waterloo (de septembre 2011 à 2015), du post-doc avec le CRPP sur les métamatériaux acoustiques (de septembre 2012 à novembre 2013), et ensuite d'un thèse (financement acquis sur appel à projet du département Sciences & Technologies de l'UBordeaux) codirigée avec Elisabeth Garanger sur le greffage de polymères recombinants thermosensibles (ELP diblocs) sur les nanoparticules magnétiques.

2) Collaborations internationales

Le LCPO possède véritablement une visibilité internationale, comme en témoigne la participation à plusieurs projets européens, le pilotage du Research Network Programme de l'ESF "Precision Polymer Materials" ([P2M](#)), ainsi que les nombreuses conférences invitées de ses chercheurs à l'étranger, et en retour les visites très fréquentes de chercheurs étrangers. C'est à l'occasion de l'une d'elle que j'ai pu par exemple interagir avec Mario Gauthier, avec qui je codirige la thèse dans le programme [IDS-FunMat](#). Depuis mon arrivée en 2010 j'ai aussi prolongé une collaboration précédemment établie avec des collègues de l'université de Mons en Belgique sur l'utilisation des nanoparticules magnétiques en tant qu'agents de contraste IRM : travaillant déjà auparavant avec les physiciens (équipe d'Yves Gossuin, ex-équipe de Pierre Gillis), j'ai engagé une collaboration fructueuse avec les chimistes moléculaires (équipe de Sophie Laurent, ex-équipe de Robert Muller). Nous avons de très bons contacts avec les polyméristes montois (Olivier Coulembier, Laetitia Mespouille...), et plus généralement avec les collègues du "Belgium Polymer Group" (Charles-André Fustin à Louvain, Christophe Detrembleur à Liège...). Parmi le vaste réseau de partenaires du projet NANOTHER, nous avons gardé des contacts rapprochés avec plusieurs équipes, dont Edurne Berra du CIC-bioGune à Bilbao avec laquelle nous avons plusieurs publications communes, dont celle sur les la magnéto-chimiotoxicité cellulaire. De par son dynamisme économique et scientifique et sa proximité géographique (moins de 3h de route), le Pays Basque espagnol est une région de choix pour les collaborations avec l'université de Bordeaux, notamment dans le cadre d'accords de coopération de la « région européenne » Aquitaine-Euskadi. J'en ai initiée une concernant l'instrumentation pour l'hyperthermie magnétique, avec l'équipe de Fernando Plazaoala du département d'ingénierie électrique de l'université de Bilbao. L'idée concerne la réalisation d'expériences adaptées à nos besoins, mais aussi à ceux des collègues de l'ICMCB Etienne Duguet et Stéphane Mornet. Le campus bordelais compte en effet plusieurs acteurs reconnus internationalement impliqués dans le développement de nanovecteurs magnétiques, notamment à l'ICMCB, au LCPO et au CRMSB. Nous développons plusieurs projets, ensemble ou séparément, mais nous partageons le même intérêt pour cette thématique, qu'on pourrait mettre en avant en organisant dans les prochaines années une conférence telle que "[Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers](#)" avec le soutien de l'IdEx de Bordeaux. En attendant je développe ci-dessous le projet qui nous tient particulièrement à cœur avec Sébastien Lecommandoux et qui a constitué le pilier de mon projet de recherche présenté au concours au poste de Directeur de Recherche, retenue en 2014 dans la commission interdisciplinaire CID54. Je m'attacherai à montrer que ce projet de longue haleine est multidisciplinaire, comportant de nombreuses

facettes qui sont autant de tâches à réaliser, et dont l'obtention de crédits ANR 2013-2017 a été une première étape, qui a été complétée par la suite par d'autres projets avec des collaborateurs biologistes.

Si je tire le bilan de ma vingtaine d'années de recherches, j'ai interagi avec des laboratoires du monde entier, comme l'indique cette analyse cartographique effectuée à partir de ma liste de publication (d'après [Scopus](#)) avec l'outil développé par des cartographes et des informaticiens de l'IRIT à Toulouse :¹⁸⁶

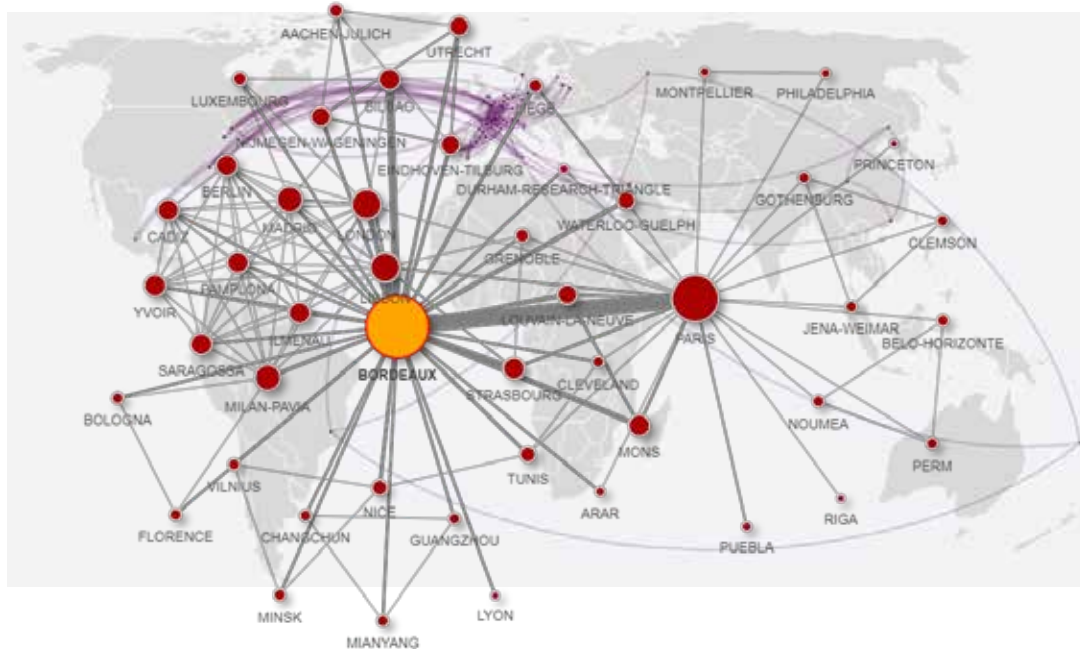


Fig 79. Analyse cartographique des adresses de l'ensemble de mes publications (Scopus) avec le logiciel NETSCITY. (www.irit.fr/netscity/prod/intro/) La largeur des liens est normalisée par le nombre de publications communes. Echelle : villes.

3) Nanovecteurs polymères magnétiques pour une thérapie ciblée du glioblastome suivie par IRM

(Project ANR 2013-2017 « MAGNETOMAGNETOCHEMOBLAST »)

avec Sébastien Lecommandoux (LCPO), Jacques Leng (LOF), Olivier Lambert (CBMN), Sylvain Miraux (RMSB), Christophe Pradere (I2M) et Stéphanie Louquet (Guerbet).

La nanomédecine représente une piste thérapeutique sérieuse contre certains cancers incurables tels celui du pancréas ou le glioblastome. Fin 2011 un traitement par hyperthermie magnétique avec une injection directe de nanoparticules d'oxyde de fer dans une tumeur cérébrale combiné à la radiothérapie conventionnelle a passé la phase II d'essai clinique à l'hôpital de la Charité à Berlin.¹⁸⁷ Aussi prometteur soit-il, cet essai ne s'applique qu'à des tumeurs avancées, de taille très importante (typiquement ~50 cm³). Dans notre étude publiée en 2011,⁸⁵ on a proposé une autre approche, basée sur l'administration systémique de nanovecteurs polymères, capables de cibler la tumeur et ses métastases et de les détruire par libération ciblée de témozolomide, le médicament anticancéreux utilisé en chimiothérapie classique. Notre idée repose sur l'injection systémique de nanovecteurs capables de cibler les cellules tumorales et les métastases et de les détruire, le tout sous contrôle de l'imagerie médicale (IRM). Des nano-vésicules polymères biocompatibles, doublement chargées en anticancéreux et en nanoparticules magnétiques ont été mises au point par le projet européen NANOTHER, pour le chauffage magnéto-induit de cellules modèles de tumeurs du sein et du colon. Ces systèmes sont aujourd'hui matures pour démontrer le concept de vecteurs théranostics sur un modèle pertinent de tumeur cérébrale chez le petit animal. Il reste à les optimiser pour cibler les tumeurs gliales, par exemple en greffant un peptide iRGD

¹⁸⁶ M. Maisonobe, L. Jégou, N. Yakimovich et G. Cabanac. NETSCITY: a geospatial application to analyse and map world scale production and collaboration data between cities. ISSI'19: 17th International Conference on Scientometrics and Informetrics. 2019 [hal-02301035](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02301035)

¹⁸⁷ Maier-Hauff, K.; Ulrich, F.; Nestler, D.; Niehoff, H.; Wust, P.; Thiesen, B.; Orawa, H.; Budach, V.; Jordan, A., *Journal of Neuro-Oncology* **2011**, *103* (2), 317-324.

reconnaissant spécifiquement les intégrines de l'endothélium tumoral. Le programme de recherche que je mène concerne l'optimisation des systèmes physico-chimiques et des conditions physiques en vue d'utiliser l'hyperthermie magnétique *in vivo* et l'étude du mécanisme de libération d'une drogue par les nanovésicules sous champ magnétique radiofréquence, en détectant l'échauffement local de leur membrane. Pour cela on a conçu des systèmes modèles *in vitro* et *in cellulo* faisant appel à des montages microfluidiques, dont l'idée était qu'ils soient confrontés aux résultats d'une étude chez le petit animal menée en parallèle avec des biologistes du CRMSB et du CBMN, et avec GUERBET, la société leader international sur le marché des agents de contraste pour l'imagerie médicale.

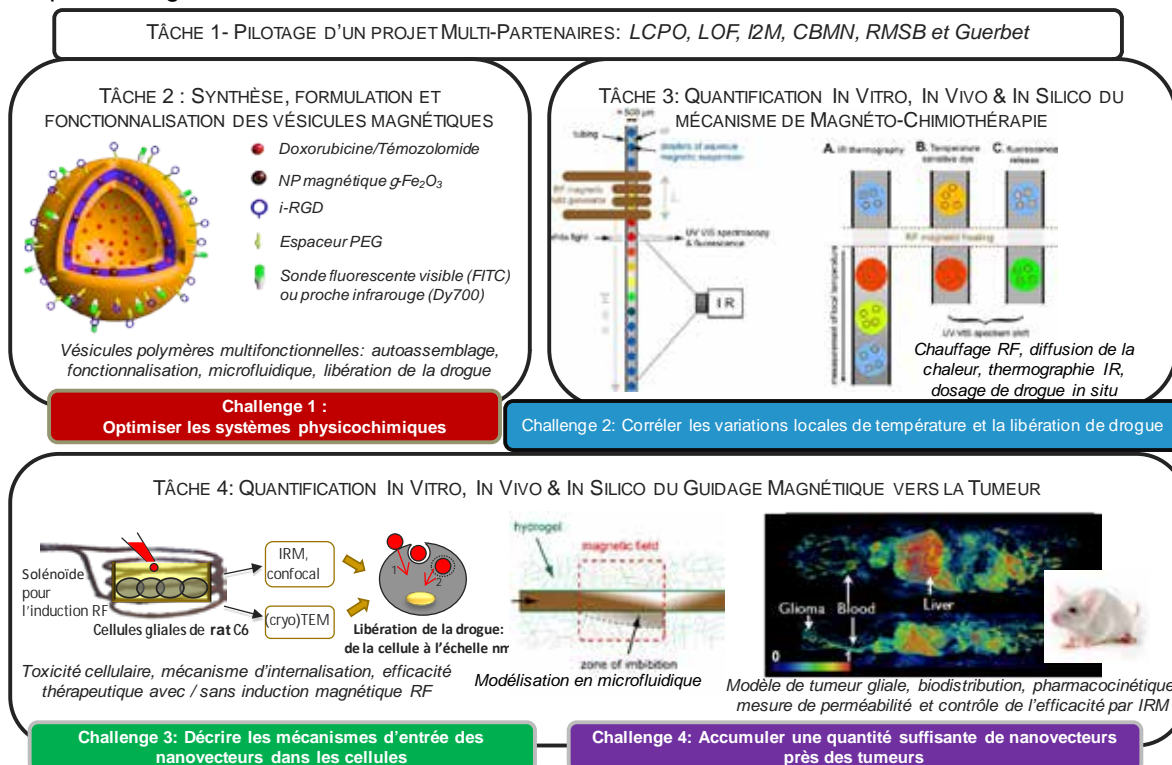


Fig 80. Synopsis du projet MAGNETOCHEMOBLAST (Projet ANR 2013-2017 obtenu en SIMI8)

Grâce aux 10 k€ de crédits G3N-2012, nous avons engagé des stagiaires et commencé à acquérir du matériel pour la tâche 3 (montages microfluidiques pour l'étude de l'hyperthermie et du guidage magnétique). Les tâches 2 (synthèse et fonctionnalisation de nouveaux copolymères) et 4 (études *in vitro*) ont débuté courant 2014 (avec un retard notable par rapport au début officiel du projet ANR en novembre 2013 du aux délais de recrutement). La suite du travail effectué avec le CRMSB dans le projet européen NANOTHER sur le ciblage tumoral devait consister à changer de fonctionnalisation biologique des vésicules (peptide iRGD à la place de l'anticorps anti-HER2) pour cibler des modèles de tumeur cérébrale (cellules U87 et C6) à la place des métastases du cancer du sein. Néanmoins nous n'avons pas pu aborder cette partie avant la fin du projet...

L'hyperthermie magnétique radiofréquences excite depuis longtemps l'imagination des physiciens. Ainsi l'inventeur des liquides magnétiques (ferrofluides), Ronald E. Rosensweig, développa le modèle couramment admis pour expliquer la dissipation de chaleur par les nanoparticules magnétiques soumises à un champ magnétique oscillant.¹⁸⁸ J'ai eu la chance de le côtoyer durant mon année de service en tant que scientifique du contingent à Jussieu en 1996-1997 dans l'équipe de Jean-Claude Bacri. Très jeune chercheur à l'époque, j'ai pu assister aussi aux premiers essais pour détruire des cellules chargés en nanoparticules magnétiques par Abraham Halbreich, à l'université Paris 6,¹⁸⁹ concomitantes avec les débuts aussi des travaux d'Andreas Jordan à Berlin. Depuis lors, les études sur l'hyperthermie des fluides magnétiques (MFH) on explosé de par le monde, mais l'équipe de Paris 7 actuellement dirigée par Florence Gazeau et Claire Wilhelm reste sans aucun doute

¹⁸⁸ Rosensweig, R. E., Journal of Magnetism and Magnetic Materials **2002**, 252, 370-374.

¹⁸⁹ Halbreich, A.; Roger, J.; Pons, J.-N.; Geldwert, D.; Da Silva, M.-F.; Roudier, M.; Bacri, J.-C., *Biochimie* **1998**, 80, 379-390.

celle qui a le plus d'avance sur plan biophysique. Une société allemande (Süstech Darmstadt) avait tenté il y a quelques années d'employer la MFH pour coller des pièces automobiles en minimisant le coût énergétique (en ne chauffant que l'adhésif magnétique), mais elle a périclité. Au niveau médical, la destruction de tumeurs par MFH a été décrite dès les années 1950!¹⁹⁰ L'essai clinique le plus abouti réalisé par Andreas Jordan à Berlin sur le glioblastome¹⁸⁷ a permis d'allonger la durée de vie de dizaines de patients de quelques mois, ce qui est déjà un grand succès (plus de la moitié des patients pour lesquels un glioblastome de haut grade a été diagnostiqué ne survivent pas plus d'une année). Néanmoins on peut se poser la question de la réelle efficacité de la thermoablation (destruction des tissus par la chaleur), quand le même résultat peut être obtenu par ablation chirurgicale, et que la principale cause de récurrence réside dans la propagation de cellules tumorales satellites non éliminées par le traitement. C'est là qu'apparaît une sérieuse limite de l'hyperthermie magnétique, pointée du doigt dès 2005, mais dont la plupart des chercheurs qui se lancent dans le domaine n'ont pas conscience: des métastases de petite taille (typiquement 50–150 µm, de volume de l'ordre du nL) ne peuvent pas s'échauffer significativement au-dessus du seuil de 42 °C (traditionnellement donné comme température à atteindre pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines), et encore moins des cellules individuelles.¹⁹¹ La raison est tout simplement liée à la physique thermique : l'équation de la chaleur montre que l'élévation maximale de la température, par rapport à la température du solvant, à la surface d'une sphère de rayon R , dégageant une puissance P (W), est $DT_{\max}=P/k/R$ où k est la constante de diffusivité thermique du milieu. Dans le cas de l'eau $k=0.6$ W/m/K, donc même si la sphère contient 28 vol% de matériau magnétique (comme dans l'essai clinique d'A. Jordan¹⁸⁷) et que celui-ci possède la puissance effective de chauffage (SAR) la plus haute actuellement connue, de l'ordre de 1000 W/g, soit une densité de puissance $5 \cdot 10^9$ W/m³ pour le matériau pur et $p \sim 1.4 \cdot 10^9$ W/m³ pour la sphère (1400 W/cm³), on n'obtiendra une variation de température $DT_{\max}=4ppR^2/3k$ de 6 °C (passant de 37 °C à 43 °C) uniquement si $R > (k/p)^{1/2} \sim 2.5 \cdot 10^{-5}$ m. Le diamètre minimal d'une métastase pouvant être chauffé par MFH est donc estimé à 50 µm, dans les meilleures conditions. Or sachant que le nombre minimal de cellules métastatiques pouvant donner lieu à une tumeur secondaire a été estimé à 5 cellules par un modèle biophysique de croissance tumorale,¹⁹² la taille minimale des métastases peut certainement être inférieure à 50 µm. En conclusion l'hyperthermie pure est vouée à l'échec pour la destruction des métastases.

Actuellement les recherches en hyperthermie se concentrent sur la course aux matériaux au plus haut SAR : des valeurs de l'ordre de 1000 W/g ont été obtenues (pour des champs magnétiques appliqués aux fréquences optimales entre 100 kHz et 1 MHz et d'intensité H_0 raisonnable, de l'ordre de 10–15 kA/m) avec les particules d'oxyde de fer magnétique de grandes tailles naturelles issues des bactéries magnétotactiques^{193,194} (« magnétosomes ») ou bien artificielles, en particulier les « nanofleurs » synthétisées par voie hydrothermale en milieu polyol,¹⁹⁵ ou encore avec des nanoparticules de ferrites mixtes de zinc, cobalt et manganèse à structure cœur-couronne présentant un couplage d'échange magnétique.¹⁹⁶ De mon côté je synthétisais par la voie de coprécipitation aqueuse et de tri en tailles des nanoparticules d'oxyde de fer ayant, selon les tailles, des valeurs de SAR entre 10 et 160 W/g (pour un champ $H_0=11.2$ kA/m à 755 kHz),¹⁵³ mais je commençais à me rendre compte que la voie de synthèse en milieu polyol maîtrisée par l'un des partenaires industriels de NANOTHER était accessible et donner des propriétés de chauffage bien meilleures.¹⁹⁷ Mon objectif néanmoins n'était pas tant la

¹⁹⁰ Gilchrist, R. K.; Medal, R.; Shorey, W. D.; Hanselman, R. C.; Parrot, J. C.; Taylor, C. B., *Annals of Surgery* **1957**, *146*, 596.

¹⁹¹ Rabin, Y., *International Journal of Hyperthermia* **2002**, *18* (3), 194-202.

¹⁹² Basan, M.; Risler, T.; Joanny, J.-F.; Sastre-Garau, X.; Prost, J., *HFSP Journal* **2009**, *3* (4), 265-272.

¹⁹³ Hergt, R.; Zeisberger, R. H.; Schüler, D.; Heyen, U.; Hilger, I.; Kaiser, W. A., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2005**, *293*, 80-86;

¹⁹⁴ Alphandéry, E.; Faure, S.; Seksek, O.; Guyot, F.; Chebbi, I., *ACS Nano* **2011**, *5* (8), 6279-6296.

¹⁹⁵ Hugounenq, P.; Levy, M.; Alloyeau, D.; Lartigue, L.; Dubois, E.; Cabuil, V.; Ricolleau, C.; Roux, S.; Wilhelm, C.; Gazeau, F.; Bazzi, R., *The Journal of Physical Chemistry C* **2012**, *116* (29), 15702-15712; Lartigue, L.; Hugounenq, P.; Alloyeau, D.; Clarke, S. P.; Lévy, M.; Bacri, J.-C.; Bazzi, R.; Brougham, D. F.; Wilhelm, C.; Gazeau, F., *ACS Nano* **2012**, *6* (12), 10935-10949.

¹⁹⁶ Lee, J.-H.; Jang, J.-t.; Choi, J.-s.; Moon, S. H.; Noh, S.-h.; Kim, J.-w.; Kim, J.-G.; Kim, I.-S.; Park, K. I.; Cheon, J., *Nat Nano* **2011**, *6* (7), 418-422.

¹⁹⁷ Baldi, G.; Bonacchi, D.; Franchini, M. C.; Gentili, D.; Lorenzi, G.; Ricci, A.; Ravagli, C., *Langmuir* **2007**, *23* (7), 4026-4028.

course au SAR que l'élaboration complète d'un système physico-chimique, comprenant non seulement la partie magnétique, mais aussi le vecteur polymérique, capable de cibler les cellules. Contrairement aux études par injection directe de particules magnétiques dans la tumeur comme dans l'essai clinique d'A. Jordan, on envisageait le ciblage des cellules par des nanovecteurs injectés dans la circulation sanguine. Les nanovecteurs comme les polymersomes représentent une plateforme de choix car ils peuvent être greffées par des molécules ciblant les tumeurs (peptide spécifique, anticorps...) et chargées à la fois en nanoparticules magnétiques et en drogue anticancéreuse, dont la libération concomitante avec l'hyperthermie magnétique (reliée aux propriétés thermosensibles du polymère) aurait un effet synergétique.

Cette stratégie que l'on a baptisée « magnéto-chimiothérapie » ou « magnéto-chimiotoxicité »¹⁹⁸ commençait à être mise en œuvre par de plusieurs équipes de par le monde.¹⁹⁸ Environ dix ans après, il faut se rendre compte que les avancées n'ont pas été encore aussi abouties que l'on avait imaginé, car des difficultés subsistent, notamment celle inhérente à la nanomédecine qui est que seulement une part infime (souvent moins de 1%) de la dose de nanovecteurs injectée arrive bien dans la tumeur, malgré un ciblage actif.¹⁹⁹ Néanmoins puisqu'il s'agit de faire le bilan de ces recherches, je présenterai ici différentes stratégies envisagées dans la littérature ainsi que les idées personnelles que je souhaitais développer dans mon projet, à l'époque.

a/ Synthèses chimiques de nanoparticules magnétiques de plus haut SAR

L'objectif poursuivi par un grand nombre de chimistes et de physiciens est de synthétiser des nanoparticules magnétiques qui soient optimales pour l'hyperthermie magnétique, en comparant les expériences au « modèle de Rosensweig » encore appelé « théorie de la réponse linéaire »,¹⁸⁸ ou à des modèles améliorés. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le chauffage d'un tissu biologique par application d'un champ magnétique radiofréquences. Une première composante inévitable est liée à la conductivité électrique du milieu, même s'il n'a aucune propriété magnétique : cet effet dit des « courants de Foucault » est celui qui est responsable du SAR défini en W par kg de tissu dans toutes les notices d'appareils électriques, depuis les téléphones portables jusqu'aux imageurs IRM (les radiologues n'étant pas autorisés à augmenter la température corporelle de leurs patients de plus d'1 °C). Ce mécanisme par conductivité n'est pas pris en compte généralement dans les modèles d'échauffement de nanoparticules magnétiques (lorsqu'elles sont isolantes ou semi-conductrices de fort band-gap comme les oxydes de fer), mais il faut prendre garde à sa contribution dans les expériences : les tampons biologiques (et les tissus) étant fortement conducteurs, cet effet peut chauffer globalement l'organisme indépendamment de la présence de particules magnétiques. Dans le cas des oxydes magnétique (Fe₃O₄) ou maghémite (γ-Fe₂O₃), l'échauffement provient des mécanismes dissipatifs des moments magnétiques qui sont mise en mouvement par l'oscillation du champ magnétique. La maille cristallographique de la magnétite et la maghémite a une structure spinelle, cubique. A l'état de nanoparticules, ces deux oxydes présentent un comportement soit ferrimagnétique, soit superparamagnétique, selon la taille et la forme des nanocristaux. Pour les plus grosses particules (de volume V_p) ou celles possédant une forte anisotropie de forme (nano-bâtonnets, nano-cubes...), le moment magnétique d'une particule est ancré fortement à une direction cristallographique appelée « axe de facile aimantation ».

¹⁹⁸ Babincová, M.; Cicmanec, P.; Altanerová, V.; Altaner, C.; Babinec, P., *Bioelectrochemistry* **2002**, 55 (1-2), 17-19; Chen, Y.; Bose, A.; Bothun, G. D., *ACS Nano* **2010**, 4 (6), 3215–322; Plassat, V.; Wilhelm, C.; Marsaud, V.; Ménager, C.; Gazeau, F.; Renoir, J.-M.; Lesieur, S., *Advanced Functional Materials* **2011**, 21 (1), 83-92; Nappini, S.; Bonini, M.; Ridi, F.; Baglioni, P., *Soft Matter* **2011**, 7 (10), 4801-4811; Echevarria-Uraga, J. J.; García-Alonso, I.; Plazaola, F.; Insausti, M.; Etxebarria, N.; Saiz-López, A.; Fernández-Ruanova, B., *International Journal of Nanomedicine* **2012**, 7 (1), 2399-2410; Hawkins, A. M.; Bottom, C. E.; Liang, Z.; Puleo, D. A.; Hilt, J. Z., *Advanced Healthcare Materials* **2011**, 1 (1), 96-100; Brulé, S.; Levy, M.; Wilhelm, C.; Letourneur, D.; Gazeau, F.; Ménager, C.; Le Visage, C., *Advanced Materials* **2011**, 23 (6), 787-790; Chiang, W.-L.; Ke, C.-J.; Liao, Z.-X.; Chen, S.-Y.; Chen, F.-R.; Tsai, C.-Y.; Xia, Y.; Sung, H.-W., *Small* **2012**, 8 (23), 3584-3588; Hu, S.-H.; Liao, B.-J.; Chiang, C.-S.; Chen, P.-J.; Chen, I. W.; Chen, S.-Y., *Advanced Materials* **2012**, 24 (27), 3627-3632; Glover, A. L.; Bennett, J. B.; Pritchett, J. S.; Nikles, S. M.; Nikles, D. E.; Nikles, J. A.; Brazel, C. S., *Magnetics, IEEE Transactions on* **2013**, 49 (1), 231-235; Louguet, S.; Kumar, A. C.; Guidolin, N.; Sigaud, G.; Duguet, E.; Lecommandoux, S.; Schatz, C., *Langmuir* **2011**, 27 (21), 12891-12901.

¹⁹⁹ Q. Dai, S. Wilhelm, D. Ding, A. M. Syed, S. Sindhvani, Y. Zhang, Y. Y. Chen, P. MacMillan, W. C. W. Chan, Quantifying the Ligand-Coated Nanoparticle Delivery to Cancer Cells in Solid Tumors, *ACS Nano* **2018** 12 (8), 8423-8435

Dans ce cas plus général des nanoparticules formées de matériaux magnétiques durs (FeCo, FePt...), leur courbe d'aimantation présentant une hystérèse avec un champ coercitif et une aimantation rémanente. Soumises à un champ magnétique oscillant, ces nanoparticules génèrent une puissance de chauffage proportionnelle à l'aire de la courbe hystérétique $M(H)$ et à la fréquence du champ.²⁰⁰ Ce mécanisme de perte par hystérèse est très intéressant dans le cas des pérovskites de manganèse et de lanthane dopée en strontium : la température de Curie (passage de l'état ferromagnétique à paramagnétique) pouvant être ajustée de 50 à 70 °C selon la taille et la composition, ces particules apportent une limite de sécurité de la température atteinte par chauffage RF (en comparaison, T_c est autour de 500 °C pour les oxydes de fer).²⁰¹ Cependant ces matériaux métalliques ou contenant des lanthanides présentent une forte toxicité, qui doit être atténuée par une encapsulation par exemple dans une coque de silice. Même dans le cas du fer, l'état métallique pose un souci de cytotoxicité du fait de la production de radicaux libres par réaction de Fenton.²⁰² Les oxydes de fer, en particulier la maghémite où le fer est à son degré d'oxydation maximale, représentent donc le meilleur compromis pour atteindre de bonnes propriétés magnétiques sans induire de toxicité.

Les nanoparticules quasi-sphériques d'oxyde de fer magnétique se présentent à l'état superparamagnétique ($T > T_B$) ou ferrimagnétique ($T < T_B$) selon leur taille. La température de blocage du moment T_B est déterminée par l'égalité $K_a V_p \approx k_B T_B$ où la constante d'anisotropie magnéto-cristalline K_a est environ 10^4 J/m³. Des nanoparticules de ~15 nm de diamètre présentent une $T_B \approx 120$ K, donc sont encore superparamagnétiques à température ambiante, la limite vers l'état ferromagnétique se situant autour d'un diamètre de 20 nm. Les mécanismes qui expliquent la production de chaleur sous champ magnétique RF sont alors de deux sortes : d'une part la relaxation de Néel, correspondant aux renversements spontanés du moment magnétique à l'intérieur de la structure cristalline entre les directions d'énergie minimale (qui sont les diagonales [1 1 0] de la structure cubique) ; d'autre part la diffusion Brownienne de rotation du grain magnétique, dans un milieu de viscosité h . Le modèle de Rosensweig est alors un simple modèle de relaxation de Maxwell (couramment utilisé en physique depuis l'électromagnétisme à la rhéologie), le temps caractéristique étant le temps efficace (le plus court) entre le temps de relaxation par le mécanisme de Néel et celui de Brown. La puissance spécifique dissipée (SAR en W par g de matériau magnétique) s'écrit alors en fonction de la fréquence f , de l'intensité du champ H_0 , et du terme de perte c'' de la susceptibilité complexe :

$$SAR(f, H) = \frac{\rho f}{r} c''(f) H_0^2 \quad (\text{Eq.5}) \quad \text{où } c''(f) = m_0 \frac{M_s^2 V_p}{3k_B T} \frac{f t_{\text{eff}}}{1 + (f t_{\text{eff}})^2} \quad (\text{Eq. 6})$$

Par analogie avec les matériaux magnétiques durs, on peut considérer le produit $c'' H_0^2$ comme étant la surface d'un hystérésis dynamique de la courbe d'aimantation $M(H)$, mais pour un champ oscillant à haute fréquence et non plus statique.^{153,203} Les autres paramètres sont l'aimantation spécifique M_s , la densité r et le volume V_p des nanoparticules, qui intervient dans l'expression des deux temps de relaxation :

$$t_{\text{Néel}} = t_0 \exp(K_a V_p / k_B T) \gg t_0 \exp(25 T_B / T) \quad (\text{Eq. 7}) \quad \text{et} \quad t_{\text{Brown}} = 3h V_p / k_B T \quad (\text{Eq. 8})$$

En dépit de sa simplicité, ce modèle décrit correctement la forte dépendance du SAR avec la taille des nanoparticules.^{204,205} Dans la courbe calculée à la Fig 81, la viscosité est supposée élevée (0.2 Pa.s), les

²⁰⁰ Lacroix, L.-M.; Malaki, R. B.; Carrey, J.; Lachaize, S.; Respaud, M.; Goya, G. F.; Chaudret, B., *Journal of Applied Physics* **2009**, *105* (2), 023911.

²⁰¹ Kaman, O.; Pollert, E.; Veverka, P.; Veverka, M.; Hadova, E.; Knizek, K.; Marysko, M.; Kaspar, P.; Klementova, M.; Grünwaldova, V.; Vasseur, S.; Epherre, R.; Mornet, S.; Goglio, G.; Duguet, E., *Nanotechnology* **2009**, *20* (27), 275610.

²⁰² Auffan, M.; Achouak, W.; Rose, J.; Roncato, M.-A.; Chanéac, C.; Waite, D. T.; Masion, A.; Woicik, J. C.; Wiesner, M. R.; Bottero, J.-Y., *Environmental Science & Technology* **2008**, *42* (17), 6730-6735.

²⁰³ Garaio, E.; Collantes, J. M.; Garcia, J. A.; Plazaola, F.; Mornet, S.; Couillaud, F.; Sandre, O., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2014**, *368*, 432-437 [hal-01373348](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2013.11.048)

²⁰⁴ Glöckl, G.; Hergt, R.; Zeisberger, M.; Dutz, S.; Nagel, S.; Weitschies, W., *Journal of Physics: Condensed Matter* **2006**, *18*, S2935-S2949.

²⁰⁵ Fortin, J.-P.; Wilhelm, C.; Servais, J.; Ménager, C.; Bacri, J.-C.; Gazeau, F., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 2628-2635.

nanoparticules étant confinées dans un milieu encombré comme le cytoplasme ou les compartiments lipidiques internes des cellules biologiques (endosomes), de sorte que le mode de relaxation de Brown devient inefficace et peut être négligé face à celui de Néel.²⁰⁵ Le calcul donne un diamètre optimal 12.2 nm pour une fréquence de 800 kHz, augmentant à 13.7 nm pour 75 kHz. C'est sur la base de cette estimation que nous avons choisi la fréquence nominale de notre générateur d'hyperthermie à 800 kHz (75 kHz pour la fréquence réelle en charge), avec une intensité du champ $H_0=10.2$ kA/m ($B_0=13$ mT). Le modèle prévoit un SAR autour de 300 W/g pour des particules de maghémite de 12 nm. En pratique, un lot de nanoparticules dont le diamètre est donné par une distribution Log-normale de médiane 10 nm (cf. courbe verte sur la Fig 81a et le Tableau 4 conduit à une valeur expérimentale de SAR=160 W/g.^{153,203,248}

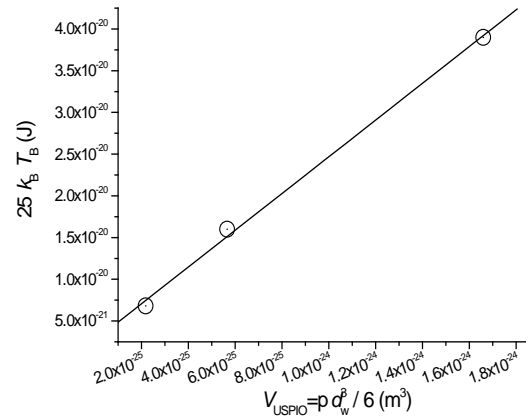
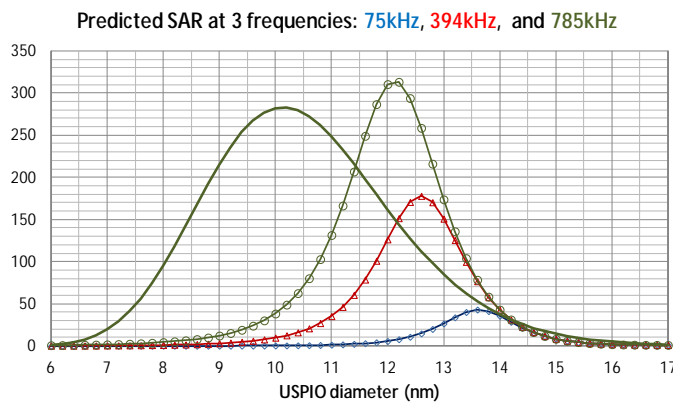


Fig 81.

a) Estimation du SAR pour des nanoparticules de maghémite, à partir des équations Eq. (5-8) avec $t_0=1$ ns et $K_a=2.4 \cdot 10^4$ J/m³ d'après la pente

du graphe b) $25k_B T_B$ vs. V_p tracé à partir de mesures de SQUID (T_B) et TEM (V_p).¹⁵⁴

Un objectif à atteindre est d'améliorer leur synthèse pour obtenir une distribution de tailles plus serrée autour d'un diamètre de 12 nm. De nombreux chimistes dans le monde utilisent une technique de décomposition thermique de complexe de fer-oléate, conduisant à des formes de particules parfaitement sphérique et des distributions de taille extrêmement réduites : cette méthode est à employer avec précaution car selon les protocoles pour varier la taille (soit par la température en "hot-injection", soit par un procédé de croissance de germes dit "seed and growth"), les particules ont des propriétés tout à fait intéressantes,²⁰⁶ ou bien au contraire s'avèrent très peu magnétiques et totalement inefficaces pour l'hyperthermie.^{153,207} Ma stratégie initiale pour obtenir des particules monodisperse a été la synthèse confinée dans des micelles unimoléculaires de polymères arborescents, elles-mêmes extrêmement monodisperse (Fig 71). En parallèle de la voie aqueuse suivie par An Nguyen, mon doctorant suivant, Gauvin Hemery a réussi à reproduire la synthèse en mélange DEG/NMEDEA (Fig 82a).²⁰⁸ C'est la voie de synthèse qui a conduit aux nanoparticules d'oxyde de fer ayant le record actuel de SAR dans la littérature, d'environ 1000 W/g.¹⁹⁵ Des nanoparticules très proches ont été synthétisées par l'un des partenaires industriels du projet NANOTHER, la compagnie italienne Colorobbia, via leur procédé maison de décomposition d'un complexe d'acétate de fer^{III} appelé "sheperd pasta" dans leur brevet WO2008/074804.^{197,209}

²⁰⁶ A. Demortiere, P. Panissod, B. Pichon, G. Pourroy, D. Guillon, B. Donnio, S. Begin-Colin, *Nanoscale* **2011**, 3(1), 225-232.
²⁰⁷ Levy, M.; Quarta, A.; Espinosa, A.; Figuerola, A.; Wilhelm, C.; Garcia-Hernandez, M.; Genovese, A.; Falqui, A.; Alloyeau, D.; Buonsanti, R.; Cozzoli, P. D.; Garcia, M. A.; Gazeau, F.; Pellegrino, T., *Chemistry of Materials* **2011**, 23 (18), 4170-4180.
²⁰⁸ Caruntu, D.; Caruntu, G.; Chen, Y.; O'Connor, C. J.; Goloverda, G.; Kolesnichenko, V. L., *Chemistry of Materials* **2004**, 16 (25), 5527-5534.
²⁰⁹ Comes Franchini, M.; Baldi, G.; Bonacchi, D.; Gentili, D.; Giudetti, G.; Lascialfari, A.; Corti, M.; Marmorato, P.; Ponti, J.; Micotti, E.; Guerrini, U.; Sironi, L.; Gelosa, P.; Ravagli, C.; Ricci, A., *Small* **2010**, 6 (3), 366-370.

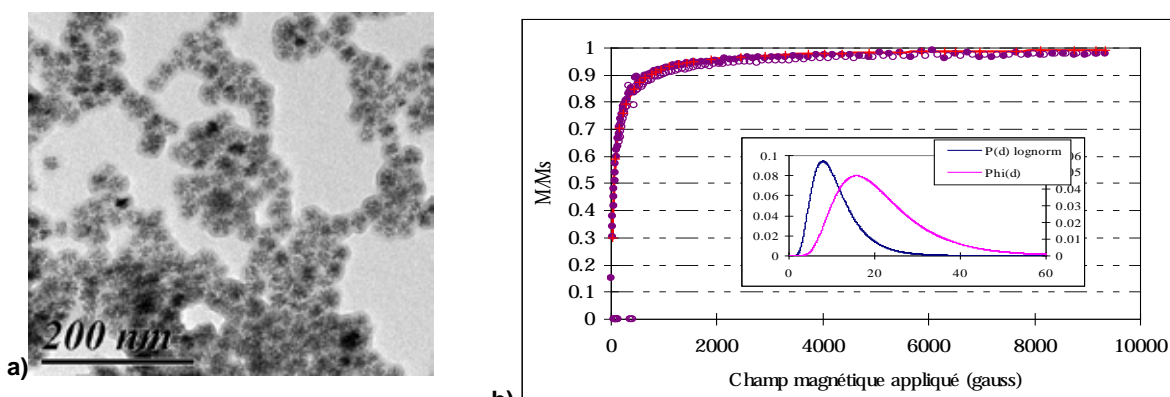


Fig 82. a) Image TEM d'échantillon de magnétite préparée par la voie polyol de C. O'Connor (DEG/NMDEA).³⁰

b) La courbe d'aimantation des nanoparticules de Colorobbia conduit à une taille des domaines magnétiques de 19 nm.

De tailles autour de 20 nm et de T_B autour de 250 K, ces « nano-fleurs » sont composées de plusieurs cœurs formant ensemble un monodomaine magnétique (Fig 82b). Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'obtention de particules de SAR maximale n'est pas en soi une condition suffisante : il faut aussi les stabiliser pour qu'elles restent à l'état colloïdal en tampon biologique, ce qui est plus difficile avec de « grosses » nanoparticules. Dans le cas des nanoparticules de Colorobbia, il n'a pas encore été possible de les insérer dans les membranes des polymersomes PTMC-*b*-PGA du fait de leur grand diamètre (la membrane des vésicules mesurant 13 nm, de plus grandes masses des blocs PTMC sont en cours de synthèse pour le projet MAVERICK). Quand on conçoit des nanovecteurs polymères, il faut trouver un compromis entre optimiser la taille des cœurs magnétiques (qui détermine les propriétés physiques, que ce soit le SAR ou l'efficacité de contraste IRM) et maximiser la fraction massique de matériau magnétique dans les objets, sans les déstabiliser.¹⁵⁴ En synthétisant les nanoparticules magnétiques directement à l'intérieur de micelles de polymères, on espérait utiliser à la fois l'effet « template » du cœur polymère monodisperse pour minimiser la polydispersité des tailles et le caractère stabilisant de la couronne hydrophile répulsive pour obtenir des suspensions stables en milieu aqueux et fortement salin.

b/ les études d'hyperthermie pure

Dans le même esprit que l'essai clinique de Jordan, de nombreuses équipes travaillent sur des « fantômes » de tumeur, modélisées par des sphères magnétiques immobilisées dans une matrice gel. Ces études alliant simulations numériques²¹⁰ par éléments finis et thermographie infrarouge²¹¹ sont importantes pour déterminer, pour un type de particule de SAR donné, la concentration à utiliser pour chauffer une zone délimitée de tissu. Comme j'ai expliqué en introduction, c'est en fait un problème de physique thermique complexe, qui dépend de la taille et la géométrie de la zone magnétique par rapport à la matrice aqueuse, agissant comme un « réservoir thermique ». Pour des tumeurs de diamètre de l'ordre de 1 cm, une puissance de 6.3 W/cm³ de tissu peut convenir pour atteindre une température de 49 °C.²¹² Elle peut être obtenue en injectant une fraction de 0.8 vol% de particules d'oxyde de fer de SAR 160 W/g (soit ~800 W/cm³). Notre objectif à long terme étant de détruire des métastases plutôt que des tumeurs primaires, j'ai entamé en 2013 une étude d'hyperthermie pure avec Stéphane Mornet chimiste de l'ICMCB et Franck Couillaud, biologiste à l'époque membre du CRMSB. Ce dernier a développé une souris mutante dont les cellules expriment le gène de la luciférase sous l'effet d'un promoteur thermosensible (Hsp70), 6 heures après avoir été soumises à un choc thermique.²¹³

La température corporelle de la souris n'est pas augmentée par l'application pendant 10 min du champ ($H_0=10.2$ kA/m à 755 kHz) : elle a même tendance à diminuer du fait de l'anesthésie. L'effet des courants de Foucault existe mais il est faible : une masse de 20 g identique celle de la souris de sérum physiologique ne s'échauffe que 1.8 °C après 10 mn de traitement sous champ RF. Conformément à la loi de Fourier, au bout

²¹⁰ Bellizzi, G.; Bucci, O. M., *International Journal of Hyperthermia* **2010**, 26 (4), 389-403.

²¹¹ A. Levy, A. Dayan, M. Ben-David, I. Gannot, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **2010**, 6(6), 786-796.

²¹² Arum, Y.; Song, Y.; Oh, J., *Applied Nanoscience* **2011**, 1 (4), 237-246.

²¹³ Deckers, R.; Debeissat, C.; Fortin, P.-Y.; Moonen, C. T. W.; Couillaud, F., *International Journal of Hyperthermia* **2012**, 28 (5), 441-450.

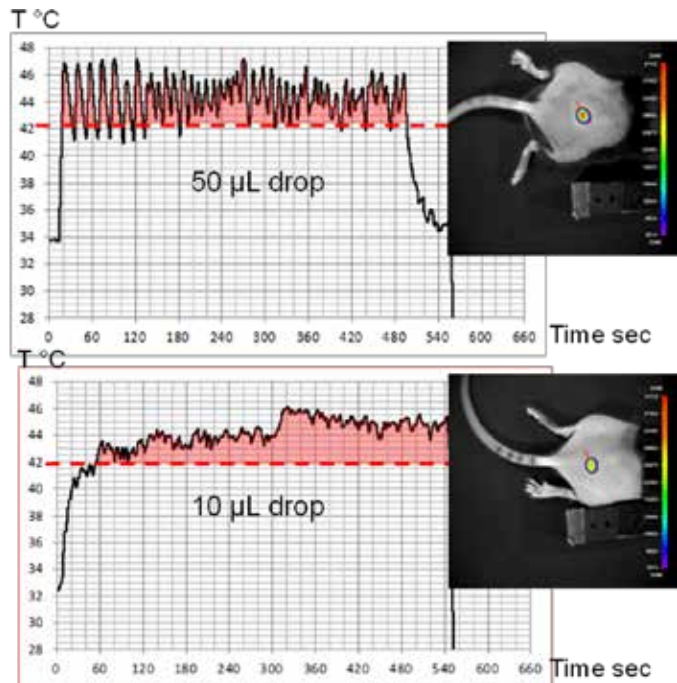
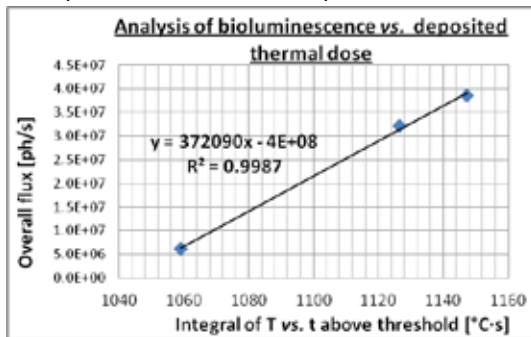
d'un certain temps la goutte magnétique atteint une température donnée par l'équilibre entre la puissance dégagée par induction et les pertes par diffusion de la chaleur dans le milieu. Pour des échantillons en tube Eppendorf de volume variable, l'expérience a montré que le plateau de température maximale atteinte DT_{max} est proportionnel au rayon de la goutte. La théorie, confirmée par des simulations numériques de l'équation de la chaleur dans cette géométrie, est une dépendance plutôt avec l'aire de contact entre la goutte et le milieu, soit le carré du rayon ($DT_{max}=84.6$ °C pour $r=3$ mm vs. $DT_{max}=9.3$ °C pour $r=1$ mm).

Ces mesures d'hyperthermie d'une goutte posée sur la surface de la peau ont été suivies par des expériences *in vitro* modèles sur un gel d'agar inerte mais de même masse (20 g) qu'une souris. On pressent néanmoins que la circulation sanguine opère un mécanisme régulateur à 37 °C très efficace s'opposant à l'hyperthermie, nécessitant d'être modélisé plus précisément. C'était l'objet de l'une des tâches du projet ANR MAGNETOCHEMOBLAST, en collaboration avec des thermiciens de l'I2M / ENSAM Bordeaux, mais nous n'avons malheureusement pas été jusque là (le programme initial du projet ayant été certainement trop ambitieux...).



a)

Fig 83. a) Expérience d'hyperthermie *in vivo* sur des souris exprimant le gène de la luciférase en réponse à un choc thermique ;



b) Suivi de la température par un thermomètre à fibre optique insensible au champ magnétique et calcul de la dose thermique (intégrale au-dessus du seuil de 42 °C). Avec une goutte de 50 µL le champ magnétique doit être arrêté périodiquement pour ne pas brûler la souris, tandis que pour 10 µL la température atteint un plateau ~45 °C, les fluctuations étant vraisemblablement liées à la circulation sanguine.

c) Dans ces expériences préliminaires, nous montrons une parfaite linéarité entre le flux de bioluminescence (quantité totale de luciférase produite par l'enzyme) et la dose thermique déposée sur la peau de la souris.

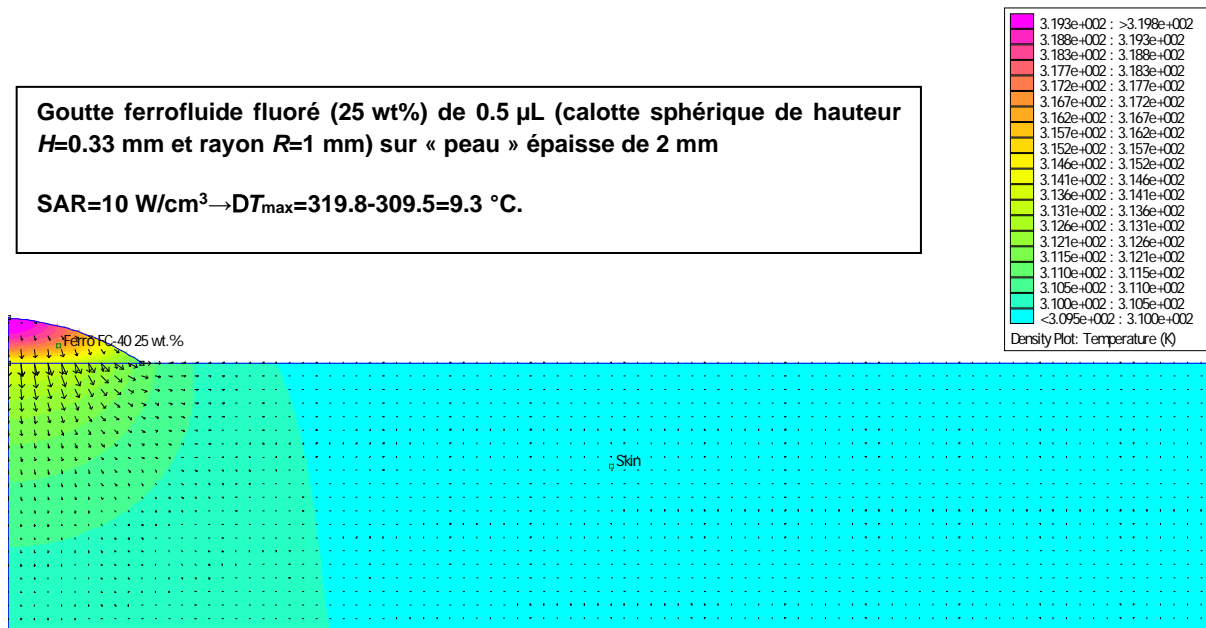


Fig 84. Simulation par éléments finis avec le logiciel FEMM. Les paramètres utilisés sont : pour la peau, $C_P=3.28$ J/cm³/K et $k=0.37$ W/m/K ;²¹¹ pour la goutte : $C_P=2.19$ J/cm³/K, $k=0.065$ W/m/K. Du côté de l'air, on suppose une convection vers une température $T_\infty=293$ K de coefficient $h=5$ W/m²/K ; sous la peau, la régulation à 37 °C (310 K) par la circulation sanguine est simulée par un mécanisme convectif de coefficient $h=1000$ W/m²/K.

Après ces résultats encourageants, nous avons voulu progressivement nous rapprocher d'un cas plus pertinent pour la thermo-ablation de tumeurs. L'étape suivante a été d'injecter les particules magnétiques sous la peau, tout en continuant de mesurer la température localement avec la fibre optique, insérée par le cathéter ayant servi pour l'injection.

Dans la recherche de chauffage d'échantillons de taille de plus en plus petite pour tendre vers celle des métastases, on a d'ores et déjà constaté l'intérêt d'utiliser les nanoparticules dispersées dans une huile fluorée, dont la conductivité thermique k est 10 fois plus faible que celle de l'eau (cf. partie D.6) sur le greffage de silanes fluorés). Pour des nanoparticules de même SAR et de même concentration, on gagne un facteur deux sur le plateau DT_{max} atteint par une goutte de 0.5 μ L posée sur la peau. Pour une gouttelette de 15 μ L implantée à une profondeur de 3 mm sous la peau, l'intérêt du ferrofluide perfluoré par rapport à un ferrofluide aqueux est encore plus grand : dans le premier cas on atteindrait une hausse de température de 6.9 °C au cœur de la goutte et de 1.2°C à sa surface, tandis qu'avec une goutte aqueuse, la chaleur se répandrait sur une large zone aux alentours de la goutte, la température ne gagnant que 1.5 °C dans son cœur (Fig 85).

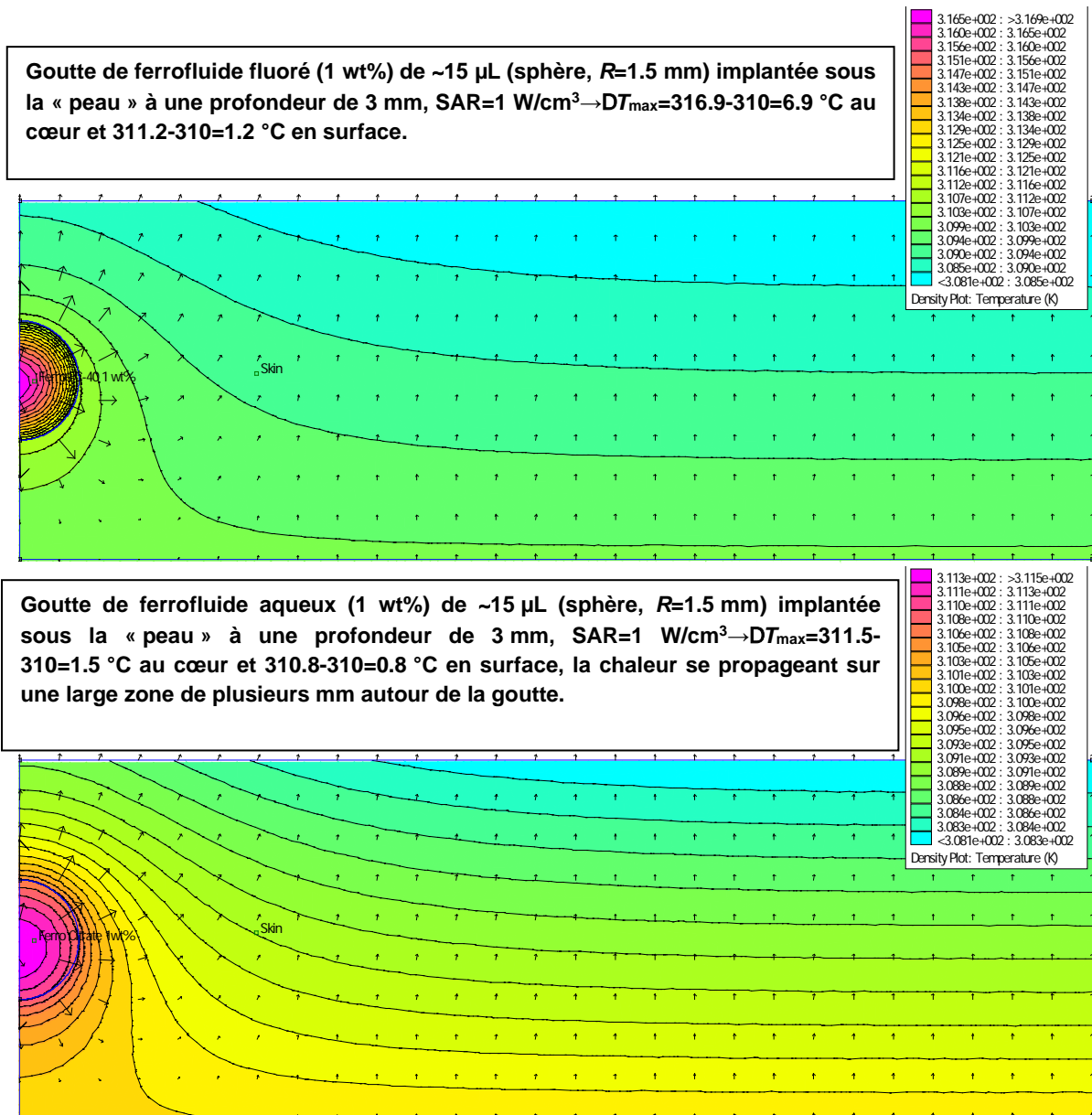


Fig 85. Simulation par éléments finis avec le logiciel FEMM. Les paramètres utilisés sont : pour la peau,²¹¹ $C_P=3.28$ J/cm³/K et $k=0.37$ W/m/K ; pour la goutte fluorée: $C_P=2.19$ J/cm³/K, $k=0.065$ W/m/K; pour la goutte aqueuse: $C_P=4.12$ J/cm³/K, $k=0.6$ W/m/K. Du côté de l'air, on suppose une convection vers une température $T_{\infty}=293$ K de coefficient $h=5$ W/m²/K ; sous la peau, on représente la régulation à 37 °C par le flux sanguin comme une convection de coefficient $h=1000$ W/m²/K.

Pour éviter qu'une fois injectées *in vivo* les nanoparticules ne diffusent dans les espaces interstitiels des tissus, au lieu d'une suspension liquide on a travaillé avec un gel magnétique : le MatriGelä , qui est un hydrogel commercial utilisé en ingénierie tissulaire, est un système idéal qu'on peut injecter sous forme fluide à 4°C et qui gélifie dans l'organisme à 37 °C. Avant des résultats biologiques plus poussés, nous avons publié une première étude réalisée avec mon générateur de chauffage par induction industriel modifié (celui pour l'hyperthermie couplée à la DLS), dont j'ai présenté les résultats lors du concours DR2. Le but de cette étude publiée dans la revue MDPI Genes²¹⁴ était d'aller progressivement d'expériences d'hyperthermie par application topique (goutte de suspension de nanoparticules magnétiques déposée sur la peau de l'animal) où la température peut être mesurée précisément avec une sonde à fibre optique vers des mesures sous-cutanées, dans un environnement

²¹⁴ O. Sandre, C. Genevois, E. Garaio, L. Adumeau, S. Mornet, F. Couillaud, *In vivo imaging of local gene expression induced by magnetic hyperthermia*, **Genes**, 2017. 8(2): 61 (Open Access) [hal-01462355](https://doi.org/10.3390/genes8020061)

contrôlé que l'on a baptisé « tumeur modèle » formée par une boule d'hydrogel (Matrigel™) injecté à l'état fluide (à froid) avec une quantité contrôlée d'oxyde de fer sous la peau. En parallèle, des expériences calorimétriques modèles ont été réalisées avec des gels d'Agar représentant les tissus de l'animal, comparées aussi à des simulations numériques par éléments finis de l'équation de la chaleur calculée avec une puissance de chauffe compatible avec le SAR et la concentration des particules thermogènes.

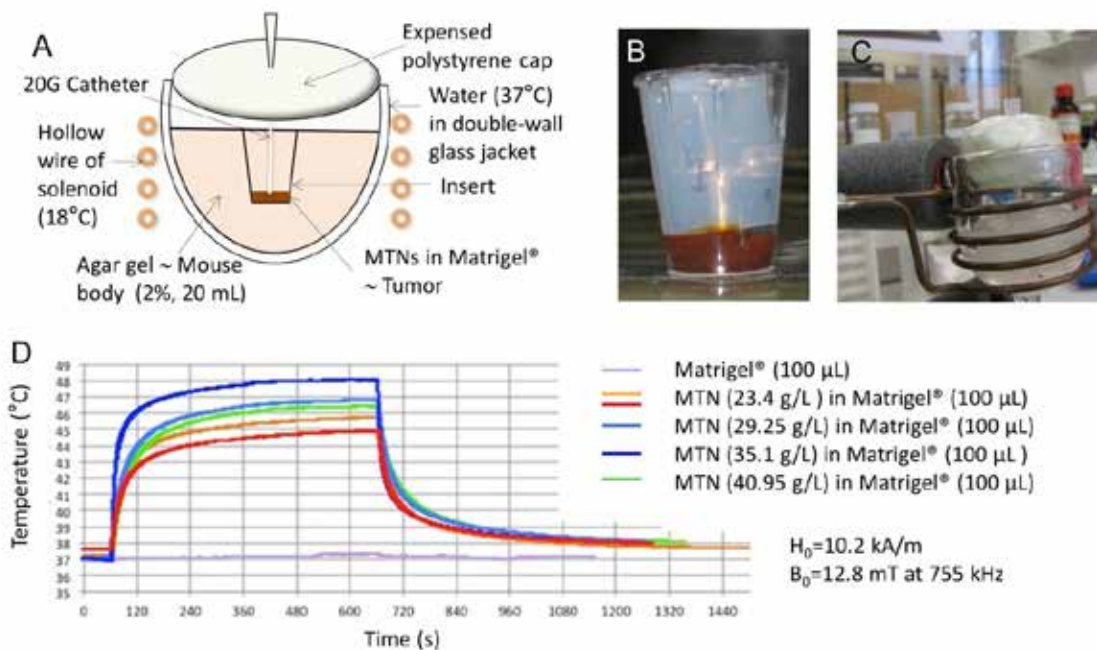


Fig 86. Modélisation physique de la température pouvant être atteinte par hyperthermie magnétique avec des nanoparticules magnétiques greffées par des chaînes de Dextran dispersées dans une « pseudo-tumeur » de Matrigel™, placée au sein d'un gel d'Agar thermalisé par une circulation à 37°C modélisant l'inertie thermique d'une souris. Les profils de température varient en fonction de la concentration en particules thermogéniques (MTN) mais aussi de l'homogénéité du mélange Matrigel™/MTN et de la position de la sonde de température.²¹⁴

Le modèle de souris transgéniques développé par Franck Couillaud est parfaitement adapté pour ces études, car celles-ci ont dans leurs cellules le gène de l'enzyme luciférase contrôlé par un promoteur HSP, ce qui signifie que l'expression de l'enzyme a lieu en présence de protéines de choc thermique HSP70. Franck Couillaud a montré précédemment par hyperthermie en bain thermostatique et par ultrasons focalisés une relation directe entre le signal de bioluminescence (quantité de photons émis par les tissus chauffés) et la dose thermique, définie en °C⋅s ou en temps équivalent (en minutes) à 43°C. Nos résultats de chauffage de gouttes magnétiques déposées sur la peau des souris ont aussi montré une bonne corrélation entre ce signal de bioluminescence et la dose thermique déposée par l'application d'un champ magnétique radiofréquences (Fig 83).

c/ les études d'hyperthermie ciblée ou localisée

Partant du principe qu'une tumeur doit contenir une grande quantité de nanoparticules magnétiques pour être chauffée sans que les tissus sains alentours ne subissent de dommage, une approche abordée dans la littérature est de greffer des agents de ciblage sur les particules et de les injecter dans la circulation sanguine pour qu'elles s'accumulent d'elles-mêmes dans la zone à chauffer. D'après les revues sur le sujet,²¹⁵ y compris celle que nous avons écrite,²¹⁶ aucune équipe n'a encore décrit d'étude d'hyperthermie magnétique à partir de nanovecteurs ciblant injectés dans le sang : rappelons que l'essai clinique d'A. Jordan sur l'homme s'opère par injection intra-tumorale, de même que pour une étude sur le rat avec des tumeurs gliales de taille ~3 mm

²¹⁵ Reddy, L. H.; Arias, J.; Nicolas, J.; Couvreur, P., *Chemical Reviews* **2012**, 112 (11), 5818-5878

²¹⁶ Thevenot, J.; Oliveira, H.; Sandre, O.; Lecommandoux, S., *Chemical Society Reviews* **2013**, 42 (17), 7099-7116. [hal-00926554](https://doi.org/10.1039/C3CS00099A)

(~15 μL).²¹⁷ Dans une étude plus ancienne,²¹⁸ une équipe japonaise avait déjà montré la régression de tumeurs de diamètre 7 mm chez le rat, avec un effet intéressant de « vaccination anti-tumorale » apportée par le traitement MFH, du fait de l'expression des protéines de choc Hsp70 impliquées dans le système immunitaire, celles-là même utilisées au CRMSB pour rendre la souris bioluminescente en réponse à un choc thermique.²¹³ En attendant que de nouvelles études concluantes apparaissent, deux types de travaux qui sont les étapes intermédiaires vers cet objectif ultime sont rapportés dans la littérature : d'une part des études de magnéto-thermo-cytolyse *in vitro*, d'autre part les études *in vivo* de ciblage tumoral par des nanovecteurs magnétiques, en particulier celles avec un suivi par IRM.

Une équipe américaine a publié des expériences *in vivo* de régression tumorale par injection intraveineuse de nano-chaînes magnétiques sous champ magnétique à 10 kHz,²¹⁹ mais ces particules n'étaient pas ciblantes, elles s'accumulaient de manière passive dans les tumeurs par effet EPR (Enhanced Permeation and Retention), et la toxicité était due non pas à une élévation de température mais à la libération d'anticancéreux. En revanche une première étude *in vitro* combinant ciblage par un anticorps et hyperthermie magnétique a été publiée par des collègues de Barcelone :²²⁰ ce qu'il est intéressant de retenir, c'est que la toxicité était bien supérieure pour des cellules possédant les récepteurs ciblés par l'anticorps soumises à un champ à 233 kHz pendant 2 heures, et de manière dépendante de la dose thermique (variable selon l'intensité H_0 de 20 à 40 kA/m), bien que la température des cellules n'ait pas augmenté, en accord avec la limitation physique $DT_{\text{max}} \ll 1^\circ\text{C}$ à l'échelle d'une cellule isolée. Celle-ci n'est d'ailleurs pas du tout contradictoire avec l'article de J-P. Fortin décrivant une toxicité cellulaire par chauffage à 45 °C par traitement 10 mn sous un champ $H_0=24$ kA/m à 700 kHz : dans cet article il s'agissait de culots de cellules, concentrées dans un volume de 300 μL de tampon,²²¹ donc non limité par le plateau DT_{max} . La même remarque est valable pour l'étude plus récente sur différentes lignées cellulaires ayant internalisé des particules magnétiques de fer métallique :²²² le volume important de l'échantillon (ici 1 mL) permet d'atteindre 45 °C sans être limité par les pertes thermiques dans le milieu, ce qui n'est pas le cas pour de petites tumeurs localisées au sein d'un tissu qui conduit fortement la chaleur. En fait même pour les mesures de SAR, des auteurs conseillent de travailler dans des conditions adiabatiques.²²³

En ce qui concerne le ciblage de tumeurs implantées par des nanovecteurs magnétiques, il existe des travaux sur des particules marquées par des anticorps monoclonaux, dirigés vers des récepteurs exprimées à la surface des cellules cancéreuses. En particulier plusieurs études ont montré le ciblage de nanovecteurs polymères magnétiques vers des tumeurs modèles implantées chez la souris (xénogreffes) à partir de cellules humaines de cancer du sein MCF7, qui expriment le récepteur HER2.^{224,225} Dans la nôtre,¹⁵⁷ la spécificité était que la tumeur était « orthotopique », c'est-à-dire placée dans un organe pertinent médicalement, en l'occurrence le fémur de souris pour modéliser une métastase osseuse du cancer du sein. Nos collègues du CRMSB étant experts des séquences d'impulsions rapides à haute résolution, les tumeurs étaient visibles par IRM dès qu'elles atteignaient un volume de 2 μL , tandis que l'étude de ciblage a été réalisée sur des tumeurs de 12–15 μL imagées avec une résolution latérale de 100 μm . Si on se réfère au travail d'A. Jordan sur le rat,²¹⁷ des tumeurs de cette taille peuvent être chauffées localement, à condition d'atteindre une concentration suffisante : pour des

²¹⁷ Jordan, A.; Scholz, R.; Maier-Hauff, K.; van Landeghem, F. K. H.; Waldoefner, N.; Teichgraeber, U.; Pinkernelle, J.; Bruhn, H.; Neumann, F.; Thiesen, B.; von Deimling, A.; Felix, R., *Journal of Neuro-Oncology* **2006**, *78*, 7.

²¹⁸ Ito, A.; Tanaka, K.; Honda, H.; Abe, S.; Yamaguchi, H.; Kobayashi, T., *Journal of Bioscience and Bioengineering* **2003**, *96*, 364.

²¹⁹ Peiris, P. M.; Bauer, L.; Toy, R.; Tran, E.; Pansky, J.; Doolittle, E.; Schmidt, E.; Hayden, E.; Mayer, A.; Keri, R. A.; Griswold, M. A.; Karathanasis, E., *ACS Nano* **2012**, *6* (5), 4157-4168.

²²⁰ Creixell, M.; Bohorquez, A. C.; Torres-Lugo, M.; Rinaldi, C., *ACS Nano* **2011**, *5* (9), 7124-7129.

²²¹ Fortin, J.-P.; Gazeau, F.; Wilhelm, C., *European Biophysical Journal* **2008**, *37* (2), 223-228.

²²² Chalkidou, A.; Simeonidis, K.; Angelakeris, M.; Samaras, T.; Martinez-Boubeta, C.; Balcells, L.; Papazisis, K.; Dendrinou-Samara, C.; Kalogirou, O., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2011**, *323* (6), 775-780.

²²³ Natividad, E.; Castro, M.; Mediano, A., *Applied Physics Letters* **2011**, *98* (24), 243119-3; Bakoglidis, K. D.; Simeonidis, K.; Sakellari, D.; Stefanou, G.; Angelakeris, M., *IEEE Trans. Magn.* **2012**, *48* (4), 1320-1323.

²²⁴ Singh, A.; Dilnawaz, F.; Mewar, S.; Sharma, U.; Jagannathan, N. R.; Sahoo, S. K., *ACS Applied Materials & Interfaces* **2011**, *3* (3), 842-856.

²²⁵ Kievit, F. M.; Stephen, Z. R.; Veiseh, O.; Arami, H.; Wang, T.; Lai, V. P.; Park, J. O.; Ellenbogen, R. G.; Disis, M. L.; Zhang, M., *ACS Nano* **2012**, *6* (3), 2591-2601.

nanoparticules de diamètre 15 nm, de SAR 100 W/g \sim 500 W/cm³ utilisées à 2 mol/L de fer soit 3 vol.%, la densité de puissance est \sim 15 W/cm³. Mes simulations indiquent que la puissance minimale pour chauffer efficacement une tumeur de 3 mm de diamètre est 1 W/cm³ (Fig 85). La détermination de la concentration locale de fer sur les images IRM n'est malheureusement pas quantitative, car l'efficacité en tant qu'agents de contraste T_2^* ou « relaxivité » varie fortement avec leur état d'agrégation et ne sont pas identiques dans les mesures en tubes de RMN ou à l'intérieur des compartiments cellulaires.^{226,227} Néanmoins au vu de la sensibilité de l'IRM (sa principale limite), on peut estimer que la concentration locale de fer dans les métastases osseuses était \sim 1 mmol·L⁻¹ soit \sim 0.1 mg·mL⁻¹. La densité de puissance de chauffe pour ces expériences de ciblage de tumeur par injection IV est alors estimée à \sim 0.01 W/cm³, ce qui est insuffisant pour élever significativement la température des tumeurs. Nous verrons qu'une autre stratégie est mise en œuvre aujourd'hui pour développer des agents théranostics ciblant, en collaboration avec Véronique Gigoux, chercheuse INSERM à Toulouse.

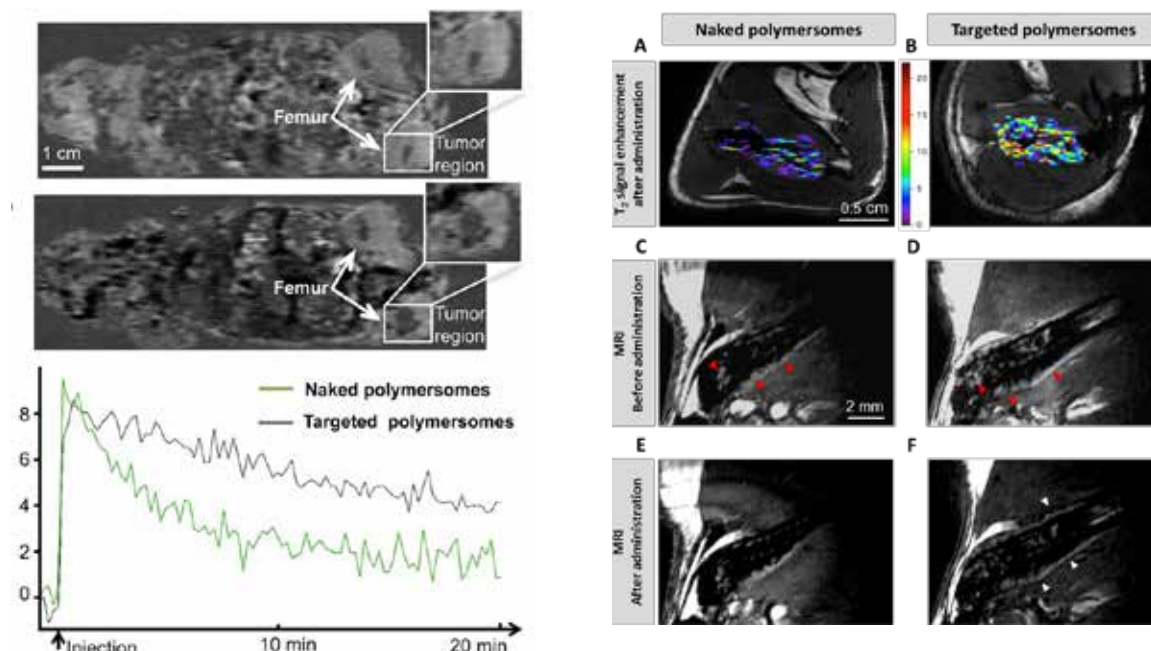


Fig 87. Suivi par IRM 9.4 T du ciblage d'un modèle de métastase osseuse du cancer du sein (MCF7) par des polymersomes magnétiques de PTMC-*b*-PGA greffées avec l'anticorps anti-HER2. Après injection d'un *bolus* de 100 μ L dans la veine caudale (15 mg/mL polymère, 5 mg/mL d'oxyde de fer), le temps de demi-vie des nanovecteurs dans la circulation sanguine mesuré par IRM est de 20 mn. Grâce à la séquence d'impulsions 3D-TrueFisp (combinaison d'échos de spin et d'échos de gradients), la tumeur est imagée avec une résolution de 100 μ m et le rapport signal/bruit sur l'image pondérée en T_2 est augmenté avec les vésicules greffées à l'anticorps par rapport à des vésicules non ciblantes.¹⁵⁷

C'est donc pour être plus réalistes vis-à-vis de l'objectif ultime d'utiliser l'hyperthermie magnétique *in vivo* sur des métastases que nous avons conçu, grâce à l'outil micro-fluidique, une expérience permettant de mesurer l'élévation de température sur des gouttes magnétiques de volume inférieur à 50 nL. La Fig 88 représente le principe de l'expérience réalisée dans le cadre d'un stage de Master. Ces premiers résultats ont été publiés¹⁶⁵ et ont servi de base pour la suite de l'étude dans le cadre du projet MAGNETOCHEMOBLAST sur le développement de polymersomes magnétiques ciblant un modèle murin de glioblastome, en collaboration avec les collègues du CRMSB et du CMBN pour les expériences *in vitro* et *in vivo*, du LOF et de l'I2M pour l'élaboration d'expériences modèles en canal microfluidique, leur suivi par thermographie infrarouge, et leur validation par des simulations numériques des phénomènes de transport (à la fois de chaleur et de matière). Un modèle pertinent devait être trouvé pour modéliser les vaisseaux sanguins, tenant compte de paramètres comme la perméabilité aux nanoparticules²²⁸ qui est en lien direct avec la vascularisation de la tumeur *via* l'expression des intégrines²²⁹

²²⁶ Lévy, M.; Wilhelm, C.; Devaud, M.; Levitz, P.; Gazeau, F., *Contrast Media & Molecular Imaging* **2012**, 7 (4), 373-383.

²²⁷ Ribot, E. J.; Miraux, S.; Delville, M.-H.; Bouchaud, V.; Lacomme, S.; Gontier, E.; Bouzier-Sore, A. K.; Franconi, J.-M.; Thiaudiere, E.; Voisin, P., *Contrast Media Mol Imaging* **2009**, 4 (3), 109-117.

²²⁸ Nacev, A.; Beni, C.; Bruno, O.; Shapiro, B., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2011**, 323 (6), 651-668.

$a_{v_{b3/5}}$ et du récepteur du facteur de croissance VEGF par les cellules tumorales.²³⁰ D'un point de vue physique, ce point devait être traité en développant des canaux microfluidiques semi-perméables avec des puces fabriquées dans un hydrogel, ce qui malheureusement n'a pas pu être fait avec les partenaires dans le temps du projet.

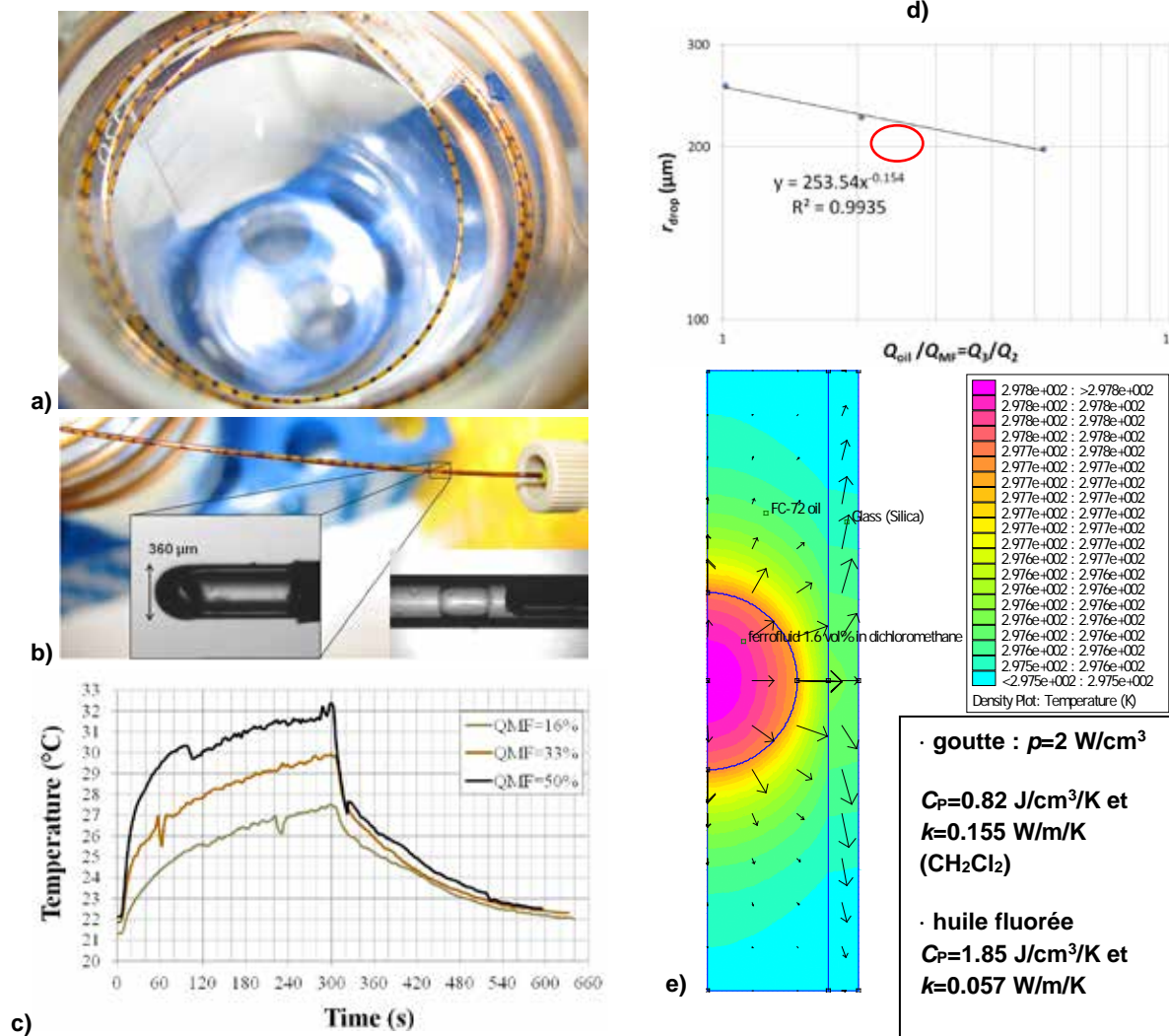


Fig 88. a) Modèle microfluidique de l'échauffement d'une tumeur ~33 nL ($R \sim 200 \mu\text{m}$) par un train de gouttelettes magnétiques dans une huile fluorée de faible conductivité thermique (C_6F_{14}),⁴⁶ circulant à l'intérieur du solénoïde produisant un champ magnétique $H_0=10.2 \text{ kA/m}$ à 755 kHz ; b) la température est mesurée par une fibre optique à l'intérieur du canal (diamètre interne 540 µm, externe 670 µm) ; c) le plateau DT_{max} varie entre 6 °C et 10 °C en fonction du rapport des débits $Q_{ferrofluide}/Q_{huile}$ ($\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$): 24/125, 49/100, et 74/75 ; d) le rayon de la goutte calculé par l'équation de la chaleur $DT_{max}=4\rho R^2/3k$ varie en fonction du ratio des débits selon une loi puissance -0.15 en accord avec l'étude précédente de cette puce microfluidique dans notre équipe;²³¹ simulation numérique donnant l'élévation de température $DT_{max}=297.8-293=4.8 \text{ K}$.

d/ la délivrance de drogues magnéto-induite ou « magnétochimiotoxicité »

Au vu de la difficulté de pouvoir chauffer une tumeur par injection systémique de nanoparticules magnétiques (sans forcément être conscient du seuil de taille de la tumeur en plus de celui de la concentration), certains auteurs ont proposé une stratégie différente, qui consiste à associer une drogue anticancéreuse avec des nanoparticules magnétiques dans un même matériau hybride, de nature soit lipidique (liposomes ou gouttes

²²⁹ Schmieder, A. H.; Caruthers, S. D.; Zhang, H.; Williams, T. A.; Robertson, J. D.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M., *FASEB J.* **2008**, 22, 4179.

²³⁰ Karathanasis, E.; Chan, L.; Karumbaiah, L.; McNealey, K.; D'Orsi, C. J.; Annapragada, A. V.; Sechopoulos, I.; Bellamkonda, R. V., *PLoS ONE* **2009**, 4 (6), e5843.

²³¹ Perro, A.; Nicolet, C.; Angly, J.; Lecommandoux, S.; Le Meins, J. F.; Colin, A., *Langmuir* **2011**, 27 (14), 8595-9068.

d'émulsion), soit polymérique (gels physiques macroscopiques, microbilles, nanovecteurs micellaires ou vésiculaires, nanoparticules cœur-couronne...).¹⁹⁸ Ce principe de « magnétochimiothérapie » illustré à la Fig 89 consiste à exciter les nanoparticules inorganiques par le champ radiofréquences, pour qu'elles dissipent l'énergie thermique directement dans la partie organique, induisant un changement de phase (phospholipides, polymère semi-cristallin), le passage d'une transition vitreuse, ou simplement l'augmentation des coefficients de diffusion, grâce au chauffage local, sans impliquer d'augmentation macroscopique de la température. Etant parmi les premiers à avoir proposé cette stratégie pour des vecteurs polymères, nous l'avons baptisée « magnéto-chimiothérapie »,^{232,233} pour la différencier de la magnéto-thermocytolyse qui nécessite une augmentation de température et rappeler qu'elle un associe un médicament anticancéreux utilisé classiquement en chimiothérapie. Nous avons encapsulé ainsi la doxorubicine dans la membrane des polymersomes à un taux de charge de 20% par rapport au polymère, puis l'avons libérée par application d'un champ magnétique RF, induisant une toxicité sur des cellules HeLa même sans augmentation de température (cf. Fig 66).¹⁵⁶

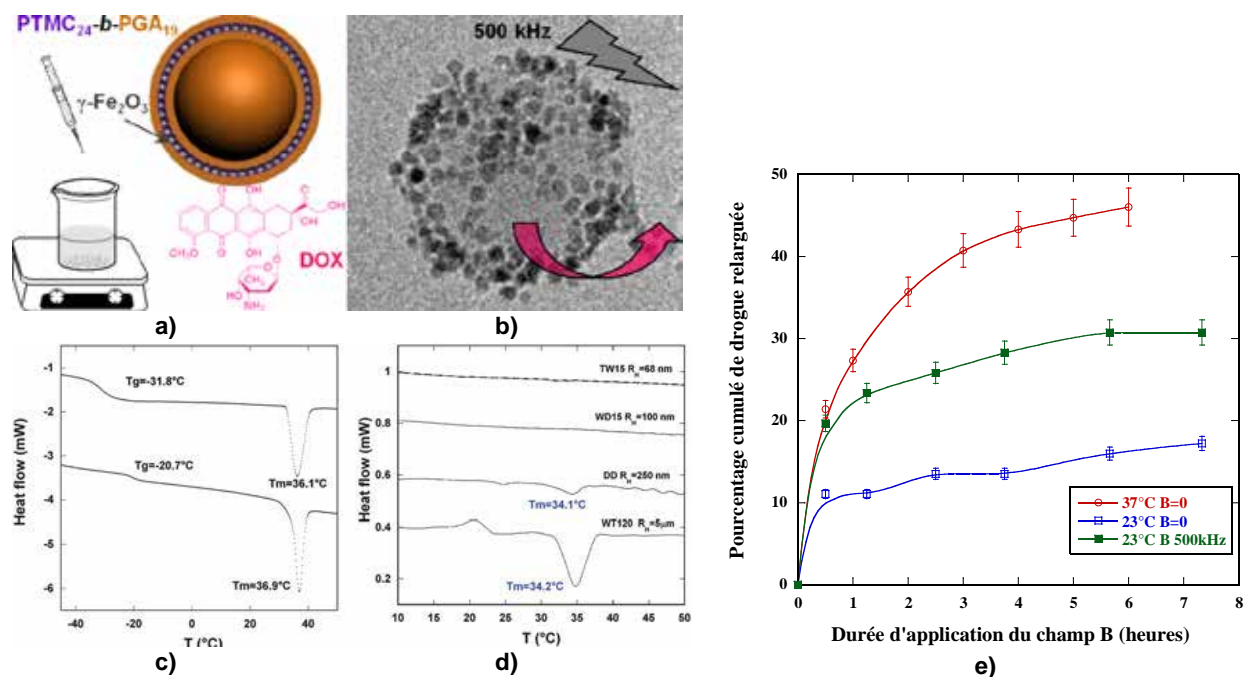


Fig 89. a) Polymersomes doublement chargées en nanoparticules magnétiques et en doxorubicine incluses dans la membrane ; b) Image de CryoTEM ; d) Courbes de DSC de l'homopolymère PTMC et du copolymère PTMC-*b*-PGA ; e) Courbes de μ DSC de suspensions de vésicules de différents diamètres⁵² ; e) Courbes de relargage de la doxorubicine à 23°C, 37°C et sous champ magnétique radiofréquence $H_0=2.1$ kA/m à 500 kHz.²³²

Dans le cas des vésicules obtenues par auto-assemblages des nanoparticules magnétiques et du copolymère amphiphile PTMC-*b*-PGA, l'augmentation de la vitesse de relargage de drogue est compréhensible si on suppose que la température, à l'échelle de la dizaine de nm d'épaisseur de la membrane, dépasse localement la température de fusion du bloc PTMC, mesurée entre 34 et 37°C par DSC sur les polymères en masse et μ DSC sur les suspensions aqueuses de vésicules,²³⁴ quand bien même la température macroscopique de la suspension ne varie pas. Une tâche du projet MAGNETOCHEMOBLAST était de confirmer cette hypothèse, grâce à des expériences en canal microfluidique et à des simulations numériques de la propagation de la chaleur plus précises que précédemment, faisant apparaître le régime transitoire avant l'établissement de la température d'équilibre (étant bien assurés qu'à l'équilibre, $DT_{max} \ll 1^\circ\text{C}$ à l'échelle d'une

²³² C. Sanson, O. Diou, J. Thévenot, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaudière, S. Tan, A. Brisson, V. Dupuis, O. Sandre, and S. Lecommandoux, *Doxorubicin Loaded Magnetic Polymersomes: Theranostic Nanocarriers for MR Imaging and Magneto-Chemotherapy*. **ACS Nano**, 2011, 5(2): 1122-1140 [hal-00567258](https://doi.org/10.1021/nn101222a)

²³³ C. Sanson, O. Diou, J. Thévenot, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaudière, S. Tan, A. Brisson, V. Dupuis, O. Sandre, S. Lecommandoux, *Doxorubicin Loaded Magnetic Polymersomes: Theranostic Nanocarriers for MR Imaging and Magneto-Chemotherapy*, **LLB Annual Report 2011**, 48-49 [arXiv1209.5098](https://arxiv.org/abs/1209.5098)

²³⁴ Sanson, C.; Le Meins, J. F.; Schatz, C.; Soum, A.; Lecommandoux, S., *Soft Matter* 2010, 6, 1722-1730.

vésicule unique, de rayon $R \sim 150$ nm). Par-delà l'application particulière au glioblastome, dont on savait qu'on ne pouvait révolutionner le pronostic avec une étude de recherche fondamentale, l'objectif final du projet ANR MAGNETOCHEMOBLAST était de fournir une base théorique aux divers exemples de relargage magnéto-induits.¹⁹⁸

Mais en attendant il nous restait plusieurs étapes à franchir : i) encapsuler l'anticancéreux employé contre le glioblastome, le témozolomide,²³⁵ à l'intérieur du compartiment aqueux de polymersomes, puis répéter l'expérience de relargage *in vitro* sous champ RF; ii) répéter l'expérience de cytotoxicité, sur des cellules exprimant un récepteur spécifique, cette fois-ci les intégrines $\alpha_v\beta_3$ et $\alpha_v\beta_5$ surexprimées par les cellules U87 de glioblastome humain avec comme témoins des cellules C6 de rat (on a déjà montré l'effet du ciblage sur l'augmentation du taux d'internalisation des vésicules dans le cas du récepteur HER2 de cellules métastatiques¹⁵⁷) ; iii) mieux comprendre les mécanismes en évaluant la température locale atteinte à l'intérieur de la membrane des vésicules, grâce à des expériences modèles en canal microfluidique et à des simulations numériques plus poussées, avec les thermiciens ; iv) et enfin réaliser une expérience *in vivo*, idéalement sous contrôle de l'IRM, ce qui représente un véritable défi technologique pour insérer le solénoïde à l'intérieur de l'aimant de l'imageur sans que le générateur d'hyperthermie ne perturbe l'électronique des antennes d'émission et de réception des séquences IRM. Ce programme hautement pluridisciplinaire était sans doute trop ambitieux pour être traité par un seul projet ANR !

e/ le guidage magnétique vers les tumeurs et la magnétofection

Il est une dernière catégorie d'études sur les nanovecteurs magnétiques, comprenant d'un côté *in vitro*, l'internalisation cellulaire assistée par un champ magnétique, et la transfection de gènes dans le noyau (magnétofection),²³⁶ et de l'autre *in vivo*, le guidage de nanovecteurs magnétiques à l'intérieur de la circulation sanguine vers une cible biologique : une tumeur solide obtenue par injection sous-cutanée de cellules tumorales,²³⁷ une prothèse implantée comme un stent,²³⁸ un tissu profond comme une tumeur hépatique²³⁹ ou protégé par la barrière hémato-encéphalique comme une rétine atteinte de DMLA.²⁴⁰ Toutes ces applications utilisent la force s'exerçant sur des particules magnétiques dans un champ magnétique inhomogène, phénomène dénommé « magnétophorèse ». Dans le cas du guidage magnétique vers une tumeur qui nous intéresse plus particulièrement, des articles théoriques^{228,241} ont examiné le paradoxe apparent que malgré des vitesses magnétophorétiques faibles, de l'ordre du $\mu\text{m/s}$, des vecteurs magnétiques arrivent à s'accumuler près d'une tumeur où règne un fort gradient magnétique, malgré des flux sanguins qui peuvent atteindre des vitesses de l'ordre du cm/s .

Dans le projet MAGNETOCHEMOBLAST, le guidage magnétique était l'objet de notre attention, car on savait que le ciblage par des ligands biologiques ne peut garantir à lui seul que les nano-vecteurs s'accumulent près de la tumeur à une concentration locale permettant un échauffement significatif (on a vu qu'il manquait un facteur 100 à la densité de puissance de chauffe, qui n'est pas rattrapable, même en passant à des nanoparticules magnétiques de SAR 1000 W/g). Par contre l'attraction par un gradient de champ magnétique pourrait tout à fait convenir pour rapprocher un nombre suffisant de nanovecteurs près des cellules tumorales, et même si l'internalisation des nanovecteurs à l'intérieur des cellules n'avait pas lieu, le relargage de l'anticancéreux à distance proche de la tumeur (de l'ordre du mm) pourrait être suffisant pour la combattre par effet de magnétochimiotoxicité. Des canaux microfluidiques, en particulier avec des parois semi-perméables à base d'hydrogels, auraient pu permettre d'étudier les phénomènes de transport dans différentes géométries du gradient de champ,

²³⁵ Roger, M.; Clavreul, A.; Venier-Julienne, M.-C.; Passirani, C.; Montero-Menei, C.; Menei, P., *Biomaterials* **2011**, 32 (8), 2106-2116.

²³⁶ Jenkins, S. I.; Pickard, M. R.; Chari, D. M., *Nano LIFE* **2013**, 3 (1), 1243001; Wang, H.; Yang, J.; Li, Y.; Sun, L.; Liu, W., *Journal of Materials Chemistry B* **2012**, 1 (1), 43-51.

²³⁷ Fortin-Ripoche, J.-P.; Martina, M. S.; Gazeau, F.; Ménager, C.; Wilhelm, C.; Bacri, J.-C.; Lesieur, S.; Clément, O., *Radiology* **2006**, 239 (2), 415-424; Arias, J. L.; Reddy, L. H.; Othman, M.; Gillet, B.; Desmaële, D.; Zouhiri, F.; Dosio, F.; Gref, R.; Couvreur, P., *ACS Nano* **2011**, 5 (2), 1513-1521.

²³⁸ Kempe, H.; Kempe, M., *Biomaterials* **2011**, 31 (36), 9499-9510.

²³⁹ Pouponneau, P.; Leroux, J.-C.; Soulez, G.; Gaboury, L.; Martel, S., *Biomaterials* **2011**, 32 (13), 3481-3486.

²⁴⁰ Yanai, A.; Häfeli, U. O.; Metcalfe, A. L.; Soema, P.; Addo, L.; Gregory-Evans, C. Y.; Po, K.; Shan, X.; Moritz, O. L.; Gregory-Evans, K., *Cell Transplantation* **2012**, 21 (6), 1137-1148.

²⁴¹ Arcese, L.; Fruchard, M.; Ferreira, A., *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* **2011**, 59 (4), 977-987.

et de confronter les profils calculés de concentration des nanovecteurs aux mesures par spectroscopie optique fibrée ou par IRM, les hydrogels après imbibition pouvant être passés ensuite dans l'imageur à haut champ (9.4 T), et donc haute résolution, du CRMSB.

f) la thermométrie locale et les méthodes d'imagerie de température

Durant l'année 2013, deux publications sont parues avec l'objectif de résoudre le paradoxe apparent entre les effets visibles de l'hyperthermie magnétique (mort cellulaire, libération de drogue modèle...) et l'apparente absence d'augmentation de la température moyenne, lorsque la concentration ou le volume de l'échantillon magnétique sont trop faibles (régime dominé par les pertes thermiques, cf. parties b et c). L'idée évoquée par plusieurs chercheurs du domaine est que l'augmentation de température serait uniquement locale, à l'échelle de quelques nanomètres: c'est ce que nous avons évoqué avec les polymersomes magnétiques, en invoquant la proximité entre les nanoparticules et les blocs polymères PTMC thermosensibles, ce qui entraîne la fluidisation de la membrane et une augmentation de la vitesse de relargage de la doxorubicine, même en l'absence d'échauffement macroscopique. La première preuve convaincante de ce mécanisme fut apportée par l'équipe de Teresa Pellegrino, qui a greffé un fluorophore sur des nanoparticules magnétiques *via* un espaceur de type AIBN, amorceur thermique bien connu en polymérisation radicalaire, qui subit une rupture homolytique de liaison C-C accompagnée d'un dégagement de N₂ gazeux, à une température typiquement autour de 50-60°C, selon les substituants sur le groupe diazo.²⁴² Grâce à un étalonnage de l'intensité de fluorescence induite par augmentation (macroscopique) de la température, les auteurs ont pu déterminer la température locale à l'échelle des nanoparticules, en fonction de l'intensité et du temps d'application du champ magnétique radiofréquences. De manière très fine, ils ont même pu remonter à un profil de température à l'échelle nanométrique en fonction de la distance à la surface de la nanoparticule, en variant la taille de l'espaceur (*via* un bloc PEG). D'autres études suivent une voie analogue, comme celle dirigée par Laurent Fontaine au Mans qui a greffé un fluorophore *via* un composé capable de se rompre par une réaction « rétro Diels-Alder », qui nécessite d'ordinaire un chauffage supérieur à 100°C.²⁴³ Ces études sont très intéressantes car elles lèvent le voile sur la véracité de l'élévation locale de température, mais elles n'apportent néanmoins pas la réponse sur le mécanisme physique lui-même, car la propagation de la chaleur à une échelle inférieure au libre parcours moyen des phonons reste un problème ouvert. De notre côté nous avons testé plusieurs polymères thermo-dégradables sous forme de micelles dopées en nanoparticules magnétiques que nous avons soumis au champ magnétique radiofréquence, en suivant *in situ* la dégradation induite par échauffement local par DLS. Un tel couplage de l'hyperthermie et de la DLS (en simultané grâce à un dispositif de DLS à tête déportée) est une méthode originale que nous avons été les premiers à développer, en collaboration avec le startup pessacaise Cordouan Technologies (Fig 90).²⁴⁴

²⁴² Riedinger, A.; Guardia, P.; Curcio, A.; Garcia, M. A.; Cingolani, R.; Manna, L.; Pellegrino, T., *Nano Letters* **2013**, 13 (6), 2399-2406.

²⁴³ N'Guyen, T. T. T.; Duong, H. T. T.; Basuki, J.; Montembault, V.; Pascual, S.; Guibert, C.; Fresnais, J.; Boyer, C.; Whittaker, M. R.; Davis, T. P.; Fontaine, L., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (52), 14152-14156.

²⁴⁴ G. Hemery, E. Garanger, S. Lecommandoux, A. D. Wong, E. R. Gillies, B. Pedrono, T. Bayle, D. Jacob, O. Sandre*, Thermosensitive polymer-grafted iron oxide nanoparticles studied by in situ dynamic light backscattering under magnetic hyperthermia, *Journal of Physics D: Applied Physics*, **2015**, *48*(49): 494001 and [hal-01361281](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01361281)

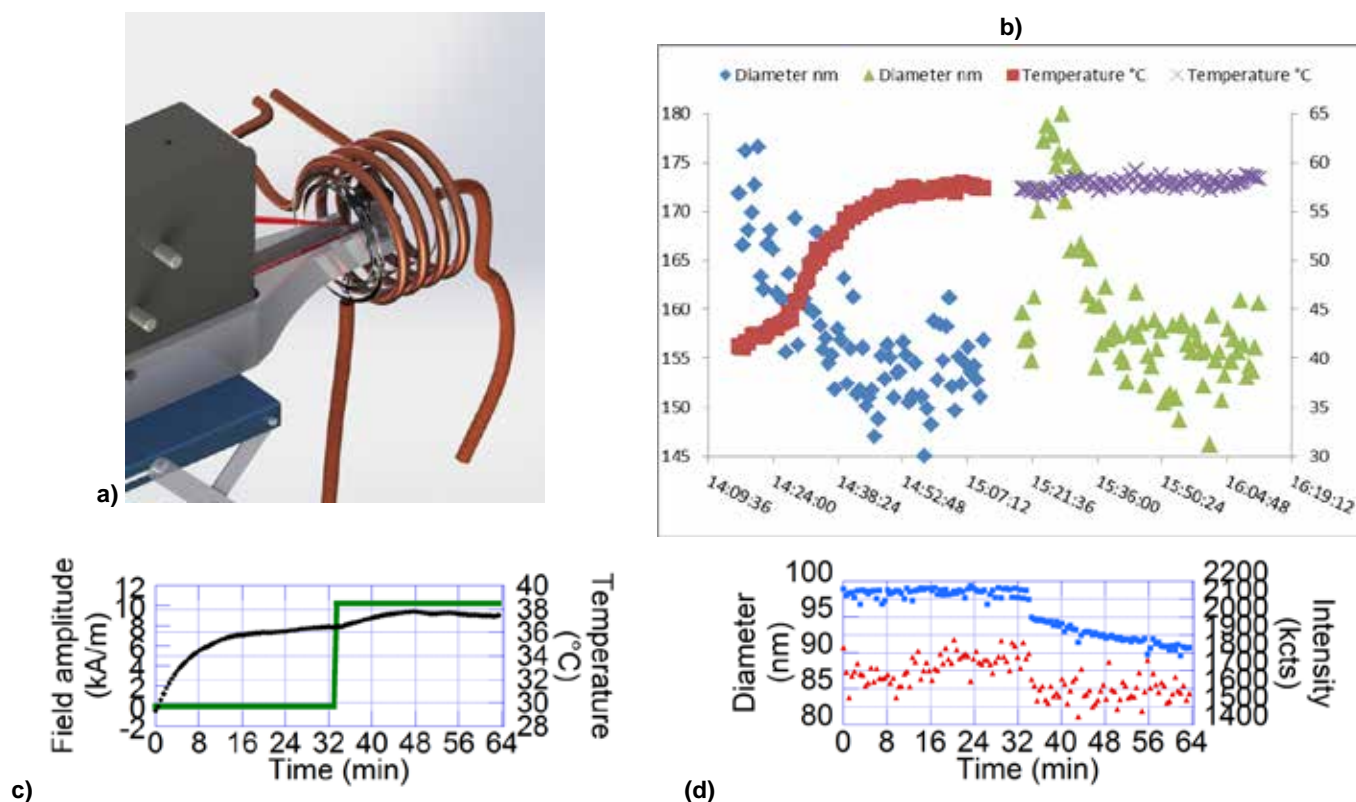


Fig 90. a) Design du couplage de l'hyperthermie magnétique et de la diffusion de lumière avec la société Cordouan Technologies²⁴⁴ ; b) Micelles de polymère thermo-dégradable (mesures préliminaires, reproduites avec plusieurs systèmes) ; c) courbe de température sous un champ magnétique appliqué $H=10.2$ kA/m et (d) mesures DLS simultanées.²⁴⁵

Ainsi Elizabeth Gillies de Univ Western Ontario, qui a passé une année sabbatique dans notre équipe en 2014, a mis au point avec son étudiant Bo Fan des copolymères avec un bloc hydrophobe poly(éthylglyoxylate) (PEtG) « auto-immolant », qui dépolymérise grâce à des liaisons thermo-clivables. Avec mon doctorant Gauvin Hémerly, nous avons montré que combinés à des nanoparticules magnétiques elles-mêmes recouvertes d'un tensioactif (Beycostat), ces copolymères amphiphiles forment des micelles et des vésicules magnétiques qui se dégradent sous l'action de la chaleur générée par un champ magnétique alternatif radiofréquence (Fig 90).²⁴⁵

Nous avons aussi suivi une voie parallèle, qui utilise les nanoparticules magnétiques à la fois pour chauffer et pour lire la température (macroscopique). Comme présenté à la partie c), les nanoparticules magnétiques sont couramment utilisées comme agents de contraste négatifs, car elles font baisser le signal IRM en accélérant la relaxation transverse (T_2) des spins nucléaires des protons. Cependant elles peuvent aussi être utilisées comme agents de contraste positifs, car elles jouent aussi sur la relaxation longitudinale (T_1), et le rehaussement signal du signal avec une séquence adaptée peut être linéaire avec la température dans la gamme 15-50°C.⁶² Afin d'aller vers une démonstration *in vivo* de cet effet de thermosensibilité du contraste IRM, la stabilité colloïdale en tampon biologique devait être assurée *in vitro*, c'est-à-dire que les nanoparticules magnétiques devaient rester dispersées sous forme individuelles, malgré une forte salinité et la présence de protéines plasmatiques. Dans le cas du greffage des chaînes Jeffamine[®] commerciales utilisées comme preuve de concept, on avait montré que la stabilisation comporte une composante électrostatique non négligeable (le potentiel zeta est négatif), qui disparaît en tampon salin. Dès lors les particules s'agrégaient, ce qui amplifiait la relaxivité T_2 et détruisait l'effet de thermosensibilité du contraste IRM. Afin de se rapprocher des conditions d'expérimentations ultimes *in vivo* (expérience d'hyperthermie magnétique pure dans une tumeur ou de libération contrôlée de médicaments), on a voulu remplacer la couronne polymère synthétique (polymère à LCST) par des molécules biomimétiques qui

²⁴⁵ B. Fan, J. F. Trant, G. Hemery Gauvin, O. Sandre, E. R. Gillies, *Thermo-responsive self-immolative nanoassemblies: Direct and indirect triggering*, **Chemical Communications**, 2017, 53(89), 12068-12071 (front cover) [hal-01612697](https://doi.org/10.1039/C6CC06269G)

puisse induire une répulsion purement stérique (effet de « furtivité ») tout en possédant une température de transition (T_t) d'insolubilité analogue à la LCST des Jeffamine. De tels systèmes existent et sont en particulier les « polymères protéiques » développés par ma collègue Elisabeth Garanger, recrutée CR en section 16 dans notre équipe, synthétisés par voie recombinante (Fig 91b). La thèse de Gauvin Hémerly codirigée avec Elisabeth a été financée par l'appel à projet 2014 du département Sciences & Technologies de l'université de Bordeaux.

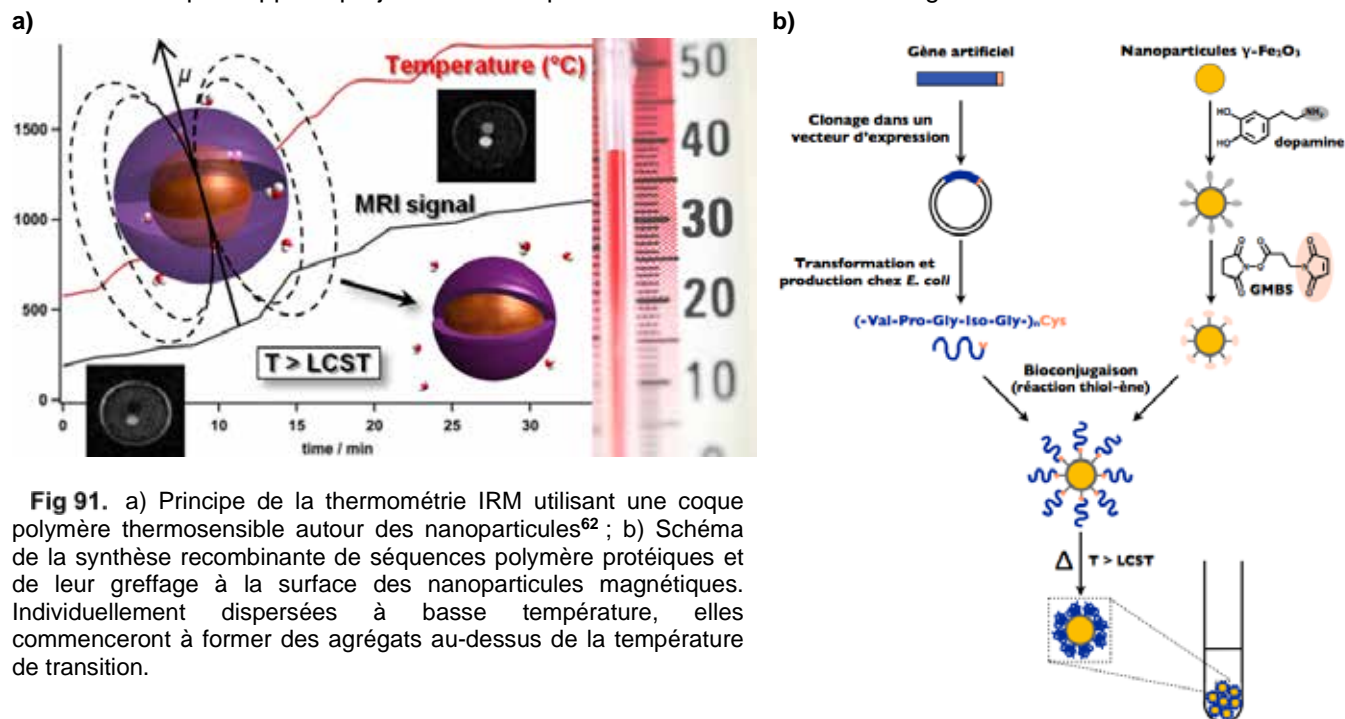


Fig 91. a) Principe de la thermométrie IRM utilisant une coque polymère thermosensible autour des nanoparticules⁶² ; b) Schéma de la synthèse recombinante de séquences polymère protéiques et de leur greffage à la surface des nanoparticules magnétiques. Individuellement dispersées à basse température, elles commenceront à former des agrégats au-dessus de la température de transition.

Dans ce projet, des peptides “elastin-like” (ELP) synthétisés par voie recombinante, se terminant par l'acide aminé cystéine, ont été greffés sur des nanoparticules fonctionnalisées par des fonctions $-NH_2$ (soit par un ligand dopamine comme représenté sur la Fig 91b, soit par finalement par une ancre acide phosphonique). On a utilisé pour ce couplage un espaceur bi-fonctionnel comportant d'un côté un ester activé *N*-hydroxysuccinimide, de l'autre un maléimide qu'on a fait réagir avec la fonction $-SH$ de la cystéine terminale de l'ELP. Bien que classique, ce couplage a dû être optimisé dans le cas des nanoparticules d'oxyde de fer. En parallèle, on a greffé aussi des polymères plus conventionnels présentant une LCST vers 37°C, le poly(méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle) (pDMAEMA, 39°C).²⁴⁴ Il est connu en effet qu'en variant la composition d'un copolymère de poly(méthacrylate de diéthylèneglycol) (DEGMA), triéthylèneglycol (TEGMA) et oligoéthylèneglycol (OEGMA) on peut ajuster la LCST juste au-dessus de 37°C dans les conditions physiologiques (en plasma sanguin).²⁴⁶ Deux voies de greffage, “grafting to” ou “grafting from” pouvaient être envisagées. Nous avons privilégié la première, dans la mesure où la même fonctionnalisation des nanoparticules par des groupes $-NH_2$ au moyen le 2-amino acide phosphonique a permis de greffer à la fois des polymères synthétiques (pDMAEMA, PEG) et les polypeptides recombinants. Le greffage sur des nanoparticules magnétiques grâce à une ancre catéchol a été déjà décrit dans le cas de poly(DEGMA-*co*-OEGMA).²⁴⁷ Pour ce qui est des polymères synthétiques, notre expérience avec les poly(éther)amines commerciales (Jeffamine[®]) nous a appris qu'il fallait viser des compositions et tailles de polymères qui avaient une LCST entre l'ambiante et 40°C dans les conditions salines (et non plus dans l'eau pure). L'étude a commené par le greffage de lots de pDMAEMA synthétisés dans le groupe d'Elizabeth Gillies de l'université Western Ontario, qui a effectué une année sabbatique au LCPO dans notre groupe en 2013-2014, avant d'attaquer celui des ELPs (publication encore non soumise).

²⁴⁶ Lutz, J.-F., *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2008**, 46 (11), 3459-3470.

²⁴⁷ Chanana, M.; Jahn, S.; Georgieva, R.; Lutz, J.-F.; Bäumlér, H.; Wang, D., *Chemistry of Materials* **2009**, 21 (9), 1906-1914.

Ensuite les phénomènes de déshydratation (“collapse”) de la couronne de polymère à la surface des nanoparticules hybrides, et l'agrégation des nanoparticules qui pouvait s'en suivre, induite par chauffage au-delà de la température de transition (LCST ou T_t), a été étudiée par diverses techniques: diffusion de rayonnement (lumière et neutrons), calorimétrie différentielle et relaxométrie du proton. La proximité que nous avons avec les collègues des plateformes d'IRM bordelaise (CRMSB) et montoise (UMONS et CMMI de Charleroi en Belgique) nous a permis aussi de mettre au point des séquences d'imagerie (pondérées T_1 ou T_2) permettant de relier le contraste IRM à la température. La visualisation des profils de température induits par des nanoparticules magnétiques thermosensibles par diverses méthodes dont la thermographie infrarouge était l'un des objectifs (non atteint) du projet ANR MAGNETOCHEMOBLAST. Les systèmes synthétisés pendant la thèse de Gauvin Hémerly ont permis d'avancer sur cette voie (voire parties suivantes), bénéficiant du développement instrumental avec Cordouan de la tête de DLS couplée à l'hyperthermie magnétique. Ces aspects expérimentaux ont aussi été l'objet du groupe de travail dont j'ai été l'animateur dans réseau [COST RADIOMAG](#).

4) Quels enseignements retenir des expériences passées ? Des challenges à relever!

Comme épilogue de mon projet de recherche déposé au concours DR2 en section 11 et CID54 en 2014, j'étais revenu sur l'expérience acquise au cours des deux projets européens auxquels j'ai eu l'opportunité de participer, sur les nanovecteurs magnétiques pour le ciblage et la thérapie de modèles de cancer ([NANO3T](#) à Paris et [NANOTHER](#) à Bordeaux). D'autres projets européens ont montés dans le cadre de FP7, tels [MAGNIFYCO](#) ou [MULTIFUN](#), rassemblant les équipes les plus avancées sur la thématique de l'hyperthermie magnétique (A. Jordan pour la médecine, F. Gazeau et C. Wilhelm pour la physique, T. Pellegrino pour la chimie...). En participant à ces projets, j'y ai appris qu'ils créent des réseaux formidables de chimistes, physiciens, biologistes et industriels et apportent un effet de levier formidable pour aborder ce type de sujets pluridisciplinaires. Certes aucun de ces projets n'a abouti sur un essai clinique de nano-médicament utilisant les concepts prometteurs de l'hyperthermie magnétique ciblée ou la magnéto-chimiothérapie, mais la communauté internationale y travaille encore. Le point clé permettant la réussite d'une telle collaboration entre chimistes, physiciens, biologistes et industriels est d'impliquer une très forte implication de tous et une compréhension des objectifs de chacun. Dans le cas de notre équipe du LCPO, nous avons fait le choix d'interagir très fortement avec nos collègues du département médical de l'université de Bordeaux ou d'ailleurs, et de nous déplacer nous-mêmes (permanents, thésards ou post-doctorants) dans les laboratoires de biologie, au besoin avec notre appareil d'hyperthermie magnétique, afin d'effectuer les expériences dans des conditions optimales. Les expériences *in vitro* ou *in vivo* sont en effet très délicates, comme en témoignent les points saillants que j'avais baptisés des « challenges » :

- Challenge 1 : Optimiser les systèmes physicochimiques
- Challenge 2 : Corréler les variations locales de température et la libération de drogue
- Challenge 3 : Accumuler une quantité suffisante de nanovecteurs près des tumeurs
- Challenge 4 : Décrire les mécanismes d'entrée des nanovecteurs dans les cellules

Le premier challenge est celui la conception et la synthèse des systèmes chimiques, par lequel démarre toujours un projet. Même si l'on ne désire pas innover dans la synthèse des composants (les nanoparticules et les polymères), la conception d'un nanovecteur présente toujours un risque que des étapes posent problème (par exemple dans nos études précédentes sur le modèle de métastase du cancer du sein, le couplage des anticorps sur les vésicules par une réaction –SH/maléimide nécessitait un pH qui n'était pas le même que celui optimisant l'encapsulation de doxorubicine¹⁵⁷). Une des clefs de réussite est de partir d'une plateforme robuste comme le sont les vésicules de PTMC-*b*-PGA, et d'éviter les complications inutiles. Le deuxième défi consiste à pouvoir évaluer, même de façon semi-quantitative, la température locale atteinte à l'intérieur de la membrane des vésicules, et la corréler au mécanisme de libération de la drogue. Notre approche pour y réussir consiste à développer des expériences modèles où la température locale peut être finement ajustée et suivie à petite échelle, comme à l'intérieur de gouttes microfluidiques de volume inférieur à 50 nL, utilisant la thermographie infrarouge à haute résolution (~5 μm , soit beaucoup mieux que ~400 μm actuellement avec une fibre optique). La simulation avec l'aide des collègues thermiciens permettrait de mieux comprendre l'échauffement à petite échelle, et peut-être même d'optimiser le profil du champ magnétique appliqué (un champ modulé avec une période de quelques sondes pouvant être plus efficace qu'un champ d'amplitude constante pendant toute la

durée du traitement). Le troisième challenge supposait aussi la confrontation entre des simulations de transport de matière et des expériences où des canaux microfluidiques miment les capillaires sanguins, la perméabilité tumorale étant simulée par la porosité d'un hydrogel. Enfin le dernier défi est celui de la compréhension des mécanismes d'entrée dans la cellule. Cette question a fait l'objet du projet "Kinetics of Bilayer Translocation" (K_BT) débuté en 2013 avec l'équipe de Carlos Marques à l'ICS à Strasbourg. Outre ce financement ANR, la thèse de Tuyen Dao encadrée par mon collègue Jean-François Le Mens avait aussi débuté en septembre 2013 au sein de l'école doctorale internationale IDS-FunMat, sur les interactions entre les nanoparticules et les membranes hybrides lipidiques et polymériques. J'avais donc au LCPO tous les moyens dans la période 2015-2019 pour aborder le programme de recherches que je m'étais fixé, et surtout beaucoup de plaisir à encadrer de jeunes chercheurs talentueux et motivés sur tous ces sujets liés aux nanovecteurs et aux biomembranes.

F. Recherches effectuées depuis ma promotion DR2

Cette partie du mémoire décrit les recherches entreprises depuis ma promotion DR2 par la CID54 en octobre 2014. Les sujets abordés sont donc tournés résolument en direction des applications biomédicales qui rentrent en plein dans les thématiques de l'équipe « Auto-assemblages Polymères & Sciences du Vivant » du LCPO à laquelle j'appartiens, même si les briques élémentaires des systèmes étudiés restent essentiellement les mêmes que celles lors de mon recrutement au CNRS en 2001, à savoir une combinaison de polymères et de nanoparticules magnétiques afin d'obtenir des matériaux fonctionnels, biocompatibles, biomimétiques etc... Les applications sont étudiées bien entendues dans le cadre de collaborations, avec des collègues chimistes des polymères, biologistes ou physiciens, qui seront détaillées ci-dessous.

1) Nanoparticules pour l'hyperthermie magnétique et le contraste IRM

La synthèse des nanoparticules magnétiques faisait partie du savoir-faire de mon précédent laboratoire à Paris que j'ai apporté au LCPO, en particulier la synthèse d'oxyde de fer colloïdal par coprécipitation aqueuse. Néanmoins au fil des années, je m'étais rendu compte qu'il est devenu de plus en plus difficile de publier des travaux sur des nanoparticules préparées par cette méthode dite « synthèse Massart » dans les grands journaux (ACS, RSC, Wiley...) car depuis le début des années 2000 de nouvelles méthodes sont apparues, en particulier la décomposition thermique de précurseurs (Fe(acac)₃, oléate de fer...), conduisant à une maîtrise bien plus grande de la morphologie et la monodispersité en tailles des nanoparticules. La coprécipitation fournit des quantités très importantes (~100 g), mais avec une polydispersité telle qu'il faut ensuite réaliser des étapes de tri pour isoler des fractions (de 3-4 nm à 15-20 nm), qui sont assez fastidieuses mais permettent néanmoins de séparer, par démixtions successives, des fractions de tailles croissantes : S0<S1S2<S1C2<C1S2<C1C2, comme l'attestent leurs facteurs de forme en diffusion des neutrons aux petits angles réalisés sur le spectromètre PACE du LLB au CEA-Saclay (Fig 92). Avec le groupe de physiciens espagnols de l'Université du Pays Basque à Bilbao (EPV-UHU) avec lesquels j'ai travaillé à partir de 2013, nous avons pu néanmoins publier une étude utilisant des fractions de « ferrofluide Massart » trié en tailles pour mettre en évidence un effet méconnu jusqu'alors, à savoir la variation de la puissance de chauffe de nanoparticules (en W/g d'oxyde de fer, qu'on appelle communément SAR pour « Specific Absorption Rate ») avec la température.²⁴⁸ L'origine physique provient de ce que le SAR est créé par les relaxations des moments magnétiques, et les temps caractéristiques de ceux-ci, comme toutes les grandes dynamiques (viscosité etc...) présentent une dépendance forte avec la température, ce que l'on a pu démontrer dans le cadre de la théorie de la réponse linéaire (LRT) appliquée aux moments magnétiques.²⁴⁸

²⁴⁸ E. Garaio*, O. Sandre*, J-M. Collantes, J. A. Garcia, S. Mornet, and F. Plazaola, Specific absorption rate dependence on temperature in magnetic field hyperthermia measured by dynamic hysteresis losses (AC Magnetometry), **Nanotechnology**, 2015. **26**: 015704 [hal-01226822](https://arxiv.org/abs/1508.02682)

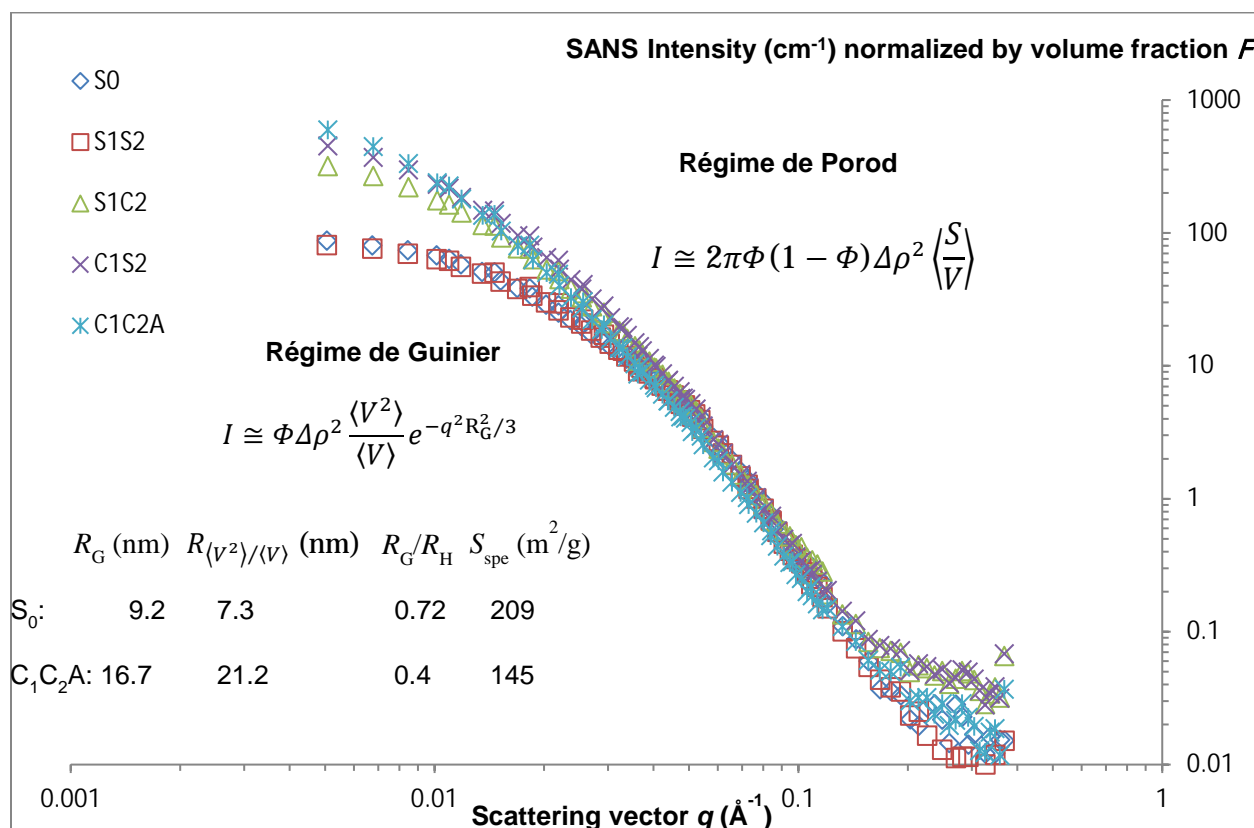


Fig 92. Courbes de diffusion des neutrons aux petits angles (DNPA) mesurées au LLB (UMR12 CEA-Saclay) sur des fractions successives isolées par démixtions successives d'un ferrofluide ionique. La DNPA permet d'extraire le rayon de giration R_G et la surface spécifique des nanoparticules S_{spe} qu'elles ont en suspension (et non à l'état sec comme en BET), leur rayon hydrodynamique était mesuré par ailleurs par diffusion dynamique de la lumière (DLS).

Dans la publication Garaio *et al.* *Nanotechnology* 2015, des fractions de grosses tailles (analogues aux C1S2 et C1C2A mesurées par DNPA) ont été mesurée sur le magnétomètre en champ magnétique alternatif mis au point à Bilbao, permettant de déduire le SAR par une méthode magnétométrique (mesure directe des cycles d'hystérésis dynamiques), beaucoup plus rapide que par la méthode calorimétrique, ce qui a permis d'étudier la variation du SAR avec la température de l'échantillon. Le résultat est que le SAR varie avec la température, et que le signe de cette variation dépend de la fréquence du champ et de la distribution en tailles de l'échantillon, comme illustré à la Fig 93. Avec une taille de l'ordre de $d_{MET} = 12.9 \pm 4.6$ nm, l'échantillon III (C1C2) se situe à l'aile gauche de la courbe en cloche du SAR en fonction du diamètre prédite par le modèle LRT, pour des températures croissantes : on voit dans ce cas que, quelle que soit la fréquence, le SAR diminue quand la température augmente, comme vérifié expérimentalement (Fig 93c). En comparaison l'échantillon IV fourni à mes collègues par une société espagnole, qui a été synthétisé par décomposition thermique, présente une taille moyenne plus grande et une distribution étroite, $d_{MET} = 16.9 \pm 1.7$ nm. Dans ce cas la taille moyenne se situe à gauche du maximum théorique à une fréquence de champ de 75 kHz, mais à droite du pic à une fréquence plus haute comme 1030 kHz (en effet la courbe en cloche du SAR prédite par le modèle LRT se déplace vers les tailles plus petites quand la fréquence augmente, Fig 93b vs. Fig 93a). On voit alors que lorsque la température augmente, le SAR de l'échantillon IV diminue à basse fréquence, mais augmente à une fréquence plus élevée, ce qui est vérifié expérimentalement (Fig 93d). Une telle variation de la puissance de chauffe avec la température a été constatée aussi par d'autres équipes qui travaillent sur l'hyperthermie magnétique comme celle d'Eva Natividad à Saragosse, qui utilise une expérience unique de calorimétrie adiabatique.²⁴⁹

²⁴⁹ I. Andreu, E. Natividad*, L. Solozábal, O. Roubeau, *Nano-objects for Addressing the Control of Nanoparticle Arrangement and Performance in Magnetic Hyperthermia*, *ACS Nano*, 2015, 9, 2, 1408-1419

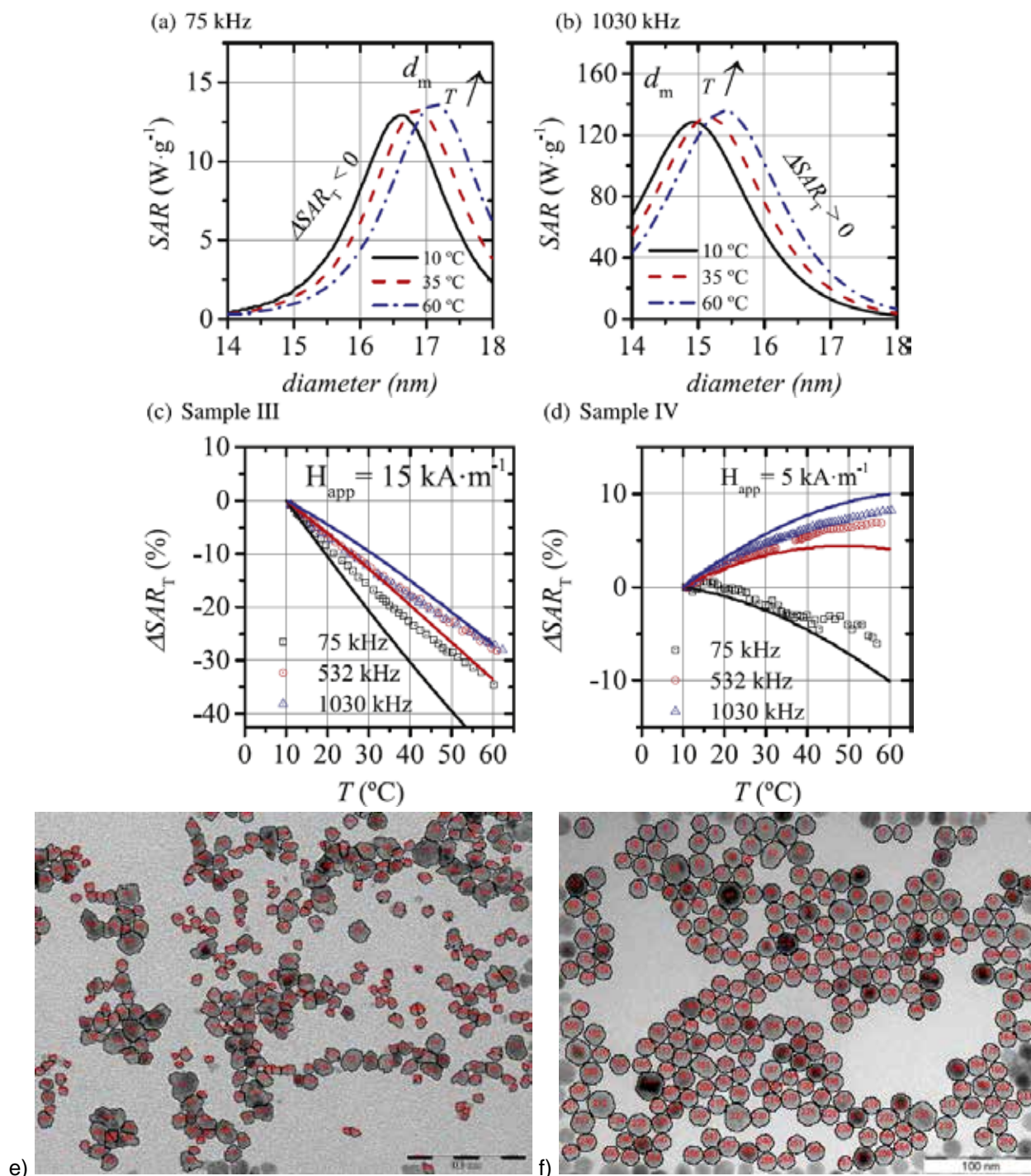


Fig 93. Courbe du SAR en fonction de la taille des nanoparticules calculée par la théorie de la réponse linéaire (« modèle de Rosensweig ») à 2 fréquences (a,b). Variation expérimentale du SAR avec la température et image MET pour un ferrofluide coprécipité et trié en tailles (c, e) et un échantillon obtenu par décomposition thermique (d, f).²⁴⁸

La collaboration avec le groupe de Fernando Plazaola, avec qui j'ai dirigé le groupe de travail 4 du [réseau COST RadioMag](#) consacré à l'instrumentation pour la thermométrie pendant les expériences d'hyperthermie magnétique, a donné lieu à plusieurs autres travaux. Toujours grâce à leur magnétomètre dynamique et à mes nanoparticules magnétiques, nous avons montré qu'une mesure de température non-invasive (c'est-à-dire sans avoir à introduire un thermomètre dans l'échantillon) peut être réalisée en mesurant l'évolution du rapport des harmoniques de la phase du signal d'aimantation dynamique $M(t)$, qui se décompose en somme de puissances

impaires H , H^3 , H^5 , etc...²⁵⁰ Ancien doctorant de Fernando Plazaola, Eneko Garaio est aujourd'hui enseignant-chercheur à l'Université de Pampelune. L'une des pistes pour poursuivre cette collaboration est d'aborder le Magnetic Particle Imaging, qui repose justement sur cette décomposition de l'aimantation en somme d'harmoniques. Technique de bioimagerie initialement développée conjointement par les sociétés Philips et Bruker en Europe et Magnetic Insight aux Etats Unis, le MPI nécessite comme agents d'imagerie des nanoparticules magnétiques de grande taille, typiquement 20 à 40 nm, afin que leur aimantation puisse être saturée à un champ magnétique de faible intensité. En attendant d'explorer cette voie via des collaborations en Allemagne (à Berlin ou à Cologne où je connais des laboratoires qui ont construit des imageurs MPI), j'ai poursuivi mes travaux sur les agents de contraste IRM, technique d'imagerie beaucoup plus courante à laquelle j'ai accès via des collaborations à Bordeaux (équipe de Sylvain Miraux au CRMSB du CHU Pellegrin et celle de Bruno Quesson à l'IHU Lyric au CHU Haut-Lévêque) ainsi qu'à l'Université de Mons (équipes de Sophie Laurent et d'Yves Gossuin). Nous avons publié avec l'UMONS deux travaux sur des agents de contraste IRM stimuli-responsifs, et une troisième publication sur des agents de contraste paramagnétiques à base de manganèse. Les premiers systèmes qui étaient des polymères thermosensibles greffés sur de petites nanoparticules magnétiques ont offert une nouvelle approche de la thermométrie par IRM, à partir d'un effet contrastant sur les images qui varie avec la température, grâce à des nanoparticules magnétiques recouvertes d'une brosse de polymère à LCST.¹⁵⁸ Les seconds systèmes étaient des polymersomes magnétiques dégradables par catalyse acide, qui seront décrits plus loin dans ce rapport dans la partie consacrée aux polymersomes ainsi que dans les projets en cours (thèse de Marie Devreux en cotutelle entre Bordeaux et Mons, dans le cadre du projet SIRIC COMMUCAN).

2) Nanoparticules greffées par des polymères comme agents de contraste IRM thermosensibles

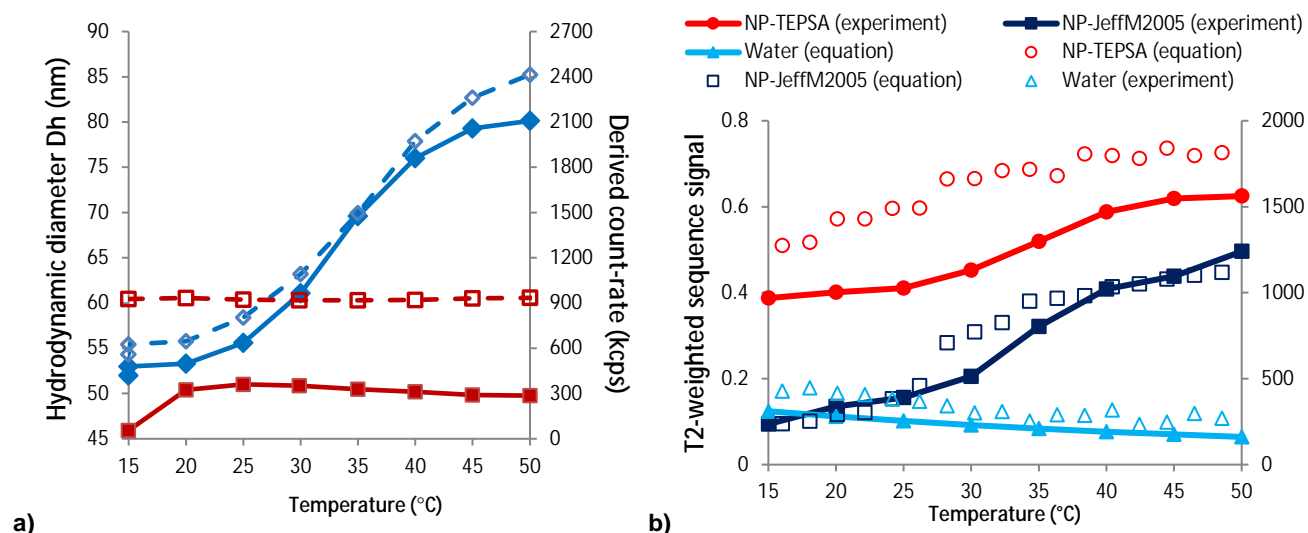


Fig 94. A) Mesures de DLS et b) du signal IRM pondéré T_2 ($TR=300ms$ $TE=12ms$ $B_0=0.2$ T) pour des nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques recouvertes d'une brosse de copolymère PEO-*b*-PPO thermosensible Jeffamine™ M-2005 (en bleu) et de nanoparticules contrôle silanisées avec des groupes carboxylates (en rouge).¹⁵⁸

C'est ici qu'intervient la matière molle et la physicochimie des polymères ! Pour les particules recouvertes de chaînes thermosensibles, le diamètre hydrodynamique et l'intensité présentent un point d'inflexion au voisinage de la LCST~30°C, qui se retrouve aussi sur le signal IRM (Fig 94). Cet effet a pu être interprété quantitativement dans le cadre du modèle dit « sphère externe » décrivant les agents de contraste IRM superparamagnétiques : en-dessous de la LCST, les chaînes sont gonflées donc les molécules d'eau peuvent diffuser jusqu'à la surface d'oxyde de fer et la relaxivité T_2 des particules est maximale (le signal IRM est minimal) ; lorsque les chaînes se déshydratent en passant la LCST, elles se mettent à former une croûte imperméable aux molécules d'eau

²⁵⁰ E. Garaio*, J-M. Collantes, J. A. Garcia, F. Plazaola, and O. Sandre*, *Harmonic phases of the nanoparticle magnetization: an intrinsic temperature probe*, **Applied Physics Letters**, 2015. **107**: 123103 [hal-01383239](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383239)

autour des cœurs d'oxyde de fer, l'effet contrastant T_2 diminue et le signal remonte, devenant même plus élevé que le signal de l'eau en raison de l'effet T_1 (contraste positif). Néanmoins cette preuve de concept a été réalisée dans des suspensions dans l'eau pure, et on voit sur la courbe DLS de la Fig 94 que les particules s'agrègent au-dessus de la LCST. L'objectif du stage de master puis de la thèse de Gauvin Hémerly, de 2014 à 2017, consistait à étendre ce principe par le greffage sur nanoparticules magnétiques d'autres polymères présentant une température de transition, mais sans induire de déstabilisation dans un champ magnétique fort comme celui d'une IRM. Une première étape a été de changer de polymère à LCST, toujours synthétique, pour le pDMAEMA. Le mode de greffage a aussi différencié : formation de liaison ester activée par EDC/NHS entre l'amine terminale des Jeffamine™ et les fonctions COOH des silanes, cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen pour le pDMAEMA, après avoir converti les fonctions NH_2 de silanes de surface en fonctions azoture. Le polymère lui-même, terminé par une fonction alcyne, a été synthétisé par un étudiant du groupe d'Elizabeth Gillies à l'université Western Ontario durant son séjour sabbatique au LCPO en 2014. Sur le plan physique, on a conçu un montage inédit en couplant l'hyperthermie magnétique avec la diffusion de lumière, mesurée *in situ* dans le solénoïde générant le champ magnétique RF.

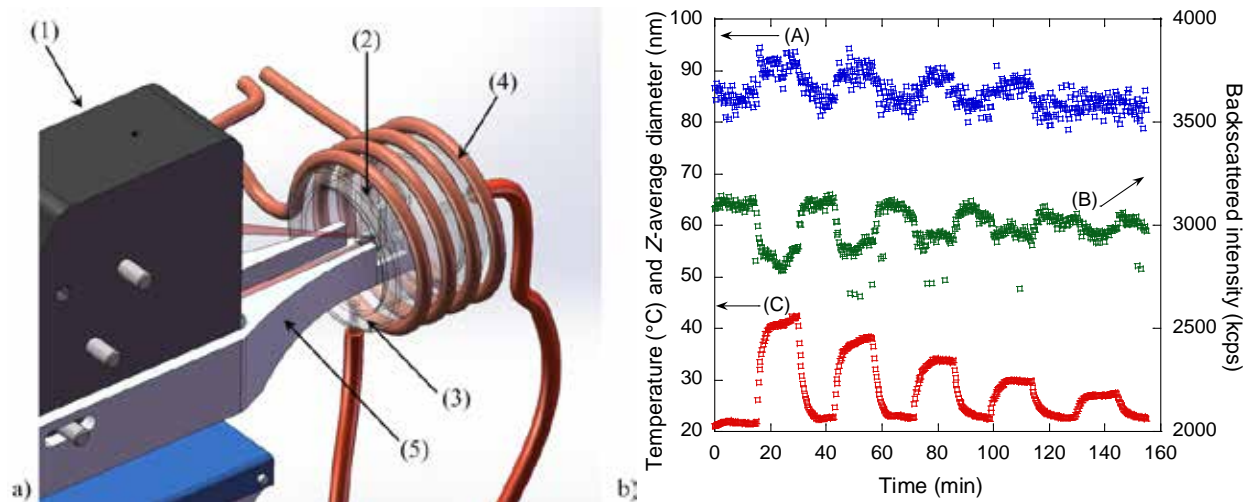


Fig 95. a) Illustration de la mesure simultanée de DLS avec l'hyperthermie magnétique. La tête déportée (1) de l'instrument de DLS à fibre optique Vasco Flex™ de Cordouan Technologies mesure l'intensité rétrodiffusée à 8 cm de la cuvette de quartz (2), placée dans une chambre à circulation pour fixer la température initiale (3), à l'intérieur d'un solénoïde de 4 spires de 55 mm de diamètre (4). La platine en matière plastique (5) maintient le trajet optique constant avec les parois de la cuvette. Le générateur radiofréquence opérant à 755 kHz peut créer une induction RF jusqu'à $B_0=16.3$ mT (le courant électrique est alors de 234 A). Pour ces premières mesures de DLS/MH combinées, le champ B était au maximum à 8 mT afin de minimiser les chauffages parasites ; b) Premiers exemples montrant les variations de diamètre hydrodynamique, d'intensité diffusée et de température avec le champ B appliqué. Depuis l'instrumentation a été améliorée avec l'aide de Cordouan Technologies et permet des mesures plus sensibles.²⁴⁴

3) Etudes *in vitro* et *in vivo* de l'hyperthermie magnétique

La collaboration entretenue avec des équipes espagnoles de physiciens des particules magnétiques s'est poursuivie, notamment par l'écriture avec mon doctorant Gauvin Hémerly d'un article de revue,²⁵¹ dans lequel nous nous sommes occupés de rédiger la partie sur la chimie des nanoparticules magnétiques. Cet article de revue est certainement arrivé au bon moment et été apprécié par la communauté car il est classé comme « Highly Cited Paper » par la base de données bibliographique ISI Web of Science ! Dans la même veine, un test de reproductibilité multi-centrique a été conduit dans le cadre du réseau COST sur l'hyperthermie magnétique RADIOMAG.²⁵²

²⁵¹ E. A. Périgo*, G. Hemery, O. Sandre, D. Ortega, E. Garaio, F. Plazaola, and F. J. Teran, *Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia*, **Applied Physics Reviews**, 2015, 2(4): 041302 [arXiv1510.06383](https://arxiv.org/abs/1510.06383)

²⁵² J. Wells*, D. Ortega, U. Steinhoff, S. Dutz, E. Garaio, O. Sandre, E. Natividad, M.M. Cruz, F. Brero, P. Southern, Q. A. Pankhurst, S. Spassov and the RADIOMAG consortium, *Challenges and recommendations for magnetic hyperthermia characterization measurements*, accepted in **International Journal of Hyperthermia**, 2021, 38(1), 447-460, [hal-03161401](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03161401) and [ZENODO open data: 4281154](https://zenodo.org/record/4281154)

L'une des informations de cet article de revue a été de faire une « méta-analyse » des conditions de champ magnétique utilisées dans les publications d'hyperthermie magnétique depuis leur essor dans les années 1990' (Fig 96) : On réalise alors que la plupart des publications ne respectent pas le critère dit « de Brezovich » sur la valeur maximale du produit de l'intensité du champ par sa fréquence afin d'éviter les effets parasites sur l'organisme (chauffage parasite par courants de Foucault, excitation des nerfs, etc...). Le développement de nanoparticules magnétiques de pouvoir chauffant (SAR) le plus élevé possible pour des valeurs de champ compatibles (avec un critère fixé à 10 fois celui de Brezovich) est donc toujours d'actualité et motive encore les chimistes à améliorer le contrôle des synthèses. De notre côté, nous réalisons aussi des expériences pré-cliniques avec le laboratoire de bioimagerie IMOTION (EA7435 Univ Bordeaux dirigée par Franck Couillaud).

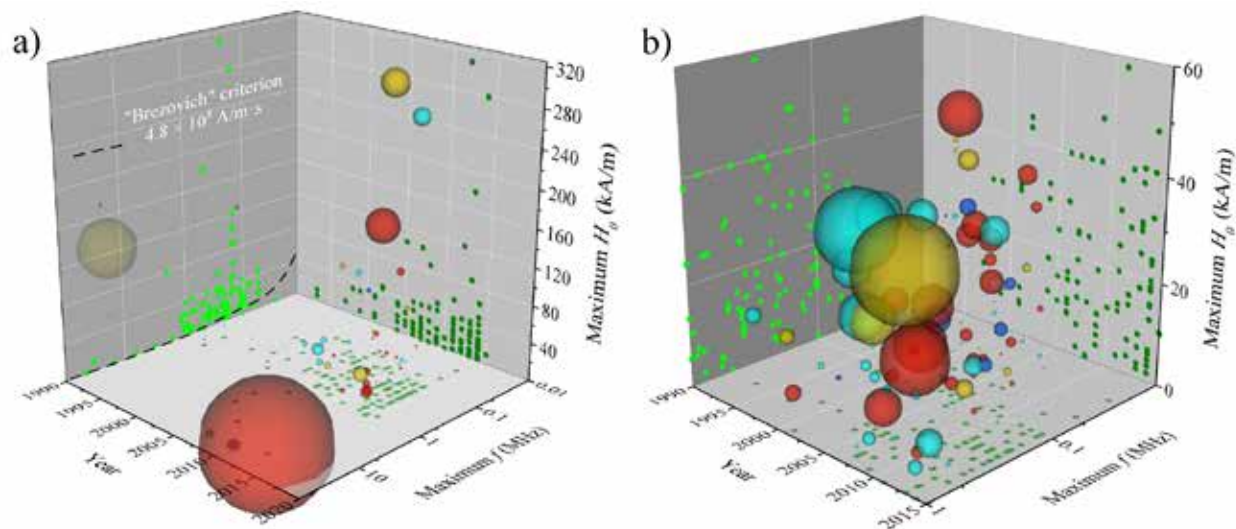


Fig 96. a) Schéma représentant les valeurs d'intensité et de fréquence de champ magnétique alternatif utilisées dans des études d'hyperthermie magnétique *in vivo* (rouge), *in vitro* (orange) ou de mesure de SAR (bleu cyan) depuis l'année 1990.²⁵¹ La taille de la sphère est proportionnelle au produit $H_0 \cdot f$, qui en théorie ne doit pas dépasser $4.8 \cdot 10^5 \text{ A.m}^{-1}\text{s}^{-1}$ pour les études *in vivo* (« critère de Brezovich »), mais qui en pratique est systématiquement dépassé d'au moins un ordre de grandeur ; b) Zoom des paramètres dans la majorité des études publiées.

Grâce au soutien de la Mission pour l'Interdisciplinarité du CNRS via son « défi nano 2015 », nous avons bénéficié de crédits pour le projet « Nanocargos magnétoactivables thermogènes (MTN) » porté par Franck Couillaud, qui dirige le laboratoire IMOTION et la plateforme VIVOPTIC d'imagerie optique du petit animal (qui appartient à l'UMS 3427 TBMcore). Ce projet MTN nous a permis d'acquérir un dispositif commercial d'hyperthermie magnétique DM3 dédié à l'*in vivo* de la société espagnole [nanoScale Biomagnetics](#). Le premier article sur les résultats *in vitro* de Gauvin Hémerly acquis sur ce dispositif a été publié en 2017,²⁵³ et deux autres articles combinant des résultats *in vitro* et *in vivo* sont en cours de finalisation d'écriture.^{254,255}

Ultérieurement des études *in vivo* ont été réalisées sur le dispositif nB DM3 localisé à domicile dans la plateforme d'imagerie VIVOPTIC. Après avoir refait des expériences en injection sous-cutanée (cette fois dans des tumeurs et non plus des boules de Matrigel™), des essais de ciblage de tumeurs (après injection intraveineuse) ont été réalisés d'abord par Gauvin Hémerly puis par Pauline Jeanjean, doctorante encadrée par mes collègues et proches collaborateurs Franck Couillaud (biologiste) et Stéphane Mornet (chimiste), qui a soutenu sa thèse en décembre 2019. Des résultats prometteurs de réduction de vitesse de croissance tumorale

²⁵³ G. Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, E. Ibarboure, S. Lecommandoux, E. Garanger*, O. Sandre*, *Monocore vs multicore magnetic iron oxide nanoparticles: uptake by glioblastoma cells and efficiency for magnetic hyperthermia*, **Molecular Systems Design & Engineering**, **2017**, **2(5)**, 629-639 [hal-01628901](#)

²⁵⁴ G. Hemery, P. Jeanjean, E. Ibarboure, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger*, O. Sandre*, *Thermosensitive diblock elastin-like peptide (ELP) and cell-penetrating (Tat) peptide brush grafted on magnetic iron oxide nanoparticles: De-swelling by magnetic hyperthermia, internalization in tumor cells and strong disruption effect on lysosome membranes*, to be submitted

²⁵⁵ P. Jeanjean, C. Vecco Garda, C. Genevois, S. Lacomme, O. Sandre, S. Mornet*, F. Couillaud*, *Imaging magnetic hyperthermia for tumor ablation and tumor microenvironment modulation*, to be submitted

par injection intratumorale, puis intraveineuse, de nanoparticules magnétiques obtenus par Gauvin ont été répétés par Pauline et seront présentés plus loin, et soumis prochainement dans un journal à forte visibilité en nanosciences.^{254,255}

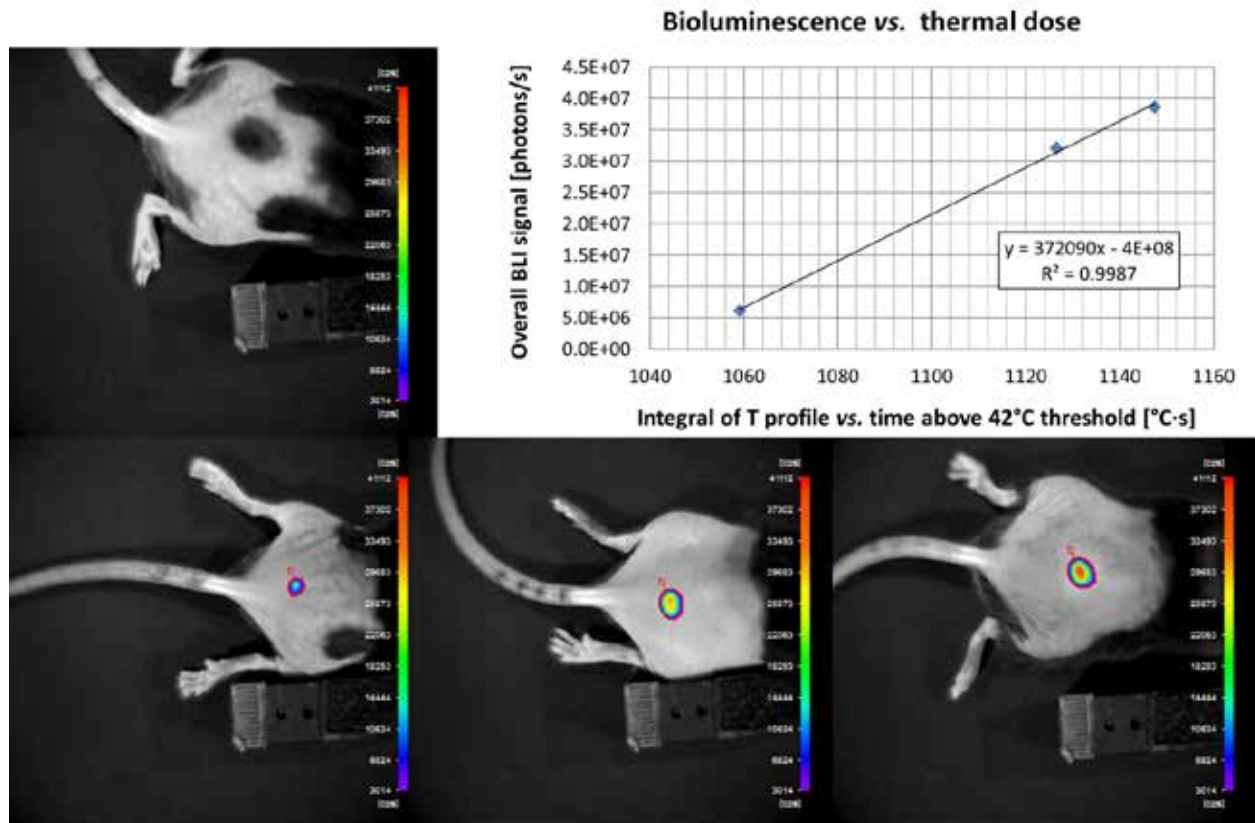


Fig 97. Images en bioluminescence (BLI) de la peau de souris sur laquelle a été déposée une goutte de 50 μL de suspension de nanoparticules magnétiques, dans l'eau (particules citratées) ou bien dans une huile perfluorée (traitement de surface avec un silane perfluoré), puis qui ont été soumises à un champ magnétique $H_0=10.2 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ à $f=755 \text{ kHz}$ pendant une durée de 9 minutes. Après 6h le substrat (luciférine) est injecté et le signal BLI de la souris est mesuré dans une enceinte dotée d'une caméra CCD refroidie ultra-sensible. Le graphe montre la relation de proportionnalité entre le signal BLI et la dose thermique déposée, c.à.d. l'intégrale de la courbe au-dessus de 42°C .²¹⁴

Une limitation de l'hyperthermie magnétique *in vivo* qui est apparue lors de ces premiers essais *in vivo* était la température maximale pouvant être atteinte, qui dépend drastiquement de la concentration de nanoparticules qui peut être accumulée au niveau de la tumeur ou pseudotumeur, ainsi que de leur répartition spatiale (homogène ou bien restant à la surface de la tumeur si celle-ci est dure et difficile à perfuser). Pour atteindre un plateau de température à $44\text{-}45^\circ\text{C}$ et induire la réponse biologique (émission de signal BLI ou apoptose), des nanoparticules à plus haut pouvoir chauffant (SAR) étaient donc requises.

4) Synthèse de nanoparticules magnétiques par la voie polyol

Au niveau de la synthèse des nanoparticules, j'avais déjà essayé de dépasser la méthode de coprécipitation en essayant de la nucléer à l'intérieur de micelles de copolymères arborescents (thèse d'An Vo-Thu Nguyen 2011-2015), ainsi que de remplacer l'eau par un solvant polyol afin d'atteindre des températures de synthèse plus élevées. Après de nombreuses mises au point nécessaires, la méthode d'hydrolyse forcée dans les polyols (Fig 98) a finalement été maîtrisée par Gauvin Hémery dans le cadre de sa thèse (2014-2017), ce qui nous a valu l'acceptation de son troisième article de thèse, dans la revue de l'ACS *Inorganic Chemistry*.²⁵⁶ Gauvin a présenté lui-même ces résultats au 254th ACS National Meeting à Washington DC à l'été 2017.

²⁵⁶ G. Hemery, A. C. Keyes Jr., E. Garaio, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garanger, O. Sandre, Tuning sizes, morphologies, and magnetic properties of mono- vs. multi-core iron oxide nanoparticles through control of added water in the polyol synthesis, *Inorganic Chemistry*, 2017, 56(14): 8232-8243 [arXiv preprint: 1701.05858](https://arxiv.org/abs/1701.05858)

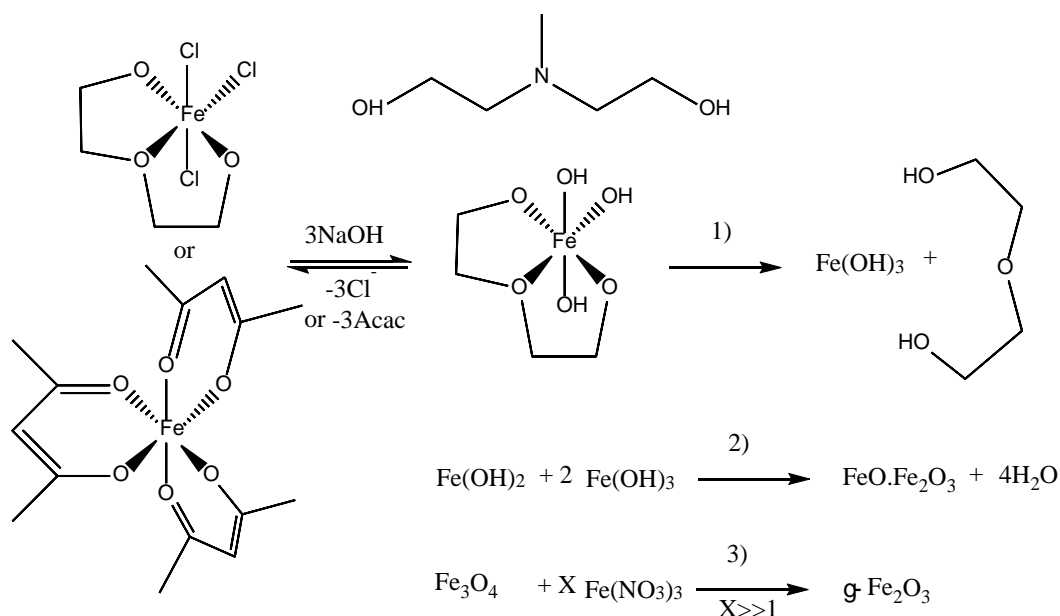


Fig 98. Schéma réactionnel de la méthode d'hydrolyse forcée dans les polyols. Les précurseurs (sels de chlorure ferreux et ferrique ou complexes organométalliques comme l'acétylacétonate de Fe^{III}) sont chauffés à reflux d'un mélange de polyol (diéthylèneglycol pur ou en mélange 1:1 avec une poly(hydroxyl)amine). Dans l'article,²⁵⁶ nous avons montré qu'une présence d'eau en quantité stœchiométrique (de 0.1 à 2 équivalents molaires par rapport au fer) est nécessaire afin d'hydrolyser les sels ou le complexe (1), car les véritables précurseurs sont les hydroxydes de Fe^{II} et de Fe^{III} qui réagissent pour former la magnétite colloïdale Fe₃O₄ (2). Ultérieurement (3), on effectue un traitement à l'acide nitrique bouillant afin d'oxyder intégralement les nanoparticules en maghémite g-Fe₂O₃, qui est stable d'un point de vue redox et ne présente pas l'inconvénient de provoquer un stress oxydant en milieu cellulaire (réaction de Fenton qui a lieu en présence d'ions Fe²⁺ et provoque l'apparition de radicaux libres HO[•]).

Le mécanisme réactionnel proposé est présenté à la Fig 98 de même que le montage expérimental mis en place au LCPO pour reproduire cette synthèse à la Fig 99. Par rapport à la synthèse originale décrite par Caruntu *et al.* en 2004, nous avons varié la nature des précurseurs, du polyol (EG, DEG, TEG...) et de la poly(hydroxyl)amine (NMDEA, DEA, TEA, DIA...) ainsi que la température, la quantité d'eau ajoutée au départ et la méthode de chauffage des réactifs (continu depuis l'ambiante ou injection des précurseurs à reflux du solvant). La première publication écrite sur la synthèse polyol (une autre étant encore en cours d'écriture²⁵⁷) a montré que l'eau est indispensable dans le milieu réactionnel car déclenche l'hydrolyse des précurseurs et la formation intermédiaire hydroxydes. En fonction des paramètres, notamment la durée, l'agitation et la température d'introduction des sels de fer, différentes tailles et morphologies ont été obtenues (Fig 100), avec des tailles qu'on a pu faire varier sur plus d'une décade. La deuxième partie de l'article comprend une étude des propriétés physiques des deux séries d'échantillons de structures différentes, respectivement nanosphères et nanofleurs. Cette synthèse est maintenant bien maîtrisée, ce qui nous permet aujourd'hui proposer des nanoparticules magnétiques avec des propriétés compétitives par rapport aux systèmes développés dans la littérature (nanocubes entre autres). Les nanofleurs constituent les briques de base magnétiques dans les projets en cours (thèse de Megi Bejko codirigée avec Stéphane Mornet de l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux, en collaboration aussi avec des biologistes qui s'intéressent à l'hyperthermie magnétique *in vitro* et *in vivo*, Franck Couillaud à Bordeaux et Véronique Gigoux à Toulouse, dans la cadre d'un projet « Emergence Consortium » 2018 du Cancéropôle Grand Sud-Ouest. Nous sommes de plus équipés depuis peu au LCPO pour effectuer nous-mêmes les mesures des courbes d'hystérèses magnétiques dynamiques (qui caractérisent le « pouvoir chauffant »), que nous faisons jusqu'à présent mesurer par nos collaborateurs physiciens à Bilbao.

²⁵⁷ A. C. Keyes Jr., G. Hemery, E. Garanger, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garaio*, O. Sandre*, Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles via the Polyol Route: Utmost Role played by added Water on the Nucleation-Growth Process, to be submitted

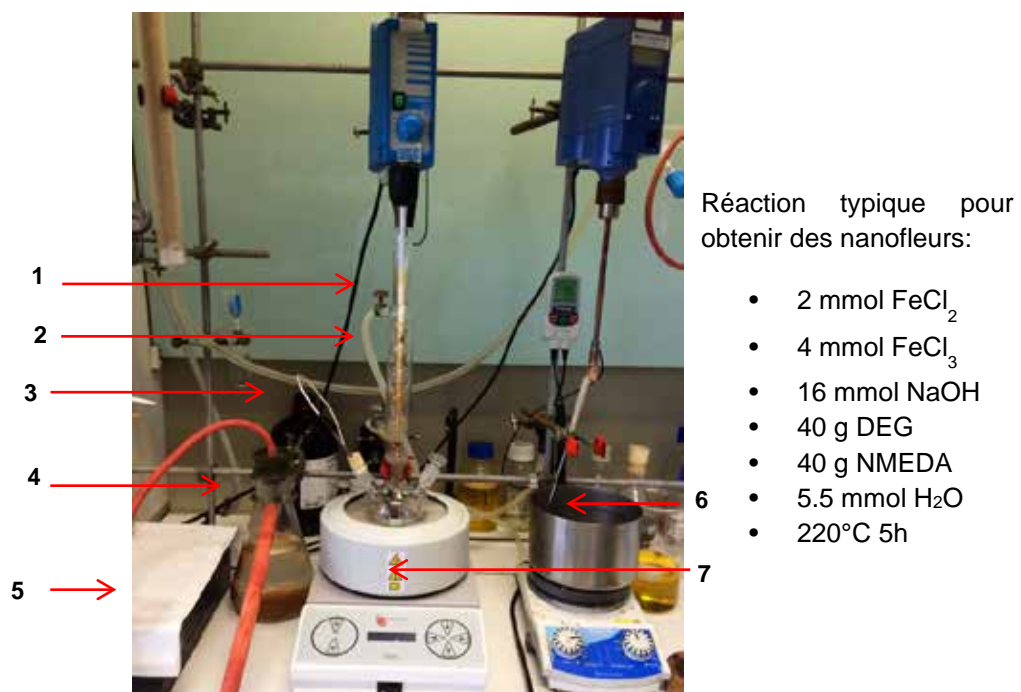


Fig 99. Montage pour la synthèse polyol des nanoparticules de Fe_3O_4 de morphologies soit nanosphères, soit nanofleurs (multi-cœurs); 1 : Pale d'agitation mécanique; 2 : Réfrigérant (reflux); 3 : Sonde de température interne dans le ballon; 4 : Fiole à vide pour les lavages; 5 : Plaque magnétique pour sédimenter les particules; 6 : Bain chauffant pour la dissolution des réactifs; 7 : Manteau de chauffage pouvant atteindre 250°C en toute sécurité.

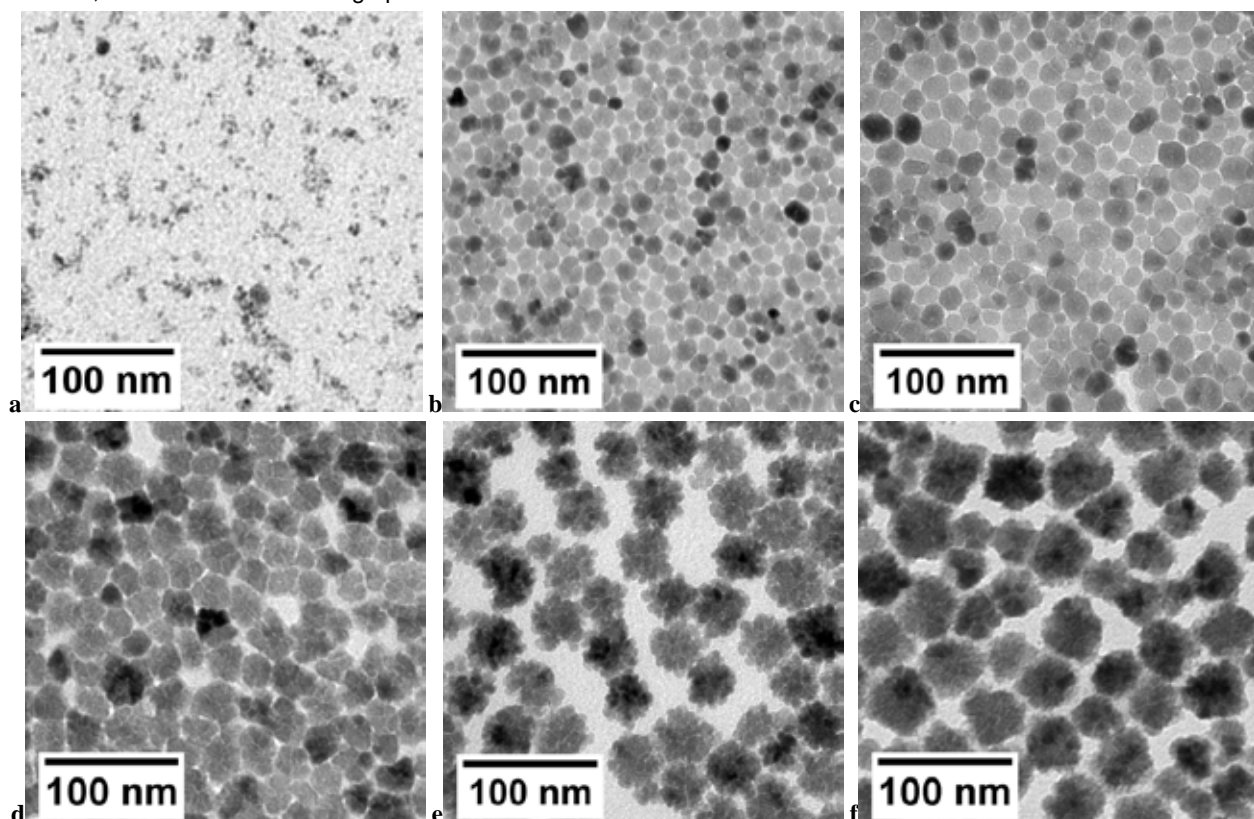


Fig 100. Images MET de nanoparticules magnétiques de différentes tailles et morphologies obtenues par synthèse en polyols, soit des nanosphères lisses (a: 4.3 ± 1.1 nm, b: 14.2 ± 3.2 nm, c: 32 ± 5 nm), soit des nanofleurs (d: 27.5 ± 4 nm, e: 36.9 ± 5 nm, f: 47 ± 8.5 nm). Les nanofleurs sont des agrégats multi-cœurs dont on distingue les grains. La surface spécifique de ces nanofleurs, mesurée à $90\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ par DNPA, est plus grande que celle des sphères lisses.²⁵⁶

D'un point de vue magnétique, tous les échantillons présentent un comportement superparamagnétique (c'est-à-dire une courbe d'aimantation réversible, sans hystérèse en champ magnétique continu). Néanmoins les nanofleurs étudiées sur le magnétomètre alternatif de Bilbao ont montré que leur SAR ne variait pas de manière quadratique avec l'intensité du champ comme attendu par le modèle LRT. Leur comportement était plus proche de moments magnétiques bloqués (modèle de grains ferromagnétiques à deux états développé par Julian Carrey à l'INSA Toulouse) : leur SAR reste faible tant que l'intensité du champ est inférieure à un champ caractéristique de l'anisotropie des particules, puis varie fortement (avec un exposant d'environ 3-4) avant d'atteindre un plateau. On peut attribuer ce champ H_c au caractère multi-cœur des nanofleurs, leurs grains constitutifs répondant de manière collective lorsque la fréquence du champ n'est pas trop élevée. En pratique, les nanofleurs développent une puissance de chauffe variant selon les paramètres du champ appliqué de plusieurs centaines à ~1500 W/g, ce qui les classe parmi les meilleures nanoparticules synthétiques pour l'hyperthermie magnétique rapportées jusqu'à présent dans la littérature. Les nanosphères de grande diamètre (15 à 30 nm) et les nanosphères pas trop grosses pour rester stables en suspension aqueuse (jusqu'à 40 nm) sont donc utilisables comme cœurs magnétiques pour nos applications ultérieures en hyperthermie magnétique. Les petites sphères (autour de 3-4 nm) se sont avérées très utiles aussi pour les applications d'agents de contraste positifs (effet T_1) et pour le projet collaboratif LIGHTLAB (ANR2014) porté par Peter Dalko de l'Université Paris Descartes, pour lequel on recherchait une grande surface spécifique pour maximiser des effets de radio-sensibilisation (étude qui fait l'objet d'un dépôt de brevet²⁵⁸ et d'une pré-maturation par CNRS Innov).

5) Encapsulation dans des nanoparticules et libération d'actifs thérapeutiques

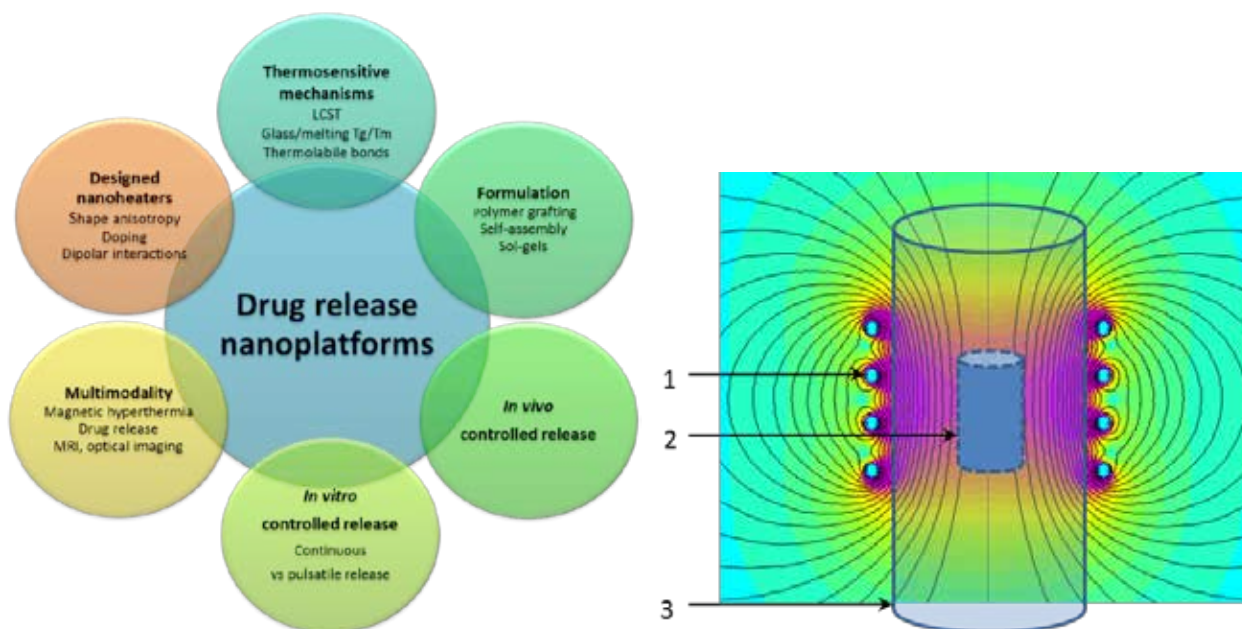


Fig 101. Nano-vecteurs thermosensibles pour le relargage magnéto-induit : Concepts et dispositif de mesure. 1) solénoïde et lignes de champ magnétique calculées ; 2) membrane de dialyse (Spectra/Por Float-A-Lyzer™, 50000 g·mol⁻¹ MWCO) ; 3) Réservoir de tampon aqueux (volume dix fois celui du tube de dialyse). Le composé libéré est dosé dans le milieu externe par des prélèvements réguliers, en conditions « sink » c.à.d. en complétant avec du tampon pour maintenir le volume externe constant. La température est maintenue à 37°C par circulation.²⁵⁹

Après avoir présenté mes travaux sur l'hyperthermie en général, je souhaite rappeler maintenant qu'une des propositions de mon projet de recherche présenté au concours DR2 en 2013-2014 était de ne pas compter

²⁵⁸ A. Kumar, Z. S. Chinoy, P. Dunkel, G. Ramniceanu, S. Lecommandoux, O. Sandre, B-T. Doan, P. I. Dalko, *Stimuli - or bio - responsive copolymers, the polymersomes comprising the same and their use in drug delivery*. Applicants: CNRS, Univ. Bordeaux, IPB, Univ. Paris Descartes, ENSCP Chimie ParisTech. EP19-30661. PCT/EP2020/085615. [WO2021116331 A1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-116331/v1) (17/6/2021). Priority date 2019/12/10. [hal-03286526](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03286526)

²⁵⁹ D. Mertz, O. Sandre, S. Begin-Colin, *Drug releasing nanoplatforms activated by alternating magnetic fields*, **BBA - General Subjects**, [2017. 1861\(6\), 1617-1641](https://doi.org/10.1016/j.bba.2017.11.011) [hal-01476632](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01476632)

uniquement sur l'augmentation macroscopique de température (principe de l'hyperthermie médicale basée sur la plus grande sensibilité des cellules cancéreuses à une élévation de température) mais aussi de développer des nanovecteurs magnétiques et thermosensibles, permettant de libérer un actif anticancéreux par application d'un champ magnétique RF, mais sans nécessairement nécessiter une hausse de température à l'échelle macroscopique. Ce domaine particulier du « drug delivery » est en plein essor et j'ai participé à la rédaction d'une revue sur ce sujet avec des collègues de l'IPCMS à Strasbourg.²⁵⁹ Notre équipe au LCPO ayant maintenant plus d'une quinzaine d'années d'expérience dans l'encapsulation et le relargage de substances actives par des nanovecteurs, je décrirai maintenant deux travaux dont l'impulsion revient aux collègues qui nous ont proposé de collaborer, et sur lesquels nous leur avons offert notre savoir-faire pour mener à bien leur idée jusqu'à sa réalisation et sa publication.

Le premier exemple est très proche des principes exposés à la Fig 101. Rénal Backov et Véronique Schmitt du CRPP à Bordeaux ont mis au point un procédé pour réaliser des particules de taille contrôlée à partir d'une huile cristallisable, c.à.d. une cire ou un alcane à longue chaîne comme l'eicosane, qui fond sur une plage de température entre 36 et 38°C (bien que ce soit un corps pur, une mésophase de type « rotateur » est décrite dans la littérature, entre les phases cristalline et liquide). Le procédé comprend l'emploi de nanoparticules de silice pour former une émulsion de Pickering de taille contrôlée, suivi de la formation d'une coque de silice autour des gouttes de cire fondue par procédé sol-gel. En variant la concentration de tensioactif CTAB, la densité de cette coquille de silice peut être ajustée afin d'être assez fragile pour que la fusion de la cire et l'augmentation de volume qui l'accompagne brise la coque et libère une partie de la cire dans le milieu aqueux externe. Les deux innovations de la thèse de Marion Baillot décrites dans l'article²⁶⁰ ainsi que le brevet qui a été déposé²⁶¹ sont d'une part l'obtention de particules sub-micrométriques (et non plus micrométriques), d'autre part la démonstration qu'on peut faire fondre la cire par chauffage interne, par induction magnétique. Pour cela il a fallu intégrer dans la cire des nanoparticules magnétiques de SAR assez élevé, ce qui a pu être réalisé grâce à un greffage préalable d'acide stéarique (donnant de meilleurs résultats que l'acide oléique, instable vis-à-vis de l'oxydation). Soumises à un champ magnétique RF, les capsules se dilatent et la rupture partielle de leur coque de silice provoque la libération de cire (mesurée par extraction dans le chloroforme).

La cire magnétique constitue le matériau interne des capsules (la coquille étant composée de silice et de tensioactif cationique CTAB). Du point de vue de l'hyperthermie magnétique, c'est un milieu original car à l'état solide les nanoparticules sont immobilisées dans l'eicosane solide, donc la seule contribution au SAR dans un champ magnétique oscillant est la relaxation de Néel des moments magnétiques, la rotation Brownienne des grains étant bloquée, surtout pour des nanoparticules qui ont été triées pour garder les plus grandes tailles (diamètre moyen de 11 nm par diffusion des neutrons aux petits angles, Fig 102). Malgré ce blocage physique, le chauffage à partir d'une température initiale fixée à 34°C commence dès l'application du champ magnétique, avec une forte pente. Après une inflexion près de 36°C qui pourrait être attribuée à un effet pré-transitionnel (passage par la phase rotateur de l'eicosane), la température atteint un véritable plateau à la valeur de 38°C : en effet toute la chaleur émise par les nanoparticules est absorbée par la chaleur latente associée à la fusion de l'eicosane. En parallèle l'interface solide-liquide présente dans toute la zone bi-phasique diffuse fortement la lumière, provoquant un pic de l'intensité rétrodiffusée. Une fois la fusion complète, la température ré-augmente avec une pente constante.

²⁶⁰ M. Baillot, G. Hemery, O. Sandre, V. Schmitt, R. Backov, *Thermo-Magnetically Responsive γ -Fe₂O₃@Wax@SiO₂ Submicron Capsules*, **Particle & Particle Systems Characterization**, 2017 DOI: [10.1002/ppsc.201700063](https://doi.org/10.1002/ppsc.201700063) [hal-01610909](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01610909) et communiqué de presse de l'INC: www.cnrs.fr/inc/communication/direct_labos/backov2.htm

²⁶¹ R. Backov, V. Schmitt, M. Baillot, O. Sandre, Magnetic organic core-inorganic shell material, production method thereof and uses of same for the magnetically stimulated delivery of substances of interest. Applicants: CNRS, IPB, Univ. Bordeaux. [FR 3 059 551 B1](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02310058) (2017/12/04) [WO 2018104642 B1](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02310058) (2018/06/14). Priority date: 2016/12/05. [hal-02310058](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02310058)

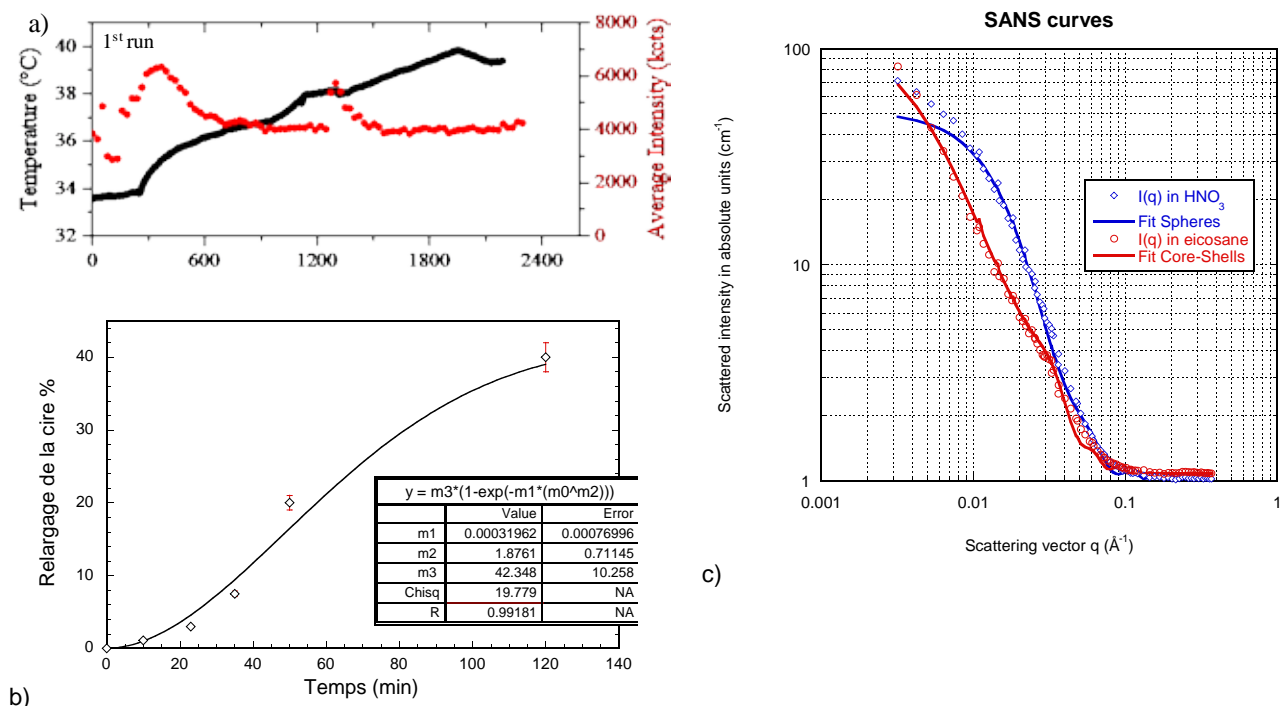


Fig 102. a) Profils en fonction du temps (en s) de température et intensité de lumière rétrodiffusée d'une suspension de nanoparticules magnétiques dispersées dans l'eicosane mesurés *in situ* pendant l'application du champ magnétique d'amplitude $H_0=10.2 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ à $f=755 \text{ kHz}$. ; b) Courbe de relargage des capsules (cire extraite dans le chloroforme) ajustée par une loi de Weibull ; c) Courbes de DNPA des nanoparticules au départ et après greffage par l'acide stéarique (dispersées respectivement dans une solution aqueuse acide et dans l'eicosane).

Par ailleurs la structure des nanoparticules greffées par l'acide stéarique et dispersées dans l'eicosane est confirmée par la courbe de DNPA (Fig 102c), dont l'ajustement par un facteur de forme cœur-coquille donne une épaisseur organique $H=15.4\pm 5 \text{ \AA}$ compatible avec une monocouche d'acide gras. La preuve de concept de la libération de cire déclenchée par chauffage magnétique interne est apportée à la Fig 102b, avec le profil de relargage sous champ magnétique qui a été ajusté par une loi de Weibull, courante dans la littérature pour ajuster des profils de libération de substances très hydrophobes. Ces résultats prometteurs ont fait l'objet d'un dépôt de brevet qui fait suite à une série de brevets des collègues du CRPP sur les capsules de cire cristallisable, que la SATT Aquitaine a cherché à valoriser auprès d'industriels, avant de décider d'abandonner l'entretien du brevet (pourtant étendu à l'international)...

Le second article lié au "drug delivery" concerne une méthode de production en microfluidique de nanoparticules polymères biodégradables.²⁶² Il s'agissait d'un travail de thèse réalisé par Jiang Xu, doctorant du Laboratoire du Futur (LOF), unité mixte avec Solvay spécialisée dans la microfluidique, en cotutelle entre l'Université de Bordeaux et l'Université de Waterloo au Canada (école doctorale internationale IDSFunMat sur les matériaux fonctionnels, dont j'ai moi-même co-encadré une doctorante de 2011 à 2015). Sa directrice de thèse Annie Colin est venue nous voir Sébastien Lecommandoux et moi-même pour aider son doctorant, Jiang Xu (devenu expert en microfluidique, aujourd'hui postdoctorant au département "Systems Biology" à la Harvard Medical School) à encapsuler de véritables drogues anticancéreuses dans ses micelles faites de polyester biodégradable (PLGA), la doxorubicine et le tamoxifène.

²⁶² J. Xu, S. Zhang, A. Machado, S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Gu, A. Colin, Controllable Microfluidic Production of Drug-loaded PLGA Nanoparticles Using Partially Water-miscible Mixed Solvent Microdroplets as Precursor, **Scientific Reports**, 2017. 7(1):4794 (Open Access) [hal-01567810](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07810-1)

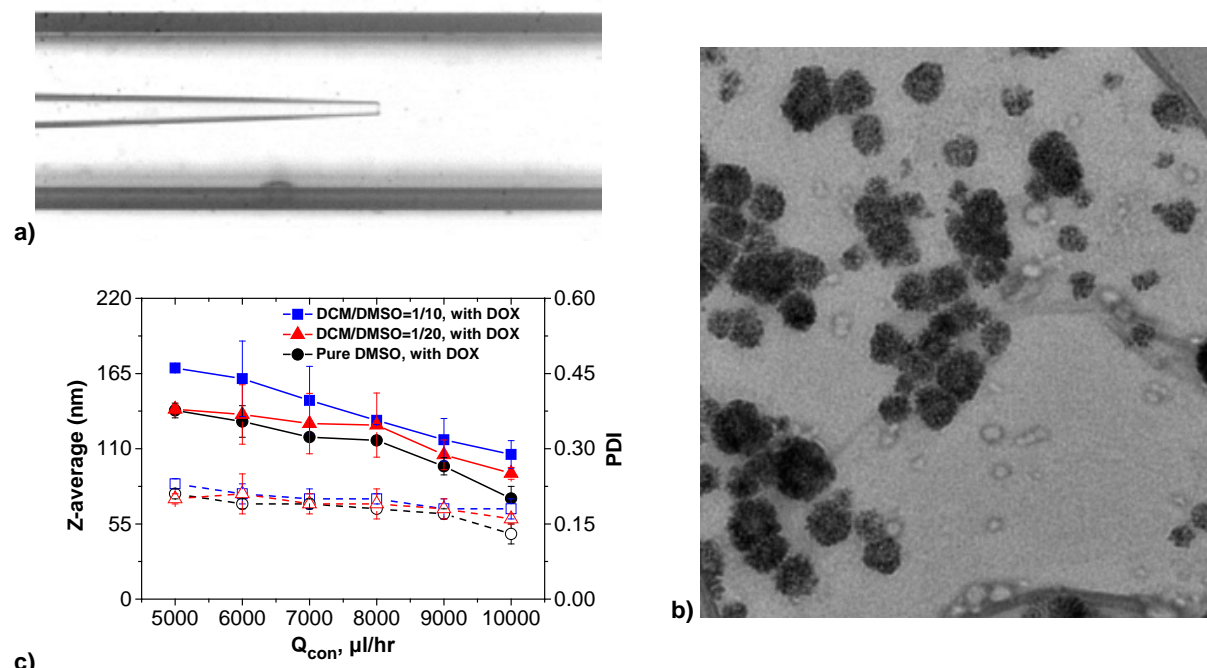


Fig 103. a) Puce co-flows constituée d'une micropipette fabriquée par étirement (diamètre interne final de 50 μm) centrée dans un capillaire carré de section interne 700 μm ; b) Image MET des nanoparticules produites chargées en doxorubicine ; c) Diamètres hydrodynamiques de nanoparticules chargées en doxorubicine en fonction du débit de la phase aqueuse continue pour trois compositions du solvant organique (DMSO pure et mélange avec le DCM en rapport 1/10 ou 2/20).

Jian Xu a en effet mis au point durant sa thèse à Bordeaux une puce microfluidique en flux co-coaxiaux ("co-flows") constituée par l'imbrication d'une micropipette dans un capillaire carré, permettant de réaliser une opération de nanoprécipitation d'une solution de polymère dans un tampon aqueux. Le polymère était l'acide poly(lactique-co-glycolique) (PLGA), utilisé classiquement pour former des microcapsules biodégradables. Une innovation apportée par Jiang Xu a été d'atteindre des tailles nanométriques (et non plus micrométriques) grâce à un jet d'un mélange de solvants, le DMSO et le dichlorométhane dans un ratio 10/1 ou 20/1. Les diffusivités de ces deux solvants dans l'eau étant différentes, le jet s'enrichit progressivement en DCM, jusqu'à ce que la tension de surface augmente et que l'instabilité de Rayleigh rompe le jet en gouttelettes. Plus tard le DCM diffuse aussi dans l'eau (le rapport des débits aqueux/organique permettant d'être en dessous de sa limite de solubilité), et au-delà d'une certaine concentration de PLGA dans les gouttelettes, celui-ci démixe sous la forme de nanoparticules (on a ainsi montré que chaque goutte donnait naissance à une centaine de nanoparticules). L'emploi de DCM comme co-solvant s'est avéré par ailleurs bénéfique pour atteindre des taux d'encapsulation très élevés des drogues, jusqu'à 26% en poids par rapport au PLGA pour la doxorubicine, et 18% pour le tamoxifène. Les diamètres hydrodynamiques de nanoparticules sont quant à eux restés en dessous de 200 nm, avec des indices de polydispersité autour de 0.15, soit des tailles convenables pour l'injection intraveineuse. La vitesse de libération de la drogue par ces nanoparticules a aussi été fortement réduite par rapport à l'emploi de DMSO pur comme solvant de nanoprécipitation, ce qui peut être un avantage dans le cas d'une recherche de libération prolongée.

6) Nanoparticules magnétiques pour d'autres applications

Je vais passer rapidement en revue les publications pour lesquelles je n'étais pas le concepteur initial du projet mais pour lesquelles j'ai apporté néanmoins une contribution dans la réalisation de l'étude ou l'interprétation des résultats. Tout d'abord j'ai continué des collaborations à distance avec d'anciens collègues parisiens avec lesquels j'avais commencé de travailler dans ma première partie de carrière à Paris. C'est ainsi que j'ai aidé Fabien Gerbal du laboratoire MSC à l'Université Denis Diderot à formuler des nanofils magnétiques obtenus par complexation orientée sous champ magnétique entre des nanoparticules d'oxyde de fer chargées et des polyélectrolytes de charge opposée (un type de systèmes introduit il y a maintenant plus d'une dizaine d'années avec Jean-François Berret, aussi du laboratoire MSC). Fabien Gerbal a en effet mis au moins des

manipules de micromanipulation sous microscope optique de ces filaments composites magnétiques flexibles.²⁶³ En provoquant une déformation de flexion dans un gradient de champ contrôlé, il a été en mesure de mesurer non seulement le module élastique et le diamètre de ces filaments, mais aussi leur susceptibilité magnétique, ce qui en retour donne accès à la fraction volumique des nanoparticules dans le matériau composite (grandeur qui n'était jusqu'alors accessible que par DNPA, à partir du pic de facteur de structure donnant la distance moyenne centre à centre des nanoparticules).

J'ai aussi travaillé avec Jérémie Courtois qui, après sa thèse avec Jean-François Berret au laboratoire MSC dans le cadre du projet européen Nano3T dont j'étais partenaire, est devenu chercheur contractuel en Chine (via son programme dit des « milles talents » destiné à attirer des chercheurs étrangers), d'abord à l'Université de Mianyang dans le Sichuan, et aujourd'hui celle de Chengdu. Je l'ai aidé à valider son étude de structures formées par complexation polyionique entre des nanoparticules magnétiques anioniques (greffées par de l'acide polyacrylique, et des copolymères à bloc polyester peptidique (poly(ester de sérine)-*b*-PEO), hydrolysables en fonction du pH et de la température.²⁶⁴ Comme avec les "PIC micelles" de la thèse IDS-FunMat de An Vo-Thu Nguyen, des tests cellulaires *in vitro* et des images MET de coupes de cellules ont montré que ces objets étaient internalisés par les cellules biologiques *via* un processus d'endocytose.

7) Micelles, vésicules et membranes complexes

Les autres thèmes que j'ai abordés en 2014-2020 ont été les micelles de polypeptides diblocs recombinants thermosensibles, mimant des séquences d'élastine (ELP), sujet de ma collègue Elisabeth Garanger avec laquelle j'ai dirigé la thèse de Gauvin Hémerly soutenue en novembre 2017 et les polymersomes photosensibles de la thèse d'Ariane Peyret, encadrée par Sébastien Lecommandoux.²⁶⁵ Les deux premiers sujets ont déjà été décrits dans les perspectives de mon rapport à vague de 2014. Pour le dernier sujet, je préciserai simplement que ma contribution a principalement consisté à analyser la dynamique de rupture de membrane photo-induite au regard du modèle théorique publié par Françoise Brochard-Wyart (ce qui n'a pas été sans me rappeler des souvenirs de ma propre thèse sur les pores transitoires dans les vésicules géantes lipidiques!).

Ces 6 dernières années, j'ai aussi contribué avec des degrés divers d'implication à différents sujets de collègues qui sont venus me voir sans doute pour certaines de mes compétences sur les nanoparticules, que ce soit l'étude de leur auto-assemblage (en particulier par une technique microfluidique) que de leur dégradation contrôlée, par la température, la lumière ou l'hydrolyse en milieu acide.

J'ai aussi contribué à la modélisation des résultats sur la structure d'autres micelles de copolymères, élaborées dans les équipes de Wim Hennink à l'Université d'Utrecht et de Jan C. van Hest à l'Université Technologique d'Eindhoven, dans le cadre du [réseau ITN NanoMed](#). Dans une première étude,²⁶⁶ j'ai aidé les deux doctorantes Mahsa Bagheri et Jaleesa Bresseleers à interpréter les tailles de micelles de leur copolymères obtenues par un procédé macroscopique de nanopréciptation. L'étude a montré que ces micelles suivaient bien les modèles classiques d'auto-assemblage des copolymères amphiphiles de type "crew cut" ou "star like", le cœur très hydrophobe étant collapsé avec une loi d'échelle d'exposant 1/3 du rayon en fonction de la masse molaire, et la couronne hydrophile de PEG suivant le modèle de chaînes greffées en conformation brosse (loi de « de Gennes-Alexander »). Ultérieurement, Mahasa et Jaleesa qui ont toutes deux effectué des mobilités au LCPO (prévues dans le cadre du réseau ITN) ont pu étudier à Bordeaux la formulation dans un micromélangeur microfluidique, avant d'étudier plus précisément la structure des nanoobjets obtenus par cryomicroscopie

²⁶³ F. Gerbal, Y. Wang, O. Sandre, F. Montel, J.-C. Bacri, *Extensive characterization of magnetic microrods observed by optical microscopy*, **Soft Matter**, [2017. 13\(21\): 3841-3846](#) [hal-01567841](#)

²⁶⁴ K. Wang, O. Sandre, B. Wang, H. Shi, K. Xiong, Y.-B. Huang, T. Wu, M. Yan, J. Courtois, Auto-degradable and biocompatible superparamagnetic iron oxide nanoparticles/poly(serine ester)-block-poly(ethylene glycol) colloidal polyion complexes for biomedical applications, **Materials Science & Engineering C** [2019. 104: 109920](#) [hal-02167584](#)

²⁶⁵ A. Peyret, E. Ibarboure, A. Tron, L. Beauté, R. Rust, O. Sandre, N. McClenaghan, and S. Lecommandoux, *Polymersome Popping by Light-Induced Osmotic Shock under Temporal, Spatial, and Spectral Control*, **Angewandte Chemie International Edition**, [2017. 56\(6\): 1566-1570](#) [hal-01418924](#)

²⁶⁶ M. Bagheri, J. Bresseleers, A. Varela-Moreira, O. Sandre, S. A. Meeuwissen, R. M. Schiffelers, J. M. Metselaar, C. F. van Nostrum, J. C.M. van Hest, W. E. Hennink, *The effect of formulation and processing parameters on the size of mPEG-b-p(HPMA-Bz) polymeric micelles*, **Langmuir**, [2018. 34\(50\): 15495-15506](#) [hal-01924685](#)

électronique et chromatographie AF4, donnant accès aux rayons hydrodynamiques et de gyration et au nombre d'agrégation des objets auto-assemblés, après passage sur une colonne de séparation « flux-force ».²⁶⁷ La Fig 104 illustre la transition morphologique des objets de micelles à vésicules en fonction du débit total dans la puce, attribuée à un contrôle cinétique de l'auto-assemblage en puce microfluidique.

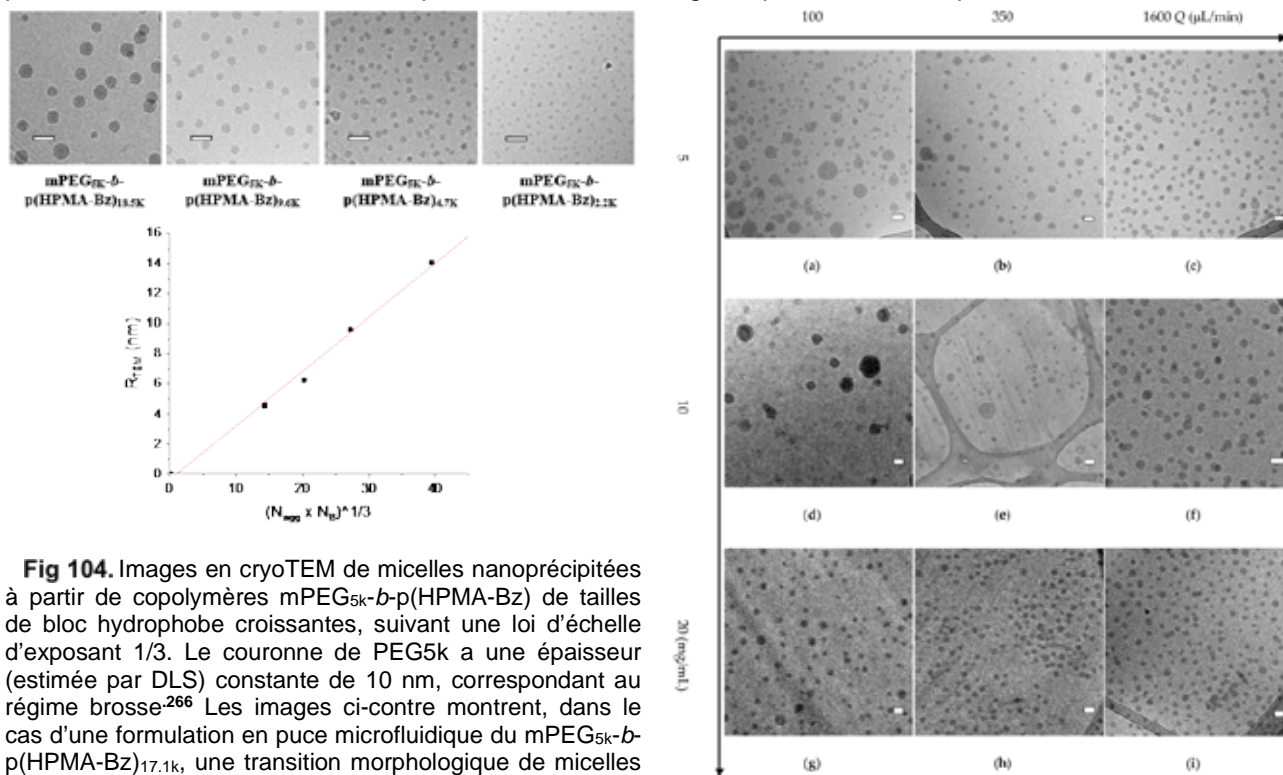


Fig 104. Images en cryoTEM de micelles nanoprecipitées à partir de copolymères mPEG_{5k}-b-p(HPMA-Bz) de tailles de bloc hydrophobe croissantes, suivant une loi d'échelle d'exposant 1/3. Le couronne de PEG5k a une épaisseur (estimée par DLS) constante de 10 nm, correspondant au régime brosse.²⁶⁶ Les images ci-contre montrent, dans le cas d'une formulation en puce microfluidique du mPEG_{5k}-b-p(HPMA-Bz)_{17.1k}, une transition morphologique de micelles à vésicules, contrôlée par le temps de mélange (qui s'allonge quand le débit total eau+THF diminue).²⁶⁷

8) Polymersomes magnétiques pour la délivrance induite de principes actifs suivi par IRM

L'idée de combiner des nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques et des copolymères amphiphiles biocompatibles sous la forme de membranes refermées sur elles-mêmes (les « polymersomes ») remonte en fait à mes premières discussions avec Sébastien Lecommandoux lorsque nous nous sommes rencontrés à un workshop en 2002... Depuis, nous avons collaboré activement (avant que je ne rejoigne son groupe en 2010), et développé le concept des nano-vésicules polymères déformables dans un champ magnétique statique (Chécot et al, *Advanced Materials* 2005),⁷⁷ puis échauffables à distance par un champ magnétique radiofréquence (Sanson et al, *ACS Nano* 2011).⁸⁵ Nous avons même essayé de breveter en 2010 ce concept de « magnéto-chimiothérapie »,²⁶⁸ mais nous nous sommes découragés (sans doute mal conseillés !) à la réception (8-9 mois après le dépôt) du rapport de recherche de l'office des brevets... Nous aurions sans doute du batailler un peu plus car des collègues autrichiens ont breveté quasiment la même idée en même temps,²⁶⁹ même si notre article de 2011 a annulé presque la totalité de leurs revendications inventives de leur second brevet.

²⁶⁷ J. Bresseleers, M. Bagheri, C. Lebleu, S. Lecommandoux, O. Sandre, I. A. B. Pijpers, A. F. Mason, S. A. Meeuwissen, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, J. C. M. van Hest*, *Tuning size and morphology of mPEG-b-p(HPMA-Bz) copolymer self-assemblies using microfluidics*, *Polymers*, **2020**, *12*(11): 2572 [hal-02992864](https://doi.org/10.1039/C9PY02864A)

²⁶⁸ O. Sandre, S. Lecommandoux, *Vesicles formed from an amphiphilic block copolymer comprising magnetic nanoparticles and at least one therapeutic molecule*. Applicants: IPB, CNRS. FR 10 04789 (abandoned). Priority date 2010/12/8.

²⁶⁹ E. Reimhult, E. Amstad, M. Textor, *Magnetically responsive membrane structures*, [PCT/EP2011/058654](https://doi.org/10.1039/B9PY00000A), O. Bixner, B. Shirmardi Shaghasemi, E. Reimhult, *Improved magnetically reactive vesicular bodies*, [PCT/EP2016/076400](https://doi.org/10.1039/B9PY00000A)

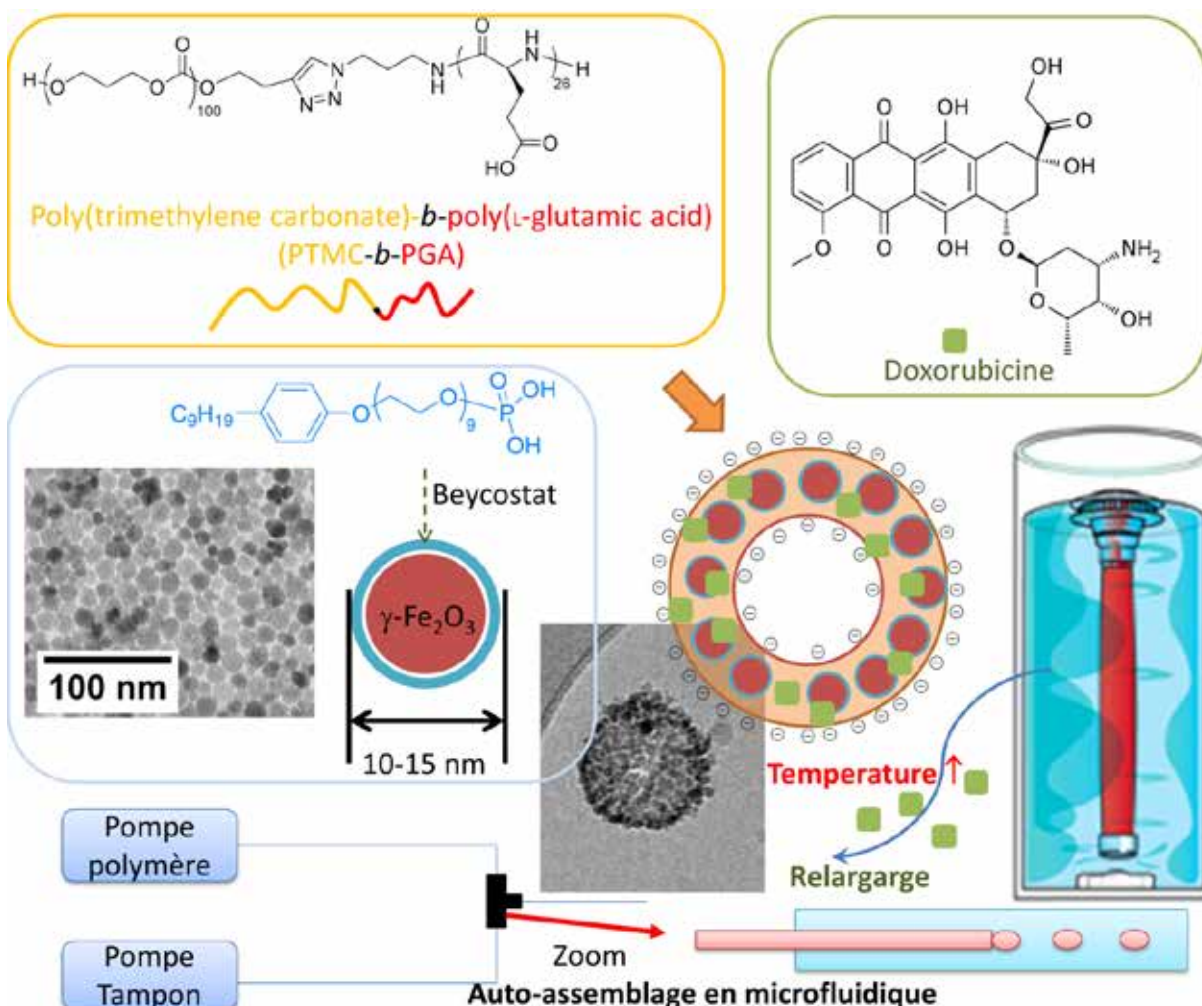


Fig 105. Formules chimiques des constituants des polymersomes magnétiques utilisés dans les projets NANOTHER et MAGNETOCHEMOBLAST : le poly(triméthylène carbonate)-*block*-poly(acide L-glutamique) (PTMC-*b*-PGA), les nanoparticules d'oxyde de fer stabilisées en solvant organique par un tensioactif (Beycostat), la drogue anticancéreuse à encapsuler (doxorubicine). L'auto-assemblage est réalisé soit en bécher, soit en microfluidique (microcanaux concentriques). Le dessin à droite représente l'expérience de diffusion à travers une membrane de dialyse modélisant le relargage de la drogue sous champ B.

Nous avons néanmoins continué de travailler sur le sujet, d'abord au travers du projet européen NANOTHER (2008-2012), puis du projet [ANR2013 MAGNETOCHEMOBLAST](#). Parmi les nanovecteurs étudiés pour le transport de principes actifs visant à minimiser leurs effets secondaires, les vésicules de copolymères ou « polymersomes » présentent une stabilité accrue par rapport aux liposomes ainsi qu'une capacité élevée d'encapsulation de molécules aussi bien hydrophiles (dans le compartiment aqueux) qu'hydrophobes (dans la membrane). Une fois une molécule thérapeutique encapsulée, l'ouverture ou la perméabilisation des vésicules peut être déclenchée en réponse à un stimulus biologique (pH, enzyme, potentiel redox...), ou externe (température, rayonnement, champ magnétique...). Le projet MAGNETOCHEMOBLAST a concerné le design et l'étude de polymersomes formés à partir d'une part de copolymères diblocs amphiphiles, dont chacun des deux blocs est biocompatible et biodégradable, d'autre part de nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques incorporées au sein de la membrane hydrophobe des polymersomes. Il est alors possible de les guider avec un aimant permanent puis, lorsqu'ils ont atteint leur cible, de les chauffer à distance en appliquant un champ magnétique radiofréquence. Le projet a visé à comprendre comment le chauffage local, à l'échelle des nanoparticules, peut induire une fluidification de la membrane du nanovecteur et accélérer la libération du principe actif. Afin de pouvoir suivre la biodistribution des polymersomes, c'est-à-dire leur répartition après injection dans l'organisme, on leur a incorporé des sondes d'imagerie. D'une part les nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (USPIO) insérées dans les membranes, en plus de leur propriété de chauffage à distance en champ magnétique

radiofréquence, peuvent servir aussi d'agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM), une méthode d'imagerie médicale des tissus mous universellement employée en clinique. D'autre part on a greffé sur les copolymères une sonde fluorescente, qui émet de la lumière dans le proche infrarouge (650/700 nm) c'est-à-dire la fenêtre de longueurs d'onde de la lumière dans laquelle les tissus sont partiellement transparents. Les polymersomes multifonctionnels qui ont été conçus sont donc qualifiés de « nanovecteurs théranostics », combinant des fonctions d'imagerie et de thérapie dans un même système. On parle aussi de « thérapie guidée par l'imagerie ». Néanmoins dans le cadre du projet MAGNETOCHEMOBLAST, on s'est fixé un objectif essentiellement de compréhension scientifique sur une preuve de concept *in vitro*, c'est à dire des expériences sur une lignée cellulaire de tumeur du cerveau chez le rat (lignée C6) et non pas *in vivo* chez l'animal.

Une particularité du bloc hydrophobe poly(triméthylène carbonate), en plus d'être biocompatible et biodégradable (par voie enzymatique, par des estérases présentent en abondance *in vivo*) et de pouvoir, pour des masses pas trop élevées, présenter une température de fusion autour de 40°C. Le bloc hydrophile était initialement le polypeptide synthétique poly(acide *L*-glutamique) qui donne en plus une sensibilité au pH, mais par simplicité les synthèses se sont progressivement tournées vers l'utilisation du poly(oxyéthylène). En plus du PTMC-*b*-PGA, d'autres copolymère diblocs amphiphiles biocompatibles ont aussi été utilisés au cours des études pour préparer des polymersomes magnétiques thermosensibles : PTMC-*b*-PEO, PCL-*b*-PEO et P(CL-*co*-LA)-*b*-PEO (CL désigne l'*ε*-caprolactone et LA l'acide lactique), copolymères que nous continuons d'utiliser.

Au fil des travaux des étudiants et post-docs successifs que j'ai encadrés, le rayon des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer insérées dans les membranes a été varié de 4 nm à 16 nm (seules les plus grosses présentant un intérêt pour l'hyperthermie magnétique, les plus petites sont utiles pour le contraste IRM de type T₁ (positif) et pour les propriétés photosensibilisantes sous irradiation par des rayons X ou G). Prenons l'exemple du PTMC₈₉-PEG_{2k} : des nanoparticules magnétiques IO8-18 nm (de taille de noyau inorganique de 8 nm et de taille hydrodynamique mesurée dans le DCM à 18 nm) ont été incorporées avec succès dans la membrane car ces IONP sont bien dispersées dans le DMSO après évaporation du DCM et leur diamètre est inférieur à celui de la membrane de PTMC pure qui est de 16 nm (le degré de polymérisation du PTMC est 89). La manipulation a été réalisée en nanopréciptation en bulk (plus simple à mettre en place qu'avec une puce microfluidique). La quantité massique des nanoparticules magnétiques par rapport au polymère était de 20%. L'addition d'une solution de fluorescéine de 50 µM dans un tampon PBS pH 7,4 (similaire au sang humain en pH et osmolarité) a été réalisée très rapidement dans le mélange polymère-IONP dans le DMSO. Le volume de PBS doit être 9 fois supérieur à celui de DMSO. Pour éliminer le DMSO et la fluorescéine non encapsulée, une dialyse a été effectuée dans le PBS pur durant 24 heures. Enfin, la DLS a été utilisée pour déterminer la taille et l'état de dispersion, la spectroscopie UV-Vis pour déterminer la concentration de fluorescéine, utilisée comme modèle pour tester l'efficacité d'encapsulation de médicament (la fluorescéine est plus facile et plus sûre à manipuler qu'un véritable médicament anti-cancer comme le chlorhydrate de doxorubicine).

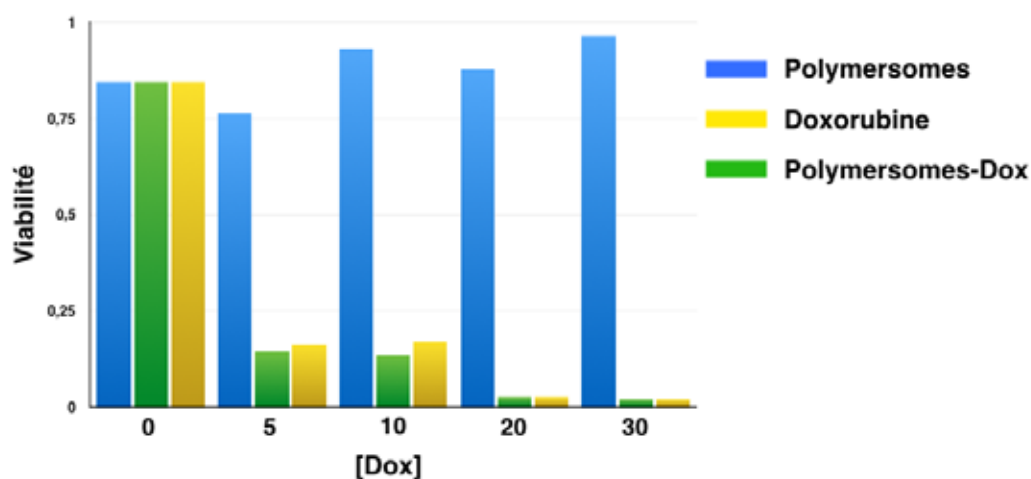


Fig 106. Viabilité cellulaire étudiée par Emeline Ribot (CRMSB UMR5536) suite à l'incubation de polymersomes seuls (Pol, en bleu), de Doxorubicine seule (Dox, jaune) ou de polymersomes contenant de la Doxorubicine (Dox-Pol vert).

Des tests *in vitro* ont été réalisés sur les cellules C6 (tumeur gliale chez le rat), au CRMSB et au CBMN, deux des laboratoires partenaires du projet ANR. La toxicité de polymersomes contenant de la doxorubicine a été évaluée en incubant des cellules de gliome de rats (lignée C6) avec des polymersomes à des concentrations croissantes pendant 48h. La Fig 106 montre que les polymersomes « vides » ne sont pas cytoxiques. En revanche, la doxorubicine contenue dans les polymersomes est libérée au contact des cellules et permet d'induire une cytotoxicité similaire à la doxorubicine incubée seule avec les cellules. Ensuite, des polymersomes contenant de la doxorubicine ont été incubés pendant 24 heures à des concentrations croissantes avec les cellules C6 et des expériences de cytométrie en flux ont été réalisées pour déterminer la concentration maximale que les cellules pouvaient internaliser (Tableau 5). Les résultats montrent que plus la concentration d'incubation augmente, plus les cellules C6 internalisent les polymersomes.

[Polymersomes-Dox]	Moyenne de Fluorescence
0 µg/mL	25,2
5 µg/mL	37,7
10 µg/mL	56,3
15 µg/mL	74,5
20 µg/mL	85,4
25 µg/mL	100

Tableau 5. Moyenne de fluorescence des cellules C6 (gliome du rat) suite à l'incubation de concentrations croissantes en polymersomes contenant de la Doxorubicine. Résultats obtenus par Emeline Ribot (CRMSB).

Afin de déterminer le temps minimal d'incubation pour induire une forte internalisation des polymersomes par les cellules, des cellules C6 ont été incubées avec des polymersomes contenant de la doxorubicine à la concentration de 30 µg/mL pendant des temps d'incubation croissants. La mesure du pourcentage de cellules fluorescentes (représentant les cellules ayant internalisées les polymersomes) montre qu'un temps minimal de 24h d'interaction entre les cellules et les polymersomes est nécessaire pour induire l'internalisation maximale.

Durée d'incubation	% cellules fluorescentes	% cellules non-fluorescentes
0h	0,28	99,3
2h	15,3	84,5
6h	62,9	36,9
24h	95,2	4,6
48h	94,2	5,6

Tableau 6. Pourcentage de cellules fluorescentes ou non obtenus suite à des durées croissantes d'incubation avec les polymersomes.

Des résultats ont ensuite été obtenus démontrant le relargage magnéto-induit d'un colorant, la fluoréscéine, modélisant la drogue doxorubicine (encapsulée dans les polymersomes pour préparer des lots destinés à étudier la cytotoxicité, cf Tableau 5 et Tableau 6). L'effet d'augmentation de la quantité de drogue modèle libérée au cours du temps en présence du champ a été observée, par rapport à la courbe de référence obtenue en maintenant la même température (mais hors du champ). D'après nos résultats sur le greffage de polymères thermosensibles (thèse de Gauvin Hémerly), on a pu évaluer que la température locale atteinte au voisinage de nanoparticules magnétiques peut atteindre aux alentours de 50°C (alors que la température macroscopique du bain de dialyse reste autour de 38°C). C'est cet effet de chauffage local, à l'échelle nanométrique, qui constitue la base du principe de la « magnétochimiothérapie ».

Comme indiqué précédemment, les propriétés magnétiques remarquables (en plus de leur caractère relativement peu toxique), des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques réside aussi dans leur possibilité d'être un « contrastopore » idéal pour l'IRM, c'est-à-dire de pouvoir rehausser le signal (contraste positif ou T_1) ou de le diminuer (contraste T_2) dans les tissus où elles s'accumulent. Dans le prolongement de notre collaboration avec le laboratoire de RMN, d'IRM et d'imagerie moléculaire dirigée par Sophie Laurent à l'UMONS en Belgique, nous sommes parvenus à insérer des NPs magnétiques hydrophobes dans les membranes de vésicules formées par la poly(ϵ -caprolactone) (PCL).²⁷⁰ L'hydrolyse de la PCL, accélérée en milieu acide, permet un comportement de libération contrôlée des médicaments à pH acide. Plus précisément, l'étude a montré que l'hydrolyse acido-catalysée de la membrane PCL influence de manière significative la relaxivité (propriété décrivant l'efficacité d'un agent de contraste) de magnétopolymersomes, comme le montrent les mesures effectuées à pH 7 vs pH 5 (Fig 107). Cette particularité, que nous pouvons expliquer par la formation de pores au sein de la membrane de PCL lors de l'hydrolyse, pourrait constituer un avantage en permettant de monitorer, grâce à un rehaussement du signal (Fig 108), la dégradation de la membrane *in vivo* de manière non invasive, et donc de « visualiser » l'administration du principe actif encapsulé au sein de la vésicule.

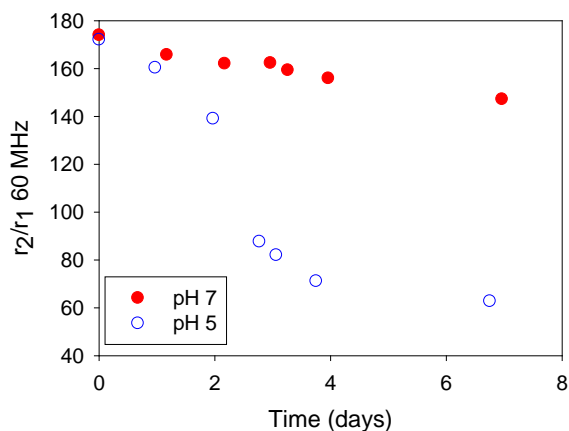


Fig 107. Evolution du rapport r_2/r_1 des relaxivités transverse / longitudinale en fonction du temps de magnétopolymersomes laissés à pH 5 et pH 7 à 37°C

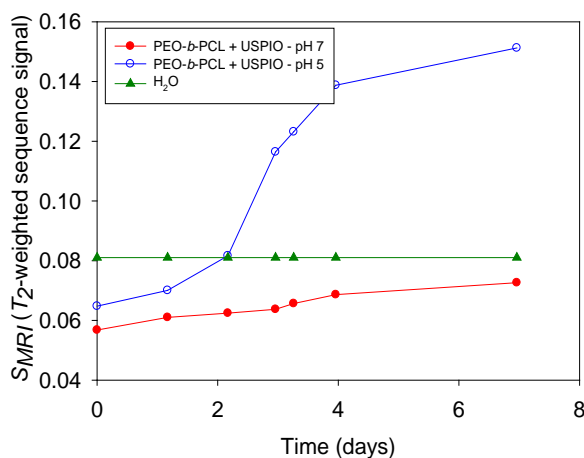


Fig 108. Prédiction théorique des niveaux de signal obtenu au départ des valeurs expérimentales de T_1 , T_2 , TE et TR à 60 MHz pour l'eau (triangles verts) et les vésicules PEO_{45} - b - PCL_{111} chargées d'USPIO à pH 7 (ronds rouges) et à pH 5 (ronds bleus) en fonction du temps.

Prolongeant cette collaboration existante depuis 2014 (master puis thèse d'Adeline Hannecart), une nouvelle doctorante, Marie Devreux, a débuté sa 2^{ème} année de thèse en cotutelle entre les universités de Bordeaux et de Mons au début 2020, dans le cadre du [projet COMMUCAN](#) du site de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie (SIRIC-BRIO). Dans ce projet, les polymersomes à base de polyesters hydrolysables sont synthétisés puis greffés à la fois à des agents de contraste IRM de type complexes du manganèse développés par Marie durant sa 1^{ère} année de thèse à Mons (les thèses en Belgique durant 4 ans),²⁷¹ et à une sonde optique proche infrarouge (dérivé du vert d'indocyanine). Elles seront étudiées ultérieurement à Bordeaux *in vivo*, sur des souris portant des modèles de tumeur gliale U87, dans l'équipe d'accueil IMOTION de mon collègue biologiste Franck Couillaud.

²⁷⁰ A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, O. Sandre, C. Schatz, S. Lecommandoux, A. Brûlet, S. Laurent, Embedding of superparamagnetic iron oxide nanoparticles into membranes of well-defined monodisperse poly(ethylene oxide)-block-poly(ϵ -caprolactone) nanovesicles as ultrasensitive MRI probes of membrane bio-degradation, **Journal of Materials Chemistry B**, 2019, 7(30): 4692-4705 [hal-02164409](#)

²⁷¹ M. Devreux, C. Henoumont, F. Dioury, O. Vacher, L. Vander Elst, M. Port, R. N. Muller, O. Sandre, S. Laurent, Mn²⁺ complexes with pyclen-based derivatives as contrast agents for magnetic resonance imaging: synthesis and relaxometry characterization, **Inorganic Chemistry**, 2021, 60(6): 3604-3619 [hal-03153153](#)

9) Nanoparticules et autres nanoobjets anisotropes : synthèse, caractérisation et applications

Dans le prolongement de mes travaux plus anciens sur la dispersion de nanoparticules dans les cristaux liquides thermotropes où j'avais envisagé l'emploi de nanobâtonnets d'argile (communication donnée à la conférence CFCL d'Orsay en 2009), je suis reparti dans cette voie des particules anisotropes par différents biais, d'abord par ma collaboration avec Pavel Kuzhir à l'Institut de Physique de Nice avec lequel j'ai publié deux articles en 2018 : le premier sur la fonctionnalisation de nanofleurs avec une petite molécule (citrate) ou un polymère (PEG) et son effet sur la stabilité des particules dans un gradient de champ magnétique opéré dans une puce microfluidique, dans un but de test magnéto-immunologique ;²⁷² le second concernant la PEGylation de nanobâtonnets d'argile akaganéite transformée en oxyde de fer superparamagnétique par une réduction douce.²⁷³ Dans les deux cas la fonctionnalisation des surfaces d'oxyde de fer par des chaînes de PEG a été réalisée en utilisant des ligands phosphonates, soit *via* un polymère commercial (bâtonnets), soit par modification en bout de chaîne d'un PEG-SH (nanofleurs).

Par ailleurs, dans le cadre de collaboration entre le LCPO et la société pessacaise d'instrumentation scientifique Cordouan Technologies dont je suis le responsable scientifique de l'accord de partenariat, un montage de caractérisation de taille et morphologie de nanoparticules par diffusion dynamique de la lumière dépolarisée (DDLS) a été développé. La technique que nous avons brevetée en 2019 permet l'acquisition simultanée des corrélogrammes d'intensité en modes de polarisations parallèle (VV) et croisé (VH), avec une vitesse d'acquisition suffisamment rapide pour effectuer des mesures cinétiques.²⁷⁴ Ce dispositif d'analyse multi-angles (goniomètre) va être produit industriellement par Cordouan et commercialisé sous le nom « Thétis », grâce au soutien du « Plan de relance » qui devrait financer un [CDD d'ingénieur débutant en 2021-2022](#) afin d'assurer la qualification de l'instrument c'est-à-dire son test sur divers échantillons, avant sa commercialisation. La présentation des premiers résultats du prototype au colloque annuel Cnano/SFnano à Dijon en décembre 2019 avait rencontré un succès auprès des collègues chimistes développant des nanoparticules anisotropes (micelles allongées, nanobâtonnets plasmoniques, virus, nanotubes, Q-dots, graphène...) qui nous ont envoyé des échantillons tests, donnant lieu pour le cas de micelles wormlike de copolymères à une publication dont Florian Aubrit (post-doctorant pendant 2 ans entre Cordouan et le LCPO dans le cadre du [projet européen M-Era.Net FMF](#)) est coauteur.²⁷⁵ L'inversion des formules théoriques des coefficients de translation et de rotation (obtenus par la DDLS) est opérée numériquement, permettant de déduire les longueurs et diamètres transverses des particules supposées cylindriques, et donc leur rapport d'aspect.

Le dispositif de Cordouan baptisé Thétis dont je disposerai du premier prototype, nous permettra par ailleurs de mener à bien le [projet ANR MAVERICK](#) sur l'obtention de polymersomes magnétiques anisotropes que je coordonne et qui a débuté (du moins administrativement) à l'automne 2019. En pratique Diana Kazaruan n'a pu commencer sa thèse qu'en janvier 2020, codirigée avec mon collègue Frédéric Peruch. L'idée est de photoréticuler la membrane des polymersomes (*via* l'époxydation préalable des doubles liaisons dans leurs blocs hydrophobes polyisoprènes, et leur réticulation avec un photoamorceur cationique), tout en évitant la relaxation de la forme anisotrope lorsque le champ magnétique qui déforme les vésicules est coupé (ce qu'on pourra suivre en DDLS, avant de confirmer avec des images de TEM). Un autre système d'objets anisotropes que j'ai commencé à étudier avec des stagiaires est celui des nanoparticules plasmoniques (nanorods, bipyramides ou nanostars d'or), dans un but de thérapie photo-thermique (la PTT pouvant être combinée à l'hyperthermie magnétique, grâce à la préparation de filaments hybrides magnétiques et flexibles).

²⁷² H. Ezzaier, J. Marins, C. Claudet, G. Hemery, O. Sandre, P. Kuzhir, *Kinetics of aggregation and magnetic separation of multicore iron oxide nanoparticles: effect of the grafted layer thickness*, **Nanomaterials**, 2018, **8**(8): 623 [hal-01858029](#)

²⁷³ J. A. Marins, T. Montagnon, H. Ezzaier, Ch. Hurel, O. Sandre, D. Balrunas, K. Mazeika, A. Petrov, P. Kuzhir, *Colloidal stability of aqueous suspensions of polymer-coated iron oxide nanorods: Implications for biomedical applications*, **ACS Applied Nano Materials**, 2018, **1**(12): 6760-6772 [hal-01924377](#)

²⁷⁴ F. Aubrit, D. Jacob, O. Sandre, Device and method for determining characteristic parameters of the dimensions of nanoparticles, Applicants: Cordouan Technologies, CNRS, Univ. Bordeaux, IPB. FR19-09692, [FR3100333 A1](#) (2021/3/5), EP19-1213.6, [EP3789750 A1](#) (2021/3/10), [US2021063296 A1](#) (2021/3/4). Priority date: 2019/09/03 [hal-03161542](#)

²⁷⁵ T. P. Tuyen Dao, L. Vezenkov, G. Subra, M. Amblard, M. In, J-F. Le Meins, F. Aubrit, M-A. Moradi, V. Ladmiral, M. Semsarilar, *Self-Assembling Peptide—Polymer Nano-Objects via Polymerization-Induced Self-Assembly*, **Macromolecules** 2020, **53**(16): 7034–7043 [hal-02915614](#) Les résultats de DDLS des micelles sont détaillés en [supporting info](#).

10) Greffage de brosses polymères sur des nanoparticules magnétiques

Notre équipe a une longue expérience dans la conception et la dispersion de colloïdes magnétiques par co-assemblage avec des (co)polymères biocompatibles, une stratégie qui nous a permis d'être parmi les premiers à préparer des micelles et des vésicules de polymères magnétiques multifonctionnels comme agents de contraste IRM et comme nanocargos pour l'administration de médicaments contrôlée par un champ magnétique alternatif. Nous avons poursuivi ces travaux dans plusieurs directions, notamment la caractérisation multifréquences de colloïdes magnétiques pour l'hyperthermie magnétique (HM) présentée à la partie 1), où l'on a par exemple mis en évidence la possibilité de mesurer la température à partir des courbes d'aimantation dynamiques. Cette question de la thermométrie est de la plus haute importance lorsqu'il s'agit de l'utilisation *in vivo* de l'HM comme traitement antitumoral : comme montré par plusieurs laboratoires dont le nôtre (cf partie 3)), la bonne dose thermique doit être délivrée à l'endroit de la tumeur, sans brûler les tissus sains. Ayant cette idée de développer des sondes de température non invasives, nous avons conçu des nanoparticules magnétiques (NPM) d'oxyde de fer recouvertes d'une brosse polymère thermosensible, d'abord en greffant des silanes –COOH sur les NPM puis en les couplant par formation de liaisons amides à des polymères de type Jeffamine, ayant une température inférieure critique de solution (LCST) proche de 30°C. Cette étude déjà présentée à la partie 2) et menée en collaboration avec des experts en IRM à Bordeaux et à Mons a été importante dans la littérature sur les agents de contraste pour l'IRM car elle a montré que les NPMs recouverts de polymères peuvent non seulement agir comme agents de contraste positifs (T_1) mais aussi apporter un signal IRM qui varie de manière significative avec la température.¹⁵⁸ Une stratégie analogue a été utilisée pour greffer un autre polymère à LCST sur les NPMs, à savoir le poly(diméthyl aminoéthyl méthacrylate) (pDMAEMA) en utilisant des silanes et un couplage par « chimie click » (1,3-cycloaddition de Huisgen).²⁴⁴ On a ainsi démontré que les NPMs recouvertes d'une brosse thermosensible modifiaient leur taille hydrodynamique sous l'effet d'un champ magnétique alternatif RF, tel que mesuré avec le dispositif de rétrodiffusion laser à tête déportée combiné à l'expérience MH décrit à la Fig 95. Notre objectif a été d'améliorer la technique de greffage de chaînes polymères, et de l'étendre, au-delà du PEG et du pDMAEMA, à des protéines.

En ce qui concerne le contrôle des tailles et des formes des NPMs, une étape importante a été franchie lorsque nous sommes passés de la voie de coprécipitation aqueuse standard qui produit des NPMs d'oxyde de fer polydisperses nécessitant une procédure de tri complexe, à la « voie polyol » mieux contrôlée, permettant d'obtenir des « nanofleurs ». D'autre part, nous sommes passés des procédures de modification des NPMs en plusieurs étapes utilisées auparavant par couplage à une monocouche de silane préliminaire à une « stratégie convergente » dans laquelle nous apportons toutes les modifications nécessaires aux chaînes de polymères au préalable, avant de les coupler à un groupe terminal d'ancrage (généralement l'acide phosphonique) et de les greffer sur les NPMs par une réaction en une étape.²⁷⁶

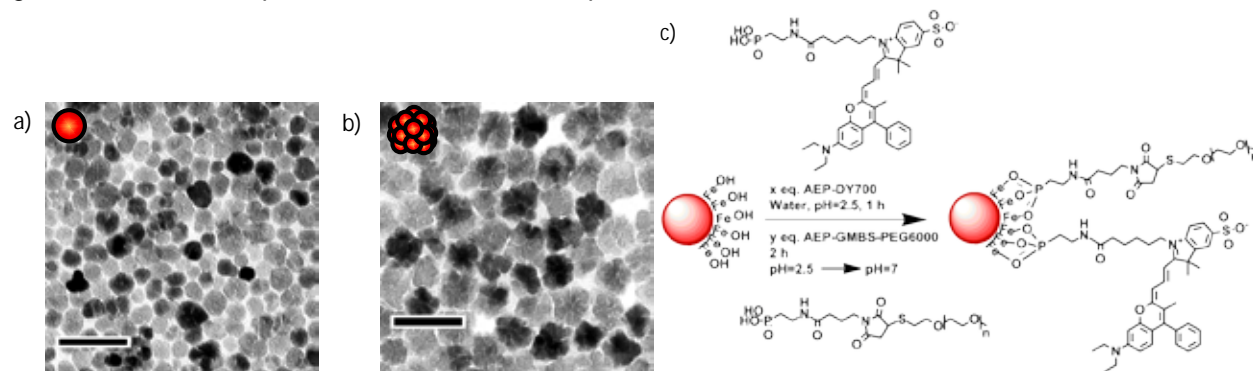


Fig 109. Micrographies MET de NPMs a) monocœurs et b) multicœurs d'oxyde de fer de diamètres respectivement $14,5 \pm 3,4$ et $29,1 \pm 4,4$ nm. La barre d'échelle mesure 50 nm. c) Greffage de la sonde fluorescente DY700 et du PEG_{6k} sur la surface des NPMs en une étape, après modification préalable des chaînes par une ancre phosphonate.

²⁷⁶ G. Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, E. Ibarboure, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, *Monocore vs multicore magnetic iron oxide nanoparticles: uptake by glioblastoma cells and efficiency for magnetic hyperthermia*, **Molecular Systems Design & Engineering**, 2017, 2(5): 629-639 [hal-01628901](https://doi.org/10.1039/C6ME00017A)

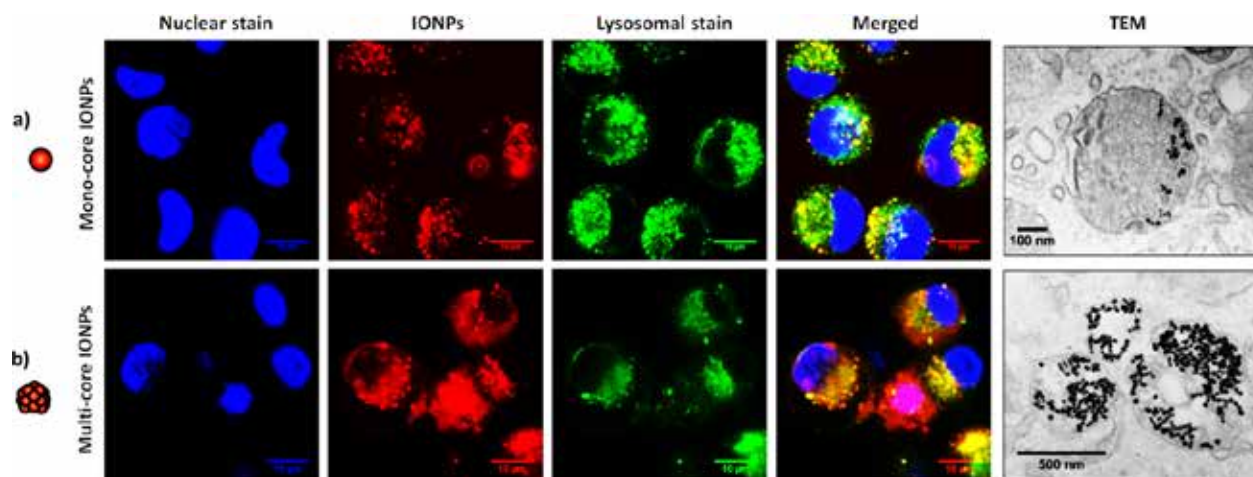


Fig 110. Microscopie confocale et micrographie MET de cellules de gliome U87 humain incubées avec a) des NPMs d'oxyde de fer monocœurs et b) multicœurs greffées avec la sonde fluorescente rouge DY650 et les chaînes PEG dans une "stratégie convergente" en une seule étape et colorées avec des colorants Höchst et Lyso-tracker. La MET montre des lysosomes très fortement chargés en NPMs, que l'on a pu quantifier à 38 millions de particules par cellule pour les monocœurs et 12 millions pour les multicœurs.

Grâce à cette stratégie, la thèse de Gauvi a permis de préparer des NPMs fluorescentes et PEGylés de deux géométries différentes (mono- et multi-cœurs) et comparer leur comportement à la fois *in vitro* sur des cellules,²⁷⁶ *in vivo* et sur des modèles de tumeurs chez la souris.²⁷⁷

11) Structures autoassemblées à partir de complexes polyioniques (PIC)

Plusieurs études pendant la période 2014-2020 ont concerné des complexes électrostatiques polyioniques (PIC). Ainsi dans la thèse d'An Vo-Thu Nguyen en cotutelle avec l'Université de Waterloo au Canada soutenue en novembre 2015, nous avons étudié des « micelles unimoléculaires » formées par un cœur de copolymère arborescent PS-*g*-P2VP polycationiques complexé par des copolymères doubles hydrophiles PAA-*b*-PHEA synthétisée par An par polymérisation radicalaire contrôlée (ATRP).^{169,170}

Un autre projet mettant en jeu le phénomène de complexation polyionique a été la thèse de Tim Delas dirigée par mon collègue Christophe Schatz, donc j'ai été coencadrant, dans le cadre du [projet ANR TANGO](#) avec l'IMP à Lyon et l'Institut Gallien à Chatenay Malabry, soutenue en mars 2021. L'objectif était la complexation de petits brins d'ARN interférent par des copolymères doubles-hydrophile PEG-*b*-chitosane, le bloc chitosane étant un oligomère de tout petit degré de répétition, de sorte que les complexes avec les si-RNA demeurent bi-moléculaires. Enfin le dernier sujet sur les PIC, que je détaillerai plus, était la thèse d'Esra Aydinlioglu, soutenue en février 2020 dans le cadre de l'[ITN NanoMed](#), que j'ai codirigée avec Sébastien Lecommandoux. L'objectif était la préparation de polymersomes à partir de copolymères diblocs, avec un bloc PEG hydrophile et un bloc hydrophobe peptidique. Plutôt qu'un bloc poly(*g*-benzyl-*L*-glutamate) (PBLG) comme nous utilisons d'ordinaire dans l'équipe 3 du LCPO, il s'agissait de synthétiser un copolymère peptidique statistique de poly(acide *L*-glutamique) (PGLu) ou bien de poly(*L*-lysine) (PLys) avec un comonomère peptidique hydrophobe, la *L*-phenylalanine, qui possède un résidu aromatique et dont la structure secondaire est couramment sous forme de feuillets β . Après avoir effectué les synthèses par copolymérisation par ouverture de cycle (ROP) de monomères *N*-carboxycarboanhydrides (NCA) d'acides aminés. En utilisant des PEO-NH₂ de masse 2000 et 5000 g·mol⁻¹ comme macro-amorceurs de la ROP, Esra a obtenu des copolymères : PEO-*b*-P(Glu-*co*-Phe) et PEO-*b*-(Lys-*co*-Phe) avec des degrés de polymérisation (DP) de 114 ou 46 pour le PEO, et 60 (respectivement 100) pour l'acide aminé chargé (Glu ou Lys) et 40 (respectivement 65) pour la Phe.

²⁷⁷ G. Hemery, P. Jeanjean, E. Ibarboure, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, *Thermosensitive diblock elastin-like peptide (ELP) and cell-penetrating (Tat) peptide brush grafted on magnetic iron oxide nanoparticles: De-swelling by magnetic hyperthermia, internalization in tumor cells and strong disruption effect on lysosome membranes*, to be submitted

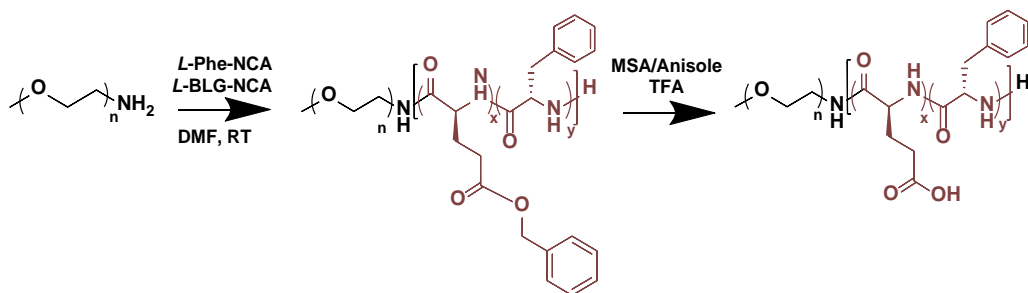


Fig 111. Schéma de la synthèse du poly(oxyde d'éthylène oxide)_n-b-poly(acide L-glutamique_x-co-L-phénylalanine_y).²⁷⁸

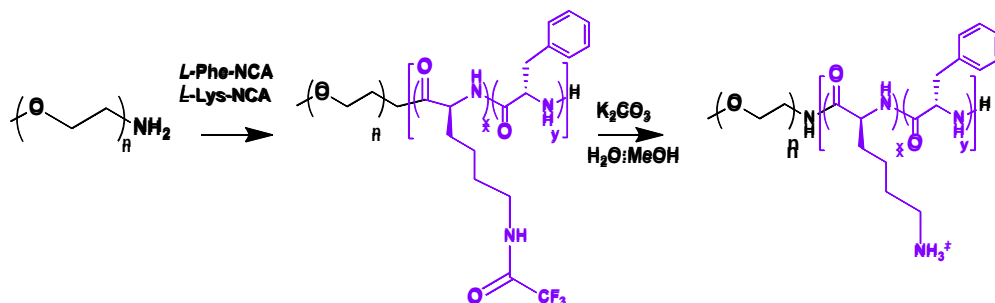


Fig 112. Schéma de la synthèse du poly(oxyde d'éthylène)_n-b-poly(L-Lysine-co-L-phénylalanine_y).²⁷⁹

En d'autres termes, Esra disposait de 2 paires de copolymères doubles-hydrophiles chargés, basés sur des PEO 5kD ou 2kD, avec des blocs respectivement cationiques (PLys) ou anioniques (PGlu), de même DP, et contenant par ailleurs la même fraction de comonomère hydrophobe L-Phe. Par ailleurs une étude par dichroïsme circulaire (CD) a montré que les structures secondaires sous forme d'hélices classiques de PGlu (à pH acide) ou PLys (à pH basique) étaient déstructurées par la présence de comonomère Phe, montrant à la place une forte proportion de conformation en pelote gaussienne des blocs peptidiques. En mélangeant deux à deux les copolymères à blocs de charges opposés et de taille (DP) identiques, Esra a obtenu ce que Kazuonori Kataoka a baptisé des "PICsomes",²⁸⁰ c'est-à-dire des structures vésiculaires avec une membrane fluide, formée par coacervation des blocs polyélectrolytes.

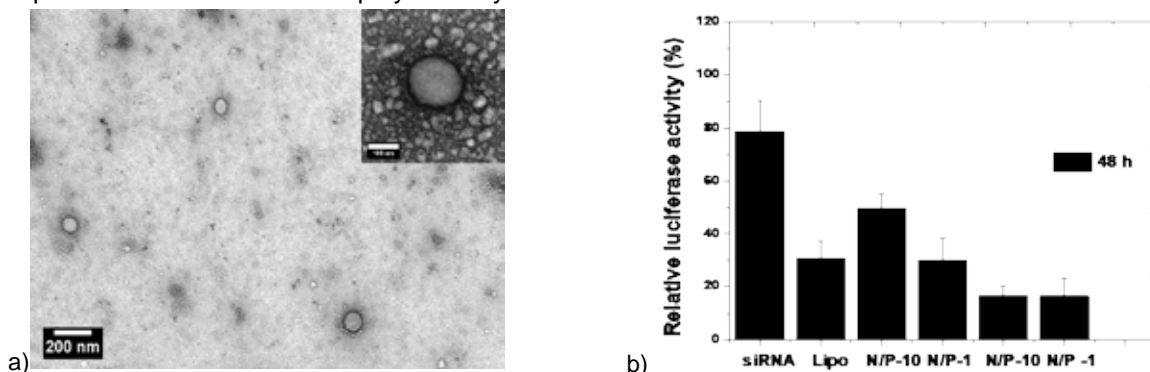


Fig 113. a) Image TEM de PICsomes chargés en siRNA à un taux de charges $[\text{NH}_3^+]/[\text{PO}_3^- + \text{COO}^-] = 10$ et b) activité "gene silencing" mesurée sur des cellules HeLa génétiquement modifiées pour exprimer la luciférase firefly.

²⁷⁸ E. Aydinlioglu, G. Le Fer, E. Ibarboure, C. Bonduelle, O. Sandre, S. Lecommandoux, *pH-sensitive polymersomes made of poly(ethylene oxide)-b-poly(L-glutamic acid-co-L-phenylalanine): synthesis, self-assembly into polymersomes, cell toxicity and in vitro hydrophobic drug release*, to be submitted

²⁷⁹ E. Aydinlioglu, M. Abdelghani, G. Le Fer, J. C. M. van Hest, O. Sandre, S. Lecommandoux, Polyionic complexation (PIC) of oppositely charged double-hydrophilic copolymers made of synthetic copolypeptides: PICsome formation and preliminary results of siRNA loading and intracellular delivery, to be submitted

²⁸⁰ A. Koide, A. Kishimura, K. Osada, W.-D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Semipermeable Polymer Vesicle (PICsome) Self-Assembled in Aqueous Medium from a Pair of Oppositely Charged Block Copolymers: Physiologically Stable Micro-/Nanocontainers of Water-Soluble Macromolecules, *J. Am. Chem. Soc.* **2006.** *128;* 5988–5989.

III. Objectifs de recherche (janvier 2021-décembre 2025)

Ayant été promu DR2 en CID54, je poursuis cette voie de travailler à l'interface chimie-physique-biologie, notamment sur le plan local en m'impliquant dans les projets en cours de structuration autour du centre de recherche en cancérologie bordelais (CRCB) et de l'Oncosphère d'Aquitaine et de la bio-imagerie. J'ai été le représentant de l'équipe dans deux grands projets de recherche (GPR) interdisciplinaires de l'Université de Bordeaux : NEWMOON: Reinventing Cancer Models (porteuse : Julie Dechanet), et IMaging for Precision medicine within A Collaborative Translational program (IMPACT, porteurs Thomas Tourdias et Bruno Quesson, dans lequel j'étais « représentant des chimistes » au comité de pilotage), mais malheureusement ces deux GPR n'ont pas été retenus. Je participe au [projet COMMUCAN du SIRIC BRIO](#) (porteur Andreas Bikfalvi) qui finance la moitié de la thèse de Marie Devreux (en cotutelle avec l'UMONS en Belgique). Je suis enfin membre du comité scientifique de la [plateforme de bio-imagerie préclinique VIVOPTIC](#) nouvellement rattachée à l'UMS3427 TBM-Core, et à terme je n'exclue pas de m'impliquer à au moins à 25% de mon temps dans le suivi d'un projet (pré)clinique sur les polymersomes magnétiques.

Mon programme de recherche pour les 5 prochaines années vise à poursuivre l'étude des polymersomes magnétiques et portera d'une part sur des aspects physicochimiques fondamentaux, dans le cadre du projet ANR2019 MAVERICK (425 k€) que je coordonne, qui concerne la réticulation photochimique des membranes afin de préparer des vésicules anisotropes susceptibles d'être mieux internalisées dans les cellules cancéreuses, puis de détruire celles-ci par application d'un champ magnétique oscillant ou tournant à fréquence plus basse (kHz) que celles utilisées d'ordinaire en hyperthermie magnétique (MHz). D'autre part concernant les applications biomédicales des polymersomes magnétiques, ceux-ci font l'objet du programme de pré-maturation du CNRS suite au brevet déposé avec les partenaires du projet ANR2014 LightLab, piloté par Peter Dalko de l'Université de Paris (en cas de succès, la SATT Nouvelle Aquitaine pourrait investir 450 k€ pour la maturation et la création d'une startup à Bordeaux développant l'utilisation comme vecteurs d'actifs thérapeutiques de polymersomes mis au point, qui sont clivables par voie redox (signal endogène de tumeurs) ou photonique (sous une irradiation X ou gamma comme employée en radiothérapie).

A. 2019-2023 (48 mois): ANR MAVERICK “MAGnetic VESicle Rotation-Induced Cell-Killing”

Les polymersomes magnétiques que l'on a développés avec S. Lecommandoux en 2005 constituent un exemple de nanovecteurs biocompatibles versatiles pour libérer une substance active sur un site tumoral sous l'action d'un stimulus externe tel un champ magnétique à haute fréquence (HF, 100-800 kHz) provoquant un échauffement local de la membrane (c.à.d. à l'échelle nano), augmentant sa perméabilité. En champ magnétique statique, ces vésicules se déforment pour former des coques ellipsoïdales allongées. Si l'on fixe leur forme allongée par une réticulation chimique sous champ magnétique, ces nano-objets anisotropes donneront accès à l'application d'un couple mécanique sur les membranes cellulaires (membrane plasmique et membranes des organelles intracellulaires) en champ basse fréquence (BF, 5-50 kHz). Le projet MAVERICK vise à étudier ces déformations ellipsoïdales, voire plus complexes (WP1), la biocompatibilité et les voies d'internalisation en fonction de la forme des vésicules (WP2), et la cytotoxicité magnéto-induite (WP3) sous champs BF ou HF. Les partenaires sont, outre le LCPO (porteur), le LPCNO à Toulouse (Véronique Gigoux et Julian Carrey), le BIC à Bordeaux (Etienne Gontier et Sabrina Lacomme) et des théoriciens de la matière molle à Perm en Russie (Yuriy Raikher et Aleksandr Ryzhkof). Le projet commence par la synthèse d'un nouveau type de polymersomes magnétiques à base de PI-*b*-PEO, dont le bloc hydrophobe poly(isoprène) peut-être réticulé, avec un amorçage par illumination UV. Le projet ANR a officiellement commencé en novembre 2019, mais en raison d'une opposition du FSD du ministère vis-à-vis de la participation de l'équipe de théoriciens russes, Diana Kazaryan n'a pu débiter sa thèse (codirigée avec Frédéric Peruch) qu'en janvier 2020. Malgré le confinement de mars à mai 2020 qui est encore retardé les synthèses, de premiers lots de vésicules magnétiques ont pu être réalisés depuis l'automne 2020 (Fig 114) et leurs effets sur des cellules biologiques ont commencé à être analysés par nos partenaires biologistes de l'INSERM à Toulouse.

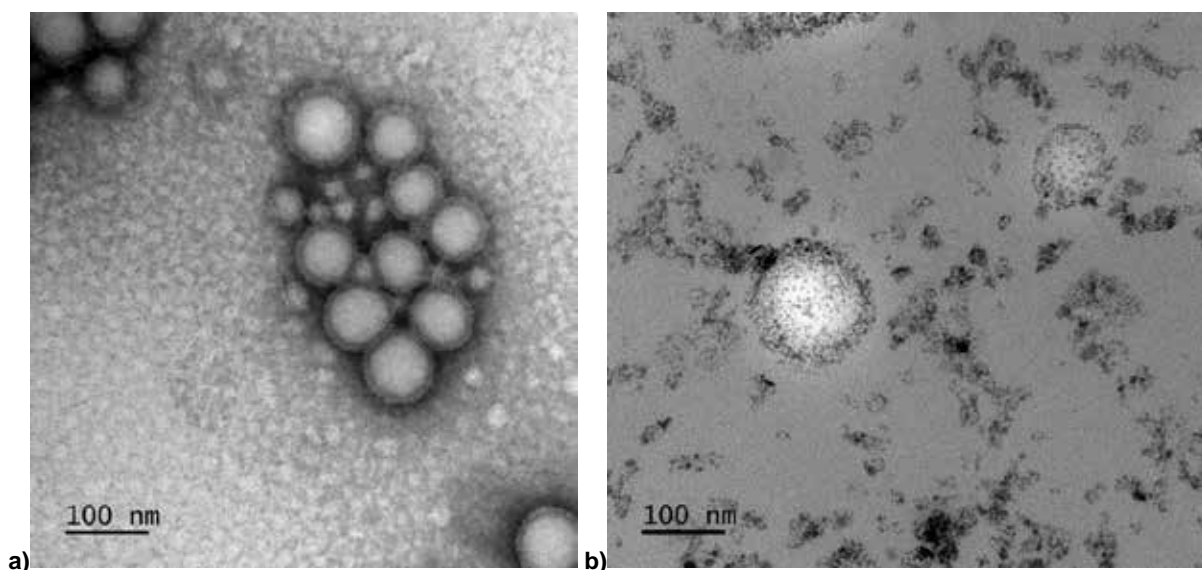


Fig 114. Images MET de polymersomes de PI_{50k}-b-PEO_{5k} obtenus par nanoprecipitation a) en l'absence et b) en présence de nanoparticules magnétiques recouvertes de ligands hydrophobes. La membrane des vésicules mesure 10 nm d'épaisseur, et les nanoparticules 6 nm de diamètre. La grille MET a été colorée à l'acétate de samarium.

B. 2020-2021 (18 mois): Projet LightLab en pré-maturation CNRS (Porteurs: O.Sandre et Peter Dalko, LCBPT CNRS / Univ. Paris Descartes)

Ce projet est la suite du projet LightLab ([ANR-14-CE08-0013](#)), dont j'étais le responsable scientifique pour le LCPO. L'idée est de proposer des polymersomes photoclivables sous irradiation aux rayons X ou G, grâce à l'incorporation d'un espaceur picolinium ou quinolenium développé par l'équipe de Peter Dalko, sonde rédox qui se clive par un mécanisme de transfert d'électron, soit sous rayonnement ionisant, soit par réduction chimique.

A. Kumar EP19-306612.3 Stimuli- or bio-responsive copolymers, the polymersomes comprising the same and their use in drug delivery

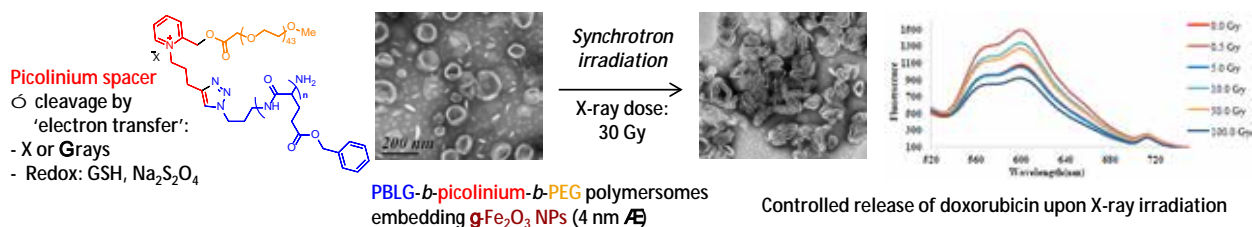


Fig 115. Structure du copolymère clivable sous radiation ou stimulus redox. Les polymersomes incorporent dans la membrane des nanoparticules d'oxyde de fer ultrafines ou bien des nanoclusters d'or luminescents. Une irradiation X provoque la destruction des membranes, libération d'une drogue anticancéreuse, ici la doxorubicine (fluorescente).

Suite au dépôt de brevet en décembre 2019,²⁸¹ CNRS Innov' a donné les moyens (150 k€) de compléter les preuves de concept biologiques de l'invention (polymersomes magnétiques formés par un copolymère clivable par voie photonique ou rédox), notamment par des expériences *in vivo* dans des laboratoires partenaires (à Grenoble et à Nantes). Durant les 6 premiers mois, une étape importante a été franchie en transférant la synthèse à une société franco-américaine de chimie fine (PMC IsoChem à Vert-le-Petit) du bloc polypeptidique (100 g ont été synthétisés fin juillet 2020, ce qui permettra de donner une plus grande marge pour les expériences de biologie que la synthèse en laboratoire, conduisant au maximum à 1 g de polymère). Mon apport en lien avec les ingénieurs et chimistes analystes de PMC IsoChem a été de veiller à ce que leur produit possède bien les mêmes caractéristiques structurales que ceux développés dans l'ANR, malgré la mise à l'échelle de la synthèse en réacteur de 10 L au lieu de 100 mL.

281 A. Kumar, Z. S. Chinoy, P. Dunkel, G. Ramniceanu, S. Lecommandoux, O. Sandre, B-T. Doan, P. I. Dalko, Stimuli - or bio- responsive copolymers, the polymersomes comprising the same and their use in drug delivery. Applicants: CNRS, Univ. Bordeaux, IPB, Univ. Paris Descartes, ENSCP Chimie ParisTech. EP19-30661. PCT/EP2020/085615. [WO2021116331 A1](#) (17/6/2021). Priority date 2019/12/10. [hal-03286526](#)

C. Suite du projet « Consortium GSO » Toulouse-Bordeaux sur l'hyperthermie magnétique intralysosomale

En 2018, Véronique Gigoux de l'équipe « Réceptologie et Ciblage Thérapeutique en Cancérologie » INSERM / INSA Toulouse a obtenu un financement du Cancéropôle Grand Sud-Ouest pour bâtir un consortium entre les équipes toulousaines et bordelaises qui travaillent sur l'hyperthermie magnétique. En parallèle, Megi Bejko a obtenu en 2019 une bourse de thèse « au mérite » pour effectuer sa thèse que je codirige avec Stéphane Mornet, chimiste des matériaux à l'Institut de chimie de la matière condensée de Bordeaux (ICMCB). Megi est une étudiante brillante, qui durant ses 18 premiers mois de thèse a amélioré le contrôle de la synthèse de « nanofleurs » magnétiques (Fig 116) et de leur greffage par des molécules (Fig 117). Son sujet de thèse comprend le couplage des nanofleurs avec un autre type d'agents de contraste IRM et de radiothérapie à base de gadolinium, les « nanoAguix » développés à Lyon par Olivier Tillement. L'idée est d'inclure entre les deux un espaceur thermoactivable par hyperthermie magnétique, afin de libérer les agents thérapeutiques au plus près des cellules tumorales. En parallèle, on étudie aussi le ciblage des nanofleurs avec un peptide étudié par Véronique Gigoux, qui est spécifique de récepteurs RCCK2 exprimés par les tumeurs d'adénocarcinome pancréatique, un cancer incurable.

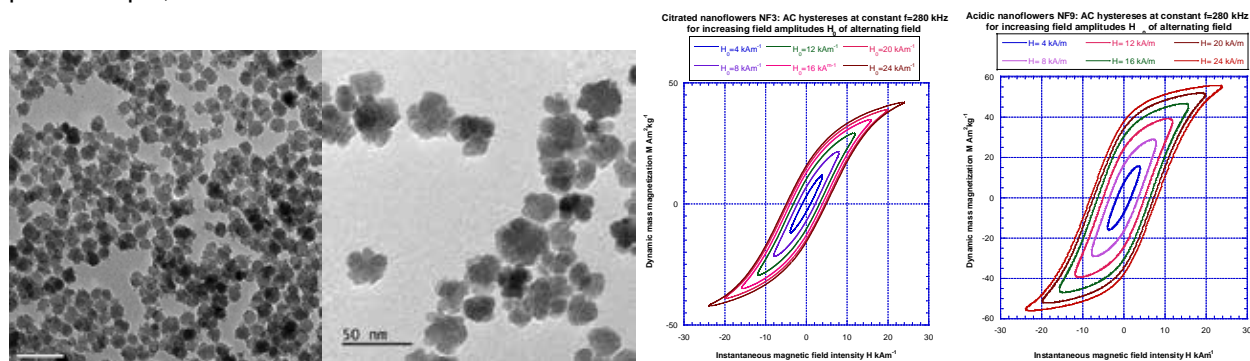


Fig 116. Image MET de nanofleurs magnétiques de diamètres moyens respectivement 13 nm et 26 nm, et courbes d'aimantation dynamique correspondantes, mesurées sur le nouveau magnétomètre AC acquis sur des crédits SIRIC BRIO

La conception de NPM ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses vise à obtenir une meilleure internalisation cellulaire et à un effet plus fort de l'application d'un champ magnétique radiofréquence. En effet plusieurs études récentes ont montré qu'une même quantité de NPMs induit un effet cytotoxique différent selon qu'elles sont localisées à l'intérieur des cellules (dans des compartiments membranaires appelés lysosomes) ou bien dans l'espace extracellulaire. Ce concept d'hyperthermie magnétique intra-lysosomale (HMIL) a été introduit par l'équipe toulousaine qui a montré que la mort cellulaire peut être induite, même sans augmentation de température, par une perméabilisation de la membrane lysosomale induisant une cascade enzymatique (caspases).²⁸² Des nanofleurs ainsi fonctionnalisées par la gastrine, peptide agoniste du récepteur CCK2, sont internalisées massivement par endocytose et adressent plus spécifiquement les lysosomes. Par ailleurs, plusieurs études récentes dont celle effectuée avec l'équipe de Thi Kim Thanh Nguyen à UCL (dans le cadre d'un séjour de mobilité du réseau COST RadioMag) ont montré que la nanothérapie agit en synergie avec la libération d'un médicament chimiothérapeutique comme la doxorubicine.²⁸³ Dans le cas du projet GSO, on utilise plutôt la gemcitabine, médicament utilisé cliniquement pour traiter les patients atteints d'adénocarcinome du pancréas. Les premières études *in vitro* ont servi à préparer les essais *in vivo* sur des souris qui ont débuté sur la plateforme VIVOPTIC par nos collaborateurs biologistes de l'équipe IMOTION. Nous essaierons de prolonger la collaboration bien établie entre Bordeaux et Toulouse en répondant aux appels de l'INCA et de l'INSERM sur les nanovecteurs et les thérapies innovantes contre les cancers.

²⁸² P. Clerc, P. Jeanjean, N. Halalli, M. Gougeon, B. Pipy, J. Carrey, D. Fourmy, V. Gigoux, Targeted Magnetic Intra-Lysosomal Hyperthermia produces lysosomal reactive oxygen species and causes Caspase-1 dependent cell death, **J. Contr. Rel.** **2018**, **270**: 120-134

²⁸³ L. Wang, A. Hervault, P. Southern, O. Sandre, F. Couillaud, N. T. K. Thanh, In vitro exploration of the synergistic effect of alternating magnetic field mediated thermo-chemotherapy with doxorubicin loaded dual pH- and thermo-responsive magnetic nanocomposite carriers, **J. Mater. Chem. B**, **2020**, **8**(46): 10527-10539 (front cover) [hal-02972310](https://doi.org/10.1039/D0TB01310A)

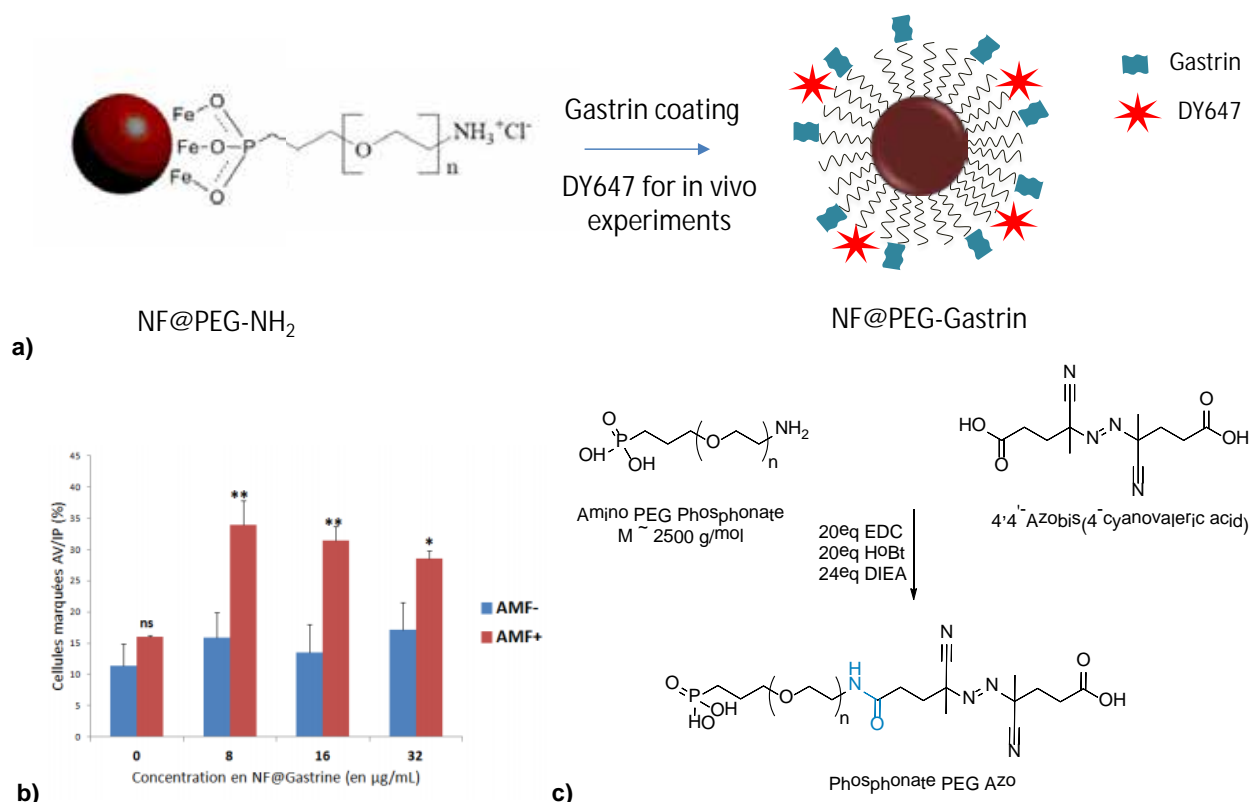


Fig 117. a) Greffage de nanofleurs par des chaînes PEG_{2.5k}-NH₂ via l'ancre phosphonatre (densité : 0.7 chaîne/nm²), puis coupage d'une part à la gastrine pour la vectorisation dans les cellules et par un fluorophore proche-infrarouge. b) Tests de viabilité cellulaire (ici avec l'annexine-V) mettant en évidence l'effet du champ magnétique alternatif RF. c) greffage d'un espaceur « diazo » thermoclivable, afin de libérer une drogue modèle sous hyperthermie magnétique.

D. 2021-2025 : Elaboration de nanoplastiques modèles pour des études éco-toxicologiques

En sus de mon activité nanomédecine où l'on cherche à développer des nanoparticules « bénéfiques » pour la santé, j'ai abordé depuis 2020 une nouvelle thématique de recherche, en collaboration avec deux collègues du LCPO (Etienne Grau et Véronique Coma, maîtres de conférence de l'équipe 2 « Polymères bio-sourcés » dirigée par Henri Cramail, avec qui j'ai déposé plusieurs réponses à des appels à projets sur les effets des nanoplastiques sur l'environnement et la santé :

- **Projet PLASTIQAIR** (Caractérisation et toxicité des microplastiques présents dans l'air et leur suivi dans les matrices respiratoires par microscopie Raman) porté par Stéphanie Devineau, maîtresse de conférence à l'unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative de l'Université de Paris et déposé en 2019, puis à nouveau en 2020, à l'AAP de l'ANSES « Environnement santé-travail ». Le projet comprend une phase de collecte de micro/nanoplastiques via des filtres par le Service Parisien de Santé Environnement et la synthèse au LCPO d'échantillons modèles, en particulier avec un marquage isotopique afin de pouvoir être suivi en milieu cellulaire par imagerie Raman. Le projet n'a malheureusement pas été retenu par le jury de l'ANSES.

- **Projet H2020** puis projet ANR MNP4MOC porté par Yves Boulard, biochimiste au CEA Saclay : La pollution des plastiques a fait l'objet d'une attention croissante ces dernières années en raison de la dégradation et de la fragmentation des déchets plastiques en micro et nanoparticules de plastique (MNP) s'accumulant dans les sols, les rivières et les océans, ce qui peut entraîner des risques pour l'environnement et la santé (Galloway 2017 ; Gigault 2018). Le projet MOC4MNP s'attaque à ces problèmes en développant un modèle expérimental pour étudier la dégradation des MNP (oxydation, dépolymérisation, érosion...) et leur impact sur différents milieux aquatiques et sols grâce au développement de "microcosmes sur puce", en collaboration avec la société Elevesys, spécialiste des systèmes microfluidiques. Quatre types de polymères à base de pétrole (PS/PET/PE/PP), un polyester aromatique, un styrénique et deux polyoléfinés, qui sont les plus couramment

utilisés (~ 60% de la production européenne) et jetés avec deux plastiques d'origine biologique qui montrent une production croissante (PLA et PBS) pour lesquels il existe très peu de références dans la littérature concernant leurs impacts sur l'écosystème et la santé (Gaillard 2019, Salomez 2019). La contribution du LCPO consistera, *via* une thèse en l'université de Bordeaux et le CEA Saclay, à préparer ces MNP de PLA ou PBS de référence à la fois par des méthodes descendantes (cryobroyage et tamisage) et ascendantes (polymérisation en dispersion et nano-précipitation). Ces dernières méthodes permettront de contrôler les tailles des MNP de quelques dizaines de nm à μm . Ces synthèses contrôlées de polymères permettront également d'introduire des marqueurs vibratoires dans les MNP de référence en utilisant des monomères deutérés ou dopés au ^{13}C . Dans une deuxième partie (réalisée au CEA Saclay), leur évolution (diffusion, dégradation, agrégation...), sera quantifiée dans les modèles environnementaux ("microcosmes sur puce"), notamment en utilisant leur signature en microscopie Raman.

- Projet de thèse intitulé « Évaluation de la fin de vie et le profil écotoxicologique des polymères biosourcés » déposé à l'AAP multidisciplinaire de l'Université de Bordeaux, avec Magalie Beaudrimont, professeure au laboratoire EPOC d'écotoxicologie (station marine d'Arcachon) : Ce projet vise la synthèse de particules de polymères biosourcés à l'échelle micro ou nanométrique au LCPO en collaboration avec Etienne Grau (équipe 2 « Biopolymères et polymères bio-sourcés »), et leur impact éco-toxicologique avec le laboratoire EPOC de chimie environnementale. Ces polymères issus de la biomasse ont des applications industrielles variées, par exemple dans les revêtements, les peintures, les cosmétiques, les emballages... La thèse vise à élaborer des modèles micro et nanoplastiques (MNP) pour étudier l'impact éco-toxicologique de ces nouveaux matériaux polymères destinés à remplacer les plastiques à base de pétrole, dans une optique de chimie durable et verte. Cette "nouvelle génération de plastiques" ne résoudra vraisemblablement pas le problème environnemental posé par la pollution plastique. Il est impératif d'évaluer la fin de vie de ces polymères biosourcés, en particulier leur recyclabilité ainsi que leur dégradation et l'absence d'effets nocifs dans divers environnements. L'objectif principal de ce projet multidisciplinaire est d'évaluer l'empreinte des polymères biosourcés (PLA, PBS...) dans les environnements d'eau douce et côtiers à l'aide de modèles écotoxicologiques (algues, bivalves), et finalement de déterminer les relations structure-propriétés et les lignes directrices pour la synthèse de polymères biosourcés réellement "écologiques". Pour l'instant de premières expériences ont été réalisées entre le LCPO et EPOC pour étudier l'écotoxicité d'une série de nanoplastiques de polymères pétrosourcés (PE et PS), issus respectivement d'un cryobroyage de déchet plastiques récoltés sur les bords de la Leyre, fleuve qui se jette dans le Bassin d'Arcachon, et dans le cas du PS d'échantillon de NPs préparé par le procédé de nanoprecipitation.

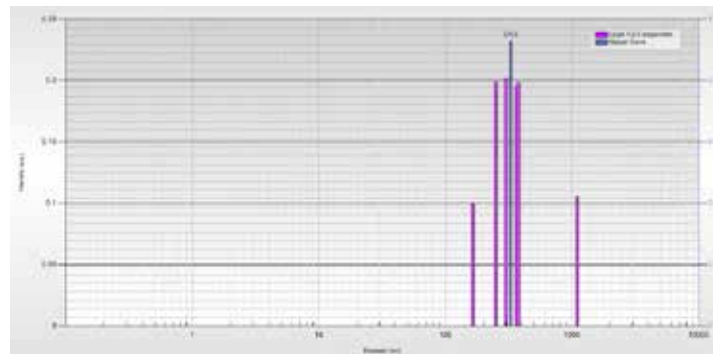
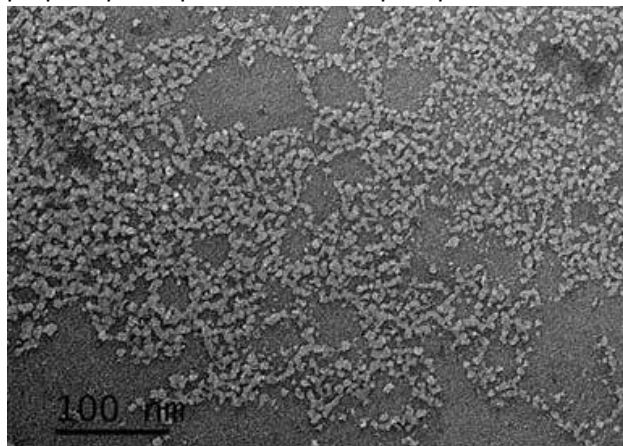


Fig 118. Exemple de nanoplastiques obtenues par cryobroyage de débris (macro et microplastiques) récoltés dans un fleuve côtier, la Leyre (Adeline Arini, postdoctorante du projet LabEx PlasCote). Les tailles ont été mesurées par DLS (Cordouan Vasco Flex) et par MET au Bordeaux Imaging Center (BIC) par coloration négative à l'acétate de samarium

En abordant cette nouvelle thématique d'intérêt crucial pour la société, mon objectif est d'y apporter mes compétences de physico-chimiste pour élaborer des systèmes modèles de nanoplastiques qui soient plus près de la réalité que les latex commerciaux utilisés généralement pas les éco-toxicologues pour les études. A mon initiative, le [LCPO a rejoint le GDR 2050 « Polymères et Océans »](#) et il est de plus question avec nos collègues

éco-toxicologues Magalie Baudrimont et Jérôme Cachot d'organiser un atelier de formation à Bordeaux dans le cadre du GDR. Je poursuis aussi les efforts pour obtenir des financements sur cette thématique, après l'échec des lettres d'intention PLASTIQAIR et MNP4MOC non retenues en 2021... Nous avons néanmoins obtenu un financement inter-départements de l'Université de Bordeaux (14,5 k€) qui permet de terminer la première étude sur des nanoplastiques modèles avec le laboratoire EPOC et de les publier dans une revue d'écotoxicologie en vue de gagner en crédibilité dans la communauté qui s'intéresse au devenir des nanoplastiques. Les collègues toxicologues sont en recherche de telles interactions avec des chimistes et des physicochimistes des polymères afin de développer des nanoplastiques modèles plus proches de la réalité, et éventuellement avec un marquage isotopique ou métallique. Un autre point important est aussi la caractérisation (tailles, nature chimique...) de ceux collectés dans la nature par des associations, et avec mon collègue Etienne Grau nous sommes en contact avec Antoine Bruge de la Surfrider foundation Europe (Biarritz) à qui nous donnons des conseils pour compléter leur « kit d'analyses ». J'ai enfin été coorganisateur du [minicolloque sur la pollution aux micro et nano-plastiques lors des 17èmes Journées de la Matière Condensée](#) (en ligne) de la SFP, en lien avec le GDR 2050 et le GFP, qui a connu un franc succès avec une trentaine de participants.

IV. Enseignement, formation et diffusion de la culture scientifique

Formation initiale					
Discipline	Niveau	Nature	Etablissement	Années	Volume annuel
Chimie Industrielle (J-F. Le Meins)	L2 (Licence Professionnelle)	TP sur les propriétés thermo-mécaniques des matériaux polymères (rhéologie)	Université Bordeaux 1	2010	20h
				2011	20h
				2012	16h
				2013	16h
Formation permanente					
Stage	Niveau	Intitulé	Etablissement	Années	Volume annuel
Colloïdes et Nanoparticules (F. Brochard-Wyart)	Stagiaires industriels (Guerbet, Sanofi Aventis...)	Nanoparticules magnétiques, propriétés physiques et applications au diagnostic en biologie	UPMC / CNRS	2011	2h
				2012	2h
					2h

Concernant la formation initiale, j'ai donné pendant quatre ans 16h de travaux pratiques de rhéologie et de thermomécanique des polymères aux étudiants de la licence professionnelle de chimie industrielle de l'université Bordeaux. J'ai participé par ailleurs à des jurys et des visites de stage (licence pro, master), à la Fête de la Science en 2011 et 2012 à l'ENSCBP, et à la [Nuit des Chercheurs 2013 à Talence](#). J'ai aussi donné plusieurs cours sur la synthèse, les propriétés et les applications biologiques des particules magnétiques : 2h aux stagiaires de la Formation Permanente de l'UPMC en janvier 2012 (devant des ingénieurs et techniciens de la société Sanofi-Aventis), 4h dans une école d'été à Sao Paulo au Brésil en février 2012 et 1h en mai 2012 aux étudiants de Master de bio-imagerie et biochimie structurale de l'Université Bordeaux. J'ai obtenu en 2013 la [qualification aux fonctions de Professeur des Universités en sections 31 et 33](#). J'indique ci-dessous la liste nominative des étudiants et jeunes chercheurs que j'ai encadrés ou que je continue d'encadrer.

Nom(s)	Cursus	Année (s)	Co-encadré(e) avec	Sujet
Mohammed KOUAR	Maîtrise Physiologie Cellulaire et Moléculaire, Univ. Paris 13	2002 3 mois	-	Préparation de liposomes magnétiques de tailles calibrées pour une étude physico-chimique de l'interaction lipides-protéine LTP
Marguerite d'OLCE et Léa TRICHET	Maîtrise de Physique Univ. Paris 7, projet de "matière molle"	2003 1 mois	-	Les vésicules magnétiques
Delphine EL KHARRAT	DEA "matière condensée", UPMC	2003 6 mois	Valérie CABUIL	Mise en évidence expérimentale de l'interaction nanoparticules – polymère dans les ferrogels de polyacrylamide
Cristina DA CRUZ	ATER UPMC	2004-2005 12 mois	Valérie CABUIL	Diagramme de phases de nanoparticules magnétiques dans des cristaux liquides nématiques thermotropes
Tiphaine CHATELAIN	Master 2 chimie UPMC spécialité PCA	2005 6 mois	Valérie CABUIL	Synthèse et fonctionnalisation de microsphères magnétiques thermosensibles en vue d'applications biomédicales
Sana TABNAOUI	Licence 3 chimie UPMC	2005 2 mois	Siham DOUADI-MASROUKI	Dépôt de films lamellaires de copolymères di-blocs
Julien DESEIGNE	3A ESPCI	2006 1.5 mois	-	Gouttelettes de cristal liquide nématique dopées fortement en nanoparticules magnétiques
Virginie WATEL	3A ESPCI	2006 1.5 mois	-	Coprécipitation d'un mélange de Fer II - Fer III par alcalinisation en conditions millifluidiques
Maéva SERROR	Licence 3 chimie UPMC	2006 2 mois	Siham DOUADI-MASROUKI	Polymérisation radicalaire contrôlée de polystyrène sur des nanoparticules magnétiques
Joffrey LEFEE	Master 1 chimie UPMC	2006 3 mois	Philippe MOUREAUX (Sté CF Gomma)	Contrôle de la raideur de matériaux antivibratoires dédiés à l'industrie automobile (caoutchoucs magnétiques)
Jean-Baptiste DELSUC et Kathy SIMOES	TEP Licence 3 chimie UPMC	2007 1 mois	-	Synthèse de nano-bâtonnets de goethite α -FeOOH et leur dispersion en solvant aqueux ou organique
Romain PINTAT	1A IUT Lyon	2007 4 mois	-	Synthèse par polymérisation radicalaire par transfert d'atome de nanoparticules de ferrofluide enrobées de polystyrène

Delphine EL KHARRAT	Thèse de l'UPMC	2004-2007 36 mois	Valérie CABUIL	Gels de polymères dopés par des nanoparticules de maghémite pour l'élaboration de matériaux magnétiques et thermosensibles
Siham DOUADI-MASROUKI	Thèse de l'UPMC	2004-2007 36 mois	Valérie CABUIL et Maud SAVE	Synthèse et caractérisation de films lamellaires dopés par des nanoparticules magnétiques
Christelle VATRY	3A ESPCI	2008 1.5 mois	Vincent Dupuis	Etude de l'effet d'un champ magnétique sur l'orientation d'un cristal liquide nématique thermotrope (5CB) ou lyotrope (goethite) : une étape vers l'obtention d'un nématique hybride organique / inorganique
Jérôme FRESNAIS	Post-doc ANR ITC-Nanoprobe	2008 24 mois	Jean-François BERRET	Cocervation contrôlée de copolymères doubles hydrophiles et de nanoparticules magnétiques
Jérémie GUEDJ et Michaël GONZALEZ DIAZ	Licence 3 Physique UPMC (stage découverte L3PC)	2009 1 mois	Vincent Dupuis	Etude de l'effet d'un champ magnétique sur l'orientation d'un cristal liquide nématique
Ali ABOU HASSAN	Thèse de l'UPMC	2007-2009 36 mois	Valérie CABUIL	Contribution au développement de microréacteurs pour la synthèse de nanoparticules inorganiques à base d'oxydes de fer
Maud CHEMIN	Master chimie Bordeaux/3A ENSCBP	2011 6 mois	Jean-François LE MEINS	Développement de vésicules hybrides copolymères à blocs/phospholipides pour la délivrance contrôlée de médicaments
Damien HABAULT	Master chimie Bordeaux/3A ENSCBP	2011 6 mois	Jean-François LE MEINS	Incorporation de nanoparticules magnétiques dans la membrane de polymersomes à partir de doubles émulsions obtenues par microfluidique et preuve de concept d'hyperthermie magnétique en émulsion d'huile fluorée en système microfluidique
Marie DUFFIET	Licence 1 "stage d'excellence"	2011 1 mois	Sébastien LECOMMANDOUX	Greffage de dopamine et dérivés du catéchol sur des nanoparticules magnétiques
Laure BRIEN et Anaïs COGNACQ	TIPE (classe prépa lycée Montaigne)	2011 1 mois	Jean-François LE MEINS	Dégradation enzymatique de vésicules
Vo-Thu An N'GUYEN	Thèse IDS-FunMat	2011-2015 48 mois	Mario GAUTHIER (University of Waterloo)	Magnetic Micelles as Therapy and Diagnostic Agents

Alexandre DERY	2A ENSCBP	2011-2012 6 mois	Jean-François LE MEINS	Développement par microfluidique de vésicules polymères hybrides magnétiques et mesure d'hyperthermie magnétique à l'échelle du nano Litre
Adeline HANNECART	Master chimie UMONS	2012 1 mois	Sébastien LECOMANDOUX, Sophie LAURENT (UMONS)	Greffage de polymères thermosensibles à la surface de nanoparticules d'oxyde de fer et étude comme agents de contraste IRM
Nabil MONGALGI	1A Ecole d'Ingénieur ENSEIRB-MATMECA	2012 1 mois		Stage de « découverte du laboratoire et du métier de chercheur »
Kevin ZIMNY	Post-doc US Air Force	2012-2014 dont 12 mois au LCPO	Olivier MONDAIN MONTVAL (CRPP)	Synthesis of colloidal materials for ultrasonic acoustics: toward acoustic metamaterials
Emmanuelle SCHUE	Licence 3 UB1 « Chimie et Santé »	2013 2 mois	-	Préparation de polymersomes par émulsion-centrifugation en microfluidique
Kamel AOUANE	Licence 3 UPMC « Physique à distance »	2013 9 mois	-	Convertisseur d'énergie magnétique et guidage de particules magnétiques par des gradients de champs contrôlés
Rudy FABRE	2A Ecole d'Ingénieur Denis Diderot (Paris)	2013 2 mois	Bernard DE JESO (LCPO)	Thermosensitive polymer grafting on magnetic nanoparticles and its application to measure temperature by an MRI method
Gauvin HEMERY	2A ENSCBP	2013 2 mois	Osman BAKR(KAUST)	Synthesis and size-sorting of super-paramagnetic iron oxide nanocrystals
Tapas Kumar PAIRA	Post-doctorant ANR KBT	2013-2014	Jean-François LE MEINS	Synthèse de copolymères à blocs PDMS et PEO pour former des vésicules hybrides
Thi Phuong Tuyen DAO	Thèse IDS-FunMat	2013-2016	Jean-François LE MEINS et Manuel PRIETO (IST Lisboa)	Hybrid polymer/Lipid vesicles as New Particles for Drug delivery and cell Mimics
Gauvin HEMERY	Master2 chimie UB/ 3A ENSCBP	2014 6 mois	Elizabeth GILLIES (U. Western Ontario)	Synthèse d'un nano-thermomètre pour l'IRM par greffage de polyMADAME sur des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer
Louis BEAUTE	3A Chimie Physique Electronique Lyon	2014-2015 6 mois	Sébastien LECOMMANDOUX	Polymersomes Magnétiques pour la Thérapie et l'Imagerie
Shusheng ZHANG	Post-doctorant ANR MagnetoChemoBlast	2014-2016 22 mois	Sébastien LECOMMANDOUX	Synthèse de copolymères à blocs PTMC et PGA pour la formation de polymersomes

Gauvin HEMERY	Thèse U. Bordeaux (AAP2014 du Département S&T)	2014-2017 37 mois	Elisabeth GARANGER	Greffage de polymères synthétiques et protéiques thermosensibles sur des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer comme sondes locales de température pour l'IRM et l'hyperthermie magnétique
Walter MINNELLA	Thèse ITN Lapaso	2014-2017 36 mois	Maël LE BERRE (Elvesys SAS)	Development of microfluidic tools for biological applications
Esra Aydinlioglu	Thèse ITN Nanomed	2016-2020 45 mois	Sébastien LECOMMANDOUX	Polypeptide based polymersomes
Louis BEAUTE	3A Ecole Ingénieurs Chimie Physique Electronique Lyon	2014-2015 6 mois	Sébastien LECOMMANDOUX	Polymersomes magnétiques pour la thérapie et l'imagerie
Zoeisha CHINOY	Post-doctorante ANR LightLab	2015-2016 18 mois	Sébastien LECOMMANDOUX et Elisabeth GARANGER	Synthèse de copolymères à blocs PTMC et PEO pour la formation de polymersomes sensibles aux photons X ou gamma
Anaïs MACHADO	Post-doctorante ANR MagnetoChemoBlast	2016-2017 4 mois	Sébastien LECOMMANDOUX	Formulation en microfluidique de batchs stériles de nano-vésicules magnétiques et fluorescentes pour les études biologiques
Vasco Bonifácio	Post-doctorant Sci & Techno Foundation (Secondment)	2016 1 mois	Mário Nuno BERBERAN e SANTOS (IST U. Lisboa)	Fullerene-based oxygen and temperature luminescence sensing
Anthony C. KEYES Jr.	Bachelor student (Jackson State Univ.) iREU NSF US-France-Belgium programme in Translational Chemistry	2016 3 mois et 2017 6 mois	Gauvin HEMERY	Optimization of polyol synthesis for production of magnetic iron oxide nanoparticles grafted with a thermosensitive drug linker
Aliénor BONNEFOUS	3A ENSCBP	2016 6 mois	Stéphanie LOUGUET (Guerbet)	Caractérisation d'une emulsion à visée théranostique
Jessica COLLERY	2A ENSCBP	2015 2 mois	Christophe SCHATZ	Méthode microfluidique pour l'amélioration du contrôle de la nanoprécipitation de copolymères
Jessica COLLERY	3A ENSCBP	2016 6 mois	Sébastien LECOMMANDOUX et Bertrand GARBAY	Purification et caractérisation physicochimique d'exosomes
Mélissa PALMISANO	Master2 UMONS	2016 1 mois	Sébastien LECOMMANDOUX, Laetitia MESPOUILLE et Sophie LAURENT	Greffage de copolymère tribloc PEO-b-PMA-b PNIPAM sur des nanoparticules magnétiques pour l'IRM et l'hyperthermie

Guillaume GALAUD	Master2 CPCM U. Bordeaux	2016 6 mois	Jean-François LE MEINS	Synthèse de vésicules magnétiques géantes
Orla CARRON	PhD student U. College Dublin	2016 1 mois	Jean-François LE MEINS et Dermot BROUGHAM (UCD)	Towards the synthesis of magnetic-Large Hybrid Vesicles (m-LHVs)
Anthony TSANGA	Master1 U. Bordeaux	2017 2 mois	-	Synthèse de polyphosphazènes substitués en vue de la réalisation de microbilles magnétiques
Vincent MANIN	Master2 U. Bordeaux	2018 6 mois	Pavel KUZHIR (Université de Nice Côte d'Azur)	Synthèse et fonctionnalisation de nanoparticules d'oxyde de fer multicœurs pour des tests magnétoimmunologiques microfluidiques
Maosen XU	2A ENSCP Chimie ParisTech	2018 3 mois	Jean-François LE MEINS	Magnetic triggered drug delivery from polymer vesicles (bourse chaire SOLVAY)
Vanita KHANNA	Master1 U. Bordeaux	2019 1 mois	Colin BONDUELLE	Star-like polypeptides based on Mn (III) porphyrin grafting: towards a new class of macromolecular contrast agents for MR
Florian AUBRIT	Post-doctorant FMF (projet M-Era.Net)	2018-2020 2 ans	David JACOB (Cordouan Technologies)	Préparation de nanoparticules allongées et Construction d'un prototype d'instrument de mesure de DLS dépolarisée multi-angles
Clément THEROND	2A Ecole Ingénieurs Denis Diderot	2019 2 mois	Florian AUBRIT	Synthèse d'un nano-système hybride magnéto-plasmonique
Malick DIALLO	Master2 U. Bordeaux	2020 6 mois	Etienne GRAU et Florian AUBRIT	Synthèse et étude d'un polyester hydrophile hyper-ramifié biosourcé et biodégradable pour l'impression 3D
Megi BEJKO	Thèse U. Bordeaux (bourse au mérite)	2019-2022	Stéphane MORNET	Délivrance thermo-stimulée de principes actifs contrôlée par induction magnétique
Marie DEVREUX	Thèse cotutelle U. Bordeaux/UMONS (financement SIRIC)	2020-2022	Sophie LAURENT	Internalisation cellulaire et délivrance d'anti-cancéreux par des polymersomes magnétiques guidées par imageries optique et de résonance magnétique
Diana KAZARYAN	Thèse U. Bordeaux (ANR MAVERICK)	2020-2020	-	Mortalité cellulaire induite par rotation de polymersomes anisotropes sous champ magnétique oscillant à basse fréquence
Yasmina AL YAMAN	Master2 U. Bordeaux	2021 6 mois	Véronique GIGOUX	Synthesis and functionalization of magnetic nanoparticles designed for anti-cancerous treatment via application of AC magnetic fields

Auriane BAGUR	Master2 U. Bordeaux	2021 6 mois	Stéphane MORNET	Thermo-stimulated drug release under alternating magnetic field
Jules LAMBERT	Master1 Ecole d'Ingénieurs Denis Diderot (EIDD)	2021 2 mois	-	Etude de nanofleurs magnétiques par relaxométrie du proton et magnétométrie dynamique
Koven NOLOT	Ingénieur d'étude (Plan de relance)	2021-2022 12 mois	David JACOB (Cordouan Technologies)	Finalisation et qualification de l'instrument de mesure de DLS dépolarisée multi-angles Thétis

V. Transfert technologique, relations industrielles et valorisation

Au cours de la période 2014-2020, j'ai été co-déposant de cinq brevets, dont quatre ont été étendus à l'international. Sur le premier concernant un dispositif de récupération de chaleur perdue par des cycles thermo-gravitationnels, j'ai déposé un dossier de maturation au programme RISE de CNRS Innov, mais il n'a pas été retenu. J'ai par ailleurs été impliqué dans quatre contrats industriels (prestations de service ou accords de partenariat), dont trois en tant que responsable scientifique, avec les sociétés pharmaceutiques Servier, Debiopharm et Guerbet, et avec la PME pessacaise Cordouan Technologies qui développent des instruments de mesure de nanoparticules (diffusion de lumière, zêtamétrie et microscopie électronique).

VI. Encadrement, animation et management de la recherche.

J'ai animé entre 2014 et 2017 l'un des quatre groupes de travail du réseau [COST Radiomag](#) sur l'hyperthermie magnétique. J'ai été par ailleurs membre nommé, puis président pendant 4 saisons, du [sous-comité 9 « Soft Condensed Matter » de l'Institut Laue-Langevin](#) qui a eu à sélectionner en moyenne parmi 150 propositions d'expériences de diffusion des neutrons sur des sujets de matière molle et de biophysique.

De même j'ai été élu membre en 2014, puis président de 2017 à 2020, du bureau de la division « Matière Condensée » de la Société Française de Physique, qui avec environ 700 membres est la plus grosse division de la SFP. J'ai été organisateur avec Virginie Ponsinet du CRPP et Simon Villain-Guillot du LOMA des [15^{èmes} Journées de la Matière Condensée](#) qui ont réuni près de 500 participants à Bordeaux en 2016.

Pour ce qui est de mon implication dans la formation par la recherche, en plus des thèses que j'ai codirigées (trois à Paris, quatre à Bordeaux et trois en cours), j'ai été invité dans une quarantaine de jurys de thèse en France et à l'étranger : Guillaume TOQUER (en 2006 à Montpellier), Charles SANSON (11.1. 10, Bordeaux), en 2012 Malak SAFI (19.1. 12 Paris Diderot), Jun HAN (25.9.12, Paris Saclay, rapporteur), Sanae TABNAOUI (10.9.12, Institut Curie Paris 6, rapporteur), Biran WANG (4.12.12, Nice, rapporteur), Jesse TREKKER (29.8.13, KU Leuven, Belgique, rapporteur), Sarah BELAÏD (15.10.15, UMONS, Belgique, rapporteur), Eoin FOX (Dublin, Ireland, external examiner), Ophélie RIOU (19.12.13, Toulouse), Xiaojie LIU (18.12.14, Strasbourg, président), Vincent CONNORD (26.2.15, Toulouse, rapporteur), Gérald CASTEROU (4.3.15, Rennes, rapporteur), Eneko GARAI0 (23.3.15, Bilbao, Espagne), Véronica GAVRILOV-ISAAC (28.9.15, UPMC Paris, rapporteur), Pierre AYOUB (16.12.15, Strasbourg, rapporteur), Vanja STOJANOVIC (25.7.16, Montpellier, rapporteur), François MAZUEL (22.9.16, Paris-Diderot, rapporteur), Marie ASANO (14.10.16, cotutelle Liège-Bordeaux, invité), Thi Phuong Tuyen DAO (16.12.16 cotutelle Bordeaux-Lisbonne, Invité), Marion BAILLOT (16.12.16, Bordeaux, Invité), Mathilde MENARD (6.6.17, Strasbourg), Jamal AL DINE, (7.6.17, Nancy, rapporteur), Esther CAZARES CORTES (20.12.17, Paris Sorbonne Univ, rapporteur), Walid MNASRI (3.5.18, Paris Diderot, président), Daniel HENRARD (11.6.18, UMONS, Belgique), Joanna BOUCARD (8.10.18, Nantes, rapporteur), Estelle ANDRE (19.10.18 Paris Sciences & Lettres, rapporteur), Amit KUMAR (14.11.18, Université de Paris), Hélène MEHEUST (6.12.18, Bordeaux, président), Manon DEBAYLE (5.7.19, Paris Sorbonne Univ, rapporteur), Marine LE GOAS (19.7.19, Paris Saclay, rapporteur), Ye XIAO (14.10.19, Bordeaux, président), Paul MATHIEU (25.6.20, Toulouse, rapporteur), Stephen LYONS (24.7.20, Dublin, Ireland, external examiner), Mesut DEMIRELLI (28.9.20, Sorbonne Université, Paris, rapporteur et président), Hanna ANOP (29.9.20, Bordeaux), Marine DABERT (26.10.20, Orléans, président), Bing LI (16.12.20, Strasbourg, rapporteur), Clément

VECCO-GARDA (17.12.20, Bordeaux, invité). De même j'ai aussi été membre de jurys d'Habilitation à diriger les recherches (HDR) : Véronique GIGOUX (9.4.15, Toulouse, rapporteur), Damien CUVELIER (12.6.17, UPMC Paris, rapporteur), Thomas GIBAUD (23.11.18, Lyon, président) et Ali MAKKY (4/2/20, Paris Saclay, rapporteur).

En matière de participation à l'édition scientifique, j'ai rédigé un total de 166 rapports sur 132 manuscrits de publications scientifiques pour des journaux à comité de lecture parmi lesquels JACS, Angewandte Chemie, Nature Communications, Biomaterials, ACS Applied Materials & Interfaces, Journal of Materials Chemistry ou Nanoscale, comme l'atteste le document fourni par le site de recensement des revues par les pairs [Publons.com](https://publons.com) reproduit dans la partie VIII de ce rapport. J'ai aussi pris une décision d'acceptation ou de rejet de 43 manuscrits soumis à la revue MDPI Nanomaterials, dont je suis membre du comité éditorial.

En ce qui concerne l'animation scientifique sur le plan national, j'ai été coorganisateur avec Christophe Blanc (Montpellier), Virginie Ponsinet (Bordeaux) et Julian Oberdisse (Montpellier) d'un mini-colloque aux 11^{ème} Journées de la Matière Condensée en 2008 à Strasbourg, puis avec Karine Glinel (Louvain), Fabienne Gauffre (Rennes) et Corine Gérardin (Montpellier) d'un autre aux 12^{ème} JMC à l'UTT Troyes en 2010 sur les « Polymères Biominétiques Auto-Assemblés ». En 2013 j'ai été coopté membre du bureau de la Division de la Matière Condensée de la SFP. A ce titre j'ai fait partie du comité de programme des [14^{èmes} Journées de la Matière Condensée couplées à la 25^{ème} conférence de la division Condensed Matter of European Physics Society](#), et j'ai fait le lien entre la SFP, l'EPS et les organisateurs de deux des mini-colloques. J'ai fait partie du comité local d'organisation des [15^{èmes} Journées de la Matière Condensée en 2016 à Bordeaux](#) et du comité scientifique du [Congrès Général 2019 à Nantes de la SFP](#), où j'ai organisé deux sessions : « Physique des polymères (de la molécule aux matériaux) » (avec Loïc Le Pluart, Caen) et « Session hybride Prix Aimé Cotton et nanocarbones » (avec Olivier Dulieu, Orsay). J'ai fait partie du comité scientifique (cad triant les communications orales et posters) d'autres conférences : colloque annuel de la [SFNano 2017](#) à Bordeaux, les [JMC16](#) à Grenoble en 2018, C'Nano 2018 à Toulon, [15th ICMF](#) à Paris et congrès général de la SFP à Nantes en 2019. J'ai été l'organisateur principal en 2017 du workshop à Bordeaux du réseau USA/France/Belgium [IREU Site in Translational Chemistry](#) (50 participants, budget : 9k€). J'ai aussi co-organisé avec Pierre Nassoy et Laurence Salomé le colloque 2018 du GDR [CellTiss "From soft matter to cell biophysics: Be Simple!"](#) en l'honneur de Françoise Brochard-Wyart (La Chapelle-Gauthier, 120 participants, budget : 45k€). Enfin je coorganise avec François Lequeux le workshop [SFP-GFP PhyPol2021](#) en mai 2021 sur la physique des polymères (70-90 participants prévus, budget : 26k€).

Depuis janvier 2019, je préside le [conseil scientifique de l'Institut de Chimie du CNRS](#), qui est une instance consultative composée de 24 membres dont une moitié d'élus, qui outre des tâches statutaires comme l'examen des « divergences » entre sections du Comité National et direction sur la création d'unités de recherche, a un rôle de conseil de la direction de l'institut et de prospective scientifique.

VII. Production scientifique exhaustive

1. Revues à comité de lecture :

1. D. Letellier*, O. Sandre, C. Menager, V. Cabuil, and M. Lavergne, *Magnetic tubules*. **Materials Science & Engineering C-Biomimetic and Supramolecular Systems**, 1997. 5(2): p. 153-162, [DOI: 10.1016/S0928-4931\(97\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0928-4931(97)00035-0) and [HAL postprint: hal-00164250](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00164250)
2. O. Sandre, J. Browaeys, R. Perzynski, J.C. Bacri, V. Cabuil, and R.E. Rosensweig, *Assembly of microscopic highly magnetic droplets: Magnetic alignment versus viscous drag*. **Physical Review E**, 1999. 59(2): 1736-1746, [DOI: 10.1103/PhysRevE.59.1736](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.59.1736) and [HAL postprint: hal-02168821](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168821)
3. O. Sandre, L. Gorre-Talini, A. Ajdari, J. Prost, and P. Silberzan*, *Moving droplets on asymmetrically structured surfaces*. **Physical Review E**, 1999. 60(3): 2964-2972, [DOI: 10.1103/PhysRevE.60.2964](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.60.2964) and [HAL postprint: hal-02168818](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168818)
4. O. Sandre*, L. Moreaux, and F. Brochard-Wyart*, *Dynamics of transient pores in stretched vesicles*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 1999. 96(19): 10591-10596, [DOI: 10.1073/pnas.96.19.10591](https://doi.org/10.1073/pnas.96.19.10591) and [HAL postprint: hal-01920243](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01920243)
5. A-L. Bernard*, M-A. Guedeau-Boudeville, O. Sandre, S. Palacin, J.-M. di Meglio, and L. Jullien, *Permeation through lipid bilayers by adhesion of giant vesicles on decorated surfaces*. **Langmuir**, 2000. 16(17): 6801-6808, [DOI: 10.1021/la991342p](https://doi.org/10.1021/la991342p) and [CEA postprint cea-01056990](https://hal.archives-ouvertes.fr/cea-01056990)

6. F. Brochard-Wyart*, P-G. de Gennes, and O. Sandre, *Transient pores in stretched vesicles: role of leak-out*. **Physica A**, **2000**. 278(1-2): 32-51, [DOI: 10.1016/S0378-4371\(99\)00559-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(99)00559-2) and [HAL postprint: hal-02168814](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168814)
7. L. Moreaux, O. Sandre, M. Blanchard-Desce, and J. Mertz*, *Membrane imaging by simultaneous second-harmonic generation and two-photon microscopy*. **Optics Letters**, **2000**. 25(5): 320-322, [DOI: 10.1364/OL.25.000320](https://doi.org/10.1364/OL.25.000320) and [HAL postprint: hal-02168812](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168812), *Errata*. **Optics Letters**, **2000**. 25(9): 678-678, [DOI: 10.1364/OL.25.000678](https://doi.org/10.1364/OL.25.000678)
8. L. Moreaux, O. Sandre, and J. Mertz*, *Membrane imaging by second-harmonic generation microscopy*. **Journal of the Optical Society of America B-Optical Physics**, **2000**. 17(10): 1685-1694, [DOI: 10.1364/JOSAB.17.001685](https://doi.org/10.1364/JOSAB.17.001685) and [HAL postprint: hal-02168804](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02168804)
Also published as book chapter in **SPIE milestone series**, **2003**. 175. 59- 68
9. O. Sandre, C. Ménager*, J. Prost, V. Cabuil, J-C. Bacri, and A. Cebers, *Shape transitions of giant liposomes induced by an anisotropic spontaneous curvature*. **Physical Review E**, **2000**. 62(3): 3865-3870, [DOI: 10.1103/PhysRevE.62.3865](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.62.3865) and [HAL postprint: hal-00164220](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00164220)
10. L. Moreaux, O. Sandre, S. Charpak, M. Blanchard-Desce, and J. Mertz*, *Coherent scattering in multi-harmonic light microscopy*. **Biophysical Journal**, **2001**. 80(3): 1568-1574, [DOI: 10.1016/S0006-3495\(01\)76129-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)76129-2) and [HAL postprint: hal-01920233](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01920233)
11. J. A. Galicia, O. Sandre, F. Cousin, D. Guemghar, C. Menager, and V. Cabuil*, *Designing magnetic composite materials using aqueous magnetic fluids*. **Journal of Physics-Condensed Matter**, **2003**. 15(15): S1379-S1402, Special Issue on Magnetic Colloids (A. Philipse, Guest Editor) [DOI: 10.1088/0953-8984/15/15/306](https://doi.org/10.1088/0953-8984/15/15/306) and [HAL postprint: hal-01934989](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01934989)
12. E. Karatekin, O. Sandre, H. Guitouni, N. Borghi, P-H. Puech, and F. Brochard-Wyart*, *Cascades of transient pores in giant vesicles: Line tension and transport*. **Biophysical Journal**, **2003**. 84(3): 1734-1749, [DOI: 10.1016/S0006-3495\(03\)74981-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74981-9) and [HAL postprint: hal-00168676](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00168676)
13. C. Ménager*, O. Sandre, J. Mangili, and V. Cabuil, *Preparation and swelling of hydrophilic magnetic microgels*. **Polymer**, **2004**. 45(8): 2475-2481, [DOI: 10.1016/j.polymer.2004.02.018](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.02.018) and [HAL preprint: hal-00162339](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00162339)
14. C. Da Cruz, O. Sandre, and V. Cabuil*, *Phase behavior of nanoparticles in a thermotropic liquid crystal*. **Journal of Physical Chemistry B**, **2005**. 109(30): 14292-14299, [DOI: 10.1021/jp0455024](https://doi.org/10.1021/jp0455024) and [HAL preprint: hal-00016296](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00016296)
15. S. Lecommandoux*, O. Sandre*, F. Checot, J. Rodriguez-Hernandez, and R. Perzynski, *Magnetic nanocomposite micelles and vesicles*. **Advanced Materials**, **2005**. 17(6): 712-718, [DOI: 10.1002/adma.200400599](https://doi.org/10.1002/adma.200400599) and [HAL preprint: hal-00392707](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00392707)
16. J-F. Berret*, N. Schonbeck, F. Gazeau, D. El Kharrat, O. Sandre, A. Vacher, and M. Airiau, *Controlled clustering of superparamagnetic nanoparticles using block copolymers: Design of new contrast agents for magnetic resonance imaging*. **Journal of the American Chemical Society**, **2006**. 128(5): 1755-1761, [DOI: 10.1021/ja0562999](https://doi.org/10.1021/ja0562999) and [arXiv preprint: cond-mat/0512251](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0512251)
17. J-F. Berret*, A. Sehgal, M. Morvan, O. Sandre, A. Vacher, and M. Airiau, *Stable oxide nanoparticle clusters obtained by complexation*. **Journal of Colloid and Interface Science**, **2006**. 303(1): 315-318, [DOI: 10.1016/j.jcis.2006.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.07.025) and [arXiv preprint: cond-mat/0608189](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0608189)
18. J-F. Berret*, O. Sandre, and A. Mauger, *Size distribution of superparamagnetic particles determined by magnetic sedimentation*. **Langmuir**, **2007**. 23(6): 2993-2999, [DOI: 10.1021/la061958w](https://doi.org/10.1021/la061958w) and [arXiv preprint: cond-mat/0612255](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0612255)
19. A. Abou Hassan*, O. Sandre, V. Cabuil, and P. Tabeling, *Synthesis of iron oxide nanoparticles in a microfluidic device: preliminary results in a coaxial flow millichannel*. **Chemical Communications**, **2008**(15): 1783-1785, [DOI: 10.1039/B719550H](https://doi.org/10.1039/B719550H) and [HAL postprint: hal-00266423](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00266423)
20. J. Fresnais, J-F. Berret*, B. Frka-Petesic, O. Sandre, and R. Perzynski, *Electrostatic Co-Assembly of Iron Oxide Nanoparticles and Polymers: Towards the Generation of Highly Persistent Superparamagnetic Nanorods*. **Advanced Materials**, **2008**. 20(20): 3877-3881, [DOI: 10.1002/adma.200800846](https://doi.org/10.1002/adma.200800846) and [arXiv preprint: 0901.2667](https://arxiv.org/abs/0901.2667)
21. J. Fresnais, J-F. Berret*, L. Qi, J.Chapel, J-C. Castaing, O. Sandre, B. Frka-Petesic, R. Perzynski, J. Oberdisse, and F. Cousin, *Universal scattering behavior of coassembled nanoparticle-polymer clusters*. **Physical Review E**, **2008**. 78(4): 040401(R), [DOI: 10.1103/PhysRevE.78.040401](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.040401) and [arXiv preprint: 0902.3936](https://arxiv.org/abs/0902.3936)
22. E. Ishow*, A. Brosseau, G. Clavier, K. Nakatani, Tauc, C. Fiorini-Debuisschert, S. Neveu, O. Sandre, and A. Leaustic, *Multicolor Emission of Small Molecule-Based Amorphous Thin Films and Nanoparticles with a Single Excitation Wavelength*. **Chemistry of Materials**, **2008**. 20(21): 6597-6599, [DOI: 10.1021/cm802264c](https://doi.org/10.1021/cm802264c) and [HAL postprint: hal-00409263](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00409263)
23. J. Fresnais, E. Ishow, O. Sandre, and J-F. Berret*, *Electrostatic Co-assembly of Magnetic Nanoparticles and Fluorescent Nanospheres: A Versatile Approach Towards Bimodal Nanorods*. **Small**, **2009**. 5(22): 2533-2536 [DOI: 10.1002/smll.200900703](https://doi.org/10.1002/smll.200900703) and [arXiv preprint: 0907.3979](https://arxiv.org/abs/0907.3979)

24. M. Meyer, Y. L. Raikher, O. Sandre, A. Bee, V. Cabuil, V. Dupuis, Licinio, and R. Perzynski*, *Magneto-orientational properties of ionically stabilized aqueous dispersions of Ni(OH)₂ nanoplatelets*. **European Physical Journal E**, 2008. 26(4): 355-360, DOI: [10.1140/epje/i2007-10338-5](https://doi.org/10.1140/epje/i2007-10338-5) and HAL postprint: [hal-00346965](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00346965)
25. A. Abou-Hassan*, O. Sandre, S. Neveu, and V. Cabuil, *Synthesis of Goethite by Separation of the Nucleation and Growth Processes of Ferrihydrite Nanoparticles Using Microfluidics*. **Angewandte Chemie-International Edition**, 2009. 48(13): 2342-2345, DOI: [10.1002/anie.200805933](https://doi.org/10.1002/anie.200805933) and HAL postprint: [hal-00409238](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00409238)
26. A. Abou-Hassan*, J-F. Dufre che, O. Sandre, G. Meriguet, O. Bernard, and V. Cabuil, *Fluorescence Confocal Laser Scanning Microscopy for pH Mapping in a Coaxial Flow Microreactor: Application in the Synthesis of Superparamagnetic Nanoparticles*. **Journal of Physical Chemistry C**, 2009. 113(42): 18097-18105, DOI: [10.1021/jp9069459](https://doi.org/10.1021/jp9069459) and HAL postprint: [hal-00428983](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00428983)
27. J. A. Galicia, F. Cousin, E. Dubois, O. Sandre, V. Cabuil, and R. Perzynski*, *Static and dynamic structural probing of swollen polyacrylamide ferrogels*, **Soft Matter**, 2009. 5 (13): 2614-2624 DOI: [10.1039/b819189a](https://doi.org/10.1039/b819189a) and HAL postprint: [hal-00409255](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00409255)
28. A. Abou-Hassan*, O. Sandre, and V. Cabuil*, *Microfluidics in Inorganic Chemistry (Review)*. **Angewandte Chemie International Edition**, 2010. 49(36), 6268-6286, DOI: [10.1002/anie.200904285](https://doi.org/10.1002/anie.200904285) and HAL postprint: [hal-00516987](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00516987).
German version: *Mikrofluidik in der anorganischen Chemie*. **Angewandte Chemie**, 2010. 122(36), 6408-6428, DOI: [10.1002/ange.200904285](https://doi.org/10.1002/ange.200904285) and HAL postprint: [hal-00516989](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00516989)
29. S. Douadi-Masrouki, B. Frka-Petecic, M. Save, B. Charleux, V. Cabuil, and O. Sandre*, *Incorporation of magnetic nanoparticles into lamellar polystyrene-b-poly(n-butyl methacrylate) diblock copolymer films: Influence of the chain end-groups on nanostructuration*. **Polymer**, 2010. 51(21), 4673-4685, DOI: [10.1016/j.polymer.2010.08.043](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.08.043) and HAL postprint: [hal-00516975](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00516975)
30. A.-S. Robbes, J. Jestin, F. Meneau, F. Dalmas, O. Sandre, J. Perez, F. Bou e, and F. Cousin*, *Homogeneous Dispersion of Magnetic Nanoparticles Aggregates in a PS Nanocomposites: Highly Reproducible Hierarchical Structure Tuned by the Nanoparticles' Size*. **Macromolecules**, 2010. 43(13), 5785-5796, DOI: [10.1021/ma100713h](https://doi.org/10.1021/ma100713h) and HAL postprint: [hal-00533476](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00533476)
31. M. Safi, H. Sarrouj, O. Sandre, N. Mignet, and J.F. Berret*, *Interactions between sub-10-nm iron and cerium oxide nanoparticles and 3T3 fibroblasts: the role of the coating and aggregation state*. **Nanotechnology**, 2010. 21(14), 145103, DOI: [10.1088/0957-4484/21/14/145103](https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/14/145103) and arXiv preprint: [1011.1670](https://arxiv.org/abs/1011.1670)
32. W. Agut, A. Br ulet, D. Taton, O. Sandre*, and S. Lecommandoux*, *Depletion Induced Vesicle-to-Micelle Transition from Self-Assembled Rod-Coil Diblock Copolymers with Spherical Magnetic Nanoparticles*. **Soft Matter**, 2011. 7, 9744-9750, DOI: [10.1039/C1SM05638G](https://doi.org/10.1039/C1SM05638G) and HAL postprint: [hal-00668996](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00668996)
33. J-F. Le Meins*, O. Sandre, and S. Lecommandoux*, *Recent trends in the tuning of polymersomes' membrane properties*. **European Physical Journal E**, 2011. 34(2), 14 (1-17), DOI: [10.1140/epje/i2011-11014-y](https://doi.org/10.1140/epje/i2011-11014-y) (Open Access) and HAL postprint: [hal-00677762](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00677762)
34. C. Sanson, O. Diou, J. Thévenot, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaud iere, S. Tan, A. Brisson, V. Dupuis, O. Sandre*, and S. Lecommandoux*, *Doxorubicin Loaded Magnetic Polymersomes: Theranostic Nanocarriers for MR Imaging and Magneto-Chemotherapy*. **ACS Nano**, 2011. 5(2), 1122-1140, DOI: [10.1021/nn102762f](https://doi.org/10.1021/nn102762f) and HAL postprint: [hal-00567258](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00567258)
35. M. Marguet, O. Sandre, and S. Lecommandoux*, *Polymersomes in "Gelly" Polymersomes: Toward Structural Cell Mimicry*. **Langmuir**, 2012. 28(4), 2035–2043, DOI: [10.1021/la204018w](https://doi.org/10.1021/la204018w) and HAL postprint: [hal-00744114](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00744114)
36. M. Chemin, P.-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre*, and J-F. Le Meins*, *Hybrid polymer/lipid vesicles: fine control of the lipid and polymer distribution in the binary membrane*. **Soft Matter**, 2012. 8, 2867-2874, DOI: [10.1039/C2SM07188F](https://doi.org/10.1039/C2SM07188F) and HAL postprint: [hal-00744120](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00744120)
37. Q. L. Vuong, J-F. Berret, J. Fresnais, Y. Gossuin*, and O. Sandre*, *A universal Scaling Law to Predict the Efficiency of Magnetic Nanoparticles as MRI T2-Contrast Agents*. **Advanced Healthcare Materials**, 2012. 1(4), 502-512, DOI: [10.1002/adhm.201200078](https://doi.org/10.1002/adhm.201200078) and arXiv preprint: [1311.6022](https://arxiv.org/abs/1311.6022)
38. P. Arosio, J. Thévenot, T. Orlando, F. Orsini, M. Corti, M. Mariani, L. Bordonali, C. Innocenti, C. Sangregorio, H. Oliveira, S. Lecommandoux*, A. Lascialfari*, and O. Sandre*, *Hybrid Iron Oxide-Copolymer Micelles and Vesicles as Contrast Agents for MRI: Impact of the Nanostructure on the Relaxometric Properties*. **Journal of Materials Chemistry B**, 2013. 1, 5317-5328, DOI: [10.1039/C3TB00429E](https://doi.org/10.1039/C3TB00429E) and HAL postprint: [hal-00959556](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00959556)
39. H. Oliveira, E. Pérez-Andrés, J. Thevenot, O. Sandre, E. Berra*, and S. Lecommandoux*, *Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics*. **Journal of Controlled Release**, 2013. 169(3), 165-170, DOI: [10.1016/j.jconrel.2013.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.01.013) and HAL postprint: [hal-00926568](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00926568)

40. L. Pourtau, H. Oliveira, J. Thévenot, Y. Wan, A. Brisson, O. Sandre, S. Miraux, E. Thiaudière*, and S. Lecommandoux*, *Antibody-functionalized magnetic polymersomes: in vivo targeting and imaging of bone metastases using high resolution MRI*. **Advanced Healthcare Materials**, **2013**, 2(11), 1420-1424, [DOI: 10.1002/adhm.201300061](https://doi.org/10.1002/adhm.201300061) and [HAL postprint: hal-00926530](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00926530)
41. J. Thévenot, H. Oliveira, O. Sandre*, and S. Lecommandoux*, *Magnetic Responsive Polymer Composite Materials (Tutorial review)*. **Chemical Society Reviews**, **2013**, 42(17), 7099-7116, [DOI: 10.1039/c3cs60058k](https://doi.org/10.1039/c3cs60058k) and [HAL postprint: hal-00926554](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00926554)
42. C. Drappier, H. Oliveira, O. Sandre, E. Ibarboure, S. Combet, E. Garanger*, and S. Lecommandoux*, *Self-assembled core-shell micelles from peptide-b-polymer molecular chimeras towards structure-activity relationships*, **Faraday Discussions**, **2013**, 166(1), 83-100, [DOI: 10.1039/C3FD00098B](https://doi.org/10.1039/C3FD00098B) and [HAL postprint: hal-00959583](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00959583)
43. J-F. Le Meins*, C. Schatz, S. Lecommandoux, and O. Sandre, *Hybrid Polymer/Lipid Vesicles: State of the Art and Future Perspectives (Review in Open Access)*, **Materials Today**, **2013**, 16(10), 397-402, [DOI: 10.1016/j.mattod.2013.09.002](https://doi.org/10.1016/j.mattod.2013.09.002) and [HAL postprint: hal-00926560](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00926560)
44. R. Salva, J-F. Le Meins, O. Sandre, A. Brûlet, M. Schmutz, P. Guenoun* and S. Lecommandoux* *Polymersomes Shape Transformation at the Nanoscale*, **ACS Nano**, **2013**, 7(10), 9298-9311, [DOI: 10.1021/nn4039589](https://doi.org/10.1021/nn4039589) and [HAL postprint: hal-01904417](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01904417)
45. T. Brunet*, K. Zimny, B. Mascaro, O. Sandre, O. Poncelet, C. Aristégui, and O. Mondain-Monval, *Tuning Mie scattering resonances in soft materials with magnetic fields*, **Physical Review Letters**, **2013**, 111, 264301, [DOI: 10.1103/PhysRevLett.111.264301](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.111.264301) and [HAL postprint: hal-00932072](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00932072)
46. K. Zimny, B. Mascaro, T. Brunet, O. Poncelet, C. Aristégui, J. Leng, O. Sandre* and O. Mondain-Monval*, *Design of a fluorinated magneto-responsive material with tuneable ultrasound scattering properties*, **Journal of Materials Chemistry B**, **2014**, 2(10), 1285-1297, (front cover), [DOI: 10.1039/C3TB21585G](https://doi.org/10.1039/C3TB21585G) and [HAL postprint: hal-00948290](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00948290)
47. V. T. A. Nguyen, M. Gauthier, and O. Sandre*, *Templated Synthesis of Magnetic Nanoparticles through the Self-Assembly of Polymers and Surfactants (Review)*, **Nanomaterials**, **2014**, 4 (3), 628-685, [DOI: 10.3390/nano4030628](https://doi.org/10.3390/nano4030628) (Open Access) and [HAL postprint: hal-01370012](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01370012)
48. E. Garaio*, O. Sandre*, J-M. Collantes, J. A. Garcia, S. Mornet, and F. Plazaola, *Specific absorption rate dependence on temperature in magnetic field hyperthermia measured by dynamic hysteresis losses (AC Magnetometry)*, **Nanotechnology**, **2015**, 26, 015704, [DOI: 10.1088/0957-4484/26/1/015704](https://doi.org/10.1088/0957-4484/26/1/015704) and [HAL postprint: hal-01226822](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01226822)
49. T. P. Tuyen Dao, F. Fernandes*, M. Er-Rafik, R. Salva, M. Schmutz, A. Brûlet, M. Prieto, O. Sandre, and J-F. Le Meins*, *Phase separation and nanodomain formation in hybrid polymer/lipid vesicles*, **ACS Macro Letters**, **2015**, 4, 182-186, [DOI: 10.1021/mz500748f](https://doi.org/10.1021/mz500748f) and [HAL postprint: hal-01383233](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383233)
50. A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Lecommandoux, J. Thévenot, C. Bonduelle, A. Trotier, P. Massot, S. Miraux, O. Sandre,* and S. Laurent*, *Nano-thermometers with thermo-sensitive polymer grafted USPIOs behaving as positive contrast agents in low-field MRI*, **Nanoscale**, **2015**, 7, 3754-3767, [DOI: 10.1039/C4NR07064J](https://doi.org/10.1039/C4NR07064J) and [HAL postprint: hal-01361815](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01361815)
51. E. Garanger, S. R. MacEwan, O. Sandre, A. Brûlet, L. Bataille, A. Chilkoti*, and S. Lecommandoux*, *Structural Evolution of a Stimulus-responsive Diblock Polypeptide Micelle by Temperature Tunable Compaction of its Core*, **Macromolecules**, **2015**, 48(18): 6617-6627, [DOI: 10.1021/acs.macromol.5b01371](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b01371) and [HAL postprint: hal-01370027](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01370027)
52. E. Garaio*, J-M. Collantes, J. A. Garcia, F. Plazaola, and O. Sandre*, *Harmonic phases of the nanoparticle magnetization: an intrinsic temperature probe*, **Applied Physics Letters**, **2015**, 107: 123103, [DOI: 10.1063/1.4931457](https://doi.org/10.1063/1.4931457) and [HAL postprint: hal-01383239](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383239)
53. E. A. Périgo*, G. Hemery, O. Sandre, D. Ortega, E. Garaio, F. Plazaola, and F. J. Teran, *Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia*, **Applied Physics Reviews**, **2015**, 2(4), 041302 [DOI: 10.1063/1.4935688](https://doi.org/10.1063/1.4935688), [arXiv preprint: 1510.06383](https://arxiv.org/abs/1510.06383)
54. G. Hemery, E. Garanger, S. Lecommandoux, A. D. Wong, E. R. Gillies, B. Pedrono, T. Bayle, D. Jacob, and O. Sandre*, *Thermosensitive polymer-grafted iron oxide nanoparticles studied by in situ dynamic light backscattering under magnetic hyperthermia*, **Journal of Physics D: Applied Physics**, **2015**, 48(49), 494001, [DOI: 10.1088/0022-3727/48/49/494001](https://doi.org/10.1088/0022-3727/48/49/494001) and [HAL postprint: hal-01361281](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01361281)
55. K. Aouane, O. Sandre*, I. J. Ford*, T. P. Elson, C. Nightingale, *Thermogravitational cycles: theoretical framework and example of an electric thermogravitational generator based on balloon inflation/deflation*, [arXiv preprint: 1511.00640](https://arxiv.org/abs/1511.00640), **MDPI Inventions**, **2018**, 3(4), 79 [DOI: 10.3390/inventions3040079](https://doi.org/10.3390/inventions3040079) (Open Access)
56. F. Gerbal*, Y. Wang, O. Sandre, F. Montel, J-C. Bacri, *Extensive characterization of magnetic microrods observed by optical microscopy*, **Soft Matter**, **2017**, 13(21), 3841-3846 [DOI: 10.1039/c7sm00147a](https://doi.org/10.1039/c7sm00147a) and [HAL postprint: hal-01567841](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01567841)

57. *Biocompatible Polyion Complex Micelles Synthesized from Arborescent Polymers*, V. T. A. Nguyen, M-C. De Pauw-Gillet, O. Sandre*, M. Gauthier*, **Langmuir**, **2016**. 32(50), 13482-13492 DOI: [10.1021/acs.langmuir.6b03683](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b03683) and HAL postprint: [hal-01404628v2](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01404628v2)
58. A. Peyret, E. Ibarboure, A. Tron, L. Beauté, R. Rust, O. Sandre, N. McClenaghan*, S. Lecommandoux* *Polymersome Popping by Light-Induced Osmotic Shock under Temporal, Spatial, and Spectral Control*, **Angewandte Chemie International Edition**, **2017**. 56(6), 1566-1570 DOI: [10.1002/anie.201609231](https://doi.org/10.1002/anie.201609231) and HAL postprint: [hal-01418924](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01418924)
59. A. Mouhli, H. Ayeb, T. Othman, I. R. Nemitz, J. S. Pendery, C. Rosenblatt, J. Fresnais, V. Dupuis, O. Sandre, E. Lacaze*, *Influence of a dispersion of magnetic nanoparticles on the Fredericksz transition of 5CB nematic liquid crystal*, **Physical Review E**, **2017**. 96(1), 012706 DOI: [10.1103/PhysRevE.96.012706](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.012706), HAL postprint: [hal-01569599](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01569599) and arXiv preprint: [1708.00286](https://arxiv.org/abs/1708.00286)
60. E. Ibarboure, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins*, *Modulation of phase Separation at micron scale and nanoscale in hybrid polymer/lipid giant unilamellar vesicles (GHUVs)*, T.P. Tuyen Dao, F. Fernandes*, **Soft Matter**, **2017**. 13(3), 627-637 DOI: [10.1039/C6SM01625A](https://doi.org/10.1039/C6SM01625A) and HAL postprint: [hal-01417534](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01417534)
61. T. P. Tuyen Dao, A. Brûlet, F. Fernandes*, M. Er-Rafik, K. Ferji, R. Schweins, J-P. Chapel, A. Fedorov, M. Schmutz, M. Prieto, O. Sandre, and J-F. Le Meins*, *Mixing Block copolymers with Phospholipids at the Nanoscale: From Hybrid Polymer/Lipid Wormlike Micelles to Vesicles Presenting Lipid Nanodomains*, **Langmuir**, **2017**. 33(7), 1705-1715 DOI: [10.1021/acs.langmuir.6b04478](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b04478) and HAL postprint: [hal-01448607](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01448607)
62. D. Mertz*, O. Sandre, S. Begin-Colin, *Drug releasing nanoplatfoms activated by alternating magnetic fields*, **BBA - General Subjects**, **2017**. 1861(6), 1617-1641 Special issue "Bionanomat – Advances" DOI: [10.1016/j.bbagen.2017.02.025](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.02.025) and HAL postprint: [hal-01476632](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01476632)
63. J. Xu, S. Zhang, A. Machado, S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Gu, A. Colin*, *Controllable Microfluidic Production of Drug-loaded PLGA Nanoparticles Using Partially Water-miscible Mixed Solvent Microdroplets as Precursor*, **Scientific Reports**, **2017**. DOI: [10.1038/s41598-017-05184-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05184-5) (Open Access) and HAL postprint: [hal-01567810](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01567810)
64. O. Sandre*, C. Genevois, E. Garaio, L. Adumeau, S. Mornet, F. Couillaud*, *In vivo imaging of local gene expression induced by magnetic hyperthermia*, **Genes**, **2017**. 8(2), 61 DOI: [10.3390/genes8020061](https://doi.org/10.3390/genes8020061), preprint DOI: [10.20944/preprints201701.0105.v1](https://doi.org/10.20944/preprints201701.0105.v1) and HAL postprint: [hal-01462355](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01462355)
65. G. Hemery, A. C. Keyes Jr., E. Garaio*, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garanger, O. Sandre*, *Tuning sizes, morphologies, and magnetic properties of mono- vs. multi-core iron oxide nanoparticles through control of added water in the polyol synthesis*, **Inorganic Chemistry**, **2017**. 56(14), 8232-8243. DOI: [10.1021/acs.inorgchem.7b00956](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00956) and arXiv preprint: [1701.05858](https://arxiv.org/abs/1701.05858)
66. M. Baillot, G. Hemery, O. Sandre, V. Schmitt*, R. Backov*, *Thermo-Magnetically Responsive γ -Fe₂O₃@Wax@SiO₂ Submicron Capsules*, **Particle & Particle Systems Characterization**, **2017**. 34(10), 1700063 DOI: [10.1002/ppsc.201700063](https://doi.org/10.1002/ppsc.201700063) and HAL preprint: [hal-01610909](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01610909)
67. B. Fan, J. F. Trant, G. Hemery, O. Sandre, E. R. Gillies*, *Thermo-responsive self-immolative nanoassemblies: Direct and indirect triggering*, **Chemical Communications**, **2017**. 53(89), 12068-12071 (front cover), DOI: [10.1039/C7CC06410A](https://doi.org/10.1039/C7CC06410A) and HAL postprint: [hal-01612697](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01612697)
68. G. Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, E. Ibarboure, S. Lecommandoux, E. Garanger*, O. Sandre*, *Monocore vs multicore magnetic iron oxide nanoparticles: uptake by glioblastoma cells and efficiency for magnetic hyperthermia*, **Molecular Systems Design & Engineering**, **2017**. 2(5), 629-639 DOI: [10.1039/C7ME00061H](https://doi.org/10.1039/C7ME00061H) and HAL postprint: [hal-01628901](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01628901)
69. H. Ezzaier, J. Marins, C. Claudet, G. Hemery, O. Sandre, P. Kuzhir*, *Kinetics of aggregation and magnetic separation of multicore iron oxide nanoparticles: effect of the grafted layer thickness*, **Nanomaterials**, **2018**. 8(8), 623 DOI: [10.3390/nano8080623](https://doi.org/10.3390/nano8080623) (Open Access) and HAL postprint: [hal-01858029](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01858029)
70. J. A. Marins, T. Montagnon, H. Ezzaier, Ch. Hurel, O. Sandre, D. Baltrunas, K. Mazeika, A. Petrov, P. Kuzhir*, *Colloidal stability of aqueous suspensions of polymer-coated iron oxide nanorods: Implications for biomedical applications*, **ACS Applied Nano Materials**, **2018**. 1(12), 6760-6772. DOI: [10.1021/acsanm.8b01558](https://doi.org/10.1021/acsanm.8b01558) and HAL postprint: [hal-01924377](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01924377)
71. M. Bagheri, J. Bresseleers, A. Varela-Moreira, O. Sandre, S. A. Meeuwissen, R. M. Schiffelers, J. M. Metselaar, C. F. van Nostrum, J. C.M. van Hest, W. E. Hennink*, *The effect of formulation and processing parameters on the size of mPEG-b-p(HPMA-Bz) polymeric micelles*, **Langmuir**, **2018**. 34(50), 15495-15506. DOI: [10.1021/acs.langmuir.8b03576](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b03576) and HAL: [hal-01924685](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01924685)
72. V. T. A. Nguyen, M-C. De Pauw-Gillet, M. Gauthier*, O. Sandre*, *Magnetic Polyion Complex Micelles for Cell Toxicity Induced by Radiofrequency Magnetic Field Hyperthermia*, **Nanomaterials**, **2018**. 8(12), 1014 DOI: [10.3390/nano8121014](https://doi.org/10.3390/nano8121014) (Open Access) and HAL postprint: [hal-01948287](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01948287)

73. W. Mnasri, L. Ben Tahar, S. Nowa, O. Sandre, M. Boissière, S. Ammar*, *Evaluation of polyol-made Gd³⁺-Substituted Co_{0.6}Zn_{0.4}Fe₂O₄ nanoparticles as high magnetization MRI contrast agents*, **Journal of Interdisciplinary Nanomedicine**, **2019**, *4*(1) 4-23 [DOI: 10.1002/jin2.53](https://doi.org/10.1002/jin2.53) (Open Access) and [HAL postprint: hal-02023187](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02023187)
74. A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, L. Mespouille, O. Sandre, C. Schatz, S. Lecommandoux, A. Brûlet, S. Laurent*, *Embedding of superparamagnetic iron oxide nanoparticles into membranes of well-defined monodisperse poly(ethylene oxide)-block-poly(ε-caprolactone) nanovesicles as ultrasensitive MRI probes of membrane biodegradation*, **Journal of Materials Chemistry B**, **2019**, *7*(30) 4692-4705 [DOI: C9TB00909D](https://doi.org/10.1039/C9TB00909D) and HAL postprint: [hal-02164409](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02164409)
75. K. Wang, O. Sandre, B. Wang, H. Shi, K. Xiong, Y-B. Huang, T. Wu, M. Yan*, J. Courtois*, Auto-degradable and biocompatible superparamagnetic iron oxide nanoparticles/poly(serine ester)-block-poly(ethylene glycol) colloidal polyion complexes for biomedical applications, **Materials Science & Engineering C**, **2019**, *104* 109920 [DOI: 10.1016/j.msec.2019.109920](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109920) and HAL postprint: [hal-02167584](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02167584)
76. T. Delas, M. Mock-Joubert, J. Faivre, M. Hofmaier, O. Sandre, F. Dole, J. P. Chapel, A. Crépet, S. Trombotto, T. Delair, C. Schatz*, *Effects of chain length of chitosan oligosaccharides on solution properties and complexation with siRNA*, **Polymers**, **2019**, *11*(8) 1236 [DOI: 10.3390/polym11081236](https://doi.org/10.3390/polym11081236) and HAL postprint: [hal-02194615](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02194615)
77. W. Mnasri, L. Ben Tahar, D. Abi Haidar, M. Boissière, O. Sandre, S. Ammar*, Polyol-made luminescent and superparamagnetic b-NaY_{0.8}Eu_{0.2}F₄@γ-Fe₂O₃ core-satellites nanoparticles for dual magnetic resonance and optical medical imaging, **Nanomaterials**, **2020**, *10*(2) 393 [DOI: 10.3390/nano10020393](https://doi.org/10.3390/nano10020393) and HAL postprint: [hal-02490053](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02490053)
78. M. Er-Rafik*, K. Ferji*, J. Combet, O. Sandre, S. Lecommandoux, M. Schmutz, J-F. Le Meins, C. M. Marques*, *Tear of lipid membranes by nanoparticles*, arXiv preprint: [2001.00525](https://arxiv.org/abs/2001.00525), resubmitted to **Soft Matter**, **2021**
79. L. Wang, A. Hervault, P. Southern, O. Sandre, F. Couillaud, N. T. K. Thanh*, In vitro exploration of the synergistic effect of alternating magnetic field mediated thermo-chemotherapy with doxorubicin loaded dual pH- and thermo-responsive magnetic nanocomposite carriers, **Journal of Materials Chemistry B**, **2020**, *8*(46), 10527-10539 ([front cover](#)), [DOI: 10.1039/D0TB01983F](https://doi.org/10.1039/D0TB01983F) and HAL postprint: [hal-02972310](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02972310)
80. J. Bresseleers, M. Bagheri, C. Lebleu, S. Lecommandoux, O. Sandre, I. A. B. Pijpers, A. F. Mason, S. A. Meeuwissen, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, J. C. M. van Hest*, *Tuning size and morphology of mPEG-b-p(HPMA-Bz) copolymer self-assemblies using microfluidics*, **Polymers**, **2020**, [DOI: 10.3390/polym12112572](https://doi.org/10.3390/polym12112572) and HAL postprint: [hal-02992864](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02992864)
81. J. Wells*, D. Ortega, U. Steinhoff, S. Dutz, E. Garaio, O. Sandre, E. Natividad, M.M. Cruz, F. Brero, P. Southern, Q. A. Pankhurst, S. Spassov and the RADIOMAG consortium, *Challenges and recommendations for magnetic hyperthermia characterization measurements*, accepted in **International Journal of Hyperthermia**, **2021**, *38*(1), 447-460 [DOI: 10.1080/02656736.2021.1892837](https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1892837), HAL postprint: [hal-03161401](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03161401) and [ZENODO data: 4281154](https://zenodo.org/record/4281154)
82. M. Devreux, C. Henoumont, F. Dioury, O. Vacher, L. Vander Elst, M. Port, R. N. Muller, O. Sandre, S. Laurent*, Mn²⁺ complexes with pyclen-based derivatives as contrast agents for magnetic resonance imaging: synthesis and relaxometry characterization, **Inorganic Chemistry**, **2021**, *60*(6), 3604-3619 [DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c03120](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03120) and HAL postprint: [hal-03153153](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03153153)
83. C. Grazon, P. Salas-Ambrosio, E. Ibarboure, O. Sandre, A. J. Clulow, B. J. Boyd, M. W. Grinstaff, S. Lecommandoux*, C. Bonduelle*, Aqueous ROPISA of α-amino acid N-carboxyanhydrides: polypeptide block secondary structure influences nanoparticle shape anisotropy, **Polymer Chemistry**, **2021**, in revision
84. F. Hof*, L. Poggini, E. Otero, B. Gobaut, M. Gonidec, M. Duttine, P. Rosa*, O. Sandre, A. Pénicaud, *Magnetic ordering in ultra-small potassium ferrite nanoparticles grafted on graphene nanoflakes*, submitted to **ACS Applied Materials & Interfaces**, **2021**
85. E. Aydinlioglu, G. Le Fer, E. Ibarboure, C. Bonduelle, O. Sandre*, S. Lecommandoux*, *pH-sensitive polymersomes made of poly(ethylene oxide)-block-poly(L-glutamic acid-co-L-phenylalanine)*, to be submitted to **Bioconjugate Chemistry**, **2022**
86. E. Aydinlioglu, M. Abdelghani, G. Le Fer, J. C. M. van Hest, O. Sandre*, S. Lecommandoux*, Polyionic complexation (PIC) of oppositely charged double-hydrophilic copolymers made of synthetic copolypeptides: PICsome formation and preliminary results of siRNA loading and intracellular delivery, to be submitted to **Nanomaterials**, **2022**
87. V. T. A. Nguyen, L. Vander Elst, S. Laurent, Y. Gossuin, M. Gauthier*, O. Sandre*, *Magnetic, relaxometric and hyperthermic properties of magnetic polyion complex (MPIC) micelles*, to be submitted to **Nanoscale Advances**, **2022**
88. P. Jeanjean, C. Vecco Garda, C. Genevois, S. Lacomme, O. Sandre, S. Mornet*, F. Couillaud*, *Imaging magnetic hyperthermia for tumor ablation and tumor microenvironment modulation*, to be submitted to **ACS Nano**, **2022**

89. Z. S. Chinoy, A. Kumar, A. Barosi, P. Dunkel, G. Hemery, G. Ramniceanu, E. Longo, E. Garanger, S. Lecommandoux, D. Scherman, P. Zeitoun, L. Sancey, V. Josserand, A. Bravin, H. Dhimane, O. Sandre*, B-T. Doan*, P. Dalko*, *Development of remotely controllable polymersomes for image guided drug-delivery*, to be submitted to **Nanoscale**, **2022**

90. A. C. Keyes Jr., G. Hemery, E. Garanger, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garaio*, O. Sandre*, *Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles via the Polyol Route: Utmost Role played by added Water on the Nucleation-Growth Process*, to be submitted to **Materials**, **2022**

91. G. Hemery, P. Jeanjean, E. Ibarboure, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger*, O. Sandre*, *Thermosensitive diblock elastin-like peptide (ELP) and cell-penetrating (Tat) peptide brush grafted on magnetic iron oxide nanoparticles: De-swelling by magnetic hyperthermia, internalization in tumor cells and strong disruption effect on lysosome membranes*, to be submitted to **ACS Nano**, **2022**

2. Conférences invitées dans des congrès internationaux :

1. *Magnetic vesicles*, Workshop “Magnetic Forces in Nano- and Bio-technologies”, University of Latvia, September 16-18th 2004, Riga, Lettonie

2. *Combining polymers with magnetic nanoparticles*, Moscow International Symposium on Magnetism, MISM 2011–Section 6 “Soft Magnetic Matter”, 24th August 2011, Moscow, Russia

3. *Magnetic nanoparticles: synthesis, properties and biomedical applications*, Summer School on Complex Fluids (VI Escola de Verão – Inct de Fluidos Complexos), February 6-10th 2012, São Paulo, Brazil

4. *Magnetic polymersomes as theranostic nanocarriers: Contrast in MR imaging and drug-release induced by a radio-frequency magnetic field*, 2nd French-Brazilian Meeting on Nanoscience, Nanotechnology and Nanobiotechnology (3NANOFBM), December 10-14th 2012, Brasilia, Brazil

5. *Magnetic polymer vesicles for in vitro magneto-cytotoxicity and in vivo tumor targeting*, Sino-French Workshop “Nanostructured Polymers and Nanohybrids: Towards Properties and Functions”, East China University of Science and Technology, June 2–5th 2013, Shanghai, China

6. *Magnetic Micelles as Therapy and Diagnostic Agents*, UB-WIN Workshop on Nanotechnology, Quantum-Nano Center (QNC), University of Waterloo, Ontario, Canada, May 19th, 2014

7. *Bordeaux-Bilbao collaborations on magnetic hyperthermia*, Bordeaux – Euskampus Symposium, November 19-20th 2014, Materials Session, Bordeaux

8. *Magnetic & thermo-sensitive nanoparticles (polymer micelles, vesicles & brushes) for theranostic applications (MRI contrast, magnetic hyperthermia & magnetically triggered drug release)*, H. Oliveira, J. Thévenot, G. Hemery, E. Gillies, E. Garanger, S. Lecommandoux, V-T. A. Nguyen, M. Gauthier, O. Sandre, Invited seminar at the Centro de Quimica-Fisica Molecular – Instituto Superior Tecnico, April 15th 2015, Lisbon, Portugal

9. *Overview of the recent literature on Magnetic Field Hyperthermia applicators*, O. Sandre, COST Action TD1402 Kick-off meeting “Medical requirements for Magnetic Hyperthermia application”, Lisbon, Portugal, April 16-17th 2015

[hal-02153023](#)

10. *Magnetic polymer micelles and nano-vesicles for selective cytotoxicity by magnetic hyperthermia and magnetic field-triggered drug release*, O. Sandre (Keynote lecture), Trends in Nanotechnology (TNT2015) Conference, September 7-11th 2015, Toulouse, France

11. *Thermal variation of magnetic (iron oxide) and thermosensitive (polymer) nanoparticle properties*, O. Sandre (invited), Workshop du GDR européenne “Thermal Nanosciences and Nanoengineering”, 12-13th of November 2015, Paris, France

12. *Thermal gradients revealed by thermosensitive diblock elastin-like peptides (ELP) grafted onto iron oxide nanoparticles*, G. Hemery, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre (invited), E-MRS Spring 2016 Meeting, Symposium R “Multifunctional nanostructures for diagnostic and therapeutic of diseases”, May 2-5th 2016, Lille, France

13. *Giant Vesicle Assays using Video-Microscopy Data*, O. Sandre (2h rework seminar/tutorial) and Nanoparticle and lipid nanodomain-insertion in the membrane of large and giant copolymer vesicles (1h research seminar), 6th SoMaS Summer School of the International Research and Training Graduate (IRTG) School on Soft Matter Science “[Synthetic and Biological Membranes: Diffusion and Interactions](#)”, July 3-8th 2016, Mittelwih, France

14. *Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles by the Polyol Route: Utmost Role played by added Water on the Nucleation-Growth Process*, O. Sandre, A. Keyes Jr, G. Hemery, E. Garanger, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garaio, 1^a Jornada Franco Brasileira Francisco Tourinho, March 9-10th 2017, Brasilia, Brazil

15. *Polymersomes magnétiques biocompatibles pour la délivrance magnéto-induite de doxorubicine et l'IRM*, A. Machado, S. Zhang, J. Xu, A. Colin, E. Ribot, S. Miraux, O. Lambert, A. Brûlet, S. Lecommandoux, O. Sandre, « Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé » (RITS) conférence annuelle de la Sté Française du Génie Biologique et Médical, Session Nanomédecine, 27-29 mars 2017, Lyon, France
16. *Magnetic nanoparticles: synthesis, properties and biomedical applications* (3h lectures to M. Sc. students), April 18-19 2017, Departamento de Física Aplicada, Universidad de Granada, Spain <https://cel.archives-ouvertes.fr/cel-02105959> [Lecture 1](#) (structure, properties...), [Lecture 2](#) (MRI, hyperthermia...)
17. *Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles by the Polyol Route: Utmost Role played by added Water on the Nucleation-Growth Process*, O. Sandre, A. Keyes Jr, G. Hemery, E. Garanger, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garaio, International Conference on Small Science (ICSS 2017), EMN Meeting, Nanoparticles General Session (plenary), May 9-13th 2017, San Sebastian, Spain
18. *SANS studies of health-related micelles and "hybrid" vesicles made of copolymers, polypeptides and phospholipids* (Keynote lecture), O. Sandre, E. Garanger, S. Lecommandoux, A. Brûlet, S. MacEwan, A. Chilkoti, T. P. Tuyen Dao, F. Fernandes, M. Prieto, M. Er-Rafik, M. Schmutz, J-F. Le Meins, MLZ Conference on "Neutrons for Health", June 26-30th 2017, Bad Reichenhall, Germany
19. *Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles by the Polyol Route: Utmost Role played by added Water on the Nucleation-Growth Process* (invited) O. Sandre, A. Keyes Jr, G. Hemery, E. Garanger, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garaio, UK Colloids 2017: An International Colloids and Interfaces Science Symposium, July 10-12th 2017, Manchester, United Kingdom
20. Cellular uptake and magnetic hyperthermia: Effects of monocoreshell vs multicore structure and coating of magnetic iron oxide nanoparticles (invited), G. Hémerly, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, E. Ibarboure, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, 4th International Conference on Nanoscience, Nanotechnology and Nanobiotechnology (3Nano2017), December 10-14th 2017, Paris, France
21. SANS studies of health-related core-shells, micelles and "hybrid" vesicles made of magnetic iron oxide nanoparticles, copolymers, polypeptides and phospholipids, O. Sandre, E. Garanger, S. Lecommandoux, A. Brûlet, S. MacEwan, A. Chilkoti, T. P. Tuyen Dao, F. Fernandes, M. Prieto, M. Er-Rafik, M. Schmutz, J-F. Le Meins, "Materials science and small angle scattering" Workshop, Mianyang, June 11-15th 2018, Sichuan, China
22. *Monocoreshell vs multicore iron oxide nanoparticles synthesized in polyols coated with a thermosensitive cell-penetrating peptide*, O. Sandre, G. Hémerly, E. Ibarboure, E. Garanger, S. Lecommandoux, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, A. Chilkoti, 3rd International Conference on Polyol Mediated Synthesis (IC-PMS), June 25-27th 2018, Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, CSIC. Madrid, Spain
23. *Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Grafted by a Thermosensitive Peptide Brush: Uptake by Tumor Cells and Cytotoxicity by Magnetic Hyperthermia*, O. Sandre, G. Hémerly, E. Garanger, S. Lecommandoux, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, A. Chilkoti, The 4th edition of Nanotech France 2018 International Conference and Exhibition, June 27-29th 2018, Paris, France
24. *Monocoreshell vs multicore iron oxide nanoparticles synthesized in polyols coated with a thermosensitive cell-penetrating peptide*, O. Sandre, G. Hémerly, E. Ibarboure, E. Garanger, S. Lecommandoux, P. Jeanjean, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, A. Chilkoti, The 5th Sino-French Bilateral Workshop on Macromolecules and Soft Matter (Chair: Prof. Jintao Zhu), Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, China, September 27-30th 2018
25. *Stimuli-Responsive Carriers Based on Magnetic Nanoparticles and Polymers* (keynote lecture), O. Sandre, [3^{ème} Journée des Systèmes et Matière Complexes](#), Université Paris-Saclay, Ecole Centrale-Supélec, Théâtre Joël Rousseau, Bâtiment Bouygues, Oct 19 2018 Gif / Yvette, France
26. *Monocoreshell or multicore iron oxide nanoparticles synthesized in polyols and coated with a thermosensitive cell-penetrating peptide*, O. Sandre, G. Hémerly, E. Ibarboure, E. Garanger, S. Lecommandoux, P. Jeanjean, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, A. Chilkoti, "Magnetic nanoparticles and their applications in medicine", MagBioVin European project final meeting, April 4-5th 2019; Belgrade, Serbia
27. *Drug releasing nanoplatfoms activated by alternating magnetic fields* (oral invité), O. Sandre, « Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé » (RITS) conférence annuelle de la Sté Française du Génie Biologique et Médical, Session Vectorisation Physique des Médicaments, 20-22 mai 2019, Tours, France
28. *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles embedded in anisotropic polyion complex structures* (Invited talk), F. Aubrit, C. Therond, D. Jacob, O. Sandre, VII Euro-Asian Symposium "Trends in Magnetism" (EASTMAG-2019), Magnetic Soft Matter section, Ekaterinburg, Russia, September 8-13th 2019

29. Stimuli-responsive MRI contrast agents based on paramagnetic complexes and superparamagnetic nanoparticles combined with polymer vesicles (Invited talk), O. Sandre, Moscow International Symposium on Magnetism (MISM-2021), Magnetic Soft Matter section, Moscow State University, Moscow, Russia, June 27th – July 2nd 2021 (reported at a later time)

30. Bio-functionalized “magnetic nanoflowers” to study magnetic intra-lysosomal hyperthermia (MILH) on pancreatic endocrine cancer cells, M. Bejko, Y. Al Yaman, J. Journaux, V. Gigoux, S. Mornet, and O. Sandre, 4th edition of the [Francisco Tourinho French-Brazilian Meeting \(4JFBFT\)](#), March 8–12th 2021 on-line

31. Magnetic nanoparticles associated with thermosensitive or thermocleavable macromolecules: towards magnetically-assisted drug delivery (Invited speaker), O. Sandre, RSC on-line workshop, [“Design and Function of Stimuli Responsive Nanocomposites”](#), 20-21 May 2021, Dublin, Ireland

3. Actes de colloques à comité de lecture :

1. F. Brochard-Wyart*, A. Buguin, P. Martin, A. Martin, and O. Sandre, *Adhesion of soft objects on wet substrates*. **Journal of Physics-Condensed Matter**, **2000**. 12(8A): A239-A244, Fourth Liquid Matter, Granada, Spain, 3–7th July 1999, [DOI: 10.1088/0953-8984/12/8A/330](#) and [HAL postprint: hal-02168817](#)

2. L. Moreaux, O. Sandre, M. Blanchard-Desce*, and J. Mertz, *Simultaneous second-harmonic generation and two-photon excited fluorescence microscopy*, **Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section B, Nonlinear Optics**, **2000**. 25(1-4), 183-188, 5th International Conference on Organic Nonlinear Optics (ICONO'5) Davos, Switzerland, March 12-16th 2000, [HAL postprint: hal-02994185](#)

3. E. Karatekin, O. Sandre, and F. Brochard-Wyart*, *Transient pores in vesicles*. **Polymer International**, **2003**. 52(4): 486-493, proceedings of colloquium Formula III: New Concepts and Strategies in Formulation: from Laboratory to Industry, Montpellier, Héralault, France, 13–16 October 2001, [DOI: 10.1002/pi.1007](#) and [HAL postprint: hal-02168780](#)

4. D. El kharrat, O. Sandre*, P. Licinio, and R. Perzynski, *Adsorption of magnetic nanoparticles onto polyacrylamide chains in dilute polymer solutions and ferrogel networks*, 3rd International Symposium on Slow Dynamics in Complex Systems, 3–8 November 2003, Sendai, Japan, M. Tokuyama, I. Oppenheim Ed. **AIP Conf. Proc.** **2004**. 708, 122-123, [DOI: 10.1063/1.1764084](#) and [HAL postprint hal-00174166](#)

5. V. Cabuil*, C. Ménager, D. Guemghar, O. Sandre, and R. Perzynski. *Magnetic vesicles*. **229th National Meeting of the American-Chemical-Society**. **2005**. San Diego, CA, USA: Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 229, U722 (1 page), [Part 1: 471-COLL](#)

6. M. Save*, B. Charleux, S. Douadi, O. Sandre, V. Cabuil, and B. Hamdoun. Synthesis of high molar mass poly(n-butyl methacrylate)-b-polystyrene diblock copolymers by ATRP: Formation of lamellar phases in thin films. **230th National Meeting of the American-Chemical-Society**. Aug. 28th- Sept. 1st 2005, Washington DC, USA: [U4227-U4228](#), [504-POLY](#), **Polymer Preprints 2005**, 46(2), 440-441 and [HAL postprint: hal-02169115](#)

7. S. Lecommandoux*, O. Sandre*, F. Checot, and R. Perzynski, *Smart hybrid magnetic self-assembled micelles and hollow capsules*. **Progress in Solid State Chemistry**, **2006**. 34(2-4): 171-179, Advanced Functional Nanomaterials – from Nanoscale Objects to Nanostructured Inorganic and Hybrid Materials (Special Issue, C. Sanchez, Guest Editor), EMRS Spring Meeting, Strasbourg, May 31–June 3rd 2005, [DOI: 10.1016/j.progsolidstchem.2005.11.050](#) and [HAL postprint: hal-00168573](#)

8. S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Checot, J. Rodriguez-Hernandez, and R. Perzynski*, *Self-assemblies of magnetic nanoparticles and di-block copolymers: Magnetic micelles and vesicles*. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, **2006**. 300(1): 71-74, The 3rd Moscow International Symposium on Magnetism (MISM), Moscow, Russia, 25–30 June 2005, [DOI: 10.1016/j.jmmm.2005.10.035](#) and [HAL postprint: hal-00360731](#)

9. J. Fresnais*, J-F. Berret, B. Frka-Petesic, O. Sandre, and R. Perzynski. Controlled Co-Assembly of Iron Oxide Nanoparticles and Polymers: Towards the Generation of Highly Persistent Superparamagnetic Nanorods. **Nanotech 2008**. Vol 2, 689-692, Nanotechnology 2008: Life Sciences, Medicine, and Bio Materials – Technical Proceedings of the 2008 NSTI Conference and Trade Show. Chapter 8: Soft Nanotechnology & Polymers [ISBN: 978-1-4200-8504-4](#) (Open Access) and [HAL postprint: hal-02169078](#)

10. J. Fresnais, J-F. Berret, B. Frka-Petesic, O. Sandre, and R. Perzynski*, *Reorientation kinetics of superparamagnetic nanostructured rods*. **Journal of Physics-Condensed Matter**, **2008**. 20(49): 494216/1-6, Special Issue: Proceedings of the 7th Liquid Matter Conference, Lund, Sweden, June 27th–1 July 1st 2008), [DOI: 10.1088/0953-8984/20/49/494216](#) and [arXiv preprint: 0809.4288](#)

11. B. Frka-Petesic, J. Fresnais, J-F. Berret, V. Dupuis, R. Perzynski*, and O. Sandre, *Stabilization and controlled association of superparamagnetic nanoparticles using block copolymers*. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, **2009**. 321, 667-670, The 4th Moscow International Symposium on Magnetism (MISM), Moscow, Russia, 20–25 June 2008, [DOI: 10.1016/j.jmmm.2008.11.021](#) and [HAL postprint: hal-00346968](#)

12. S. Douadi-Masrouki, B. Frka-Petesic*, O. Sandre, F. Cousin, V. Dupuis, R. Perzynski, V. Cabuil, Neutron reflectivity on polymer multilayers doped with magnetic nanoparticles. **Solid State Phenomena** **2009**, 152-153, 194-197, [DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.152-153.194](https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/SSP.152-153.194) and [HAL postprint: hal-02202132](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02202132)
13. F. Ahrentorp, A. Astalan, C. Jonasson, J. Blomgren, Q. Bin, O. Thompson Mefford, M. Yan, J. Courtois, J.-F. Berret, J. Fresnais, O. Sandre, S. Dutz, R. Müller, and C. Johansson*. *Sensitive High Frequency AC Susceptometry in Magnetic Nanoparticle Applications*. 8th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Rostock, Germany, **AIP Conf. Proc. Series** **2010**, 1311(1): 213-223, [DOI: 10.1063/1.3530015](https://doi.org/10.1063/1.3530015) and [HAL postprint hal-02320524](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02320524)
14. J. Fresnais, B. Frka-Petesic, O. Sandre, J.-F. Berret, R. Perzynski, and V. Dupuis*, *Orientalional behavior of an assembly of superparamagnetic rods*. **Physics Procedia**, **2011**, 9, 15-19, The 12th International Conference on Magnetic Fluids (ICMF12), August 1–5, 2010 Sendai, Japan, [DOI: 10.1016/j.phpro.2010.11.005](https://doi.org/10.1016/j.phpro.2010.11.005) (Open Access) and [HAL postprint: hal-01920202](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01920202)
15. B. Frka-Petesic, K. Erglis, J.-F. Berret, A. Cebers, V. Dupuis, J. Fresnais, O. Sandre, and R. Perzynski*, *Dynamics of paramagnetic nanostructured rods under rotating field*. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, **2011**, 323(10), 1309-1313, 12th International Conference on Magnetic Fluids (ICMF12), August 1–5, 2010 Sendai, Japan, [DOI: 10.1016/j.jmmm.2010.11.036](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2010.11.036) and [HAL postprint: hal-02678291](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02678291)
16. J.A. Galicia, F. Cousin, E. Dubois, O. Sandre, V. Cabuil, and R. Perzynski*, *Local structure of polymeric ferrogels*. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, **2011**, 323(10), 1211-1215, The 12th International Conference on Magnetic Fluids (ICMF12), August 1–5, 2010 Sendai, Japan, [DOI: 10.1016/j.jmmm.2010.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2010.11.008) and [HAL postprint: hal-02169248](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02169248)
17. D. Habault, A. Déry, J. Leng, S. Lecommandoux, J.-F. Le Meins, O. Sandre*, *Droplet microfluidics to prepare magnetic polymer vesicles and to confine the heat in magnetic hyperthermia*, **IEEE Transactions on Magnetics**, **2013**, 49(1), 182-190, 9th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Minneapolis, MN, USA, May 22-26, 2012, [DOI: 10.1109/TMAG.2012.2221688](https://doi.org/10.1109/TMAG.2012.2221688) [arXiv preprint 1209.5249](https://arxiv.org/abs/1209.5249) and [ZENODO open data: 4409657](https://zenodo.org/record/4409657)
18. E. Garaio*, J. M. Collantes, J. A. García, F. Plazaola, S. Mornet, F. Couillaud, and O. Sandre*, A wide-frequency range AC magnetometer to measure the specific absorption rate in nanoparticles for magnetic hyperthermia, **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, **2014**, 368, 432-437, [DOI: 10.1016/j.jmmm.2013.11.021](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2013.11.021) and [HAL preprint: hal-01373348](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01373348), 2nd French-Brazilian Meeting on Nanoscience, Nanotechnology and Nanobiotechnology (3NANOFBM), Brasilia, Brazil, 10-14 December 2012
19. J. Thévenot*, H. Oliveira, O. Sandre, L. Pourtau, E. Andrés, S. Miraux, E. Thiaudière, E. Berra, and S. Lecommandoux, *Multifunctional polymersomes for cancer theranostics*, **Journal of Controlled Release**, **2013**, 172(1), e44-45, [DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.08.094](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.094) and [HAL postprint: hal-02202462](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02202462) Abstract of the 2nd Symposium on Innovative Polymers for Controlled Delivery (SIPCD 2012), 11–14 September 2012, Suzhou, China, Edited by Wim Hennink, Zhiyuan Zhong and Jan Feijen
20. A. Peyret*, E. Ibarboure, A. Tron, L. Beauté, R. Rust, O. Sandre, N. McClenaghan*, S. Lecommandoux* *Photon-triggered polymersome rupture under temporal, spatial and spectral control* **Journal of Controlled Release**, **2017**, 259, e8-9, [DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.049](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.049) and [HAL postprint: hal-02202669](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02202669) Abstract of the 4th Symposium on Innovative Polymers for Controlled Delivery (SIPCD 2016), 23–26 September 2016, Suzhou, China, Edited by Wim Hennink, Zhiyuan Zhong and Jan Feijen

4. Publications à des revues sans comité :

(presse, « highlights », et audio-visuel scientifique)

1. P. Pincus, *Conformational dynamics of vesicles*, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **1999**, 96, 10550
2. I. Peterson, *Taking the pop out of cell-like balloons*, **ScienceNews** **1999**, Vol.156 No. 12
3. [Trisha Gura](#), *Puncturing a Cellular Riddle*, **Science Now** **1999**, 20 Sept. 1999
4. Hervé This, «Cellules» entrouvertes. Quand elles adhèrent à un support, des cellules artificielles s'ouvrent et se dégonflent progressivement, **Pour La Science** **2000**, No. 270 avril 2000
5. [Vésicules artificielles](#), **Archimède (Arte)**, émission du [18 avril 2000](#) réalisée par Christine Dory
6. C. Sanson, O. Diou, J. Thévenot, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaudière, S. Tan, A. Brisson, V. Dupuis, O. Sandre, S. Lecommandoux, *Doxorubicin Loaded Magnetic Polymersomes: Theranostic Nanocarriers for MR Imaging and Magneto-Chemotherapy*, **LLB Annual Report** **2011**, 48-49 [arXiv1209.5098](https://arxiv.org/abs/1209.5098)
7. S. Escalón, *Des nanomédicaments à l'assaut du cancer*, **Journal du CNRS** **2011**, n°257, p12

8. *Des nano-pilules magnétiques pour cibler et détruire les tumeurs...*, **Visage des Sciences 2013**, O. Sandre, [carte postale](#) et [interview vidéo](#) réalisées par Cap Sciences, Bordeaux-Aquitaine
9. A. Hannecart, S. Laurent, O. Sandre, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller*, *Greffage de polymères thermosensibles la surface de nanoparticules d'oxyde de fer*, **Chimie nouvelle 2013** ([Revue de la Société Royale de Chimie, Belgique](#)), N°113, Juillet 2013, 4-9
10. R. Salva, J-F. Le Meins, O. Sandre, A. Brûlet, M. Schmutz, P. Guenoun, S. Lecommandoux, Manipulation of the shape of polymeric vesicles, **LLB Annual Report 2013**, [40-41](#)
11. O. Sandre, *Vingt ans de voyage à travers les mondes de la recherche*, **Quoi de NEUF ? • supplément au numéro 27 • été 2014** • pages 17-18 ([Revue francilienne du SGEN-CFDT](#))
12. S. Lecommandoux*, O. Sandre*, *Magnetic Polymer 'Nanopills'*, **Pan European Networks: Science & Technology 2014**, [12](#), 200-201 ([Revue Open Access de la Commission Européenne](#))
13. W. Minnella, P-E. Douarre, T. Houssin, O. Sandre, C. Pannetier, M. Le Berre, *Fastgene : une identification rapide des agressions bioterroristes*, **BIOFUTUR 36 N°384 • mars 2017** • pages 32-33 ([Mensuel Européen de Biotechnologie](#))
14. [Interview by two students of the Denis Diderot graduate school](#) at the 4th International Conference on Nanoscience, Nanotechnology and Nanobiotechnology (3Nano2017), December 10-14th 2017, Paris, France
15. C. Langlais, L. Marty, O. Sandre, R. Whitney, *Les Journées de la Matière Condensée 2018. Reflets de la physique*, **2018**, [59](#) (Sept-Oct), 2. [DOI: 10.1051/refdp/201859002](#) et [hal-02994776](#)
16. O. Sandre, *Polymers and neutrons: studying macromolecule structure and dynamics at the nanoscale*, [Shutdown Polymer Webinar N°7](#), April 16th 2020
17. Rédaction de la [page Wikipédia du Groupe Français d'études et d'applications des Polymères](#)

5. Communications à des congrès et workshops internationaux :

Communications orales que j'ai présentées moi-même

1. *Assembly of microscopic magnetic droplets*, [O. Sandre](#), J. Browaeys, R. Perzynski, J-C. Bacri, V. Cabuil, R. E. Rosensweig, 4th French-Japanese seminar on Magnetic Fluids, Jussieu, Paris, novembre 1997
2. *Oblate–Prolate Transition of Ellipsoidal Giant Magnetoliposomes due to an anisotropic spontaneous curvature*, [O. Sandre](#), C. Ménager, J. Prost, V. Cabuil, J.-C. Bacri, and A. Cebers “Giant Vesicles” Workshop, Ascona, Suisse, 21-25 juin 1998
3. *Preparation and properties of magnetic hydrogels or ferrogels*, CERC3 Young Chemists Workshop 2002 “Water-soluble Polymers and their hydrogels”, European Centre La Foresta, Vaalbeek, Belgique, 28 février-2 mars 2002
4. Self-assembly of polymers or copolymers and ferrofluids leading to either 1-d, 2-d or 3-d aggregates decorated with magnetic nanoparticles, D. El kharrat, [O. Sandre](#), R. Perzynski, F. Chécot, S. Lecommandoux, 9th Japanese-French seminar on Magnetic Fluids, Tohoku University, Sendai, Japon, 6-7 November 2003 and proceedings paper on [arXiv: 0709.3514](#)
5. *Magnetic Microgels and Minigels: Preparation, Swelling and Instabilities*, 10th Japanese-French seminar on Magnetic Fluids, [O. Sandre](#), J. Mangili, C. Ménager and V. Cabuil Paris, 29 July 2004
6. Trapping magnetic nanoparticles in a semi-interpenetrated PNIPAM hydrogel to yield a soft magnetic and thermo-sensitive nanocomposite, Montpellier Nanocomposites Workshop 2006 (SOFTCOMP European network), Montpellier, 6-7 April 2006
7. *Self-assembly of magnetic nanoparticles & copolymers: Gels, Minigels, Vesicles, Coacervates, Lamellar Films*, Externam seminar of the Complex Fluid Laboratory Rhodia Research Center (UMR166 CNRS / Rhodia), Bristol PA, USA June 1st 2006
8. Dispersion of magnetic nanoparticles in a nematic liquid crystal host: Phase diagram, Fredericks transition and deformation of droplets, Toyo-Paris International Seminar of the Bio-Nano Center of Excellence (Toyo University, Japan), Paris, 21-22 September 2006
9. Dispersion of magnetic nanoparticles in a nematic liquid crystal host: Phase behavior, Fredericks transition and deformation of droplets, Nancy-Paris-Utrecht Meeting on liquid crystals at the Van't Hoff Laboratory for Physical and Colloidal Chemistry, Utrecht, The Netherlands, 10-12 October 2007
10. Dispersion of magnetic nanoparticles in a nematic liquid crystal host: Phase behavior, Fredericks transition and deformation of droplets, Séminaire à l'Institut de Mécanique des Milieux Continus de l'Académie des Sciences de Russie – division de l'Oural, Perm, Russie, 26 novembre 2007
11. *Ferrofluids and their applications*, European project Nano3T kick-off meeting, 27-28 Nov. 2008, Leuven, Belgium

12. *Matériaux et colloïdes à base de nanoparticules magnétiques et de (co)polymères*, Séminaire externe du Service de Physique Expérimentale et Biologique (UMONS), 9 février 2010, Mons, Belgique
13. *Doxorubicin Loaded Magnetic Polymersomes: Theranostic Nanocarriers for MR Imaging and Magneto-Chemotherapy*, O. Sandre, C. Sanson, O. Diou, J. Thévenot, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaudière, S. Tan, A. Brisson, S. Lecommandoux, NanoSpain and NanoBio&Med 2011 conferences, 11-14 April 2011, Bilbao, Spain
14. *Polymersomes: a route to design Theranostic Nanocarriers*, C. Schatz, O. Sandre, J.-F. Le Meins, E. Garanger, S. Lecommandoux, BiolInspired Nanotechnology COST Action TD1003 kick-off meeting, 14-15 April 2011, Bilbao, Spain
15. *Polymersomes: a route to design Theranostic Nanocarriers*, C. Schatz, O. Sandre, J.-F. Le Meins, E. Garanger, S. Lecommandoux, Bimodal PET-MRI COST Action TD1007 kick-off meeting, 28-29th June 2011, Aarhus, Denmark
16. *Depletion Induced Vesicle-to-Micelle Transition from Self-Assembled Rod-Coil Diblock Copolymers with Spherical Magnetic Nanoparticles*, W. Agut, D. Taton, A. Brûlet, S. Lecommandoux, O. Sandre, Workshop "Structural aspects of biocompatible ferrocolloids: stabilization, properties control and application", Joint Institute of Nuclear Research – Frank Laboratory of Neutron Physics, Dubna, Moscow Reg., Russia, 19-20 August, 2011
17. *Droplet microfluidics to prepare magnetic polymer vesicles and to confine the heat in hyperthermia*, D. Habault, A. Déry, J. Leng, S. Lecommandoux, J.-F. Le Meins, O. Sandre, The 9th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Session 1 (Nanotechnology), May 22-26, 2012, Minneapolis, MN, USA
18. *Magnetic polymer vesicles for in vitro magneto-cytotoxicity and in vivo tumor targeting (oral)*, H. Oliveira, J. Thévenot, S. Lecommandoux, E. Pérez-Andrés, E. Berra, L. Pourtau, S. Miraud, E. Thiaudière, and O. Sandre, "UMass-UBordeaux collaborative workshop", March 28-29, 2013, Amherst, Massachusetts, USA
19. *Optimising Magnetic Nanovectors for Negative Contrast in MRI: Geometrical Factors and Temperature-Sensitive Contrast Agents*, O. Sandre, H. Oliveira, J. Thévenot, S. Lecommandoux, P. Arosio, T. Orlando, A. Lascialfari, A. Hannecart, S. Laurent, Q. Lam Vuong, Y. Gossuin, Seminar at the Centre for Biomolecular Sciences – 25 juillet 2012, University of Nottingham, Royaume-Uni
20. *Magnetic polymer vesicles for in vitro magneto-cytotoxicity and in vivo tumor targeting*, H. Oliveira, J. Thévenot, S. Lecommandoux, E. Pérez-Andrés, E. Berra, L. Pourtau, S. Miraud, E. Thiaudière, and O. Sandre, Institute of Physics (IOP) Conference "Physical Aspects of Polymer Physics", University of Sheffield, Sheffield, UK, September 9-11, 2013
21. *Nano-thermometer with Thermo-sensitive Polymer Grafted USPIOs behaving as Positive Contrast Agents in low-field MRI*, A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Laurent, A. Trotier, P. Massot, S. Miraux, J. Thévenot, C. Bonduelle, S. Lecommandoux, and O. Sandre, Colloque conjoint du Groupe Français des Polymères et du Belgium Polymer Group (GFP-BPG 2013), Roubaix, France, 18-21 novembre 2013
22. *Nano-thermometer with Thermo-sensitive Polymer Grafted USPIOs behaving as Positive Contrast Agents in low-field MRI*, A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Laurent, A. Trotier, P. Massot, S. Miraux, J. Thévenot, C. Bonduelle, S. Lecommandoux, and O. Sandre, The 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Session 8 – Magnetic Imaging/MPI, Dresden, Germany, June 10-14, 2014
23. *Nano-thermometer with thermo-sensitive brush grafted iron oxide nanoparticles behaving as positive contrast agents in low-field MRI*, O. Sandre, S. Miraux, A. Hannecart, S. Laurent Condensed Matter Days/Journées de la Matière Condensée (CMD25/JMC14), Paris, 25 août 2014 MC12 "Macromolecular physics: Polymer brushes for nano-devices and biotechnologies"
24. *Micelles of Thermo-Sensitive Elastin-Like Polypeptides: Protein Analogues that Follow Scaling Laws of Polymers!* E. Garanger, O. Sandre, L. Bataille, S. Lecommandoux, A. Brûlet, S. MacEwan, A. Chilkoti, 23^{ème} Congrès Général de la Société Française de Physique - Colloque M3 "Molécules géantes", Strasbourg, 24-28 Août 2015.
25. *Iron oxide nanoparticles grafted with thermosensitive polymers and diblock elastin-like peptides studied by in situ dynamic light backscattering under magnetic hyperthermia*, O. Sandre, G. Hemery, E. Garanger, S. R. MacEwan, A. Brûlet, L. Bataille, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, A. D. Wong, E. R. Gillies, B. Pedrono, T. Bayle, D. Jacob. NanoPortugal International Conference (NanoPT 2016), Braga, Portugal, February 16-19 2016.
26. *SANS study of thermo-sensitive Elastin-Like Peptides: Recombinant proteins that follow the scaling laws of polymers!*, E. Garanger, O. Sandre, L. Bataille, S. Lecommandoux, A. Brûlet, S. MacEwan, A. Chilkoti, E-MRS Spring 2016 Meeting, Symposium CC "In situ studies of functional nano materials at large scale facilities: from model systems to applications", 4-6th May 2016, Lille, France
27. *Thermosensitive Diblock Elastin-Like Peptide (ELP) and Cell-Penetrating (Tat) Peptide Brush Grafted on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles—De-Swelling by Magnetic Hyperthermia, Internalization in Tumor Cells and Strong Disruption Effect on Lysosome Membranes*, O. Sandre, G. Hémerly, E. Ibarboure, E. Garanger, S. Lecommandoux, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, A. Chilkoti, 2018 MRS Spring Meeting & Exhibition, Materials Research Society,

Symposium SM04: Understanding and Controlling the Structure and Function of Biomolecules at Material Interfaces, Phoenix Arizona, USA, April 2-6 2018.

28. Embedding of USPIO nanoparticles into membranes of poly(ethylene oxide)-block-poly(ϵ -caprolactone) nanoscale magnetovesicles as ultrasensitive MRI probes of membrane degradation (oral plénier), A. Hannecart, D. Stanicki, R. N. Muller, L. Vander Elst, A. Brûlet, C. Schatz, S. Lecommandoux, S. Laurent, O. Sandre, The 15th International Conference on Magnetic Fluids (ICMF15), Paris, France, July 8-12, 2019

6. Communications par affiches que j'ai présentées

1. *Force-free motion of droplets on asymmetrical surfaces*, O. Sandre, L. Gorre-Talini, A. Ajdari, J. Prost, P. Silberzan, 2nd French-Israeli Conference on Complex Fluids, Saint-Malo, France, 6-11 October 1996

2. *Transient pores, adhesion and fusion of giant vesicles*, O. Sandre, Gordon Research Conference on Complex Fluids, Salve Regina University, Newport RI, USA, 13-18 August 2000

3. *Adsorption of Magnetic Nanoparticles onto Polyacrylamide Chains in Dilute Polymer Solutions and "Ferrogel" Networks*, D. El kharrat, O. Sandre, P. Licinio, V. Cabuil, The 3rd International Symposium on Slow Dynamics in Complex Systems, Sendai, Japan 3-8 November 2003

4. *Magnetic pH-sensitive Polymersomes*, S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, J. Rodriguez-Hernandez, R. Perzynski, EPF Workshop on Polymer Nanoparticles in Life Science, Paris, 24-25 mai 2004

5. *Interactions between polymer chains and magnetic nanoparticles in dilute solutions and ferrogel networks*, D. El kharrat, J. A. Galicia, E. Dubois, F. Cousin, O. Sandre, P. Licinio, R. Perzynski, V. Cabuil, IUPAC World Polymer Congress MACRO 2004: 40th International Symposium on Macromolecules, 4-9 July 2004, Paris, France, [doi: 10.13140/RG.2.1.3745.0963](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3745.0963)

6. *Stabilisation and Controlled Association of $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ -Magnetic Nanoparticles using Block Copolymers*, J-F. Berret, O. Sandre, F. Gazeau J.-C. Bacri Club Nanomatériaux pour les Sciences du Vivant, 11 mars 2005, Paris

7. *The lamellar structure in symmetric diblock copolymer thin films studied by imagery techniques*, S. Douadi, O. Sandre, M. Save, J.J Rousseau, B. Hamdoun, B. Charleux, V. Cabuil, Colloque Imageries & Polymères (IMAPOL), Bordeaux, 19-20 octobre 2005

8. *Films polymères magnétiques nano-composites pour le guidage optique et micro-ondes*, S. Douadi, O. Sandre, M. Save, J-J Rousseau, B. Hamdoun, B. Charleux, V. Cabuil, 8^{ème} Colloque industriel CIMATS « Nano matériaux, nano composites, nano structures : un point sur la réalité industrielle », Université de Technologie de Belfort-Montbéliard, Sévenans, 7-8 décembre 2005

9. Probing the internal structure of magnetic nanocomposites – thermo-sensitive gels and lamellar films – respectively by small angle neutron scattering and neutron reflectivity, S. Douadi-Masrouki, B. Frka-Petesic, D. El kharrat, O. Sandre, M. Save, B. Charleux, V. Cabuil, The 5th International Symposium on Bioscience and Nanotechnology, Kawagoe, Japan, 4-5 December 2007, [doi: 10.13140/RG.2.1.2626.0966](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2626.0966) and [hal-00196454](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00196454)

10. Probing the internal structure of magnetic nanocomposites – thermo-sensitive gels and lamellar films – respectively by small angle neutron scattering and neutron reflectivity, S. Douadi-Masrouki, D. El kharrat, B. Frka-Petesic, R. Perzynski, O. Sandre, V. Cabuil, SOLEIL Users's Meeting 2008, Ecole Polytechnique, Palaiseau, 17-18 janvier 2008

11. Magnetite nanoparticles synthesis probed in situ by SAXS in a continuous flow micro-reactor: detection and measurement of the first $\text{Fe}(\text{OH})_3$ precipitates, A. Abou-Hassan, V. Dupuis, O. Sandre, O. Spalla, 5th SOLEIL Users' Meeting, 20-21 janvier 2010, Palaiseau, France

12. *Polymersomes Magnétiques pour la Théranostique Anti-Cancéreuse (Imagerie et Thérapie combinées)*, C. Sanson, W. Agut, O. Diou, A. Soum, E. Thiaudière, P. Voisin, S. Miraux, O. Sandre, S. Lecommandoux, Les nanotechnologies en cancérologie: projets, applications cliniques et enjeux au sein du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, 1er juillet 2010, LAAS, Toulouse, France

13. *Doxorubicin loaded magnetic polymersomes: a multifunctional nanocarrier for theranostics*, C. Sanson, W. Agut, O. Diou, A. Soum, E. Thiaudière, P. Voisin, S. Miraux, O. Sandre, S. Lecommandoux, "Recent Advances on Supramolecular Systems involving Biological Molecules or Bioinspired Compounds" (SUPRABIO), 14-15 octobre 2010, Pessac, France

14. *Nanocarriers from Polymers and Size-sorted Magnetic Nanoparticles*, O. Sandre, S. Lecommandoux 1^{ères} rencontres du Réseau Santé Industrie Recherche Aquitain (2ADI) « Thérapies Guidées par l'imagerie: théranostique et transport ciblé », Plateforme Génomique Fonctionnelle de Bordeaux, 12 juillet 2011

15. *Universal Scaling Law to Predict the Efficiency of Magnetic Nanoparticles as MRI T_2 -Contrast Agents*, O. Sandre, Q. L. Vuong, J-F. Berret, J. Fresnais, Y. Gossuin, The 9th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, May 22-26, 2012, Minneapolis, MN, USA

16. *Design of a Fluorinated Magneto-responsive Material with Tuneable Ultrasound Scattering Properties*, K. Zimny, B. Mascaro, T. Brunet, O. Poncet, C. Aristégui, J. Leng O. Sandre, O. Mondain-Monval, "Microfluidic engineering of smart materials", Annual meeting of the GDR MicronanoSystèmes-MicroNanoFluidique, Bordeaux, December 16-17th, 2013
17. Specific Absorption Rate Dependence on Temperature in Magnetic Field Hyperthermia Measured by Dynamic Hysteresis Losses (AC Magnetometry), E. Garaio, J. M. Collantes, J. A. García, F. Plazaola, G. Goglio, S. Mornet, F. Couillaud, and O. Sandre, The 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Session 14 – Hyperthermia, Dresden, Germany, June 10-14, 2014
18. *Evaluation in vivo par imagerie de nanoparticules magnétiques pour les thérapies*, O. Sandre, E. Garaio, C. Germain, S. Mornet, F. Couillaud, 11^{èmes} Journées du Cancéropôle GSO, Bordeaux, 5-6 novembre 2015.
19. *PEGylated magnetic iron oxide nanoparticles: cell uptake and magnetically induced cytotoxicity*, O. Sandre, G. Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. Lecommandoux, and E. Garanger, 4th Annual Meeting de la Société Française de Nanomédecine (SFNano 2017), Bordeaux, 5-7 décembre 2017.
20. *Kinetics of aggregation and magnetic separation of multicore iron oxide nanoparticles: effect of the grafted layer thickness*, O. Sandre, G. Hémerly, V. Manin, H. Ezzaier, C. Claudet, P. Kuzhir, Self-Assembly of Colloidal Systems (SACS'18), Bordeaux, 20-22 septembre 2018, [hal-01879138](#)
21. *Kinetics of aggregation and magnetic separation of multicore iron oxide nanoparticles: effect of the grafted layer thickness*, O. Sandre, G. Hémerly, V. Manin, H. Ezzaier, C. Claudet, P. Kuzhir, C'Nano 2018 The Nanoscience Meeting, Nanobiology/Biosensors, Toulon, Dec 11-13, 2018
22. *Self-Assembly Behavior of Amphiphilic PEO-b-Polypeptide Based Nanoparticles as Promising Drug Delivery Carriers*, E. Aydinlioglu, E. Ibarboure, G. Le Fer, O. Sandre, S. Lecommandoux, C'Nano 2018 The Nanoscience Meeting, Nanobiology/Biomaterials, Toulon, December 11-13, 2018
23. Bio-functionalized magnetic nanoparticles to study magnetic intra-lysosomal hyperthermia (MILH) on pancreatic endocrine cancer cells, M. Bejko, J. Journaux, V. Gigoux, S. Mornet, O. Sandre, C'Nano 2021 The Nanoscience Meeting, Nano for Imaging, diagnosis and therapy, Toulouse, Centre des congrès Pierre Baudis, November 23-24, 2021

7. Communications (orales et par affiches) présentées par des collègues ou des étudiants

1. *New ferrofluid composites: Magnetism and optics experiments*, O. Sandre, R. E. Rosensweig, J-C. Bacri, V. Cabuil, R. Perzynski, The 6th International Conference on Electro-Rheological Fluids, Magneto-Rheological Suspensions and their Applications (ERM'R'97), ERF/MRS Conference in Yonezawa, Japan, 22-25th July 1997, extended abstract on HAL: [hal-02336430](#)
2. *Nanosized nickel hydroxide dispersion* (oral), M. Meyer, A. Bee, O. Sandre, P. Licinio, R. Perzynski, R. Garrigos, V. Cabuil, 17th Annual meeting of the European Colloid and Interface Society (ECIS), Florence, Italy, 2003
3. *Magnetic Nano-composite Micelles and Vesicles* (poster), S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, J. Rodriguez-Hernandez, R. Perzynski, IUPAC World Polymer Congress MACRO 2004: 40th International Symposium on Macromolecules, 4-9 July 2004, Paris, France
4. *Tuning of the interactions in magnetic fluids and consequences on their properties* (oral), E. Dubois, A. Galicia, V. Cabuil, O. Sandre, F. Cousin, F. Boué, A. Cebers, R. Perzynski, 10th International Conference on Magnetic Fluids, Guarujá, São Paulo, Brazil, August 2-6 2004
5. *Interaction entre des nanoparticules magnétiques et des polymères* (poster), D. El Kharrat, O. Sandre, V. Dupuis, R. Perzynski, V. Cabuil, 9^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC9) – Minicolloque « Nouveaux défis en matière molle », Nancy, 30 août-3 septembre 2004
6. *Synthesis of block copolymers by ATRP for the combination with magnetic nanoparticles to obtain nano-composite films* (oral), S. Douadi, O. Sandre, M. Save, J.J Rousseau, B. Hamdoun, B. Charleux, V. Cabuil, International Conference on Advances in Polymer Blends, Composites, IPNS and Gels: Macro to Nano Scales, Kottayam, Kerala, India, 21-23 March 2005
7. *Smart Hybrid Magnetic Self-Assembled Micelles and Hollow Capsules* (oral), S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, R. Perzynski, EMRS 2005 Spring Meeting–Symposium I "Advanced Functional Nanomaterials", Strasbourg, France, 31 mai–3 juin 2005
8. *Supermagnetic nanoparticles and oppositely charged polymers: design of new contrast agents for Magnetic Resonance Imaging* (oral), J-F. Berret, F. Gazeau, D. El kharrat, and O. Sandre, Colloque Nano-Hybrides 2, Autrans (Vercors), 6-10 juin 2005
9. *Magnetic Nano-composite Micelles and Vesicles* (oral), S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, J. Rodriguez-Hernandez, R. Perzynski, 3rd Moscow International Symposium on Magnetism (MISM), Moscou, Russie, 25-30 juin 2005

10. *Supermagnetic nanoparticles and oppositely charged polymers: design of new contrast agents for Magnetic Resonance Imaging* (oral), J-F. Berret, F. Gazeau, D. El kharrat and O. Sandre, Joint 15th Riga and 6th PAMIR International Conference on Fundamental and Applied MagnetoHydroDynamics, Riga Jurmala, Lettonie, 27 juin–1er juillet 2005
11. *Magnetic vesicles* (oral), V. Cabuil, C. Ménager, D. Guemghar, O. Sandre, R. Perzynski, 2005 Spring 229th ACS National Meeting–COLL division, San Diego, CA, USA, March 13-17, 2005
12. Synthesis of high molar masses Poly(N-Butyl Methacrylate)-B-Poly(Styrene) diblock copolymers by ATRP. Formation of lamellar phases in thin films (poster), S. Douadi, O. Sandre, V. Cabuil, M. Save, B. Charleux, B. Hamdoun, 2005 Fall 230th ACS National Meeting–POLY division, Washington DC, USA, 28 August-1st September 2005
13. *Magnetic Nano-composite Micelles and Vesicles* (poster), S. Lecommandoux, O. Sandre, F. Chécot, J. Rodriguez-Hernandez, R. Perzynski, 8th International Symposium Polymers for Advanced Technologies, Budapest, Hungary, 13-16 September 2005
14. *Coupling of magnetic nanoparticles with polymer chains and networks* (poster), D. El kharrat, O. Sandre, V. Dupuis, R. Perzynski, V. Cabuil, The 3rd International Symposium on Bioscience and Nanotechnology, Miyazaki, Japon, 24-25 November 2005
15. Films lamellaires de copolymères à blocs dopés par des couches magnétiques pour des applications de guidage optique visible et hyperfréquences (poster), S. Douadi, O. Sandre, M. Save, J-J. Rousseau, B. Charleux, V. Cabuil, Journées scientifiques du CEA HYPERMAG « La rencontre du magnétisme et des hyperfréquences », Tours, 1-2 février 2006
16. Controlled Clustering of Superparamagnetic Nanoparticles Using Block Copolymers: Design Of New Contrast Agents For Magnetic Resonance Imaging (oral), J-F. Berret & O. Sandre, Particles 2006 conference: Medical/Biochemical Diagnostic, Pharmaceutical, and Drug Delivery Applications of Particle Technology, 13-16 May 2006, Orlando, Florida USA
17. Efficient doping of polymer gels by maghemite nanoparticles to obtain both magnetic and thermo-sensitive materials (oral), D. El kharrat, V. Cabuil, O. Sandre
18. & *Synthesis of block copolymer by ATRP for the combination with magnetic nanoparticles to obtain nano-composite films*, S. Douadi, O. Sandre, M. Save, B. Charleux, V. Cabuil, Toyo-Paris International Seminar of the Bio-Nano Center of Excellence (Toyo University, Japan), Paris, 21-22 September 2006
19. *The Lamellar Structure In Magnetic Nanocomposite Thin Films* (oral), S. Douadi, O. Sandre, M. Save, B. Charleux, V. Cabuil, International Conference on Polymer Processing (ICPP 2007), Beijing, China, May 18–20th 2007
20. *Polymer stabilized clusters of superparamagnetic nanoparticles* (oral), B. Frka-Petesic, J-F. Berret, O. Sandre, V. Dupuis, R. Perzynski, 12th French-Japanese Seminar on Magnetic Fluids (12SFJSMF), Paris, France, July 20th, 2007
21. *Self-assembled clusters of magnetic nanoparticles and di-block copolymers* (oral), B. Frka-Petesic, J. Fresnais, J.-F. Berret, V. Dupuis, R. Perzynski and O. Sandre
22. & *Synthesis of colloidal iron oxide in microchannel: preliminary results in a coaxial flows millichannel* (poster), A. Abou-Hassan, O. Sandre, V. Cabuil, The 5th International Symposium on Bioscience and Nanotechnology, Kawagoe, Japan, 4-5 December 2007
23. *Synthesis of colloidal iron oxide in microchannel and objective of SAXS study in situ* (poster), A. Abou Hassan, O. Sandre, V. Cabuil, SOLEIL Users's Meeting 2008, Ecole Polytechnique, Palaiseau, 17-18 janvier 2008
24. *A Neutron reflectivity study of polymer multilayers doped with magnetic nanoparticles* (oral), B. Frka-Petesic, S. Douadi-Masrouki, O. Sandre, F. Cousin, V. Dupuis, R. Perzynski, V. Cabuil, 16^{èmes} Journées de la Diffusion Neutronique (JDN16), Albéville, France, 23-30 Mai 2008
25. *Neutron reflectivity on polymer multilayers doped with magnetic nanoparticles* (oral), B.Frka-Petesic, S. Douadi-Masrouki, O. Sandre, F. Cousin, V. Dupuis, R. Perzynski, V. Cabuil,
26. & *Self-organized core-shell coacervates of magnetic nanoparticles and di-block copolymers* (oral), B. Frka-Petesic, J. Fresnais, J.-F. Berret, V. Dupuis, R. Perzynski, O. Sandre, 4th Moscow International Symposium on Magnetism (MISM 2008), 20-25 June 2008, Moscow, Russia
27. Controlled co-assembly of iron oxide nanoparticles and polymers: towards the generation of highly persistent superparamagnetic nanorods (oral), J. Fresnais, J-F. Berret, B. Frka-Petesic, O. Sandre, R. Perzynski, 7th Liquid Matter Conference, 27th June–1st July 2008, Lund, Sweden
28. *Elaboration of superparamagnetic nanorods using iron oxide nanoparticles and polymers* (oral), J. Fresnais, J-F. Berret, B. Frka-Petesic, O. Sandre, and R. Perzynski, NSTI Nanotechnology Conference and Trade Show - Nanotech 2008, Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts, USA, 1-5 June 2008

29. *Coacervats core-shell de copolymères et de nanoparticules magnétiques* (poster), B. Frka-Petesic, V. Dupuis, R. Perzynski, O. Sandre, J. Fresnais et J.-F. Berret 11^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC11) de la Société Française de Physique, 26-29 août 2008, Strasbourg
30. *Stimuli-Responsive Micelles and Vesicles Based on Polypeptide Diblock Copolymers* (oral), C. Sanson, W. Agut, D. Taton, A. Soum, J.-F. Le Meins, C. Schatz, A. Brûlet, O. Sandre, S. Lecommandoux, 35th annual meeting of the Controlled Released Society (CRS), 12-16 July 2008, New-York, USA
31. *Electrostatic complexation to synthesise superparamagnetic fluorescent rods* (poster), J. Fresnais, J.-F. Berret, E. Ishow, V. Dupuis, R. Perzynski, O. Sandre, Aquitaine Conferences 2009 on Polymers, 13-16 octobre 2009, Arcachon, France
32. *Polymer Nano-Assemblies for Diagnosis and Therapy* (oral), K. K. Upadhyay, S. Louguet, C. Sanson, O. Diou, O. Sandre, A. Soum, A. Misra, C. Schatz, J.-F. Le Meins, S. Lecommandoux, Groupe Thématique de Recherche sur la Vectorisation (GTRV Summer School), 3-4 November 2009, EPFL Lausanne, Switzerland
33. *Vésicules Polymères Biomimétiques: Application en diagnostique et thérapie* (oral), K. K. Upadhyay, C. Sanson, O. Diou, O. Sandre, A. Soum, C. Schatz, J.-F. Le Meins, S. Lecommandoux, Groupe Français des Polymères (GFP 2009), 23-26 November 2009, Le Mans, France
34. *Magnetic polymersomes for therapy and imaging* (oral), C. Sanson, O. Sandre, S. Lecommandoux, RSC Biomaterials Chemistry Annual Meeting, 5th Annual Meeting, January 13, 2010, Durham University, UK
35. *Tuning the Dispersion of Magnetic Fillers in Nanocomposites* (poster), A.-S. Robbes, F. Meneau, F. Cousin, J. Jestin, O. Sandre, D. Gignes, F. Boué, 5th SOLEIL Users' Meeting, 20-21 janvier 2010, Palaiseau, France
36. *Magnetic polymersomes for combined imaging and therapy* (oral), C. Sanson, O. Diou, A. Soum, O. Sandre, S. Lecommandoux, 2010 Spring 239th National ACS Meeting–POLY division “Engineering the Biology-Materials Interface”, March 21-25, 2010, San Francisco, USA
37. *Microfluidic synthesis of magnetic nanoparticles* (oral), A. Abou-Hassan, V. Cabuil, S. Neveu, O. Sandre, International Conference on Nanomaterials: Synthesis, Characterization and Applications (ICN 2010) April 27- 29th 2010, Kottayam, India
38. *Biomimetic Polymersomes for Diagnosis & Therapy* (oral), C. Sanson, K. Upadhyay, O. Sandre, S. Lecommandoux, Canadian Society for Chemistry CSC 2010-Division: Materials Chemistry, Symposium: Polymers for Biomedical Applications, May 31st-June 3rd 2010, Toronto, Canada
39. *Biomimetic block copolymers assemblies for Biomedical applications* (oral), C. Sanson, K. Upadhyay, J.-F. Le Meins, C. Schatz, O. Sandre, S. Lecommandoux, Closing symposium SFB481 “Complex Macromolecular and Hybrid Systems in Internal and External Fields”, June 10-11, 2010, Weingarten, Germany
40. *Biomedical applications of peptide-polymer conjugates biomimetic self-assemblies* (oral), C. Sanson, K. Upadhyay, A. Misra, J.-F. Le Meins, C. Schatz, O. Sandre, S. Lecommandoux, 9th International Conference “Medical applications of Novel Biomaterial and Nano-Biotechnologies”, June 13-18, 2010, Montecatini Terme, Italy
41. *Oriental behavior of an assembly of superparamagnetic rods* (poster), J. Fresnais, B. Frka-Petesic, O. Sandre, J.-F. Berret, R. Perzynski, V. Dupuis
42. *& Dynamics of organic/inorganic magnetic microrods under rotating field* (best poster award), B. Frka-Petesic, K. Erglis, J.-F. Berret, A. Cebers, V. Dupuis, J. Fresnais, R. Perzynski, O. Sandre, 12th International Conference on Magnetic Fluids (ICMF12) Sendai, Japan, 1-5 August 2010
43. *Particules d'oxyde de fer pour l'IRM, influence du type d'oxyde et de l'agglomération* (oral), Y. Gossuin, V. Dupuis, J.-F. Berret, O. Sandre, 12^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC12) de la Société Française de Physique, Minicolloque n°7 : Nanoparticules et nanocomposites : de l'élaboration aux applications biomédicales, 25 août 2010, UTT, Troyes, France
44. *Permeability of copolymer vesicles measured by osmotic swelling and shrinking* (poster), A. Carlsen, N. Glaser, O. Sandre, C. Schatz, J.-F. Le Meins, S. Lecommandoux, Recent Advances on Supramolecular Systems involving Biological Molecules or Bioinspired Compounds (SUPRABIO), 14-15 octobre 2010, Pessac
45. *Magnetic polymersomes for therapy and imaging* (oral), C. Sanson, O. Diou, E. Ibarboure, A. Soum, A. Brûlet, S. Miraux, E. Thiaudière, S. Tan, A. Brisson, V. Dupuis, O. Sandre, S. Lecommandoux, January 11th, 2011, Arden House, University of Warwick, UK
46. *Magnetic polymersomes for therapy and imaging* (oral), C. Sanson, O. Diou, J. Thévenot, O. Sandre, S. Lecommandoux, External seminar at Marian Gertner Institute for Nano-medical Systems – Physiology and Pharmacology Dept, February 27th 2011, Tel Aviv University, Faculty of Medicine, Tel Aviv, Israel

47. *Phospholipid/Block Copolymer Hybrid Vesicles: a new approach to modulate membrane properties for drug delivery* (poster), M. Chemin, P-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre, J-F. Le Meins, European Polymer Federation Congress (EPF2011), 26th June-July 1st 2011, Grenada, Spain
48. *Biomimetic Self-Assembled Block Copolymer Vesicles for Combined Cancer Therapy and Diagnosis* (oral), S. Lecommandoux, O. Sandre, J. Thévenot, H. Oliveira, October 2-5, 2011, Lodz, Poland
49. *Targeted block-copolymer polymersomes for breast cancer theranostic*, J. Thévenot, H. Oliveira, O. Sandre, L. Pourtau, J. Cvorovic, S. Miraux, E. Thiaudiere, E. Berra, S. Lecommandoux, Prix du poster de l'Axe 3 "Thérapies innovantes et recherche Clinique", 7^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, 18-20 octobre 2011, Bordeaux, France
50. Hybrid polymer/lipid vesicles: fine control of the lipid and polymer distribution in the binary membrane (oral), M. Chemin, P-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre, J-F. Le Meins
51. Control of polymersomes permeability: towards controlled release and biomineralization, R. Salva, J-F. Le Meins, O. Sandre, P. Guenou, and S. Lecommandoux
52. *Polymer vesicles: Biomimetism and membrane properties* (poster), M. Marguet, L. Edembe, O. Sandre, S. Lecommandoux (best poster prize), Precision Polymer Material (P2M) 1st networking conference, 11-14 décembre 2011, Obernai, France
53. *Biomimetic Block Copolymer Assemblies towards smart biofunctional materials* (oral), O. Sandre, C. Schatz, J-F. Le Meins, E. Garanger, S. Lecommandoux, Bordeaux-Waterloo Workshop, May 23-25, 2012, Talence, France
54. *Hybrid Polymer/Lipid Vesicles as Biomimetic Membranes: Towards the Control of Lipid Distribution* (oral), M. Chemin, P-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre, J-F. Le Meins, 2nd Strasbourg Workshop on Membrane Biophysics (SWoMB), GDR 3070 CellTiss "Physique de la cellule au tissu" et IRTG "Soft Matter Science", 29-30 mai 2012, Strasbourg, France
55. *Vésicules hybrides polymères/lipides : Contrôle de la distribution des composants dans la membrane* (oral), M. Chemin, P-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre, J-F. Le Meins, Copolymères amphiphiles : synthèse, organisation, applications (COPAMPHI 2012), 5-7 juin 2012, Toulouse, France
56. Towards the Control of Lipid Distribution in Hybrid Polymer/Lipid Vesicles as Biomimetic Membranes (poster), M. Chemin, P-M. Brun, S. Lecommandoux, O. Sandre, J-F. Le Meins
57. & *Formulation of Hybrid Magnetic Polymersomes Fully Integrated on a Microfluidic Device* (poster), Colloids and Nanomedicine 2012 (2nd Elsevier Colloids Conference), D. Habault, A. Dery, S. Lecommandoux, J-F. Le Meins, O. Sandre, 15-17 July 2012, Amsterdam, Holland
58. *Biomimetic and ordered smart polymer-based vesicles* (oral invité), K. Upadhyay, M. Marguet, O. Sandre, C. Schatz, J-F. Le Meins, S. Lecommandoux, International Conference on Liquid Crystals (ILCC 2012), August 19-24 2012, Mainz, Germany
59. Complex and smart polymersomes: from biomimicry to drug delivery (oral invité), M. Marguet, L. Edembe, O. Sandre, J-F. Le Meins, S. Lecommandoux, 2nd Symposium on Innovative Polymers for Controlled Delivery, 11-14 September 2012, Suzhou, China
60. *Polymer Vesicles: Biomimetism and Membrane Properties* (oral), Materials Research Society (MRS) 2012 Fall Meeting & Exhibition, M. Marguet, L. Edembe, O. Sandre, S. Lecommandoux, 25-30 November 2012, Boston, Massachusetts, USA
61. *Self-organized Aggregates of Magnetic Nanoparticles*, B. Frka-Petesic, J. Fresnais, E. Dubois, V. Dupuis, O. Sandre, J-F. Berret and R. Perzynski (invited talk), 13th International Conference on Magnetic Fluids (ICMF13), 7-11 January 2013, New Delhi, India
62. *ATRP synthesis of double hydrophilic block copolymers to stabilize magnetic nanoparticles* (oral), V-T. A. Nguyen, O. Sandre, M. Gauthier, Journées de rencontre des Jeunes Polyméristes du Sud Ouest (JEPO-GSO), 27-28 Mai 2013, Sabres, France
63. *Biomimetic polymersomes for therapy and diagnosis* (oral invité), C. Bonduelle, J. Thévenot, H. Oliveira, M. Marguet, O. Sandre, and S. Lecommandoux
64. & *Polymer-grafted USPIOs as Thermosensitive Contrast Agents for MRI* (oral), A. Hannecart, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Lecommandoux, J. Thévenot, C. Bonduel, A. Trotier, P. Massot, S. Miraux, O. Sandre, and S. Laurent, E-MRS Spring Meeting 2013, Symposium U "Design of multifunctional nano-objects for biomedical applications", Strasbourg, 27-31 May 2013 France
65. *Biomimetic polymersomes for therapy and diagnosis* (oral invité), J. Thévenot, H. Oliveira, C. Bonduelle, O. Sandre, and S. Lecommandoux, NanoBio Europe 2013, 10-12 June 2013, Toulouse, France

66. *Hybrid polymer/lipid vesicles as biomimetic membranes: towards the control of lipid distribution* (oral), J-F. Le Meins, M. Chemin, R. Salva, L. Linge, S. Lecommandoux, O. Sandre, European Polymer Foundation Congress, June 16–21 2013, Pisa, Italy
67. *Hybrid Polymer/Lipid Vesicles as Biomimetic Membranes: Towards the Control of Lipid Distribution* (poster), J-F. Le Meins, M. Chemin, R. Salva, L. Longé, S. Lecommandoux, O. Sandre, 9th European Biophysics Congress EBSA2013 13-17 July Lisbon Portugal
68. *Magnetic Micelles as Therapy and Diagnostics Agents* (poster), V-T. A. Nguyen, O. Sandre, M. Gauthier, Precision Polymer Material (P2M) 2nd networking conference August 25-28, 2013, Ghent, Belgium
69. *Biomimetic and compartmentalized self-assembled polymersomes* (oral invité), M. Marguet, C. Bonduelle, O. Sandre, and S. Lecommandoux, 16^{ème} Colloque sur les Systèmes Anisotropes Auto-organisés (CFCL13), Strasbourg September 3-6, 2013.
70. *Effect of the polymer architecture on the shape transformation of nanoscale polymer vesicles* (oral), R. Salva, J-F. Le Meins, O. Sandre, A. Brûlet, M. Schmutz, P. Guenoun, and S. Lecommandoux, Institute of Physics (IOP) "Conference Physical Aspects of Polymer Physics", University of Sheffield, Sheffield, UK, September 9-11, 2013
71. *Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics*, H. Oliveira, E. Perez-Andres, J. Thévenot, O. Sandre, E. Berra, S. Lecommandoux, 226th ACS National Meeting, PMSE, Session "Smart Materials for Encapsulation and Controlled Release of Actives", Indianapolis, USA, September 8-12, 2013
72. *Elastin-based amphiphilic copolymers as precision building blocks for controlled self-assembly*, E. Garanger, S. Mac Ewan, A. Brûlet, L. Bataille, O. Sandre, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, 226th ACS National Meeting, POLY, Session "Sequence-Controlled Polymers", Indianapolis, USA, September 8-12, 2013
73. *Hybrid polymer/lipid vesicles as biomimetic membranes: controlling the structure via copolymer architecture, molar mass and lipid fluidity*, M. Chemin, R. Salva, S. Lecommandoux, O. Sandre and J-F. Le Meins (invité), E-MRS Fall Meeting, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland, September 16-20
74. *Self-assembled core-shell micelles from peptide-b-polymer molecular chimeras towards structure-activity relationships* (oral), C. Drappier, H. Oliveira, O. Sandre, E. Ibarboure, S. Combet, E. Garanger, S. Lecommandoux, Faraday Discussions 166 "Self-assembly of Biopolymers", September 16-18 2013, Bristol, UK
75. *Toward ultrasonic ultra-damping metamaterials* (oral), B. Mascaro, T. Brunet, O. Poncelet, C. Aristégui, J. Leng, S. Raffy, K. Zimny, O. Sandre, A. Merlin, O. Mondain-Monval, 7th International Congress on Advanced Electromagnetic Materials in Microwaves and Optics – Metamaterials 2013, 16-21 September 2013, Bordeaux, France.
76. *Biomimetic polymersomes, a promising platform for combined therapy and imaging* (oral invité), H. Oliveira, J. Thévenot, L. Pourtau, S. Miraux, E. Thiaudière, P. Voisin, E. Berra, O. Sandre, S. Lecommandoux, TRAIL Translational Imaging Meeting on "Image guided therapy and diagnosis", September 27 2013, Bordeaux, France
77. *Biomimetic and compartmentalized self-assembled polymersomes* (oral invité), M. Marguet, L. Edembe, R. Salva, R. Peters, J. C.M. Van Hest, P. Guenoun, J-F. Le Meins, O. Sandre, S. Lecommandoux, Journées de la Fédération de la Matière Molle, 7-8 Nov. 2013, Bordeaux, France
78. *Evaluation in vivo par bioimagerie de nanoparticules magnétiques pour les thérapies* (poster), P. Durand, O. Sandre, E. Garaio, C. Germain, S. Mornet, F. Couillaud, 9^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, 16-18 octobre 2013, Limoges, France
79. *Hybrid polymer/lipid vesicles as biomimetic membranes: towards the control of their membrane structuration at giant and nanoscale* (oral), T. Dao, R. Salva, T. Paira, A. Brûlet, S. Lecommandoux, F. Fernandes, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, LabEx CelTisPhyBio Workshop on Cell Membranes 2014, Institut Curie, Paris, 24-26 Mars 2014
80. *Magnetic micelles as therapy and diagnostic agents* (poster), A. V. T. Nguyen, M. Gauthier, O. Sandre, "Responsive Materials for Biological Applications: from Drug Delivery to Cell Culture" workshop, IDS-FunMat 4th Training School and Annual Meeting, Spa, Belgium, 18th March 2014
81. *Phase separation within hybrid polymer/lipid vesicles used as biomimetic membranes*, J-F. Le Meins, T. Dao, R. Salva, T. Paira, A. Brûlet, S. Lecommandoux, F. Fernandes, M. Prieto, O. Sandre, The Physics of Soft and Biological Matter, Session "Self-Assembly, Biomimetics and Pattern Formation", IOP Biological Physics Group conference, Cambridge, UK, 14-16 April 2014
82. *Design of a Fluorinated Magneto-responsive Material with Tuneable Ultrasound Scattering Properties*, K. Zimny, B. Mascaro, T. Brunet, O. Poncelet, C. Aristégui, J. Leng, O. Sandre, O. Mondain-Monval, The Physics of Soft and Biological Matter, Session "Colloids and Nanoparticles", IOP Biological Physics Group conference, Cambridge, UK, 14-16 April 2014
83. *Biomimetic self-assemblies: polymersomes and PiPs*, S. Lecommandoux, J-F. Le Meins, C. Schatz, O. Sandre, E. Garanger, 2nd Univ. Bordeaux-UCLA workshop on Polymers, Bordeaux, France, June 9-11, 2014

84. *Magnetic micelles as therapy and diagnostic agents: colloidal control using copolymers* (oral & poster), V.-T. A. Nguyen, M-C. Gillet De-Pauw, M. Gauthier, O. Sandre, 248th ACS Fall 2014 National Meeting, Division of Colloid and Surface Chemistry, Novel Hybrid Materials (COLL abstract: 23960), San Francisco CA, USA, 14th Aug 2014
85. *Séparation de phase dans des vésicules hybrides polymères / lipides* (oral), J-F. Le Meins, T. Dao, R. Salva, T. Paira, A. Brûlet, S. Lecommandoux, F. Fernandes, M. Prieto, O. Sandre, 43^{ème} congrès annuel du Groupe Français des Polymères (GFP), St Malo, France, 3-6 novembre 2014
86. Synthèse d'un nano-thermomètre pour l'IRM par greffage d'un polymère thermosensible (polyMADAME) sur des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer (prix du meilleur poster), G. Hemery, O. Sandre, E. Gillies, 43^{ème} congrès annuel du Groupe Français des Polymères (GFP 2014), St Malo, France, 3-6 novembre 2014
87. Phase separation in hybrid polymer/lipid vesicles: A rational to obtain lipid or polymer raft-like nanodomains. J-F. Le Meins, T. Dao, R. Salva, F. Fernandes, A. Brulet, M. Schmutz, M. Er-Rafik, M. Prieto, S. Lecommandoux, O. Sandre, 249th ACS Spring 2015 National Meeting, Division of Colloid and Surface Chemistry, Section D "Biomembrane Synthesis, Structure, Mechanics, & Dynamics Model and Cellular Systems" (COLL abstract: 72), Denver CO, USA, 22nd March 2015
88. *Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics*, H. Oliveira, J. Thévenot, O. Sandre, S. Lecommandoux, 249th ACS Spring 2015 National Meeting, Division of Polymeric Materials Science & Engineering, Section E "Stimulus-Responsive Assemblies and Materials Biomedical Applications of Stimulus-Responsive Assemblies" (PMSE abstract: 228), Denver CO, USA, 24th March 2015
89. *Magnetic micelles as therapy and diagnostic (theranostic) agents*, V. T. A. Nguyen, M-C. De Paw-Gillet, O. Sandre, M. Gauthier, 37th Annual Symposium on Polymer Science/Engineering, Institute of Polymer Research, University of Waterloo, Waterloo ON, Canada, May 6th 2015
90. Auto-assemblage de polypeptides recombinants à base de motifs élastine
E. Garanger, S. Macewan, O. Sandre, A. Brûlet, A. Chilkotti, S. Lecommandoux, 19^{ème} Congrès du Groupe Français des Peptides et des Protéines, Portbail, France (May 17-22, 2015)
91. *Structural Evolution of a Stimulus-responsive Diblock Polypeptide Micelle by Temperature Tunable Compaction of its Core*, E. Garanger, S. R. MacEwan, O. Sandre, A. Brûlet, L. Bataille, A. Chilkoti, and S. Lecommandoux, Precision Polymer Materials (P2M) Final Meeting, Research Network of the European Science Foundation (ESF), Lacanau, France, 26-29 May 2015.
92. *Tuning the temperature transition of LCST-polymers and polypeptides grafted onto iron oxide nanoparticles* (poster/flash presentation), G. Hemery, E. Garanger, O. Sandre, S. Lecommandoux, A. Wong, E. Gillies, Structure and Dynamics of Polymer Nanocomposites, International Workshop, 22-24 June 2015, Montpellier, France
93. Large Unilamellar and Giant Hybrid Polymer/Lipid Vesicles: the influence of lipid fluidity, architecture and molar mass of copolymer on membrane structuration, T. P. T. Dao, K. Ferji, F. Fernandes, M. Er-Rafik, M. Schmutz, A. Brûlet, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, 23^{ème} Congrès Général de la Société Française de Physique - Colloque M1 "Membranes & Soft Matter", August 24-28 2015, Strasbourg, France
94. Translocation of nanoparticles through lipid bilayer of vesicles, M. Er-Rafik, M. Schmutz, C. M. Marques, K. Ferji, O. Sandre, J-F. Le Meins, 23^{ème} Congrès Général de la Société Française de Physique - Colloque M1 "Membranes & Soft Matter", Strasbourg, France (August 24-28 2015)
95. *Phase separation in large unilamellar hybrid polymer/lipid vesicles: lipid-rich or polymer-rich nanodiscs detected by SANS*, T. P. T. Dao, K. Ferji, O. Sandre, J-F. Le Meins, F. Fernandes, M. Prieto, M. Er-Rafik, M. Schmutz, A. Brûlet, R. Schweins, VI European Conference on Neutron Scattering (ECNS2015) 31st August-4th September 2015, Zaragoza, Spain
96. *Biofunctional block copolymers for the design of bioactive self-assembled nanocarriers* (poster), E. Garanger, B. Garbay, O. Sandre, S. Lecommandoux, European Nanomedicine Meeting, December 7-9 2015, Grenoble, France
97. Harmonic phases of the nanoparticle magnetization and their variation with temperature (poster). E. Garaio, J-M. Collantes, J. A. Garcia, F Plazaola, I. Rodrigo, O. Sandre, 6th International Workshop on Magnetic Particle Imaging ([IWMP 2016](#)), March 16-18 2016, Lübeck, Germany
98. *Phase separation in hybrid polymer/lipid vesicles studied by SANS*, T. P. T. Dao, K. Ferji, O. Sandre, J-F. Le Meins, F. Fernandes, M. Prieto, M. Er-Rafik, M. Schmutz, A. Brûlet, R. Schweins, 24^{èmes} Journées de la Diffusion Neutronique (JDN24), Carqueiranne, 2-4 May 2016
99. *Modulation of domain formation in hybrid polymer/lipid giant vesicles* (poster), T. P. T. Dao, F. Fernandes, E. Ibarboure, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, Europolymer Conference 2016 (EuPoc2016) – Block Copolymers for Nanotechnology Applications, 22-26th May 2016, Gargnano, Lago di Garda, Italy.

100. *Towards the control of nanodomain formation in large hybrid polymer/lipid unilamellar vesicles (LHV)* (oral), T. P. T. Dao, F. Fernandes, E. Ibarboure, K. Ferji, M. Er-Rafik, M. Schmutz, M. Prieto, A. Brûlet, O. Sandre, J-F. Le Meins, Europolymer Conference 2016 (EUPOC2016) – Block Copolymers for Nanotechnology Applications, 26th May 2016, Gargnano, Lago di Garda, Italy.
101. *Thermo-sensitive peptide coating onto iron oxide magnetic nanoparticles synthesized by the DEG-NMDEA route* (poster), G. Hemery, A. Keyes, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, S. MacEwan, A. Chilkoti, I. Rodrigo, E. Garaio, F. Plazaola, 2nd International Conference on Polyol Mediated Synthesis (IC-PMS), The University of Shiga Prefecture, 11-13th July 2016, Hikone, Japan
102. *Controlling membrane structure of hybrid polymer/lipid giant unilamellar vesicles* (poster), T. P. T. Dao, F. Fernandes, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins,
103. & *Towards the control of nanodomain formation in large hybrid polymer/lipid unilamellar vesicles (LHV)* (poster), T. P. T. Dao, F. Fernandes, K. Ferji, M. Er-Rafik, M. Schmutz, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, 80th Prague Meeting on Macromolecules – Self-Assembly in the world of polymers (IUPAC), 10-14 July 2016, Prague, Czech Republic
104. *Photon-triggered polymersome rupture under temporal, spatial and spectral control* (poster), A. Peyret, E. Ibarboure, A. Tron, L. Beaué, R. Rust, O. Sandre, N. McClenaghan, S. Lecommandoux, Warwick Polymer Conference, July 10-14 2016, Warwick, UK
105. *Magnetic addressable opal structures* (best poster award), David Stock, Daniel Scheid, Tamara Winter, Gauvin Hemery, Olivier Sandre, Markus Gallei, Third European Conference on Smart Inorganic Polymers (COST Action CM1302 Smart Inorganic Polymers), September 12-14th 2016, Porto, Portugal
106. *Modulation of microdomain formation in hybrid polymer/lipid giant unilamellar vesicles* (oral), T. P. T. Dao, F. Fernandes, E. Ibarboure, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, 4th International Soft Matter Conference, Session 23 – Self Assembly, Grenoble, France, September 12-16, 2016
107. *Tuning lipid microdomain formation in Giant Unilamellar Hybrid Polymer/lipid Vesicles (GHUVs)* (oral), T. P. T. Dao, F. Fernandes, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, Workshop “Protocells: artificial cells, minimal cells, from structure to function” organized by Synthetic Biology in Bordeaux (SB2), Bordeaux, 5 October 2016
108. *Thermosensitive elastin-like polypeptides assembled on magnetic nanoparticles for biomedical applications*, G. Hemery, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, Suprabio V ‘New Technologies, New Paradigms’, Bordeaux, France, October 6-7, 2016
109. *Thinking Small to Conquer Big Problems: Optimizing Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles* (oral), A. Keyes, G. Hemery, O. Sandre, Annual Biomedical Research Conference for Minority Students (ABRCMS 2016), November 9-12th 2016, Tampa Convention Center, Tampa, FL, USA
110. Design and Self-assembly of pH-responsive Polypeptide-based Polymersomes (poster)
E. Aydinlioglu, G. Le Fer, O. Sandre, S. Lecommandoux
SFNano Annual Meeting, December 12-14, 2016, Paris, France
111. Thermosensitive elastin-like polypeptide brushes assembled onto magnetic nanoparticles as possible dual-responsive nanomedicines (poster)
G. Hemery, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre
SFNano Annual Meeting, December 12-14, 2016, Paris, France
112. Thermosensitive diblock elastin-like polypeptides (ELPs) grafted onto magnetic iron oxide nanoparticles as dual-responsive nanomedicines (oral), G. Hemery, A. Keyes, E. Garayo, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, [COST-RadioMag 2017 Annual Action Conference and MC meeting](#), 27-28 April 2017, Bilbao, Spain
113. *PEGylated magnetic iron oxide nanoparticles: cell uptake and magnetically induced cytotoxicity* (oral & poster), G. Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, 15^{ème} colloque de la Sté Française des Microscopies (SFµ2017) Symposium “Nanomatériaux et leurs applications”, 4-7 juillet 2017, Bordeaux, France
114. *Mono- vs. multi-core magnetic iron oxide nanoparticles as dual agents for imaging and treatment of glioblastoma* (oral, COLL 96), G Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, Session “COLL: Nanotheranostics for Cancer Applications”, 254th ACS National Meeting & Exposition, August 20-24, 2017, Washington DC
115. and Thermosensitive diblock elastin-like polypeptides (ELPs) grafted onto magnetic iron oxide nanoparticles as dual-responsive nanomedicines (oral, PMSE 516), G. Hemery, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, S.

MacEwan, A. Chilkoti, S. Lecommandoux, E. Garanger, O. Sandre, Session "Synthesis, Self-Assembly & Applications of Peptides & Polypeptides"

116. and Tuning sizes, morphologies, and magnetic properties of mono- vs. multi-core iron oxide nanoparticles through controlled addition of water in the polyol synthesis (oral, INOR 708), G. Hemery, A. Keyes, E. Garayo, I. Rodrigo, J. A. Garcia, F. Plazaola, E. Garanger, O. Sandre, Session "INOR: Chemistry of Materials"

117. *Micron scale and nanoscale phase separation in Hybrid Polymer/Lipid Vesicles* (oral), T.P. Tuyen Dao, E. Fernandes, E. Ibarboure, K. Ferji, M. Prieto, O. Sandre, J-F. Le Meins, [2nd International Christmas Caparica Congress in Translational Chemistry \(IC3TC-2017\)](#), 4-7 December 2017, Costa da Caparica, Lisbon, Portugal

118. *Self-assembly Behaviour of pH-responsive Polypeptide-based Nanoparticles as Promising Drug Delivery Carriers*, E. Aydinlioğlu (poster), E. Ibarboure, G. Le Fer, O. Sandre, and S. Lecommandoux, 4th Annual Meeting de la Société Française de Nanomédecine ([SFNano 2017](#)), Bordeaux, 5-7 décembre 2017.

119. *Synthesis and functionalization of rod-like iron oxide nanoparticles* (invited), J. Alves Marins, T. Montagnon, H. Ezzaier, A. Bée, D. Talbot, O. Sandre, D. Baltrunas, A. Petrov and P. Kuzhir, 4th International Conference on Nanoscience, Nanotechnology and Nanobiotechnology (3Nano2017), December 10-14th, Paris, France, [hal-01672517](#)

120. *Imaging of cancer cells death by magnetic hyperthermia, in vitro and in vivo* (poster), P. Jeanjean, C. Genevois, O. Sandre, S. Mornet, F. Couillaud, 13th European Molecular Imaging Meeting (EMIM 2018), Poster Session: Develop: New Tools for Cancer Imaging II, 20-23 March 2018, San Sebastián, Spain

121. *Cooperativity of Complexation of Chitosan Oligosaccharides with Small Interfering RNA for Gene Delivery Applications* (oral), T. Delas, O. Sandre, C. Schatz, M. Mock-Joubert, S. Tromotto, T. Delair, A. Crepet, F. Dole, SCF18 Congress, Session Chimie & Vivant - Division polymers & Matériaux, Montpellier, France, July 3rd 2018

122. *Cooperativity of Complexation of Chitosan Oligosaccharides with Small Interfering RNA for Gene Delivery Applications* (oral), T. Delas, O. Sandre, C. Schatz, M. Mock-Joubert, S. Tromotto, T. Delair, A. Crepet, F. Dole, 16^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC2018) – Minicolloque MMB1 "Coacervates: bioreactors, artificial cells and prebiotic microsystems", Grenoble, France, 27-31 août 2018

123. *Design of polymer-based asymmetric membranes and compartmentalized vesicles* (oral, COLL 692), L. Beauté, E. Ibarboure, J-F. Le Meins, O. Sandre, N. Mcclenaghan, S. Lecommandoux, Spring National Meeting of the American-Chemical-Society (ACS), March 31st-April 4th 2019, Orlando FL, United States

124. Interlaboratory assessment on the determination of the specific loss power from magnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia (oral), J. Wells, D. Ortega, U. Steinhoff, S. Dutz, E. Garaio, O. Sandre, E. Natividad, M. Cruz, P. Southern, S. Spirou, Q. A. Pankhurst, S. Spassov, on behalf of the RADIOMAG consortium, 10th International Conference on Fine Particle Magnetism ([ICFPM 2019](#)), Gijón, Spain, 27-31 May 2019

125. *Synthesis of magneto-plasmonic hybrid nanowires* (poster), F. Aubrit, D. Jacob, O. Sandre, The 6th Nano Today conference, Lisbon, Portugal, June 16-20, 2019

126. Electrostatic complexation of chitosan oligosaccharides with small interfering RNA (siRNA) and improved stability of complexes in physiological conditions (poster), T. Delas, O. Sandre, C. Schatz, M. Mock-Joubert, S. Tromotto, T. Delair, A. Crepet, J. Faivre, IUPAC Congress 2019, Paris, France, July 7-12, 2019

127. *Imaging cancer cell death by magnetic hyperthermia* (poster), P. Jeanjean, C. Vecco-Garda, C. Genevois, O. Sandre, S. Mornet, F. Couillaud, 12th World Molecular Imaging Congress ([WMIC2019](#)), Montreal, Quebec, Canada, September 4-7th, 2019

128. *Synthèse de filaments hybrides magnéto-plasmoniques et leur caractérisation par DLS dépolarisée (DDLs)* (oral), F. Aubrit, D. Jacob, O. Sandre, 19^{ème} colloque sur les systèmes anisotropes auto-organisés ([CFCL2019](#)), Session « Nanoparticules et colloïdes », Sète, France, 3-6 septembre 2019

129. Complexation électrostatique d'oligosaccharides de chitosane avec des petits ARN interférents (siRNA) et stabilité des complexes (oral), T. Delas, O. Sandre, C. Schatz*, T. Delair, S. Tromotto, A. Crepet, M. Mock-Joubert, J. Faivre, J.-P. Chapel, F. Dole, 7^{èmes} Journées d'Etudes des Polymères ([JEPO2019](#)), 29 Septembre-4 Octobre 2019, Aérocampus de Latresne, France

130. *Modulation of thermal dose in tumors by using magnetic nanoparticles* (oral "flash"), C. Vecco-Garda, P. Jeanjean, C. Genevois, F. Couillaud, O. Sandre, S. Mornet, Thematic Session: Nanochemistry: synthesis & functionalization of nanosystems for bioapplications

131. & *Novel manganese complexes based on a pyclen derivative: synthesis and relaxometric characterization* (poster, ESMI Presentation Award of European Society for Molecular Imaging) M. Devreux, C. Henoumont, F. Dioury M. Port, O. Sandre, R. N. Muller, S. Laurent, Thematic Session: Nano for imaging, diagnosis & theranostics

132. & *Visible/NIR photothermia with gold bipyramids and nanostars* (oral), [F. Aubrit](#), C. Thérond, M. Bejko, O. Sandre, Thematic Session: Nanophotonics & nano-optics, The SFNano-C'Nano2019 Joint Meeting, Dijon, France, December 10-12th 2019

133. *Specific absorption rate dependence on temperature in magnetic field hyperthermia measured by AC magnetometry* (oral), [E. Garaio](#), O. Sandre, J-M. Collantes, J. A. Garcia, S. Mornet, and F. Plazaola, Nanomaterials Applied to Life Sciences (NALS), Madrid, Spain, 29th-31st January 2020

134. *Novel contrast agents based on pyclen derivative manganese complexes to be incorporated inside polymersomes* (poster), [M. Devreux](#), C. Henoumont, F. Dioury, M. Port, O. Sandre, S. Laurent, Session "MRI: New Probes & Applications", 15th European Molecular Imaging Meeting (EMIM2020), Thessalonique, Greece, originally March 24-27th postponed to August 25-28th 2020 (virtual)

135. *Dynamic Light Scattering (DLS) Adapted for the Anisotropic Nanoparticles* (oral), [D. Jacob](#), F. Aubrit, O. Sandre, Session 35. Nanomedicine Characterization – Global State of the Art, European Foundation for Clinical Nanomedicine – 12th European and Global CLINAM Summit (CLINAM 12/2020), Basel, Switzerland, October 25-28th 2020

136. *Metrology and standardization for magnetic hyperthermia: an inter-laboratory study* (oral), [J. Wells](#), D. Ortega, U. Steinhoff, S. Dutz, E. Garaio, O. Sandre, E. Natividad, M. Cruz, P. Southern, Q. A. Pankhurst and S. Spassov, Session "Magnetic based metrology and techniques" Joint European Magnetic Symposia (JEMS2020), December 7-11th 2020, Lisbon, Portugal

137. *Relaxometric study of manganese complexes based on a pyclen structure as MRI contrast agents* (oral), [M. Devreux](#), C. Henoumont, F. Dioury, S. Boutry, O. Vacher, L. Vander Elst, M. Port, R. N. Muller, O. Sandre and S. Laurent, Conference on achievements and perspectives of NMR relaxometry, organized by COST Action CA15209: "European Network on NMR Relaxometry", March 15-17th 2021, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Poland (on-line workshop), [hal-03171672](#)

138. *Suivi par diffusion de rayonnement et microscopie électronique de l'auto-assemblage de copolymères à blocs amphiphiles en solution par dialyse* (oral), M. Fauquignon, L. Porcar, A. Brûlet, M. Schmutz, J-F. Le Meins, O. Sandre, J-P. Chapel, and [C Schatz](#), Copolymères amphiphiles : synthèse, organisation, applications ([COPAMPHI](#), 4^{ème} édition), June 16-18th 2021, Nancy (on-line workshop)

139. *Improvement of pyclen-based manganese complexes relaxivity by using polymer vesicles* (poster), [M. Devreux](#), C. Henoumont, F. Dioury, S. Boutry, A. Mutschler, C. Lassalle, O. Vacher, S. Moins, O. Coulombier, L. Vander Elst, M. Port, R. N. Muller, O. Sandre, and S. Laurent, 16th European Molecular Imaging Meeting ([EMIM](#) 2021), 24-27th August 2021, Göttingen, Germany

140. *In situ dialysis monitoring by time-resolved scattering technics* (oral), M. Fauquignon, L. Porcar, A. Brûlet, M. Schmutz, J-F. Le Meins, O. Sandre, J-P. Chapel, and [C. Schatz](#), Minicolloque CPR4 "Not only neutrons"– 17^{èmes} Journées de la Matière Condensée ([JMC17-2021](#)), Rennes

141. & *Caractérisation et étude des effets de nanoplastiques issus de déchets environnementaux sur des organismes aquatiques (biofilm et bivalves)* (oral), [A. Arini](#), O. Sandre, E. Grau, V. Coma, S. Morin, F. Delmas, M. Baudrimont, Minicolloque CPR6 "Apport de la physico-chimie à l'étude des pollutions émergentes : le cas des micro et nanoplastiques" – 17^{èmes} Journées de la Matière Condensée ([JMC17-2021](#)), Rennes, 24-27 août 2021 (on-line conference)

142. *Optical and μ -Computed Tomography (CT) imaging for in vivo tracking of bi-modal PEGylated Gold Nanoparticles* (poster), M. Bejko, [C. Genevois](#), R. Walton, F. Couillaud, O. Sandre, and S. Mornet, 14th World Molecular Imaging Congress ([WMIC](#)), 6-9th October 2021, Miami FL, USA

143. *Thermo-stimulated drug release under alternating magnetic field* (oral), [M. Bejko](#), C. Vecco-Garda, S. Mornet, O. Sandre, C'Nano 2021 The Nanoscience Meeting, Nano for Imaging, diagnosis and therapy, Toulouse, Centre des congrès Pierre Baudis, November 23-24, 2021

8. Séminaires en France:

1. *Manipulation de tubules avec un champ magnétique*, Rencontres Physique-Biologie-Chimie de la montagne Ste Geneviève, Institut Curie, Paris, avril 1997

2. *Deux histoires de ferrofluides : gouttes tournantes et liposomes carrés*, Séminaire externe du Laboratoire Physico-Chimie Curie, Institut Curie, Paris, 5 novembre 1997

3. *Dynamique de rotation de microgouttes de ferrofluide*, Séminaire de clôture de la chaire B. Pascal attribuée à R. E. Rosensweig "Les liquides magnétiques : vers des applications géophysiques – quelques travaux en collaboration avec de jeunes chercheurs de la région d'Île de France", Ecole Normale Supérieure, Paris, octobre 1998

4. *Mises sous tension de liposomes géants : des modèles de perméation et de fusion membranaires*, Séminaires Matière molle - Matière grise (communs au Grephe et au groupe Matière molle et Biologie de l'équipe Phase), Laboratoire de Spectrométrie Physique, Université Joseph Fourier, Grenoble, 19 octobre 1999
5. *Mises sous tension de liposomes géants : des modèles de perméation et de fusion membranaires*, Séminaire Matière Molle et Biologie, Jussieu, Paris, 14 janvier 2000
6. *Adhésion et rupture des vésicules : Pores de fusion et pores de fuite*, Séminaire du laboratoire Physique de la Matière Condensée, Collège de France, Paris, 10 mars 2000
7. *Imagerie de membranes par microscopie de fluorescence et de seconde harmonique*, réunion du GDR "Films Moléculaires Bidimensionnels", Obernai, 27-30 juin 2000
8. *Mesure de l'ordre des molécules dans une membrane: microscopie de second harmonique et imagerie de l'anisotropie de fluorescence*, Séminaire externe du Laboratoire de Physico-Chimie Biomoléculaire et Cellulaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 2 avril 2001
9. *Ferrofluides et polymères: ferrogels, microgels et polymérosomes magnétiques*, Séminaire Externe du Collège de France, Paris, 17 juin 2004
10. *g-Fe₂O₃ Magnetic nanoparticles and oppositely charged polymers: design of new contrast agents for Magnetic Resonance Imaging*, Colloque Imageries & Polymères (IMAPOL), Bordeaux, 19-20 October 2005
11. *Auto-assemblage de nanoparticules magnétiques et de copolymères: Gels, Minigels, Vésicules et Coacervats Magnétiques*, Séminaire externe du Laboratoire des Colloïdes, Verres et Nanomatériaux (LCVN UMR 5587 CNRS / Université de Montpellier 2), Montpellier, 13 janvier 2006
12. *La microfluidique: un outil pour la synthèse de nanoparticules inorganiques? Influence des paramètres hydrodynamiques sur la synthèse de nanoparticules d'oxyde de Fe^{II} et Fe^{III} dans un canal millifluidique*, Journée « Jeunes Chercheurs –Nanochimie » du pôle CNano-Ile de France, Paris, 11 janvier 2008
13. *Etude de l'effet d'un champ magnétique sur l'orientation d'un cristal liquide nématique thermotrope (5CB) ou lyotrope (goethite)*, C. Vatry, O. Sandre, V. Dupuis, 11^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC11) de la Société Française de Physique, 26-29 août 2008, Strasbourg
14. *Orientation par un champ magnétique d'un cristal liquide nématique et de colloïdes allongés (nano-bâtonnets de goethite) : vers l'obtention d'un véritable cristal liquide ferronématique*, Séminaire externe du Laboratory Of Future (LOF) UMR 5258 CNRS/Rhodia/Bordeaux-1, 20 novembre 2008, Pessac, France
15. *Orientation par un champ magnétique d'un cristal liquide nématique et de nano-bâtonnets de goethite : vers l'obtention d'un véritable cristal liquide ferronématique*, C. Vatry, A. Abou Hassan, V. Dupuis, O. Sandre, 14^{ème} Colloque Francophone des Cristaux Liquides (CFCL2009) – Systèmes anisotropes auto-organisés, 8-11 septembre 2009, Orsay, France
16. *Elaboration et étude de matériaux et d'objets colloïdaux à base de nanoparticules magnétiques et de copolymères*, Séminaire externe du LCPO (UMR 5629 Bordeaux 1/CNRS/IPB), 12 octobre 2009, Pessac.
17. *Quelques apports des nanoparticules magnétiques en matière molle: cristaux liquides, polymersomes et microfluidique*, Séminaire externe du laboratoire Gulliver (UMR 7093 CNRS/ESPCI), 18 janvier 2010, Paris
18. *Tri en tailles de nanoparticules de maghémite synthétisées par coprécipitation alcaline et sélection des plus grands diamètres pour les applications physiques et médicales*, M. Yan M., J-F. Berret, J. Courtois, J. Fresnais, O. Sandre, 12^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC12) de la Société Française de Physique, Minicolloque n°10 : Nanoparticules magnétiques: synthèse et propriétés, 24 août 2010, UTT, Troyes, France
19. *Polymersomes Magnétiques pour la Théranostique Anti-Cancéreuse (Imagerie et Thérapie combinées)*, C.Sanson, W. Agut, O. Diou, A. Soum, O.Sandre, S. Lecommandoux, 12^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC12) de la Société Française de Physique, Minicolloque n°7 : Nanoparticules et nanocomposites : de l'élaboration aux applications biomédicales, 25 août 2010, UTT, Troyes, France
20. *Les ferrofluides: un exemple de suspension colloïdale stable avec des grains magnétiques, et une source d'inspiration pour créer de nouveaux "matériaux intelligents"*, 2h de cours dans le stage de formation continue UPMC/CNRS intitulé « Colloïdes et Nanoparticules » organisé par Françoise Brochard, 8 octobre 2010, Institut Curie, Paris
21. *Synthèse et Propriétés Physiques des Nanoparticules Magnétiques et leur incorporation dans des Vésicules en vue de thérapies ciblées*, 2h de cours dans le stage de formation continue UPMC/CNRS intitulé « Colloïdes et Nanoparticules » organisé par Françoise Brochard, 10 et 13 janvier 2012, Institut Curie, Paris
22. *Nanoparticules magnétiques pour la théranostique (imagerie et délivrance contrôlée)*, Séminaire externe du Laboratoire Physique de la Matière Condensée, UMR 7336 CNRS/Université de Nice Sophia Antipolis, 15 février 2012, Nice

23. *Scaling Laws to Optimize Magnetic Nanovectors for Negative Contrast in MRI and Magnetic Guiding*, TRAIL LabEx Workshop “Contrast and MRI: a bride between chemistry and physics – Modulation of contrasts in MRI for the development of new theranostic strategies”, O. Sandre, J. Fresnais, J-F. Berret, Q. L. Vuong, Y. Gossuin, 9-10 mai 2012, Cap Sciences, Bordeaux
24. *Droplet microfluidics to prepare magnetic polymer vesicles and to confine the heat in hyperthermia* D. Habault, A. Déry, J-F. Le Meins, S. Lecommandoux, O. Sandre, J. Leng, Journées nationales GDR micro nano-systèmes micro nano-fluidique, 2-3 juillet 2012, Bordeaux
24. Conférence invitée *Vésicules magnétiques : des origines aux développements récents (micro-fluidique, théranostic...)*, O. Sandre, J. Thévenot, H. Oliveira, J-F. Le Meins, S. Lecommandoux, 13^{èmes} Journées Francophones des Jeunes Physico-Chimistes (JFJPC13), 18 octobre 2012, Dinard
25. *Magnetic polymer vesicles for in vitro magneto-cytotoxicity and in vivo tumor targeting*, Séminaire externe du Laboratoire Charles Coulomb, UMR 5221 Université Montpellier 2, 11 juillet 2013
26. *Magnetic polymer vesicles for in vitro magneto-cytotoxicity and in vivo tumor targeting*, Séminaire Clinatex® (Université Joseph Fourier, CHU Grenoble, INSERM, CEA LETI), 16 septembre 2013
27. *Magnetic polymer vesicles for in vitro magneto-cytotoxicity and in vivo tumor targeting*, Séminaire externe du Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique (IMRCP), UMR 5623 CNRS/Université Paul Sabatier, Toulouse, 19 décembre 2013
28. Agents de contraste IRM thermosensibles par greffage de polymères (Jeffamine™ et polyMADAME) sur des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer, O. Sandre, G. Hemery, J. Thévenot, C. Bonduelle, S. Lecommandoux, A. Hannecart, D.i Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Laurent, E. Gillies, A. Trotier, P. Massot, E. Ribot, W. Lefrançois, S. Miraux, Atelier « Quand l'imagerie rencontre les nanotechnologies » du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, Bordeaux, 3-4 décembre 2014
29. *Polymères au service de la médecine*, J-F. Le Meins, O. Sandre, Conférence lors de la Journée de la licence L3 STS mention chimie, Université de Bordeaux, 31 mars 2015.
30. *Générateur thermogravitationnel et ferrofluides à base d'huiles fluorées*, K. Aouane, K. Zimny, O. Sandre, Jubilé de Jean-Claude Bacri et René Massart, Université Paris Diderot, 10 avril 2015.
31. Nanoparticules à base de polymères, de peptides thermosensibles et d'oxyde de fer magnétique pour l'imagerie, la délivrance contrôlée et la thermométrie non invasive, S. Lecommandoux, E. Garanger, G. Hemery, V-T. A. Nguyen, S. Mornet, F. Couillaud, N. Cassinelli, E. Garaio, J-A. Garcia, F. Plazaola, O. Sandre, Journée de présentation du programme SUDOE, Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse, 15 octobre 2015.
32. Nanoparticules magnétiques synthétisées par la voie polyol : propriétés magnétiques et greffage par des peptides de motif élastine thermosensible pour l'hyperthermie magnétique et l'IRM, O. Sandre, G. Hemery, A. Keyes, E. Garanger, S. Lecommandoux, S. MacEwan, K. Eutsey Lloyd, A. Chilkoti, I. Rodrigo, E. Garaio, J-M. Collantes, J. A. Garcia, F. Plazaola, Séminaire au Laboratoire de Chimie de Coordination (CNRS UPR 8241), Toulouse, France, 2 décembre 2016
33. Contrast Agents in Small Animal Imaging, O. Sandre, 5^{ème} Ecole d'imagerie du petit animal appliquée au cancer, Cancéropôle Grand Sud-Ouest, Bordeaux, 28 mai-1^{er} juin 2017
34. Nanoparticules magnétiques synthétisées par la voie polyol greffées par des brosses de PEG et de peptides de motif élastine thermosensible, pour l'hyperthermie magnétique et le contraste IRM, O. Sandre, G. Hemery, A. Keyes, E. Garanger, S. Lecommandoux, I. Rodrigo, E. Garaio, J-M. Collantes, J. A. Garcia, F. Plazaola, S. MacEwan, K. Eutsey Lloyd, A. Chilkoti, Séminaire au Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire (UMR 7375 CNRS / Université de Lorraine), Nancy, France, 7 juin 2017
35. *Magnetic hyperthermia: from a researcher dream to an efficient anticancer therapy?*, O. Sandre, Conférence du jeudi du Centre de Recherche Paul Pascal (CRPP) CNRS UPR 8641, Pessac, France, 25 janvier 2018
36. Thermosensitive Diblock Elastin-Like Peptide (ELP) and Cell-Penetrating Peptide (Tat) Brush Grafted on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: De-Swelling by Magnetic Hyperthermia, Internalization in Tumor Cells and Strong Disruption Effect on Lysosome Membranes, O. Sandre, G. Hémerly, E. Ibarboure, E. Garanger, S. Lecommandoux, C. Genevois, F. Couillaud, S. Lacomme, E. Gontier, A. Chilkoti, Séminaire au CEISAM (UMR 6230 CNRS/Université de Nantes), Nantes, France, 9 février 2018
37. *Valoriser le travail des reviewers : retours d'expérience autour du dépôt en accès libre des avis (Publons, etc.)*, F. Débarre, F. Lotte, N. Rougier, O. Sandre, H. Maisonneuve, Table ronde organisée dans le cadre de l'atelier n° de l'URFIST de Bordeaux « Le peer review à l'ère de l'open science : enjeux et évolutions », Talence, France, 27 mars 2018.
38. SANS studies of polymer chains, “hybrid” core-shells, micelles and vesicles made of magnetic iron oxide nanoparticles, (co)polymers, polypeptides and phospholipids (keynote lecture), O. Sandre, G. Hémerly, H. Meheust, E. Grau,

H. Cramail, E. Garanger, S. Lecommandoux, A. Brûlet, R. Schweins, S. MacEwan, A. Chilkoti, T. P. Tuyen Dao, F. Fernandes, M. Prieto, M. Er-Rafik, M. Schmutz, J-F. Le Meins, Journées de la Diffusion Neutronique 2018 (JDN2018), Conférence d'ouverture de la Session Matière Molle, 14-16 mai 2018, Roquebrune-sur-Argens.

39. Thermosensitive and magnetic polymer microgels: structural studies of the volume phase transition by SANS and in situ VSANS under magnetic field hyperthermia, O. Sandre, G. Hemery, A. Brûlet, G. Aguirre, L. Billon, E. Deniau-Lejeune, 16^{èmes} Journées de la Matière Condensée (JMC2018) – Minicolloque CPR4 “Structure of disordered systems”, Grenoble, 27-31 août 2018

40. *Microgels magnétiques thermosensibles: étude structurale par diffusion des neutrons*, O. Sandre, G. Hemery, A. Brûlet, G. Aguirre, L. Billon, E. Deniau-Lejeune, 47^{ème} colloque national du Groupe Français d'études et d'applications des Polymères (GFP 2018), Toulouse, 26-29 nov 2018

41. *Preliminary results on bipyramidal Au nanoparticle heating under NIR laser irradiation* (flash talk), F. Aubrit, C. Théron, D. Jacob, O. Sandre, Discussion du GDR or-nano “Plasmonique et électrons chauds”, Bordeaux (Talence), 20-21 juin 2019

42. Structure and dynamics studies of amphiphilic block copolymers and of the insertion of inorganic magnetic nanoparticles in their self-assemblies, A. Hannecart, D. Stanicki, R. N. Muller, L. Vander Elst, S. Laurent, Annie Brûlet, C. Schatz, J-F Le Meins, S. Lecommandoux, O. Sandre, 2019 LCPO-KIPS (Kyoto) Polymer International Symposium in Bordeaux, 5-6 September 2019, Bordeaux-France

43. *Magnetic polymer vesicles: drug releasing nanoplatfoms activated by external stimuli under MRI control*, O. Sandre, Séminaire Interdisciplinaire de l'Oncosphère de Bordeaux, Amphithéâtre de l'Institut de Mathématiques de Bordeaux, 18 septembre 2019, campus de Talence, France

44. *Synthèse de filaments hybrides magnéto-plasmoniques et leur caractérisation par DLS dépolarisée (DDLs)*, F. Aubrit, C. Théron, D. Jacob, O. Sandre, 47^{èmes} Journées d'Etudes des Polymères (JEPO2019), 29 Septembre-4 Octobre 2019, Aérocampus de Latresne, France

45. *Development of remotely controllable polymersomes for image guided drug-delivery* (flash-talk), Z. S. Chinoy, G. Hemery, E. Garanger, O. Sandre, S. Lecommandoux, G. Ramniceanu, B-T. Doan, D. Scherman, E. Longo, P. Zeitoun, L. Sancey, A. Bravin, A. Barosi, P. Dunkel, A. Kumar, H. Dhimane, P. Dalko, 15^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, 20-22 novembre 2019, Arcachon, France, Session de l'Axe 5 Health Technologies « Ma techno en 180 secondes »

46. Internalisation intracellulaire et délivrance d'anticancéreux par des polymersomes magnétiques suivie par imagerie optique et IRM, A. Hannecart, M. Devreux, D. Stanicki, C. Henoumont, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Laurent, F. Couillaud, S. Miraux, S. Lecommandoux, O. Sandre, Journée de rencontre inter-SIRIC (BRIO Bordeaux et CURAMUS Paris) sur la neuro-oncologie, Paris – La Pitié Salpêtrière, 7 février 2020

47. Caractérisation de nanoplastiques issus de déchets environnementaux et étude de leurs effets sur des organismes aquatiques, A. Arini, S. Muller, E. Grau, V. Coma, O. Sandre et M. Baudrimont, 49^{ème} colloque national du Groupe Français d'études et d'applications des Polymères (GFP 2021 – 50 ans du GFP), Session « Polymères et Environnement », Lyon (en ligne), 15-19 novembre 2021

9. Livres et chapitres d'ouvrages :

1. O. Sandre, C. Ménager, J. Prost, V. Cabuil, J.-C. Bacri, and A. Cebers, *Oblate-Prolate Transition of Ellipsoidal Giant Magnetoliposomes: Experiments Showing an Anisotropic Spontaneous Curvature*, Chapter 11 in Perspectives in Supramolecular Chemistry Vol 6: Giant Vesicles, P. L. Luisi & P. Walde, Eds. **2000**, John Wiley & Sons p.169-180, [DOI: 10.1002/9780470511534.ch11](https://doi.org/10.1002/9780470511534.ch11) and [HAL postprint: hal-02320995](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02320995)

2. A. Abou-Hassan, O. Sandre, and V. Cabuil, *Microfluidics for the synthesis of iron oxide nanoparticles*, Chapter 9 in Microfluidic Devices in Nanotechnology: Applications, C.S.S.R. Kumar, Editor. **2010**, John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, USA. p. 323-360, [ISBN: 978-0-470-59069-0, DOI: 10.1002/9780470622551.ch9](https://doi.org/10.1002/9780470622551.ch9) and [HAL postprint: hal-02139770](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02139770)

3. T. P. T. Dao, K. Ferji, F. Fernandes, M. Prieto, S. Lecommandoux, E. Ibarboure, O. Sandre, J-F. Le Meins, *Giant Hybrid Polymer/Lipid Vesicles (GHV)*, Chapter 27 in The Giant Vesicle Book, Section VI. GUVs as complex membrane containers, R. Dimova, C. M. Marques, Editors. **2019** CRC Press, Taylor & Francis Group, p. 543-560, [ISBN-10: 1498752179, 9781498752176 DOI: 10.1201/9781315152516.ch27](https://doi.org/10.1201/9781315152516.ch27) and [HAL postprint: hal-02314403](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02314403)

10. Dépôts de brevets :

1. Vésicules formées à partir d'un copolymère à blocs amphiphile, comprenant des nanoparticules magnétiques et au moins une molécule thérapeutique. Inventeurs : O. Sandre, S. Lecommandoux, Déposants : IPB, CNRS. FR10-04789 (8/12/2010). Retiré après 1 an suite au rapport de l'INPI.

2. *Dispositif thermo-gravitationnel de génération d'électricité*. Inventeurs : K. Aouane, O. Sandre. Déposants : K. Aouane, IPB, CNRS, Université de Bordeaux. N° de dépôt FR14-53934 (30/4/2014). N° de publication [FR 3 020 729 B1](#). Date de publication : 6/11/2015.

3. *Matériau cœur organique magnétique-écorce inorganique, son procédé de préparation et son utilisation pour la délivrance magnéto-stimulée de substances d'intérêt*. Inventeurs : R. Backov, V. Schmitt, M. Baillot, O. Sandre. Déposants : CNRS, Université de Bordeaux, Institut Polytechnique de Bordeaux. N° de dépôt FR16-61952 (5/12/2016). Date de publication : 4/12/2017. Date d'extension 14/6/2018 [PCT/FR2017/053378](#). [WO2018104642A1](#)

<http://innovations-aquitaine.com/magnetothermic-stimulable-nanocarriers/>

4. *Dispositif et procédé de détermination de paramètres caractéristiques des dimensions de nanoparticules*. Inventeurs : F. Aubrit, D. Jacob, O. Sandre (Réf Osha Liang 28147/004FR1). Déposants : Cordouan Technologies, CNRS, Université de Bordeaux, Institut Polytechnique de Bordeaux. N° de dépôt FR19-09692 (3/9/2019). N° de publication : [FR3100333A1](#) (5/3/2021), PCT/ [EP3789750A1](#) (10/3/2021) et [US2021063296A1](#) (4/3/2021)

5. *Ferrofluide huileux biocompatible et procédé de préparation*. Inventeurs : S. Mornet, C. Vecco-Garda, S. Crauste-Manciet, O. Sandre, F. Couillaud, P. Jeanjean, C. Genevois (Réf Beau de Loménie BV2018-106). Déposants : CNRS, Université de Bordeaux, Institut Polytechnique de Bordeaux. N° de dépôt FR19-13249 (26/11/2019). N° de publication : [FR3103376A1](#) (28/5/2021) [WO2021105620A1](#) (3/6/2021)

6. *Stimuli - or bio- responsive copolymers, the polymersomes comprising the same and their use in drug delivery*. Inventors: A. Kumar, Z. S. Chinoy, P. Dunkel, G. Ramniceanu, S. Lecommandoux, O. Sandre, B-T. Doan, P. I. Dalko (Réf. Lavoix BET 19P0126). Déposants : CNRS, Université de Bordeaux, Institut Polytechnique de Bordeaux, Université René Descartes, ENSCP Chimie ParisTech. N° de dépôt EP19-306612.3 (10/12/2019), N° de publication : PCT/EP2020/085615 et [WO2021116331A1](#) (17/6/2021) en pré-maturation CNRS-Innov ([LighLab Bioscience porté par Peter Dalko](#)) projet initial de 18 mois (2020-21) + 3 mois rallonge Covid19

VIII. Manuscrits examinés en tant que relecteur ou éditeur