



**HAL**  
open science

# Utilisation de nanoparticules magnétiques dans les traitements anti-tumoraux : Au-delà de l'hyperthermie magnétique

Nicolas Hallali

► **To cite this version:**

Nicolas Hallali. Utilisation de nanoparticules magnétiques dans les traitements anti-tumoraux : Au-delà de l'hyperthermie magnétique. Biologie cellulaire. INSA de Toulouse, 2016. Français. NNT : 2016ISAT0025 . tel-01539131

**HAL Id: tel-01539131**

**<https://theses.hal.science/tel-01539131>**

Submitted on 14 Jun 2017

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

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

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

# THÈSE

En vue de l'obtention du

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE TOULOUSE**

Délivré par :

Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA de Toulouse)

---

**Présentée et soutenue par :**

**Nicolas HALLALI**

Le vendredi 9 décembre 2016

**Titre :**

Utilisation de nanoparticules magnétiques dans les traitements anti-tumoraux :  
Au-delà de l'hyperthermie magnétique

---

**Ecole doctorale et discipline ou spécialité :**

ED SDM : Nano-physique, nano-composants, nano-mesures

**Unité de recherche :**

Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO)

**Directeur de Thèse :**

Julian CARREY

**Jury :**

Laurence MOTTE, *Université de Paris 13*

Robert MOREL, *CEA de Grenoble*

Florence GAZEAU, *Université de Paris 7*

Bertrand RAQUET, *INSA de Toulouse*

Julian CARREY, *INSA de Toulouse*

François BERGER, *CHU de Grenoble*

Ali BOUAMRANI, *CEA de Grenoble*

Véronique GIGOUX, *INSA de Toulouse*

Rapportrice

Rapporteur

Examinatrice

Président du jury

Directeur de thèse

Co-Directeur de thèse

Invité

Invitée

---

---

*« If you wish to succeed,  
you must brave the risk of failure. »*  
**Garry Kasparov**



## Remerciements

Ce travail de thèse fut le fruit d'une collaboration entre le CEA Tech Occitanie et le Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO) de Toulouse. Je tiens donc à remercier les directeurs de ces établissements, respectivement Dr. Nicolas SILLON et Pr. Brunot CHAUDRET pour m'avoir accueilli.

A l'instar d'un jeune Padawan pour son maître Jedi, je voue une profonde admiration pour Dr. Julian CARREY que je souhaite grandement remercier pour m'avoir confié ce sujet de thèse. Sa confiance ainsi que sa patience et ses judicieux conseils m'ont permis de mener à bien ce travail et ont été le terreau d'un développement personnel enrichissant. Je remercie également toute l'équipe de Nanomagnétisme du LPCNO au sein de laquelle j'ai été chaleureusement accueilli et qui m'ont épaulé durant cette thèse, un grand merci donc à : Dr. Thomas BLON, Dr. Benjamin LASSAGNE, Sébastien PINAUD, Dr. Reasmey TAN, Dr. Vincent CONNORD, Pr. Marc RESPAUD, Suhail USMANI, Alexandre PIERROT, Nicolas MILLE, Dr. Stéphane FAURE.

Ce travail doit aussi énormément aux membres de l'équipe de Réceptologie et Ciblage Thérapeutique en Cancérologie du LPCNO qui sont à l'origine de l'ensemble des essais biologiques présentés dans ce manuscrit. Durant ces trois années de thèse, j'ai eu le privilège de pouvoir travailler avec eux, dans une ambiance conviviale, et d'être initié aux bases de la biologie cellulaire en profitant de leur pédagogie et de leur expertise technique. Pour toutes ces raisons et bien d'autres je souhaitais chaleureusement remercier : Dr. Véronique GIGOUX, Sara LOPEZ, Pascal CLERC, Dr. Daniel FOURMY.

J'ai également plaisir à remercier les membres de l'équipe de Nanostructure et Chimie Organométallique avec qui j'ai eu l'honneur de travailler, notamment sur la caractérisation magnétique des nanoparticules de Fer-Silice qu'ils ont synthétisés. Je remercie donc : Dr. Céline NAYRAL, Angélique GILLET, Pr. Fabien DELPECH, Dr. Sébastien LACHAIZE, Dr. Arnaud GLARIA et Dr. Wilfried-Solo OJO. J'aimerai aussi leur exprimer ma reconnaissance pour leur disponibilité, leur pédagogie et leurs nombreux conseils.

Je tiens à remercier les membres de l'équipe technique du LPCNO : Francis CHOUZENOUX et Nuno DIAS-MARTIN pour l'excellence de leur support technique, leur disponibilité et surtout pour leur bienveillance. Ces qualités s'appliquent également à Catherine CROUZET pour qui j'ai une pensée particulière tant sa bonne humeur est communicative et son soutien immuable.

Durant cette thèse, j'ai eu le plaisir de pouvoir travailler avec un certain nombre d'étudiants du département de Génie Physique de l'INSA de Toulouse. Cette collaboration se fit autour de la caractérisation et le développement des différents prototypes de génération de champ magnétique tournant à fréquence. Pour leurs solides compétences, leur motivation et leur insatiable curiosité je souhaitais donc remercier : Morgane REBOLLO, Elise BOU, Brian TESSON, Olivier LEPRETTE, Pierre MORITZ, Gabriel DURAN, Mathias GRANIE, Mauricio PAVIO-RIVIERA, Clément DELEAU, Jérémie COTXET et Adrien BOURGINE.

Je souhaite également exprimer ma gratitude aux membres de l'atelier Mécanique de l'INSA de Toulouse : Bruno SIMONIGH, Abdlali KHALFAOUI pour leur support technique dans la conception de nos prototypes de génération de champ magnétique.

Mes remerciements vont aussi aux membres du CEA Tech Occitanie : Françoise CHAUTAIN, Alicia SERVANT, Virginie MAUGARD, Dr. Sven SALOMON, Cyril DUMET et Benoit LEPINE pour leur accueil, leur disponibilité et leur écoute ainsi que pour leur assistance technique et administratif. Travailler avec eux fut un réel plaisir.

Pour m'avoir permis d'assister à quelques essais in-vivo d'injection intratumorale de nanoparticules au laboratoire Clnatec (Grenoble), ainsi que pour leur pédagogie je tenais à remercier : Dr. Louis LARROUQUERE, Pr. François BERGER et Dr. Ali BOUAMRANI.

Je remercie vivement Pr. Laurence MOTTE (Université de Paris 13) et Dr. Robert MOREL (CEA de Grenoble) d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail.

Aussi, je suis sensible à l'honneur que m'a fait Pr. Bertrand RAQUET (LNCMI, Toulouse), en acceptant de présider mon jury de thèse. En tant qu'ancien enseignant de nanomagnétisme du département de Génie Physique de l'INSA de Toulouse, je lui dois mes premières notions dans ce domaine, et une partie de ma motivation pour faire de la recherche.

Je remercie également tous ceux qui m'ont apporté leur soutien technique et/ou moral durant cette thèse et que j'ai peut-être oublié de mentionner ci-dessous - soyez assurés de mes sincères sentiments.

Pour finir, avant de commencer cette thèse, je trouvais amusant sinon étrange de voir apparaître une part des remerciements adressée aux proches de l'auteur du manuscrit. Je ne comprenais pas l'implication de ces personnes dans les travaux de thèse présentés. Après avoir vécu cette aventure je comprends qu'un travail étalé sur une si longue durée dépend autant des conditions de travail que de l'environnement personnel de celui qui le fournit. Pour ma part, j'ai eu la chance de pouvoir profiter du soutien, de la patience et de l'affection inconditionnels de mes parents, de mes frères, de mes amis et de mon ange, Laura. Je leur dois en partie ce que je suis aujourd'hui et ce travail leur est dédié.

Merci à vous tous !

Bonne lecture !

---

---

---

# INTRODUCTION GENERALE

---

Malgré quelques incertitudes sur la période exacte, tous s'accordent à dire que la découverte du magnétisme est apparue il y a plus de 2500 ans avec le minerai nommé magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Historiquement, ce minerai a été découvert en Magnésie (situé aujourd'hui à l'Ouest de la Turquie), une région qui inspira le nom du phénomène : magnétisme.

Ce minerai fut également à l'origine de la première application du magnétisme pour l'Homme : la boussole. Cette invention date de 1086 et doit sa description au chinois Shen Kuo qui publia dans son livre « Meng Xi Bi Tan » comment créer une boussole : « Quand on polit la pointe d'une aiguille avec une pierre d'aimant, elle s'oriente vers le sud mais légèrement vers l'est, pas vraiment au sud » [1]. Bien que la découverte et la première application du magnétisme fussent précoces, il fallut attendre le début du XXe siècle et l'apparition de la Physique Quantique pour lever le voile sur son origine physique.

Aujourd'hui, les applications du magnétisme sont considérables. Parmi celles-ci on peut citer le stockage d'information dans un disque dur qui consiste à relier une information binaire (0 ou 1) à l'orientation de l'aimantation de nano-grains magnétiques. Une autre application grand public, reliée au sujet de cette thèse, est celle des plaques de cuisson à induction. Le principe de cette technologie est de faire directement chauffer le contenant (casserole, poêle, ...) à l'aide d'un champ magnétique alternatif. Pour ce faire, l'objet à chauffer doit avoir un fond en matériau ferromagnétique. Une fois posé sur les plaques à induction générant un champ magnétique alternatif, des courants électriques sont induits dans le matériau ferromagnétique (les courants de Foucault) échauffant par effet Joule l'ensemble du contenant. Lors de l'application de ce champ magnétique alternatif, un deuxième phénomène provoque l'échauffement du fond, les pertes par hystérésis.

Au niveau biomédical, ce phénomène présente un intérêt en tant qu'approche anti-tumorale alternative (ou additionnelle) à la chimiothérapie et à la radiothérapie, et porte le nom suivant : hyperthermie magnétique ou MFH (pour *Magnetic Fluid Hyperthermia*). En effet, il est connu et prouvé depuis 1903 [2] que les cellules tumorales sont plus sensibles aux échauffements que les cellules saines, et qu'une hyperthermie (aux alentours de  $45^\circ\text{C}$ ) provoquée au niveau de la tumeur peut engendrer sa destruction. Pour leur capacité de diffusion [3] et l'aspect non-invasif de leur injection (intratumorale ou intraveineuse), les nanoparticules magnétiques (NPMs) semblent être des candidates idéales pour une génération locale d'hyperthermie. Cependant à l'échelle nanométrique, l'énergie dissipée par ces objets est grandement diminuée par rapport à des objets de taille macrométrique, car les courants de Foucault ne participent pas à leur échauffement. Il faut donc généralement appliquer des champs magnétiques haute-fréquence de quelques dizaines de kHz pour générer une puissance de chauffe significative.

Cette approche potentiellement anti-tumorale est étudiée depuis près de 60 ans [4]. Elle consiste donc à incuber des NPMs, principalement composées d'oxyde de fer, au contact de la

---

tumeur. Une fois le traitement par MFH terminé, ces NPMs sont dégradées par les cellules de l'organisme [5,6], le fer contenu dans ces particules est métabolisé, stocké puis lentement éliminé par l'organisme [7]. Toutefois, à trop forte dose, ces NPMs peuvent devenir toxiques, il convient donc de contrôler la concentration incubée.

Pour répondre à cette contrainte, plusieurs solutions peuvent être envisagées. L'une d'elles consiste à utiliser un ciblage thérapeutique et de faibles concentrations de NPMs. Cette particularité rend cette approche d'autant plus intéressante que l'élimination des NPMs en est facilitée [7]. Ainsi, il fut récemment prouvé qu'à faible concentration ( $<0,1$  mg/ml) et une fois internalisées dans les lysosomes des cellules tumorales [8,9,10], les NPMs, soumises à un champ magnétique alternatif, peuvent détruire ces dernières. Cependant, la cause réelle de la mortalité cellulaire dans ces conditions reste mystérieuse, puisqu'aucune augmentation globale de température n'a été mesurée durant ces essais. Répondre à cette question permettrait d'identifier les paramètres clés responsables de la destruction des cellules tumorales ciblées et d'optimiser les essais à faible concentration de NPMs dans des conditions d'hyperthermie. Parmi les causes potentielles de mortalité cellulaire, quelques études [11,12,13] suggèrent qu'elle soit en partie, ou totalement, due à une action mécanique des NPMs soumises au champ magnétique alternatif. Deux types de mouvements peuvent être induits suite à l'application d'un champ magnétique alternatif : la rotation (lorsque le champ magnétique est uniforme) et le mouvement translationnel (lorsque le champ magnétique est inhomogène). Durant cette thèse, nous avons testé l'hypothèse des forces translationnelles que pourraient subir des NPMs sous gradient de champ magnétique haute-fréquence. Pour ce faire, nous avons exacerbé ce phénomène sur des NPMs contenues dans des cellules et prouvé qu'aucune augmentation de la mortalité cellulaire n'apparaissait, nous permettant d'invalider cette hypothèse. Le détail de ces travaux sera présenté au **Chapitre II**.

Une autre stratégie pour répondre à cette contrainte serait de développer des NPMs biocompatibles avec des propriétés magnétiques optimisées, et donc une plus grande puissance de chauffe. Il serait alors possible d'incuber moins de NPMs pour un même échauffement de la tumeur. Pour ce faire, au LPCNO, il fut choisi de développer des NPMs de fer enrobées d'une coquille d'oxyde de silicium amorphe afin de préserver les propriétés magnétiques de l'oxydation du fer. La caractérisation de ces nouvelles NPMs et l'efficacité de la coquille de silice sont l'objet du **Chapitre III**.

Il existe certaines limites à l'approche anti-tumorale par MFH. Ainsi, malgré l'industrialisation récente d'un générateur de champ magnétique haute fréquence (MagForce AG), ces derniers n'en restent pas moins coûteux et complexes à développer lorsqu'il s'agit d'appliquer ce type de champ magnétique sur des volumes humains [14], ce qui peut être considéré comme étant un frein au développement de cette approche. De plus, on peut citer le fait qu'à haute fréquence un champ magnétique induit des courants de Foucault pouvant endommager les tissus sains de l'organisme. Pour pallier à ce problème il est donc nécessaire de limiter la valeur de fréquence et d'amplitude du champ magnétique alternatif, ce qui limite également l'échauffement des NPMs dans la tumeur. .

---

En parallèle et depuis quelques années, une nouvelle approche anti-tumorale, utilisant des micro/nano objets magnétiques et des champs magnétiques oscillant à basse fréquence, est étudiée [15,16]. Elle ne consiste plus à chauffer la tumeur par le biais de NPMs mais à stresser mécaniquement des cellules tumorales en faisant vibrer des micro/nano objets au contact de leurs membranes. Cependant la présence d'éléments toxiques tel que le nickel composant certains de ces objets, leur taille micronique susceptible d'empêcher leur diffusion dans l'organisme [17,18,19,20], ou encore l'absence de ciblage thérapeutique des récepteurs de membrane cellulaire de certains de ces essais [20,21], nous laissent à penser que la stratégie optimale reste à découvrir. Durant cette thèse et dans le cadre de cette nouvelle approche, nous avons choisi d'étudier l'utilisation de NPMs exposées à un champ magnétique basse fréquence.

Concernant les forces mécaniques appliquées par des objets magnétiques sur les cellules, il peut être rapidement montré qu'il serait préférable d'utiliser un couple magnéto-mécanique plutôt qu'une force translationnelle pour obtenir des amplitudes de forces suffisantes pouvant endommager ou dénaturer une cellule (voir **Chapitre 1, partie III**). Puisque notre objectif est d'utiliser des NPMs soumises à un champ magnétique basse-fréquence, nous avons mené une étude théorique détaillée sur la manière de maximiser le couple subit par une assemblée de NPMs sous un tel champ magnétique. Pour ce faire, l'influence de l'anisotropie, des interactions magnétiques et de la taille d'une assemblée de NPMs sur le couple magnéto-mécanique exercé par un champ magnétique rotatif à basse-fréquence furent étudiées. Les résultats de cette étude figurent en **Chapitre IV**.

Egalement, durant cette thèse nous avons émis l'hypothèse qu'une stratégie intéressante serait d'utiliser des NPMs d'oxyde de fer fonctionnalisées de sorte qu'elles puissent s'accrocher à la membrane cellulaire sans être internalisées. Les raisons de l'utilisation de NPMs d'oxyde de fer sont nombreuses : biocompatibilité, élimination par l'organisme post-traitement et diffusion aisée (de par leur taille). La fonctionnalisation permettant un ancrage de la NPM sur la membrane cellulaire permettrait également de transmettre à la cellule la force exercée sur la NPM par le champ magnétique basse-fréquence. Afin de valider cette stratégie, des générateurs de champs magnétiques basse-fréquence furent développés et un ensemble de tests balayant différents paramètres expérimentaux furent effectués. Les résultats obtenus seront présentés en **Chapitre V**.

---

## Références :

---

- [1] E. de Trémolet de Lacheisserie, D. Gignoux, and M. Schlenker. *Magnetism : Fundamentals, Materials and Applications*. p6, Springer (2005)
- [2] S. Roussakow, *Hind. Pub. Corp.* **2013**, 40 (2013)
- [3] R.K. Jain and T. Stylianopoulos, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, 653 (2010)
- [4] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, C. B. Talor. *Ann. Surg.* **146**, 596 (1957)
- [5] A. S. Arbab, L. B. Wilson, P. Ashari, E. K. Jordan, B. K. Lewis and J. A. Frank. *NMR Biomed.* **18**, 383 (2005)
- [6] L. Lartigue, D. Alloyeau, J. Kolosnjaj-Tabi, Y. Javed, P. Guardia, A. Riedinger, C. Pèchoux, T. Pellegrino, C. Wilhelm, and F. Gazeau. *ACS Nano.* **7**, 3939 (2013)
- [7] A. S. Lubbe, C. Alexiou, and C. Bergemann. *J. Surg. Res.* **95**, 200 (2001)
- [8] M. Domenech, I. Marrero-Berrios, M. Torres-Lugo, and C. Rinaldi. *ACS Nano.* **7**, 5091 (2013)
- [9] V. Graz\_u, A. M. Silber, M. Moros, L. As\_in, T. E. Torres, C. Marquina, M. R. Ibarra, and G. F. Goya. *Int. J. Nanomed.* **7**, 5351 (2012)
- [10] I. Marcos-Campos, L. Asin, T. E. Torres, C. Marquina, A. Tres, M. R. Ibarra, and G. F. Goya. *Nanotechnology.* **22**, 205101 (2011)
- [11] P. Keblinski, D. G. Cahill, A. Bodapati, C. R. Sullivan, and T. A. Taton. *J. Appl. Phys.* **100**, 054305 (2006)
- [12] J. Carrey, V. Connord, and M. Respaud. *Appl. Phys. Lett.* **102**, 232404 (2013)
- [13] Y. I. Golovin, S. L. Gribovsky, D. Y. Golovin, N. L. Klyachko, A. G. Majouga, L. Master, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov. *J. Con. Rel.* **43**, 219 (2015)
- [14] S. Dutz and R. Hergt, *Nanotechnology.* **25**, 452001 (2014)
- [15] D-H Kim, E.A. Rozhkova, I.V. Ulasov, S.D. Bader, T. Rajh, M.S. Lesniak and V. Novosad. *Nat. Mat.* **9**, 165 (2010)
- [16] S. Leulmi, X. Chauchet, M. Morcette, G. Ortiz, H. Joisten, P. Sabon, T. Livache, Y. Hou, M. Carrière, S. Lequien, and B. Dieny. *Nanoscale.* **7**, 15904 (2015)
- [17] M. Kustov, P. Laczkowski, D. Hykel, K. Hasselbach, F. Dumas-Bouchiat, D. O'Brien, P. Kauffmann, R. Grechishkin, D. Givord, G. Reyne, O. Cugat, and N. M. Dempsey. *J. App. Phys.* **108**, 063914 (2010)

---

[18] M. Goiriena-Goikoetxea, A. Garcia-Arribas, M. Rouco, A. V. Svalov, and J. M. Barandiaran. *Nanotechnology*. **27**, 175302 (2016)

[19] V. Swaminathan, K. Mythreye, E. T. O'Brien, A. Berchuck, G. C. Blobel, R. Superfine. *Cancer Res.* **71**, 5075 (2011)

[20] M. Lekka. *BioNanoSci.* **6**, 65 (2016)

[21] K. E. Kasza, A. C. Rowat, J. Liu, T. E. Angelini, C. P. Branwynne, G. H. Koenderink, and D. A. Weitz. *Curr. Opin. Cell Biology.* **19**, 101 (2007)

---

---

---

# Chapitre I : Etat de l'art – Du magnétisme aux approches anti-tumorales

---

I) Le magnétisme .....	I-2
1) L'atome .....	I-2
2) Le magnétisme de l'atome isolé.....	I-4
3) Le magnétisme dans la matière .....	I-5
a) Le paramagnétisme.....	I-5
b) Interactions et ordres magnétiques .....	I-6
4) Le ferromagnétisme.....	I-8
a) Les domaines de Weiss.....	I-8
b) La configuration mono-domaine .....	I-10
5) Les nanoparticules ferromagnétiques mono-domaines .....	I-11
a) Sans considérer l'agitation thermique .....	I-11
b) En considérant l'agitation thermique.....	I-14
II) L'hyperthermie magnétique.....	I-17
1) Rappels théoriques .....	I-17
a) Généralités .....	I-17
b) Détermination théorique de l'aire du cycle d'hystérésis .....	I-19
c) Détermination expérimentale de l'aire du cycle d'hystérésis.....	I-22
2) Une approche anti-tumorale .....	I-23
a) Concept et limites biologiques .....	I-23
b) Amélioration du pouvoir de chauffe des NPMs .....	I-24
c) L'optimisation par le ciblage thérapeutique .....	I-26
d) Faibles concentrations de nanoparticules .....	I-28
III) Les champs magnétiques à basse fréquence : une nouvelle approche anti-tumorale ....	I-31
1) Etat de l'art.....	I-31
2) Discussions théoriques .....	I-34
Références : .....	I-40

---

---

Au vu de l'introduction générale, l'objectif de ce chapitre est triple :

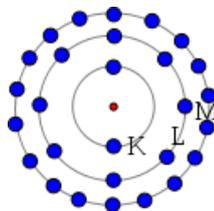
- (i) Quel que soit son domaine scientifique de prédilection, donner au lecteur une vision phénoménologique du magnétisme dans la matière : de son origine aux propriétés des nanoparticules magnétiques (Cf. **partie I**),
- (ii) Présenter le concept de l'hyperthermie magnétique, son application anticancéreuse et un bref rappel des enjeux et des résultats cumulés ces 60 dernières années (Cf. **partie II**).
- (iii) Présenter une approche innovante anti-tumorale, impliquant des nanoparticules magnétiques (NPMs) et des champs magnétiques oscillants à basse fréquence (Cf. **partie III**).

## I) Le magnétisme

### 1) L'atome

En 1913, les physiciens Ernest Rutherford et Niels Bohr proposent, non sans preuve, un modèle atomique dans lequel l'atome est constitué d'un noyau de charge positive autour duquel orbitent des électrons, i.e. des particules exclusivement chargées négativement. Ce modèle, aussi connu sous le nom de modèle *planétaire* ou modèle de *Rutherford-Bohr* est le fruit d'un travail de recherche et d'investigation remontant à l'Antiquité où il fut proposé de considérer la matière comme un agencement d'objets insécables, les atomes (en grec « ἄτομος », signifiant « insécable ») [1].

Toujours selon ce modèle, les orbites que les électrons décrivent autour de leur noyau sont représentatives de leur énergie cinétique, et donc de la force d'attraction entre le noyau et l'électron considéré. En résumé, plus un électron a une orbite proche du noyau plus il est lié fortement à celui-ci. Ces orbites sont également appelées *couches électroniques*. Dans un premier temps, ces couches électroniques prirent le nom de K, L, M, N, ... (voir **Fig.1**). Chacune de ces couches peuvent contenir un nombre maximal d'électrons (K : 2, L : 8, M : 18, N : 32, ...), au-delà duquel les électrons supplémentaires doivent circuler sur la couche suivante. Ces couches commencent à se remplir à partir de K (la couche la plus proche du noyau de l'atome).



**Fig.1** : Illustration d'un atome selon le modèle de Rutherford-Bohr et le concept des couches électroniques *KLMN*. Le point rouge central représente le noyau autour duquel « gravitent » des points bleus, les électrons. Seules les couches K, L et M sont représentées. La taille des objets de cette illustration n'est pas représentative de la réalité (illustration extraite de [2]).

En 1924, Wolfgang Pauli démontre l'existence du spin ( $s$ ) des électrons. De manière imagée, ce paramètre revient à considérer que les électrons tournent sur eux-mêmes, générant un moment magnétique. Dans le cas des électrons il démontra que le spin ne peut prendre que deux valeurs : soit  $s = +\frac{1}{2}$  (spin up) soit  $s = -\frac{1}{2}$  (spin down). Cette propriété des électrons l'emmena à développer, en 1925, le principe d'exclusion de Pauli. Ce principe nous indique qu'il ne peut y avoir que 2 électrons maximum par orbite et qu'ils ne doivent pas avoir la même valeur de spin. Il faut qu'ils soient de spin opposé. Ainsi, on dit qu'une orbite est pleine lorsqu'elle contient 2 électrons de spin opposé. Ce principe, basé sur les fondements de la physique quantique, imposera une réflexion sur le concept des couches électroniques du modèle de Rutherford-Bohr qui aboutira à la conclusion que les couches *KLMN* sont composées de sous-couches *spdf* respectant le principe d'exclusion de Pauli comme indiqué en **Tab.1**. Une couche électronique est dite pleine lorsque toutes les orbites qui la composent contiennent 2 électrons de spin opposé.

Couche électronique	Sous-couche	Nombre d'orbite de 2 électrons par sous-couche	Nombre max d'électron par couche
K	1s	1	<b>2</b>
	2s	1	
L	2p	3	<b>2 + 6 = 8</b>
	3s	1	
M	3p	3	<b>2 + 6 + 10 = 18</b>
	3d	5	
	4s	1	
N	4p	3	<b>2 + 6 + 10 + 14 = 32</b>
	4d	5	
	4f	7	

**Tab.1** : Tableau de correspondance entre les couches *KLMN* et les couches *spdf*. Ce tableau permet également de suivre la répartition des électrons au sein d'un atome.

Enfin, depuis 1940, le concept du « spin » s'est généralisé pour toutes les particules existantes, dont le noyau atomique. Ce concept est d'ailleurs à l'origine du principe utilisé dans les IRM et la RMN.

## 2) Le magnétisme de l'atome isolé

Les lois de l'électromagnétisme nous indiquent qu'une charge animée par un mouvement circulaire engendre un moment magnétique au sein de l'aire définie par sa trajectoire et perpendiculaire à celle-ci [voir **Fig.2(a)**]. Ce moment magnétique est à l'origine du champ magnétique induit par la charge en mouvement.

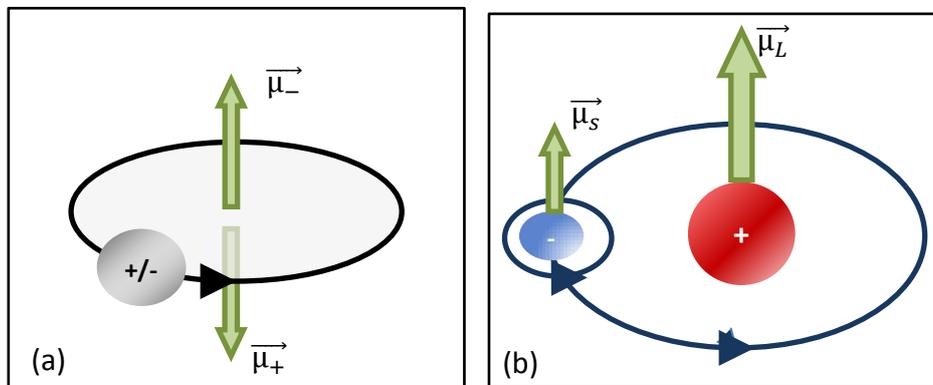
Appliqué à l'atome, les charges en mouvement générant un moment magnétique sont :

- (i) Le noyau, de par son spin ( $\|\vec{\mu}_N\| \approx 5 \cdot 10^{-27} \text{Am}^2$ ),
- (ii) Ses électrons, de par leur spin ( $\vec{\mu}_s$ ) et parce qu'ils tournent autour du noyau ( $\vec{\mu}_L$ ).

Généralement,  $\vec{\mu}_s$  et  $\vec{\mu}_L$  sont respectivement appelés : moment magnétique de spin et moment magnétique orbital. Ils représentent la contribution électronique ( $\vec{\mu}_e$ ) au moment magnétique atomique.

Globalement, la contribution électronique au moment magnétique d'un atome est du même ordre de grandeur que le magnéton de Bohr ( $\mu_B \approx 9,27 \cdot 10^{-24} \text{Am}^2$ ). Puisque  $\|\vec{\mu}_N\| \ll \mu_B$ , nous négligerons désormais la contribution nucléaire au moment magnétique total de l'atome.

Une représentation schématique des contributions électroniques au moment magnétique total est disponible en **Fig.2(b)**.



**Fig.2** : Illustration des moments magnétiques dipolaires, (a) pour une charge avec une trajectoire circulaire, le signe de la charge influe sur le sens du moment magnétique, (b) pour un électron animé par son spin (moment magnétique de spin) et tournant autour de son noyau (moment magnétique orbital).

En résumé, si dans un atome, toutes les orbites et couches électroniques sont pleines (Cf. **Tab.1** : Tableau) alors la contribution électronique est nulle ( $\|\vec{\mu}_e\| = 0$ ) car les spins des électrons sur une même sous-couche s'opposent et leur contribution au moment magnétique s'annulent. Ainsi le moment magnétique atomique est très faible puisqu'il est uniquement dû à la contribution nucléaire ( $\vec{\mu}_N$ ). Dans le cas où ses couches électroniques externes (i.e. les

---

plus loin du noyau) sont incomplètes, celles-ci sont généralement impliquées dans des liaisons chimiques, et deviennent ainsi complètes. Elles ne participent donc pas à la génération d'un moment magnétique atomique. Les seules couches qui peuvent donc contribuer à un moment magnétique atomique sont les couches *internes* et *incomplètes*. C'est le cas notamment des éléments dont la sous-couche *3d* est incomplète, les métaux de transition.

### 3) Le magnétisme dans la matière

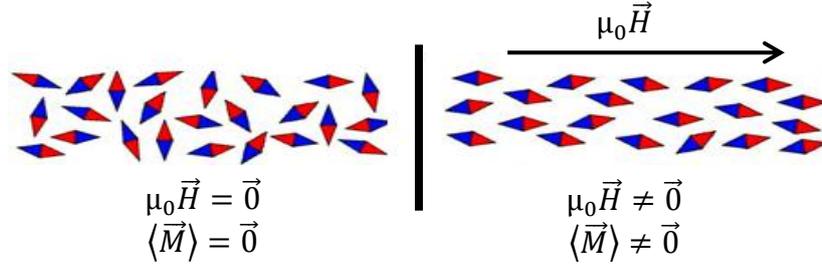
Du point de vue du magnétisme, les matériaux peuvent être classés selon 3 catégories :

- (i) Les matériaux pour lesquels la contribution électronique au moment magnétique atomique est nulle ( $\|\vec{\mu}_e\| = 0$ ). Ce dernier étant donc très faible, l'interaction entre ces matériaux et un champ magnétique extérieur l'est également. Ces matériaux sont **diamagnétiques**.
- (ii) Les matériaux pour lesquels  $\|\vec{\mu}_e\| \neq 0$  et dont les moments magnétiques atomiques n'interagissent pas entre eux. Ces matériaux sont **paramagnétiques**.
- (iii) Les matériaux composées d'atomes pour lesquels  $\|\vec{\mu}_e\| \neq 0$  et dont les moments magnétiques atomiques interagissent entre eux, donnant lieu à un ordre magnétique. Selon le type d'ordre ces matériaux sont : **ferromagnétiques**, **antiferromagnétiques**, héliomagnétiques, ferrimagnétiques, ...

Durant cette thèse nous avons principalement eu affaire à des matériaux pour lesquels  $\|\vec{\mu}_e\| \neq 0$ . Pour cette raison, dans cette partie, nous ne détaillerons que le paramagnétisme, le ferromagnétisme et l'antiferromagnétisme.

#### a) Le paramagnétisme

Supposons que nous disposons d'un matériau composé d'atomes identiques (ils ont donc le même moment magnétique,  $\vec{\mu}$ ) et sans interaction magnétique. Sans champ magnétique extérieur ( $\mu_0 \vec{H} = \vec{0}$ ), les moments magnétiques sont orientés de manière aléatoire et le moment magnétique moyen est donc nul ( $\langle \vec{M} \rangle = 0$ ). Pour  $\mu_0 \vec{H} \neq \vec{0}$ , les moments magnétiques s'orientent préférentiellement selon la direction et le sens du champ magnétique, comme illustré en **Fig.3**.



**Fig.3** : Représentation schématique des moments magnétiques d'un matériau paramagnétique. Ces moments magnétiques sont illustrés sous la forme d'aiguille de boussole (dont le pôle Nord est en rouge et le pôle Sud est en bleu) (illustration inspirée de [3]).

Selon le modèle quantique du paramagnétisme, le moment magnétique moyen peut s'exprimer de la manière suivante :

$$\langle \vec{M} \rangle = M_s \mathcal{B}_{J_T}(x) \quad (1)$$

avec :

$$M_s = N g \mu_B J_T \quad (2)$$

$$x = \frac{g \mu_B J_T \mu_0 H}{k_B T} \quad (3)$$

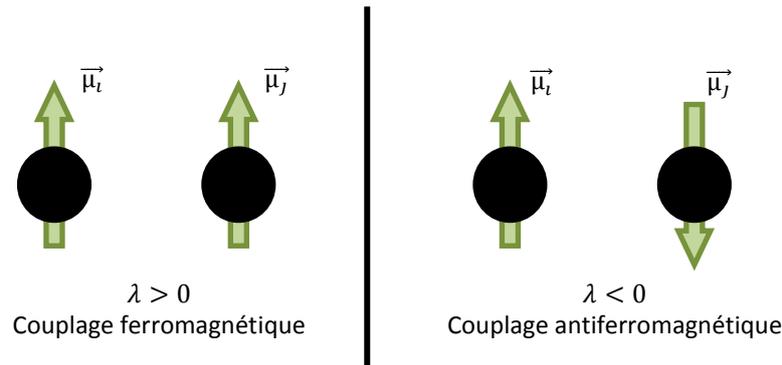
$$\mathcal{B}_{J_T}(x) = \left( \frac{2J_T+1}{2J_T} \right) \coth \left( \frac{2J_T+1}{2J_T} x \right) - \left( \frac{1}{2J_T} \right) \coth \left( \frac{1}{2J_T} x \right) \quad (4)$$

où  $N$  est le nombre d'atome considéré,  $g$  et  $J_T$  sont respectivement le facteur de Landé et le moment cinétique atomique, deux paramètres de l'atome.  $\mu_B$  est le magnéton de Bohr,  $k_B$  et  $T$  sont respectivement la constante de Boltzmann et la température. Enfin,  $\mu_0 H$  est le champ magnétique appliqué et  $\mathcal{B}_{J_T}(x)$  est la fonction de Brillouin.

### b) Interactions et ordres magnétiques

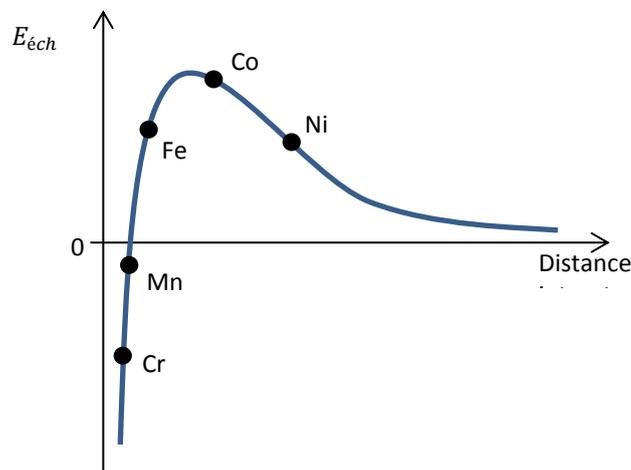
Dans la matière, l'interaction entre moments magnétiques conduit à l'apparition d'un ordre en-dessous d'une température critique  $T_c$  (i.e. température de Curie pour les matériaux ferromagnétiques ou température de Néel pour les matériaux ferrimagnétiques ou antiferromagnétiques). Cet ordre peut être ferromagnétique, antiferromagnétique, héliomagnétique, ferrimagnétique, ... En dessous de cette température critique, les propriétés magnétiques sont pilotées par l'énergie d'échange et l'anisotropie magnétique. L'énergie d'échange correspond au couplage magnétique entre les atomes voisins, et peut s'écrire sous la forme  $-\lambda \cdot \vec{\mu}_i \cdot \vec{\mu}_j$  (Cf. **Fig.4**). Si  $\lambda > 0$ ,  $\vec{\mu}_i$  et  $\vec{\mu}_j$  sont parallèles (couplage ferromagnétique). Si  $\lambda < 0$ ,  $\vec{\mu}_i$  et  $\vec{\mu}_j$  sont antiparallèles (couplage antiferromagnétique). L'anisotropie magnétique, elle, définit les orientations préférentielles des moments magnétiques. Ces orientations dépendent des axes cristallographiques des matériaux, mais aussi de leur forme

géométrique. Au-dessus de  $T_c$ , l'agitation thermique devient supérieure à l'énergie d'échange et on retrouve un comportement paramagnétique (i.e. sans interaction magnétique).



**Fig.4** : Illustration du couplage ferromagnétique et antiferromagnétique entre deux atomes voisins de moment magnétique  $\vec{\mu}_i$  et  $\vec{\mu}_j$ .

Notons également que l'énergie d'échange ( $E_{éch}$ ) dépend fortement de la distance interatomique, comme le montre la **Fig.5** pour les métaux de transition. En fonction de la distance entre chaque atome, le matériau sera donc ferromagnétique ( $E_{éch} > 0$ ) ou antiferromagnétique ( $E_{éch} < 0$ ). Parmi les éléments  $3d$ , ou métaux de transition, on constate que seuls Fe, Co et Ni ont une valeur positive d'énergie d'échange, et sont donc ferromagnétiques, les autres éléments étant antiferromagnétiques.



**Fig.5** : Courbe représentative de l'évolution de l'énergie d'échange en fonction de la distance interatomique. Sur cette courbe ont été placées les valeurs de certains métaux de transition.

## 4) Le ferromagnétisme

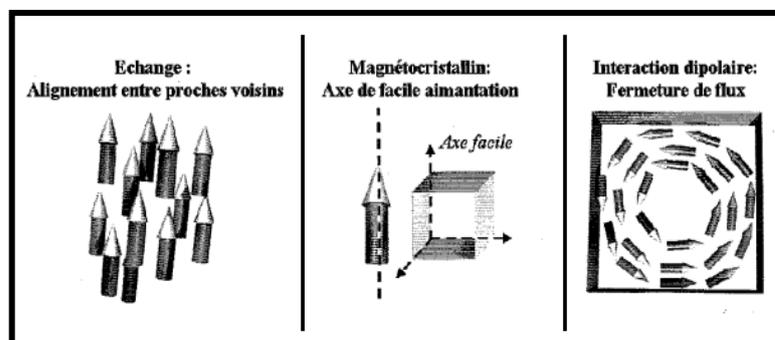
### a) Les domaines de Weiss

Nous venons donc de voir que le comportement ferromagnétique était dû à l'apparition d'un ordre magnétique déterminé par l'énergie d'échange entre moment magnétique atomique et dépendant de la distance interatomique et de la température.

D'un point de vue phénoménologique, cette énergie d'échange conduit à un couplage des moments magnétiques atomiques pouvant être perçu comme un macro-moment magnétique. Ce constat laisse donc à penser que tout matériau ferromagnétique est sensé avoir un moment magnétique moyen non-nul, et se comporter comme un aimant. Cependant, à l'échelle macroscopique, il est possible de trouver des matériaux ferromagnétiques non-aimantés. Ce constat mena Pierre Weiss en 1906 à proposer le modèle des domaines magnétiques (ou domaines de Weiss). Selon ce modèle, le volume d'un matériau ferromagnétique est divisé en plusieurs sous-volumes ayant une aimantation spontanée de direction différente, l'aimantation moyenne du matériau peut donc être nulle [4]. L'amplitude de cette aimantation dépend alors du nombre d'atomes ferromagnétiques contenus dans le sous-volume concerné. La justification de l'apparition de ces domaines magnétiques se trouve dans l'interaction dipolaire. Ce phénomène apparait pour minimiser l'énergie magnétique du matériau et tend à refermer les lignes de flux magnétiques dans la matière pour éviter la formation de pôles magnétiques.

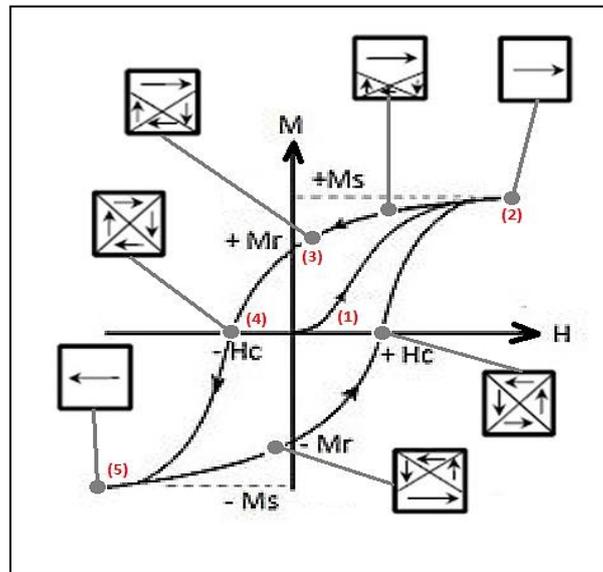
En résumé, l'apparition de domaines magnétiques, dans les matériaux ferromagnétiques, peut être décrite par la compétition entre trois contributions énergétiques (**Fig.6**) :

- (i) L'énergie d'échange, qui tend à aligner les moments magnétiques voisins dans le matériau. Ce phénomène a une action à courte distance (entre proches voisins), et permet d'expliquer la présence d'une aimantation spontanée.
- (ii) L'anisotropie magnétocristalline, qui apparait dans les matériaux ferromagnétiques cristallins et tend à aligner les moments magnétiques dans une direction cristallographique particulière nommée axe de facile aimantation.
- (iii) L'interaction dipolaire, responsable de la fermeture des flux magnétiques internes au matériau.



**Fig.6** : Schéma des différentes contributions magnétiques en compétition dans un matériau ferromagnétique (illustration extraite de [5]).

Lors de l'application d'un champ magnétique extérieur, tous les domaines magnétiques du matériau vont tendre à s'aligner avec la direction du champ magnétique. La courbe représentant l'amplitude de l'aimantation (dans la direction du champ magnétique extérieur) en fonction de l'amplitude du champ magnétique pour un matériau ferromagnétique est illustrée en **Fig.7**. Le cycle d'hystérésis décrit par cette courbe est typique d'un matériau ferromagnétique.



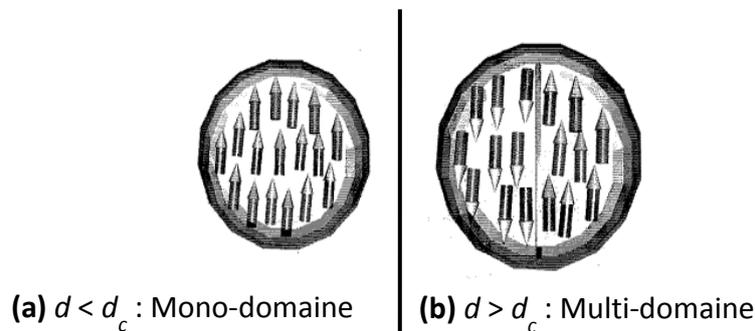
**Fig.7** : Schéma de principe d'un cycle d'hystérésis caractéristique d'un matériau ferromagnétique. L'aimantation ( $M$ ) du matériau est exprimée en fonction du champ magnétique ( $H$ ) appliqué (illustration inspirée de [6]).

Dans cette figure, le matériau ferromagnétique ne présente initialement pas d'aimantation apparente. Il est ensuite soumis à un champ magnétique extérieur qui va progressivement orienter les moments magnétiques du matériau dans sa direction. C'est la courbe de première aimantation (1). Lorsque tous les domaines magnétiques du matériau sont orientés selon la direction du champ magnétique extérieur, il sature magnétiquement et atteint sa valeur d'aimantation maximale ( $M_s$ ), l'aimantation à saturation (2). La valeur du champ magnétique permettant d'obtenir cette aimantation à saturation est appelée champ magnétique de saturation ( $H_s$ ). Lorsque le champ magnétique diminue, tel que  $H < H_s$ , l'énergie apportée au matériau n'est plus suffisante pour conserver tous les moments magnétiques dans la même direction et l'interaction dipolaire force ces derniers à adopter une configuration fermant le flux magnétique du matériau (3). Lorsque le champ magnétique devient nul, le matériau ferromagnétique conserve une aimantation non-nulle dans la direction du champ magnétique précédemment appliqué. Cette aimantation est appelée aimantation rémanente ( $M_r$ ). Elle justifie l'existence des aimants. Pour que cette aimantation redevienne nulle, un champ magnétique d'amplitude suffisante ( $-H_c$ ) et de sens opposé à l'aimantation rémanente devra être appliqué, c'est le champ coercitif (4). Enfin, si ce champ magnétique opposé croît, les domaines de Weiss vont s'orienter dans son sens et sa direction jusqu'à saturation (5) à la valeur  $-H_s$ .

---

b) *La configuration mono-domaine*

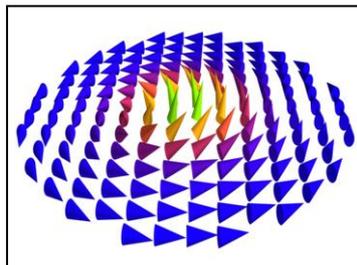
Nous venons de voir que la configuration multi-domaine était une configuration stable pour les matériaux ferromagnétiques et qu'elle était dictée par les interactions dipolaires. Cependant, à l'échelle nanométrique, il existe une taille d'objet pour laquelle la configuration en mono-domaine (un seul domaine) est énergiquement plus favorable que la configuration multi-domaine (au moins deux domaines fermant le flux magnétique du matériau). En 1949, Charles Kittel [7] montre ainsi théoriquement que pour une sphère dont le diamètre est inférieur à un diamètre critique  $d_c$ , la configuration pour laquelle les moments magnétiques sont tous orientés dans la même direction [mono-domaine, voir **Fig.8(a)**] est énergiquement plus favorable qu'avec deux domaines orientés de manière antiparallèle [multi-domaine, voir **Fig.8(b)**]. La valeur de ce diamètre critique dépend grandement des propriétés magnétiques du matériau ferromagnétique considéré.



**Fig.8** : Schéma d'une nanoparticule sphérique qui, suivant son diamètre, suit (a) une configuration mono-domaine  $d < d_c$  ou (b) multi-domaine  $d > d_c$  (illustration extraite de [5]).

En réalité, la démarcation entre les configurations stables mono-domaine et multi-domaine n'est pas aussi tranchée que le diamètre critique le suggère. Ainsi, pour des matériaux dont l'anisotropie magnétocristalline est relativement faible (exemple : Fe, FeCo ou FeNi) une configuration intermédiaire de type vortex apparaît, comme illustrée en **Fig.9**.

Par exemple, dans le cas de nanoparticules de fer, cette transition entre configuration mono-domaine et vortex survient pour un diamètre supérieur à 19 nm.



**Fig.9** : Illustration de la configuration intermédiaire, vortex (extraite de [8]).

---

## 5) Les nanoparticules ferromagnétiques mono-domaines

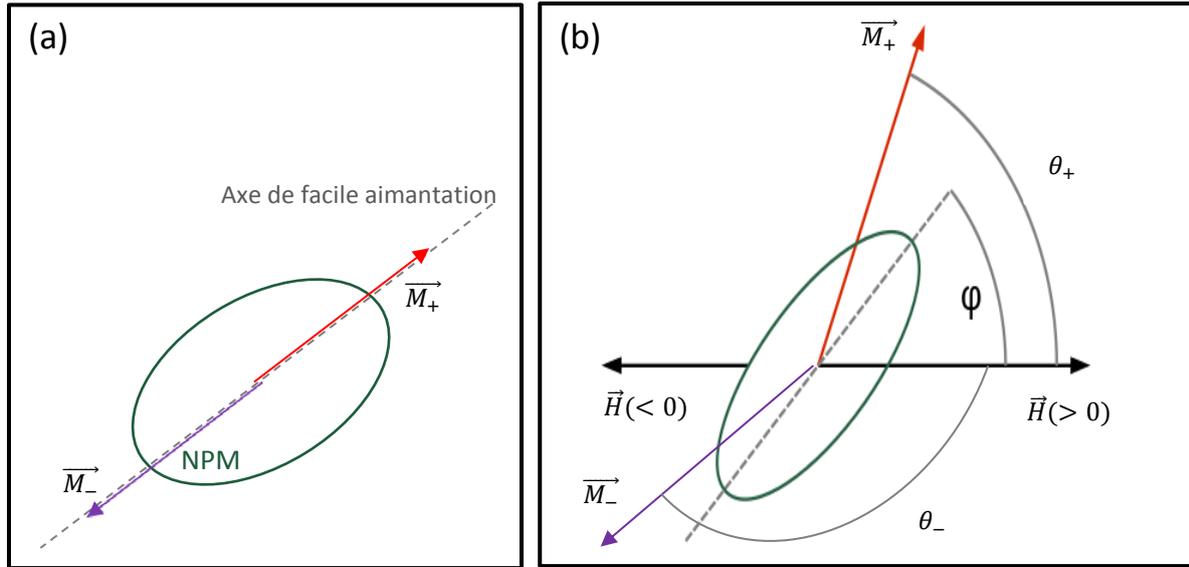
### a) *Sans considérer l'agitation thermique*

La configuration mono-domaine confère à une nanoparticule ferromagnétique – que nous appellerons par la suite : nanoparticules magnétique ou NPM – une cohérence de ses moments magnétiques atomiques, les orientant tous dans la même direction. Magnétiquement, celle-ci peut alors être considérée comme ayant un macro-moment magnétique dont la valeur serait la somme de tous les moments magnétique atomiques composant cette nanoparticule. Lorsqu'on décrit une NPM, on fait également souvent l'approximation qu'elle possède une anisotropie uniaxiale, due à son anisotropie magnétocristalline, à sa forme, ou à une combinaison des deux. Cette anisotropie uniaxiale se traduit par l'apparition d'un axe de facile aimantation (ou axe facile) qui indique la direction préférentielle de l'aimantation de la NPM [voir **Fig.10(a)**].

Le modèle théorique communément utilisé pour décrire les propriétés magnétiques d'une telle NPM, avec ou sans champ magnétique appliqué, est le modèle de Stoner-Wolfart à deux niveaux [9]. Ce modèle s'adresse exclusivement à des NPMs mono-domaines, immobiles et avec une anisotropie uniaxiale. Il permet de calculer l'énergie totale d'une NPM en fonction de son énergie « interne » (due à son anisotropie) et de l'énergie « externe » apportée par l'application d'un champ magnétique. L'expression de cette énergie totale est la suivante :

$$E(\theta; \varphi) = KV\sin^2(\theta - \varphi) - \mu_0 M_S V H \cos(\theta) \quad (5)$$

avec  $K$  la constante d'anisotropie de la NPM (en  $J/m^3$ ),  $V$  le volume de la NPM,  $\mu_0 H$  l'amplitude du champ magnétique appliqué et  $M_S$  l'aimantation volumique de la NPM. L'angle  $\theta$  (resp.  $\varphi$ ) représente l'écart entre le moment magnétique de la NPM (resp. l'axe de facile aimantation) et la direction du champ magnétique appliqué. L'ensemble de ces paramètres sont illustrés en **Fig.10(b)**.



**Fig.10** : Schéma d'une NPM monodomaine avec une anisotropie uniaxiale.  $\vec{M}_+$  et  $\vec{M}_-$  correspondent aux positions d'équilibre de l'aimantation de la NPM. (a) Sans champ magnétique les positions d'équilibre de l'aimantation sont dans la direction de l'axe facile. (b) Avec un champ magnétique appliqué (selon  $\|\vec{H}\| < 0$ ), les positions d'équilibre peuvent changer d'orientation pour minimiser l'énergie totale de la NPM.

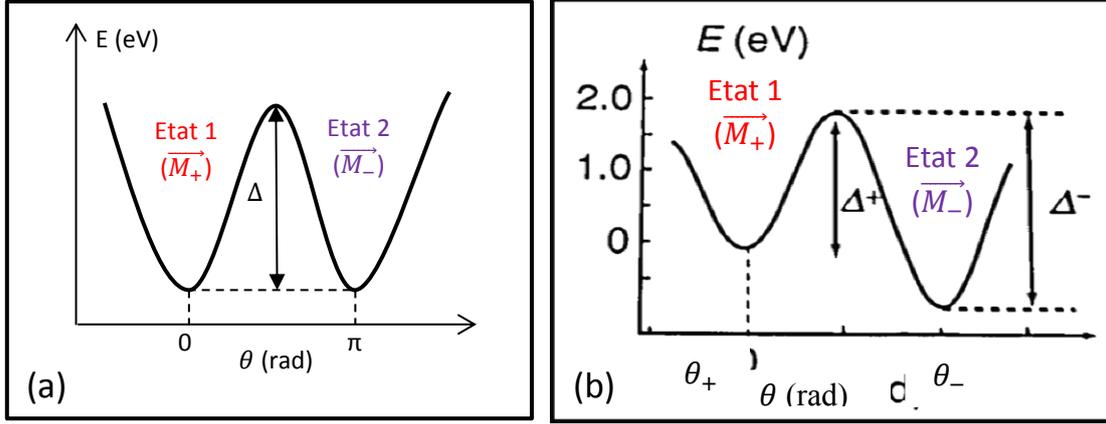
De plus, ce modèle est dit « à deux niveaux » car lorsqu'on trace l'énergie totale  $E$  en fonction de  $\theta$  (pour un angle  $\varphi$  fixe) on remarque que la courbe (ou diagramme d'énergie) ainsi obtenue présente au plus deux minimas (voir **Fig.11**). A ces deux minimas d'énergie correspondent deux angles, que nous nommerons  $\theta_+$  et  $\theta_-$ , qui indiquent quelles sont les positions de l'aimantation qui minimise l'énergie totale de la NPM. Ce sont donc les positions d'équilibre (ou état) de l'aimantation de la NPM, que nous nommerons  $\vec{M}_+$  et  $\vec{M}_-$ , respectivement (voir **Fig.10** et **Fig.11**). A partir de l'Eq.(5) et pour une direction constante du champ magnétique (i.e  $\varphi$  est constante), la position des minimas ( $\theta_+$  et  $\theta_-$ ) est déterminée par la résolution des équations suivantes :

$$\left. \frac{dE}{d\theta} \right|_{\varphi=cste} = 0 \quad (6)$$

et :

$$\left. \frac{d^2E}{d\theta^2} \right|_{\varphi=cste} > 0 \quad (7)$$

Ce modèle à deux états pour le moment magnétique de la NPM est un modèle simplifié. En réalité, une multitude d'états sont disponibles mais statistiquement ces deux états sont les plus probables, ce qui justifie cette simplification.



**Fig.11** : Diagramme d'énergie représentant la barrière d'anisotropie d'une NPM mono-domaine uniaxiale et immobile selon le modèle de Stoner-Wolfarth. (a) sans champ magnétique appliqué, (b) avec un champ magnétique appliqué. Ces diagrammes décrivent les illustrations de la **Fig.10** (illustration extraite de [10]).

Dans un premier temps, plaçons-nous dans le cas où la résolution de ces équations offre deux solutions, et donc deux positions d'équilibre à l'aimantation. Nous verrons qu'il existe des cas où il n'existe plus qu'une seule solution à ces équations.

A travers les diagrammes d'énergie de **Fig.11** on constate que l'aimantation de la NPM peut « sauter » d'une position d'équilibre à la deuxième à condition de lui apporter suffisamment d'énergie pour passer la barrière de potentielle  $\Delta^\pm$  [voir **Fig.11(b)**], également appelée barrière d'anisotropie. Sans cet apport d'énergie, l'aimantation conserve son état et ne peut « sauter » d'une position d'équilibre à l'autre. Cette barrière d'anisotropie est donc à l'origine de l'effet « mémoire » des matériaux ferromagnétiques et sa valeur est :

$$\Delta^\pm = KV - \mu_0 H M_S V \cos(\theta_\pm) \quad (8)$$

De plus, l'étude de l'Eq.(5) nous révèle que le nombre de solutions à la résolution des Eqs (6) et (7) dépend de l'amplitude du champ magnétique et de l'angle  $\varphi$  qu'il forme avec l'axe facile, tel que :

- (i) Pour  $\mu_0 H < \frac{K}{M_S}$  : Il existe toujours deux solutions, et donc deux positions d'équilibre pour l'aimantation de la NPM, quelle que soit la valeur de  $\varphi$ .
- (ii) Pour  $\frac{K}{M_S} \leq \mu_0 H < \frac{2K}{M_S}$  : En fonction de la valeur de  $\varphi$  le nombre de solutions peut passer de deux à une seule, et inversement. Puisque nous considérons des nanoparticules ferromagnétiques, si la solution qui disparaît correspond à la position actuelle de l'aimantation, celle-ci « saute » vers le deuxième état, le seul restant. Dans le cas contraire, l'aimantation conserve le même état.

- (iii) Pour  $\mu_0 H \geq \frac{2K}{M_S}$  : Il existe toujours une seule solution, et donc une seule position d'équilibre pour l'aimantation de la NPM, quel que soit la valeur de  $\varphi$ .

Enfin, lorsqu'aucun champ magnétique n'est appliqué (i.e.  $\mu_0 H = 0$ ) alors la résolution des Eqs (6) et (7) nous donne :  $\theta_+ = 0$  et  $\theta_- = \pi$  comme l'illustrent **Fig.10(a)** et **Fig.11(a)**. Egalement, les niveaux d'énergie des minimas sont identiques donc  $\Delta^+ = \Delta^- = KV$ .

*b) En considérant l'agitation thermique*

Jusqu'à présent nous avons volontairement omis de discuter de l'agitation thermique. En effet, pour des objets ferromagnétiques de taille suffisante cela n'a pas d'importance. Cependant, sous une certaine taille de NPM, l'agitation thermique peut être suffisante pour que la probabilité de saut au-dessus de la barrière d'anisotropie soit non-négligeable. Dans ce cas, l'aimantation de la NPM oscille entre ses deux états stables ( $\vec{M}_+$  et  $\vec{M}_-$ ). On parle alors de retournement d'aimantation spontanée. Le temps moyen de séjour de l'aimantation dans un de ses état d'équilibre avant de « sauter » dans le second, est défini tel que :

$$\tau_{\pm} = 2\tau_0 \exp\left(\frac{\Delta^{\pm}}{k_B T}\right) \quad (9)$$

Avec,  $\tau_+$  (resp.  $\tau_-$ ) le temps moyen de séjour sur l'état  $\vec{M}_+$  (resp.  $\vec{M}_-$ ),  $\tau_0$  le temps de relaxation limite (de l'ordre de  $10^{-10}$ s). A l'aide de ces temps de séjours on peut également calculer la probabilité d'avoir l'aimantation dans l'état  $\vec{M}_+$  ( $P_+$ ) ou dans l'état  $\vec{M}_-$  ( $P_- = 1 - P_+$ ) en fonction du temps de la manière suivante [11] :

$$\frac{dP_+}{dt} = \frac{(1-P_+)}{\tau_-} - \frac{P_+}{\tau_+} \quad (10)$$

Ainsi en connaissant la probabilité d'occupation de chaque état d'aimantation on peut déduire l'aimantation moyenne  $\langle M \rangle$  de la NPM, telle que :

$$\langle M \rangle = M_S(P_+ \cos(\theta_+) + (1 - P_+) \cos(\theta_-)) \quad (11)$$

En exploitant ces équations on constate que lorsque  $\mu_0 H = 0$ , on trouve  $\tau_+ = \tau_-$ , ainsi  $P_+ = P_-$  et donc  $\langle M \rangle = 0$ . Puis lorsque  $|\mu_0 H|$  augmente,  $\langle M \rangle$  augmente progressivement puisqu'une des deux positions d'équilibre est plus probable que la seconde, jusqu'à atteindre  $\langle M \rangle = M_S$ . Si on trace  $\langle M \rangle$  en fonction de  $\mu_0 H$  on constate que la nanoparticule ne présente plus de cycle d'hystérésis (voir **Fig.12**) comme celui présenté en **Fig.7**, cette courbe ressemble à celle que l'on pourrait obtenir avec un matériau paramagnétique. On parle alors de *superparamagnétisme* pour désigner le comportement d'objet ferromagnétique présentant un phénomène de retournement d'aimantation spontanée dû à l'agitation thermique.

Egalement, un paramètre important lorsqu'on traite de retournement d'aimantation dû à l'agitation thermique est : le temps de relaxation Néel,  $\tau_N$ . Il fut introduit pour la première fois en 1949 par Louis Néel [12], dont il porte le nom. Il correspond au temps moyen de retour à sa position d'équilibre de l'aimantation de la NPM suite à l'application d'un champ magnétique. Il s'exprime de la manière suivante :

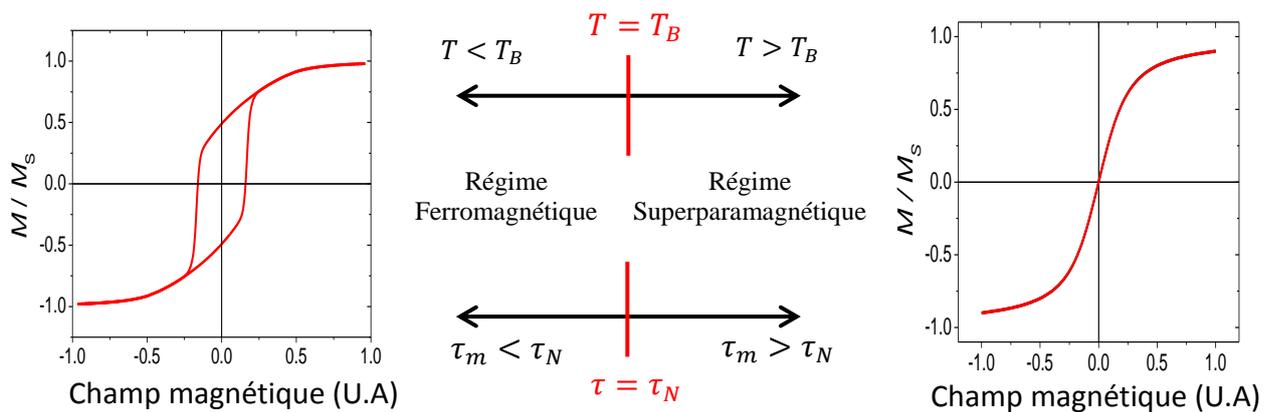
$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right) \quad (12)$$

On distingue alors deux régimes pour les nanoparticules ferromagnétiques monodomaines, le régime superparamagnétique lorsque l'agitation thermique est suffisante pour induire un retournement spontanée de l'aimantation et le régime ferromagnétique lorsque cette agitation thermique est insuffisante pour provoquer un retournement d'aimantation.

Cette distinction dépend donc de la constante d'anisotropie  $K$  de la NPM, mais également du temps de mesure  $\tau_m$  et de la température  $T$  (Cf. **Fig.12**). En effet, pour un temps de mesure  $\tau_m < \tau_N$  (resp.  $\tau_m > \tau_N$ ) le moment magnétique de la NPM n'a statistiquement pas le temps de se retourner (resp. ont le temps) pendant la mesure, la NPM est donc décrite comme étant dans le régime ferromagnétique (resp. superparamagnétique) et une aimantation moyenne non-nulle (resp. nulle) est mesurée. Egalement, une température de blocage peut être définie, pour un temps de mesure donné, comme la température de transition entre les régimes superparamagnétique / ferromagnétique, telle que :

$$T_B = \frac{KV}{\ln\left(\frac{\tau_m}{\tau_0}\right)k_B} \quad (13)$$

Pour  $T < T_B$  (resp.  $T > T_B$ ), la NPM est dans le régime ferromagnétique (resp. superparamagnétique).



**Fig.12** : Schéma résumant les caractéristiques des régimes ferromagnétique et superparamagnétique ainsi que les conditions de transition de l'un vers l'autre pour une NPM mono-domaine immobile.

---

Il est important de noter que dans le cas d'une NPM superparamagnétique mono-domaine et mobile (car dans un liquide, par exemple), celle-ci aura la liberté de se mouvoir sous l'effet de l'agitation thermique. Concrètement, cela se caractérise par l'apparition d'un temps de relaxation supplémentaire  $\tau_B$ , tel que :

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (14)$$

où  $\eta$  est la viscosité du milieu dans lequel se meut la NPM et  $V_H$  le volume hydrodynamique de la NPM.

Le temps moyen de relaxation de la NPM tient compte de sa relaxation de Néel et de son mouvement brownien. Il s'exprime alors de la manière suivante :

$$\frac{1}{\tau_R} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (15)$$

Enfin, comme expliqué précédemment, pour un champ magnétique, tel que  $|H| > |H_k|$ , l'état d'aimantation ( $\vec{M}_+$  ou  $\vec{M}_-$ ) le plus défavorable disparaît et l'aimantation de la NPM n'a alors plus qu'un seul état disponible. Le calcul de  $\tau_R$ , n'a alors plus de sens physique de même que pour  $\Delta^\pm$ . Énergétiquement, cela se traduit par la présence d'un seul puits de potentiel, quel que soit le régime (superparamagnétique ou ferromagnétique) de la NPM.

---

## II) L'hyperthermie magnétique

### 1) Rappels théoriques

#### a) Généralités

Considérons un champ magnétique alternatif  $\vec{H}$  unidirectionnel tel que :

$$\|\vec{H}\| = H_{max} \cos(\omega t) \quad (16)$$

où  $H_{max}$  est l'amplitude du champ magnétique alternatif et  $\omega$  la pulsation de ce champ tel que :  $\omega = 2\pi f$ , avec  $f$  la fréquence du champ magnétique alternatif.

Lors de l'application de ce champ magnétique sur un matériau ferromagnétique, celui-ci peut se mettre à chauffer pour deux raisons principales :

- (i) La génération de courants de Foucault. Ces courants sont induits dans tous matériaux conducteurs électriques soumis à un champ magnétique alternatif. La puissance thermique dissipée (en W) peut être exprimée de la manière suivante [13,14] :

$$P_F = Q\sigma H_{max}^2 f^2 \quad (17)$$

où  $\sigma$  est la conductivité électrique du matériau soumis au champ magnétique et  $Q$  une constante liée à la géométrie et au volume du matériau. Dans le cas d'une solution de NPMs, ce ne sont pas les nanoparticules qui contribuent à l'apparition des courants de Foucault (ces derniers sont proportionnels à la taille des objets et donc négligeables à l'échelle nanométrique) mais le solvant qui les contient.

- (ii) Les pertes par hystérésis. Comme son nom l'indique, cet échauffement est typique des matériaux présentant un cycle d'hystérésis ouvert, dont les ferromagnétiques. Ce phénomène est à l'origine du principe d'hyperthermie magnétique qui désigne l'application de cet échauffement magnétique à des cellules tumorales. La puissance thermique dissipée par unité de masse de matériau ferromagnétique (en W/g) est décrite par l'équation suivante :

$$P_H = Af \quad (18)$$

où  $A$  est l'aire du cycle d'hystérésis (en mJ/g) du matériau considéré.

Pour la suite de cet écrit, la puissance  $P_H$  portera le nom de SAR (pour *Specific Absorption Rate*) qui est le terme fréquemment utilisé pour discuter d'hyperthermie magnétique.

Pour les matériaux présentant une faible conductivité électrique, un troisième phénomène d'échauffement peut survenir lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique alternatif, il s'agit des pertes diélectriques (principe notamment exploité dans les fours à micro-onde pour échauffer les molécules d'eau). Pour les fréquences que l'on applique et les

---

matériaux utilisés, ces pertes diélectriques seront considérées comme négligeables. Enfin, dans cette partie, nous nous intéresserons principalement au cas (ii).

D'un point de vue phénoménologique, lors de l'application d'un champ magnétique alternatif, l'échauffement par hyperthermie magnétique est une réponse à un retournement rapide et forcé (par le champ magnétique appliqué) des moments magnétiques du matériau ferromagnétique. L'énergie thermique émise par le matériau est directement égale au cycle d'hystérésis de ce dernier. Ainsi, plus la fréquence à laquelle ce cycle d'hystérésis est parcouru est importante, et plus la NPM chauffe [voir Eq.(18)].

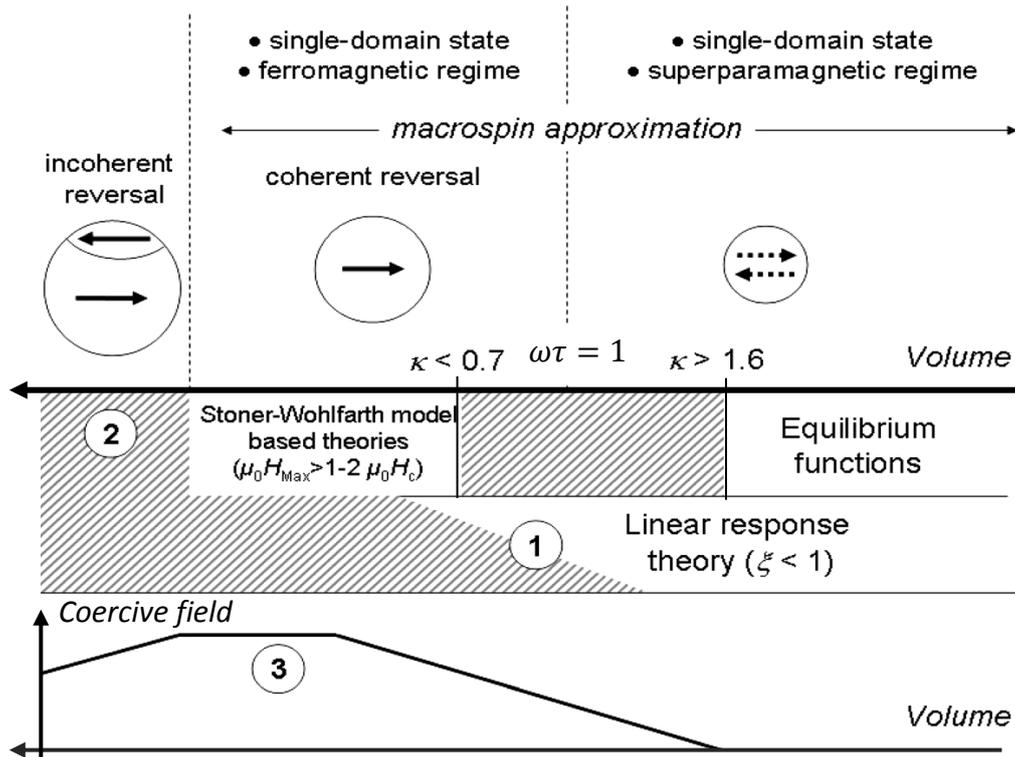
Pour une NPM dans le régime superparamagnétique (ou NPM superparamagnétique), le cycle d'hystérésis est fermé donc l'aire du cycle est nulle et la puissance thermique dissipée l'est aussi. Pour qu'une NPM superparamagnétique passe dans le régime ferromagnétique il est nécessaire d'appliquer un champ magnétique de fréquence  $f \geq \frac{1}{2\pi\tau_R}$  (voir **Fig.12**).

Au vu de ces informations, on peut déterminer trois paramètres importants pour une hyperthermie magnétique optimale avec des NPMs :

- (i) Une fréquence  $f$  du champ magnétique suffisante pour induire une transition vers le régime ferromagnétique. Egalement, plus la fréquence est importante plus la NPM ferromagnétique va chauffer [voir Eq.(18)].
- (ii) Une aire du cycle d'hystérésis des NPMs la plus grande possible pour maximiser leur échauffement [voir Eq.(18)].

b) Détermination théorique de l'aire du cycle d'hystérésis

L'aire du cycle d'hystérésis d'une NPM ferromagnétique est un paramètre d'une importance capitale pour optimiser l'hyperthermie magnétique. De manière générale, sa détermination n'est pas triviale mais peut être obtenue théoriquement par différentes méthodes. Ainsi, plusieurs modèles permettent son estimation en fonction des paramètres de champ magnétique utilisés. J. Carrey *et al.* détaillent de manière exhaustive quels sont ces modèles ainsi que leur domaine de validité [11]. La **Fig.13**, qui en est extraite, résume leurs travaux.



**Fig.13** : Illustration de l'évolution des propriétés magnétiques d'une NPM en fonction de son volume et des modèles viables pour les décrire. Le marquage (1) met en évidence une décroissance de la valeur du champ magnétique pour laquelle le modèle LRT (pour *Linear Response Theory*) est valide lorsque le volume de la NPM augmente. Le marquage (2) représente une phase transitoire entre le monodomaine et le multidomaine, durant cette phase les modèles basés sur la théorie de Stoner-Wolfarth (ou *Stoner-Wolfarth Model Based Theories*) ne sont plus valides. Enfin le marquage (3) illustre une zone sur la courbe  $H_c(\text{Volume})$  pour laquelle le champ magnétique coercitif ne dépend plus du volume de la NPM (illustration extraite de [11]).

D'après **Fig.13**, pour des grandes NPMs monodomaines [correspondant à  $\kappa < 0,7$ , voir Eq.(21)], les modèles basés sur la théorie de Stoner-Wolfarth sont les plus adaptés pour étudier et prédire les propriétés magnétiques de ces NPMs. L'un de ces modèles, proposé par

N. A. Usov *et al.* [15] exprime l'aire du cycle d'hystérésis d'une NPM orientée aléatoirement selon la direction du champ magnétique alternatif de la manière suivante :

$$A \approx 2\mu_0 H_c(T, f) M_s \quad (19)$$

et 
$$\mu_0 H_c(T, f) = 0,48\mu_0 H_K(b - \kappa^n) \quad (20)$$

où : 
$$\kappa = \frac{k_B T}{KV} \ln \left( \frac{k_B T}{4\mu_0 H_{max} M_s V f \tau_0} \right) \quad (21)$$

$b$  et  $n$  sont deux coefficients à déterminer pour avoir une modélisation la plus proche de la réalité. Pour N. A. Usov *et al.* [15] (resp. J. Carrey *et al.* [11]) la modélisation est satisfaisante pour  $b = 0,9$  et  $n = 1$  (resp.  $b = 1$  et  $n = 0,8 \pm 0,05$ ). Ce modèle est valide pour  $\kappa < 0,7$ .

Pour des NPMs monodomaines très petites (quand  $\kappa > 1,6$ ), le champ magnétique coercitif est nul ce qui signifie que le cycle d'hystérésis est complètement fermé. Il n'y a donc pas d'échauffement par hyperthermie magnétique et on se trouve dans le cas d'une NPM purement superparamagnétique.

Pour des NPMs monodomaines de taille moyenne (correspondant à  $0,7 < \kappa < 1,6$ ), on constate que le champ coercitif n'est plus nul, le cycle d'hystérésis de la NPM commence à s'ouvrir (voir **Fig.14**). Pour la NPM une transition entre le régime superparamagnétique et le régime ferromagnétique s'opère (voir **Fig.11**). Durant cette transition, la NPM est donc entre les deux régimes, ce qui signifie que le champ magnétique et la température environnante participent tous deux au retournement du moment magnétique de la NPM.

Pour cette transition et pour une partie du régime ferromagnétique, cette aire peut être calculée via le modèle LRT (pour *Linear Response Theory*). Il s'agit d'un modèle qui peut s'appliquer lorsque  $\xi = \frac{\mu_0 H_{max} M_s V}{k_B T} \ll 1$  avec une erreur négligeable ou lorsque  $\xi = \frac{\mu_0 H_{max} M_s V}{k_B T} < 1$  avec une erreur pouvant aller jusqu'à 30%. Dans le domaine de validité de la LRT, l'aire du cycle a la forme d'une ellipse et est décrite par la formule suivante :

$$A = \pi H_{max}^2 \chi'' \quad (22)$$

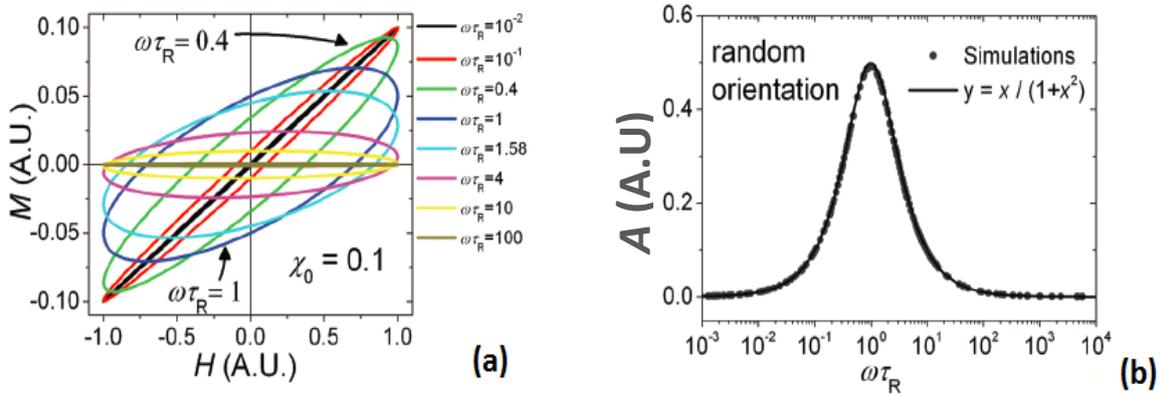
où  $\chi''$  est la partie imaginaire de la susceptibilité magnétique de la NPM étudiée, définie telle que

$$\chi'' = \chi_0 \left( \frac{\omega \tau_R}{1 + \omega^2 \tau_R^2} \right) \quad (23)$$

où  $\chi_0$  est la susceptibilité statique de la NPM.

Selon ce modèle, il existe une fréquence pour laquelle l'aire du cycle d'hystérésis est maximale. Ce phénomène est illustré en **Fig.14**. On observe clairement que l'évolution de l'aire en fonction de  $f$  prend la forme d'une cloche passant par un maximum pour  $f = \frac{1}{2\pi\tau_R}$ .

Pour  $\xi \ll 1$ , l'échauffement des NPMs par hyperthermie est optimale à la transition des régimes superparamagnétique / ferromagnétique [Voir **Fig.14(b)**].



**Fig.14** : Etude des propriétés magnétiques d'une NPM orientée aléatoirement par rapport à la direction du champ magnétique et pour différentes valeurs de fréquence  $\left(\frac{1}{200\pi\tau_R} \leq f \leq \frac{100}{2\pi\tau_R}\right)$  du champ magnétique alternatif. (a) Observation des cycles d'hystérésis de la NPM. (b) Evolution de l'aire du cycle d'hystérésis en fonction de la fréquence du champ magnétique alternatif selon le modèle LRT.

Enfin, plus la taille de la NPM est grande, plus elle se rapproche du régime ferromagnétique (correspondant à  $\kappa < 0,7$ ) et plus l'amplitude limite du champ magnétique, au-delà de laquelle le modèle LRT n'est plus valide, diminue.

Au-delà de son rôle de sélection du modèle adéquat, la taille d'une NPM joue également un rôle important dans l'optimisation de l'hyperthermie magnétique. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, une assemblée de « grosses » NPM ne chauffera pas forcément plus qu'une assemblée de « petites » NPMs, et ce pour plusieurs raisons.

D'une part, il fut démontré expérimentalement [16,17] que les NPMs monodomaines étaient de meilleures candidates pour maximiser les pertes par hyperthermie magnétique que les NPMs multidomaines (pourtant plus grosses), justifiant ainsi les limites de notre étude à ce type de NPMs.

D'autre part, en Réf.[16], il fut observé, et justifié théoriquement, que pour des NPMs monodomaines de tailles différentes il existait un volume optimal (i.e. maximisant l'aire du cycle d'hystérésis des NPMs) dépendant de l'amplitude du champ magnétique alternatif appliqué.

Enfin, jusqu'à maintenant, et de manière à augmenter progressivement en difficulté, nous avons fait l'hypothèse que les NPMs n'interagissaient magnétiquement pas entre elles. Ce cas de figure est vrai lorsque ces mêmes NPMs sont suffisamment espacées les unes des autres, i.e. pour une faible concentration de NPMs en solution colloïdale, mais n'est plus représentatif de la réalité lorsque la concentration augmente. L'étude théorique de R. Tan *et al.* [18] sur l'influence de la concentration d'une assemblée de NPMs en interaction sur la

puissance de chauffe de cette même assemblée met en lumière cette dépendance. Ils montrent notamment qu'en fonction de l'amplitude du champ magnétique, de la taille des NPMs étudiées, et de leur concentration, l'aire de leur cycle d'hystérésis et donc leur puissance de chauffe peut être augmentée ou diminuée.

c) *Détermination expérimentale de l'aire du cycle d'hystérésis*

Expérimentalement, la détermination de l'aire du cycle d'hystérésis d'une assemblée de NPMs peut s'effectuer de deux manières. La première consiste à mesurer directement l'aimantation de cette assemblée de NPMs sous champ magnétique alternatif [19]. La deuxième passe par la mesure de température d'un liquide caloporteur dans lequel la solution de NPMs est plongée et s'échauffant lorsqu'un champ magnétique alternatif est appliqué [20]. La formule reliant la température du liquide caloporteur à la puissance de chauffe de cette assemblée de NPMs est la suivante :

$$SAR = \frac{\sum_i C_{pi} m_i \Delta T}{m_{Fe} \Delta t} \quad (24)$$

où  $C_{pi}$  et  $m_i$  sont la capacité calorifique et la masse de chaque élément composant le liquide caloporteur et la solution de NPMs (verrerie incluse).  $m_{Fe}$  est la masse de matière ferromagnétique dans la solution de NPMs, et  $\Delta T$  est l'augmentation de température mesurée durant le temps d'application du champ magnétique  $\Delta t$ .

De plus, dans la littérature, on trouve parfois le terme ILP (pour *Intrinsic Loss Power*) exprimé en nH.m<sup>2</sup>/kg. Ce paramètre se veut caractéristique des pertes par hyperthermie magnétique intrinsèque au système de NPMs testé. Il se formule de la manière suivante :

$$ILP = \frac{SAR}{f H_{max}^2} = \frac{A}{H_{max}^2} = \pi \chi'' \quad (25)$$

Cette formulation des pertes intrinsèques par hyperthermie est donc directement liée au modèle LRT et ne peut décrire avec justesse les pertes par hyperthermie des NPMs que dans son domaine de validité, soit pour  $\xi \ll 1$  (voir **partie II-1-b**).

---

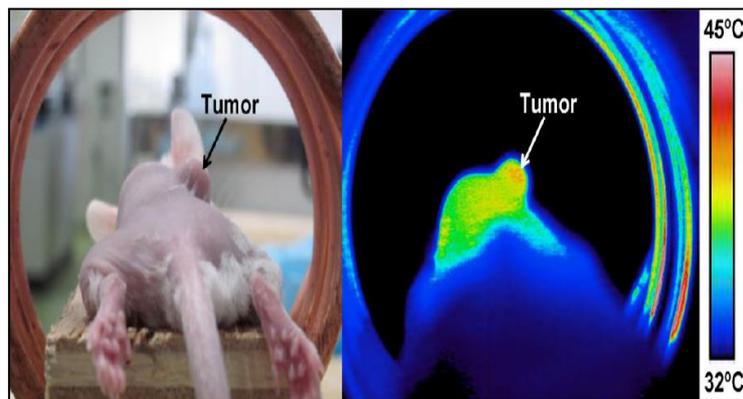
## 2) Une approche anti-tumorale

### a) Concept et limites biologiques

En 1957, R. K. Gilchrist *et al.* [13] proposèrent une nouvelle approche anti-tumorale pour éliminer efficacement des métastases. Cette approche consistait à incuber des NPMs d'oxyde de fer ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) d'un diamètre allant de 20 nm à 100 nm dans des ganglions lymphatiques contenant des métastases et d'appliquer un champ magnétique alternatif d'environ 22 mT à 1,2 MHz. Avec une concentration de 5 mg de NPMs par gramme de ganglion lymphatique, ils ont mesuré une augmentation de température de  $14^\circ\text{C}$  (température initiale :  $37^\circ\text{C}$ ) après 3 minutes d'application du champ magnétique. Cette augmentation de température étant suffisante pour détruire des cellules tumorales (température nécessaire  $\sim 45^\circ\text{C}$ ), ils validèrent le concept tout en mettant en garde sur la génération de courants de Foucault qui, selon leur intensité, peuvent induire des effets néfastes comme l'échauffement des tissus sains traversés par ces courants ou la stimulation neuromusculaire.

Cette approche, qui pris le nom de MFH (pour *Magnetic Fluid Hyperthermia*) suscita l'intérêt de nombreuses équipes de recherche qui la firent évoluer, avec succès, du stade in-vitro [21,22], au stade in-vivo (voir **Fig.15**) sur l'animal [23,24,25,26]. Son efficacité fut également démontrée lors du couplage à une radiothérapie [27,28].

La société MagForce, fondée en 1997, fut la première [29] à développer cette technique au stade préclinique [30,31,32], puis clinique [33] pour les tumeurs du cerveau, du pancréas, de la prostate et de l'œsophage. Pour ce faire, elle mit au point un générateur de champ magnétique alternatif de  $\sim 23$  mT à 100 kHz [34], le NanoActivator® et synthétisa un ferrofluide (i.e. une solution de NPMs) d'oxyde de fer de 15 nm de diamètre, le NanoTherm™.



**Fig.15** : Photographie et image thermique (caméra infra-rouge) d'un essai MFH in-vivo sur une souris dans une bobine générant un champ magnétique alternatif de 10 mT à 230 kHz pendant 20 minutes (illustration extraite de [23]).

Pour prévenir les effets néfastes des courants de Foucault et en se basant sur le ressenti des patients testés, I. A. Brezovich [35] définit expérimentalement un critère ( $C$ ) que le couple de paramètre  $H_{max}$  et  $f$  doit valider, tel que :  $H_{max}f < C$ . Ce critère dépend également du

---

diamètre de la bobine générant le champ magnétique ainsi que du temps d'application de celui-ci. Pour une bobine de 30 cm de diamètre et une durée d'une heure  $C = 4,85 \cdot 10^8 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Cependant, pour des temps d'application plus faibles et en fonction du ratio bénéfique sur risque pour le patient,  $H_{max}$  et  $f$  peuvent être moins limitées dans leur application et permettre  $C > 4,85 \cdot 10^8 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1}$  [36].

*b) Amélioration du pouvoir de chauffe des NPMs*

Pour une utilisation de NPMs, il est nécessaire d'avoir un champ magnétique alternatif haute-fréquence (quelques dizaines à quelques centaines de kHz) si l'on souhaite générer un échauffement par hyperthermie magnétique (voir **partie II-1**). Ainsi, on remarque qu'il existe une gamme de valeur pour la fréquence à utiliser, telle que :  $\frac{C}{H_{max}} > f > \frac{1}{2\pi\tau_R}$ .

Au vu de cette limitation et des potentiels effets indésirables de cette approche, on comprend qu'un des objectifs de la recherche dans ce domaine soit d'augmenter la puissance de chauffe des NPMs utilisées, et ce, pour deux raisons :

- (i) Pour une même fréquence et une même amplitude de champ magnétique alternatif, avoir une plus grande puissance de chauffe.
- (ii) Obtenir le même échauffement, et donc les mêmes effets sur les cellules tumorales, pour des fréquences et/ou des champs magnétiques plus faibles. Cette raison permettrait de diminuer l'apparition des courants de Foucault et donc leurs effets.

A cette contrainte, doit également s'ajouter la composition des NPMs. En effet, pour des applications biologiques, les NPMs majoritairement utilisées sont composées d'oxyde de fer (magnétite ou maghémite). Malgré leur relativement faible aimantation par rapport aux métaux non-oxydés, ces NPMs sont préférées pour des raisons de biocompatibilité et de stabilité de leur composition chimique. En effet, bien qu'ayant une aimantation supérieure, ni le nickel, ni le cobalt ne sont biocompatibles [37,38]. Quant au fer pur, il s'oxyde naturellement en milieu aqueux et peut complètement perdre son caractère ferromagnétique, due à la formation d'oxyde de fer non-ferromagnétique.

Face à cet ambitieux challenge technique, de nombreuses recherches ont été menées pour améliorer la puissance de chauffe des NPMs utilisées en MFH. Parmi les résultats prometteurs on peut citer 3 exemples :

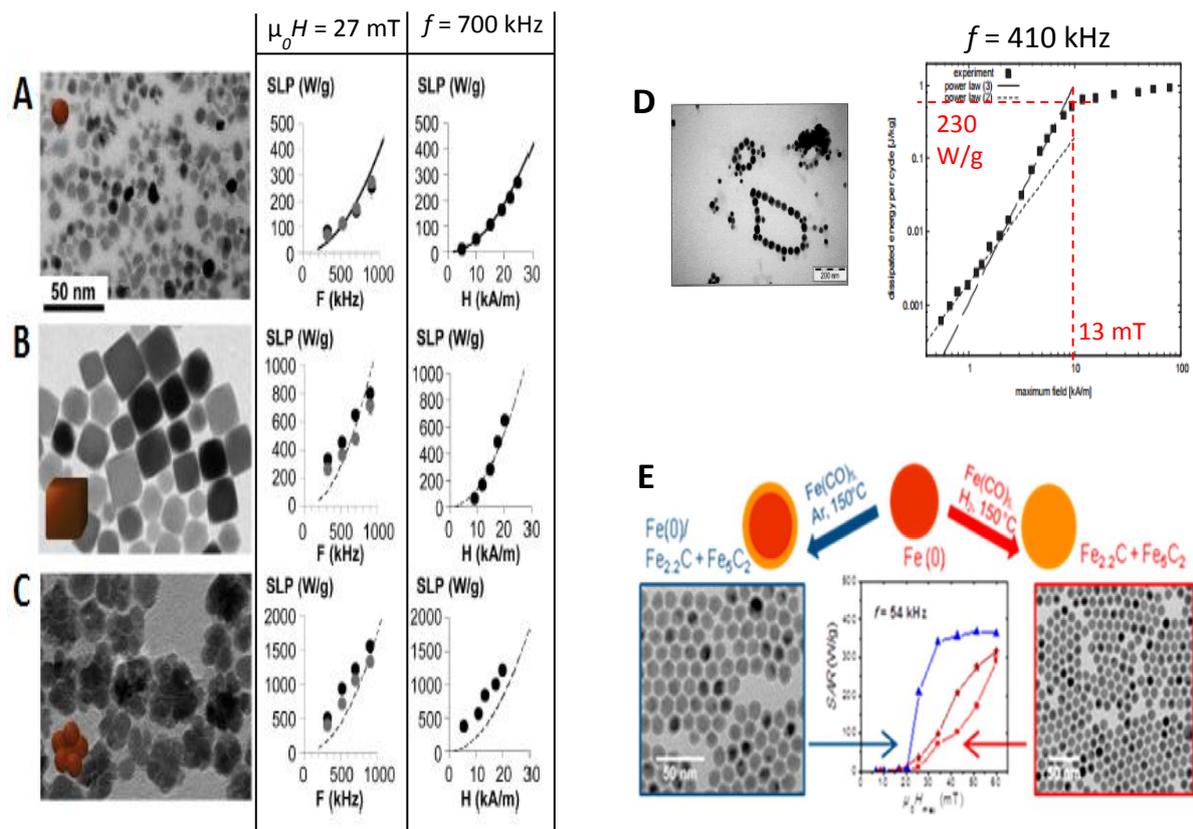
- (i) Les NanoFlowers [39,40] : Ces particules sont un assemblage de quelques NPMs (4 à 5 NPMs d'un diamètre moyen de 11 nm pour Réf.[40]). Cet assemblage a la particularité d'être monocristallin, ce qui signifie que toutes les NPMs incluses dans celui-ci ont une orientation cristalline identique, et ainsi une même direction d'aimantation. Cette configuration et leur bonne qualité cristallographique permettent à ces particules d'avoir une anisotropie proche de celle du matériau massif. De plus, leur bonne cristallinité leur permet d'être

---

moins sensibles aux effets de surface pouvant réduire leur aimantation à saturation ( $M_s$ ) et donc leur puissance de chauffe [Cf. Eq.(19)]. La puissance de chauffe de ce type de NPMs est même supérieure à celles des nanocubes de même composition chimique [voir **Fig.16(b)**], dont le SAR est considéré comme élevé [41].

- (ii) Les Magnétosomes [42,43]: Ces NPMs sont produites naturellement par des bactéries magnétotactiques qui les utilisent pour se déplacer selon la direction des lignes de champ magnétique présentes. Les magnétosomes sont des nanocristaux d'oxyde de fer pouvant avoir une taille de quelques dizaines de nanomètres, et donc être mono-domaines. Au-delà de leur forte puissance de chauffe (surtout lorsqu'elles sont extraites sous forme de chaînes), ces NPMs ont l'avantage d'être hautement biocompatibles, faiblement cytotoxiques et facilement fonctionnalisables une fois extraites des bactéries [44]. Leur inconvénient principal est qu'il est difficile d'en extraire en grande quantité pour le moment [Cf. **Fig.16(d)**].
- (iii) Les NPMs de FeC [45] : Développées au LPCNO, ces NPMs furent initialement employées dans la catalyse de réactions chimiques. Toutefois, elles valident également les critères de compositions et de stabilités chimiques nécessaires pour une application biologique. Résistantes à l'oxydation, ces NPMs ont également une puissance de chauffe très élevée et la possibilité de les fonctionnaliser en fait des candidates intéressantes pour des applications de MFH.

Comme le montre **Fig.16**, ces trois exemples présentent des valeurs de SAR qui sont bien supérieures aux valeurs obtenues avec des NPMs d'oxyde de fer standard (100 à 200 W/g pour 700 kHz et 27 mT d'après les Réfs [39] et [40]).



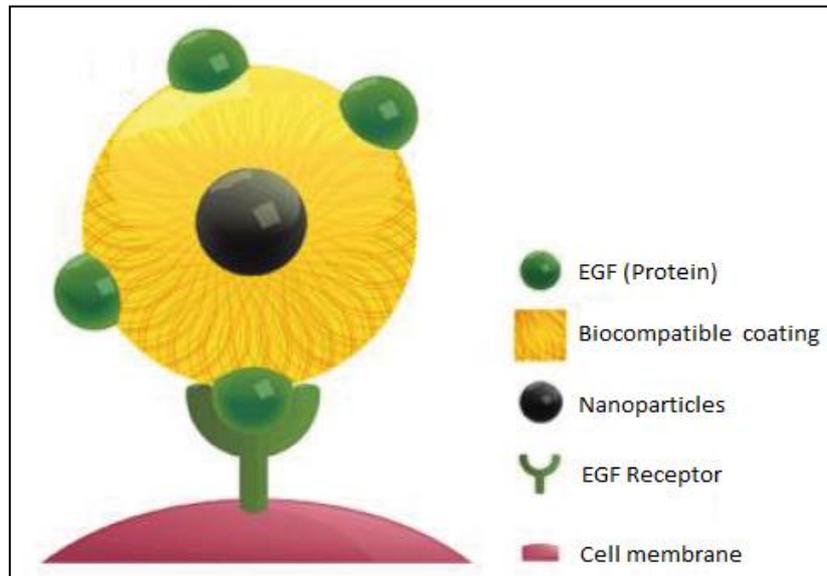
**Fig. 16** : Illustration de plusieurs de type de NPMs, avec leur SAR respectifs, synthétisées pour une application d'hyperthermie magnétique anti-tumorale. (a) NPMs de 10 nm de diamètre en maghemite, (b) Nanocubes de maghemite de 18 nm d'arrête, (c) NanoFlowers de maghemite de 40 nm de diamètre, (d) Magnétosomes d'oxyde de fer de 30 nm de diamètre, (e) NPMs de FeC de ~14 nm de diamètre. Pour (a), (b) et (c), le SAR se nomme SLP (pour *Specific Loss Power*). Ces illustrations sont extraites des Réfs [39], [42] et [45].

### c) L'optimisation par le ciblage thérapeutique

Précédemment, nous avons évoqué la possibilité de fonctionnaliser des NPMs en vue d'une approche thérapeutique. Cette fonctionnalisation consiste à greffer à la surface de ces NPMs des molécules (également appelées ligands) qui permettront d'améliorer leur biocompatibilité, de les protéger temporairement d'une altération chimique, de transporter une molécule médicamenteuse [46] ou encore d'effectuer un ciblage thérapeutique [47].

Dans le cadre d'une application anti-tumorale, le ciblage thérapeutique est utilisé pour permettre aux NPMs d'être spécifiquement reconnues par des cellules cancéreuses [48]. En effet, en comparaison à une cellule saine, une cellule tumorale va surexprimer des récepteurs membranaires (i.e. des protéines). Il convient alors d'identifier ces récepteurs (qui sont spécifiques à chaque tumeur) et de greffer à la surface des NPMs un ligand (un anticorps [47], un peptide [49,50] ou autres molécules) qui aura pour fonction de s'accrocher à cette protéine surexprimée (Cf. **Fig.11**).

La composition chimique de ce ligand permettra également d'activer ou non certaines réactions de la cellule. Parmi celles-ci, on peut citer l'activation de l'internalisation par voie lysosomale [49,51] et le blocage en membrane lysosomale [52]. La voie lysosomale (ou endocytose) est un processus d'internalisation qui permet à la cellule d'ingérer des macromolécules en les acheminant jusque dans ses lysosomes, des vésicules au pH acide servant à digérer les éléments qu'on lui apporte.



**Fig.17** : Illustration du ciblage thérapeutique avec une NPM (Figure extraite de [50]).

R. T. Gordon *et al.* [53] furent les premiers, en 1979, à évoquer l'utilisation du ciblage thérapeutique dans un traitement par MFH. Cette hyperthermie qu'ils nomment « intracellulaire » aurait pour principal avantage de contenir l'échauffement des NPMs dans les cellules tumorales protégeant ainsi les cellules saines aux frontières de la tumeur de toute diffusion thermique excessive.

Un autre avantage à l'utilisation du ciblage thérapeutique est qu'il permet d'envisager une injection intraveineuse (IV), et non plus intratumorale (IT). Cette possibilité rend ainsi le traitement par MFH moins invasif puisqu'il n'est plus nécessaire d'atteindre la tumeur avec un système d'injection intratumorale de NPMs : une simple veine suffit. De plus, ce ciblage thérapeutique permet aux NPMs injectées d'atteindre des tumeurs difficilement accessibles et/ou difficilement localisables.

Cependant, l'un des challenges techniques du ciblage thérapeutique des tumeurs par des NPMs concerne l'accumulation de celles-ci dans certains organes, comme le foie, les reins, la vessie [23,54,47]. A cause de ce phénomène, l'application globale d'un champ magnétique alternatif peut endommager les cellules saines de ces organes, faisant ainsi perdre le caractère « ciblé » de cette technique. Pour répondre à cette problématique plusieurs travaux de recherches ont été menés pour accélérer la pénétration des NPMs dans la tumeur, parmi ceux-ci on peut citer :

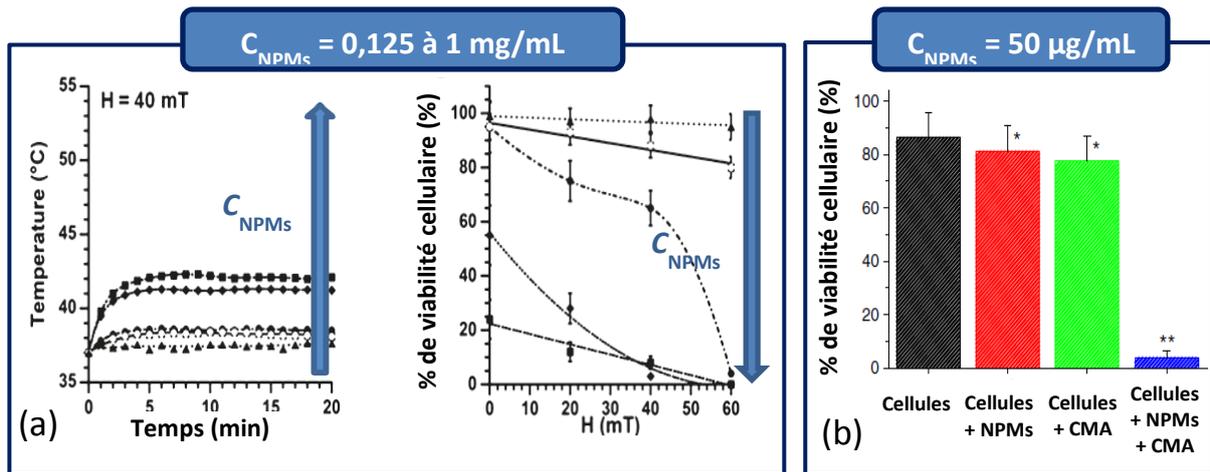
- 
- (i) La fragilisation du microenvironnement tumoral [26],
  - (ii) Permettre aux NPMs d'échapper à leur capture par le système réticuloendothélial [55,47] et/ou leur permettre de traverser rapidement les barrières biologiques entre les vaisseaux sanguins et les cellules tumorales [56],
  - (iii) Effectuer de la rétention magnétique en plaçant des aimants au niveau de la tumeur (ou de la zone à cibler) afin d'attirer les NPMs dans cette zone [57,58].
  - (iv) Effectuer de l'hyperthermie localisée en appliquant un gradient de champ magnétique statique superposé au champ magnétique alternatif. Aux endroits où le champ magnétique statique est suffisamment intense pour empêcher le retournement du moment magnétique des NPMs, le champ magnétique alternatif ne peut générer d'hyperthermie [59,60,61]. Au final, l'échauffement des NPMs par hyperthermie magnétique ne peut avoir lieu qu'à l'endroit où ce champ magnétique statique est faible ou nul. Ceci permet de localiser spatialement l'endroit où les NPMs chaufferont et ce, sans tenir compte du fait que des NPMs se sont accumulées dans d'autres organes.

#### d) Faibles concentrations de nanoparticules

Un paramètre important à prendre en compte lorsqu'on effectue un essai de MFH est la concentration en NPMs. En effet, plus la quantité de NPMs incubée est élevée, plus l'échauffement sera conséquent. Cependant, malgré leur biocompatibilité, une forte dose de NPMs peut s'avérer toxique [47], notamment dû à un excès de fer dans l'organisme. Il convient donc d'étudier l'influence de la concentration en NPMs sur l'échauffement provoqué par hyperthermie magnétique pour déterminer la concentration provoquant un échauffement suffisant, sans induire de toxicité.

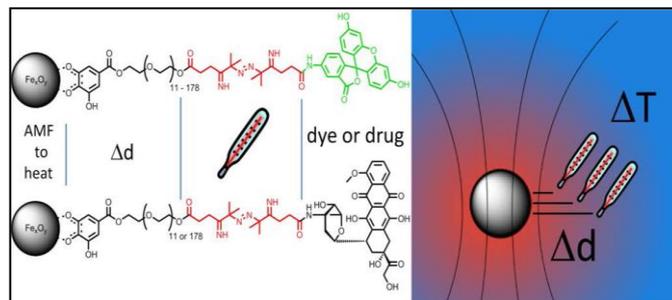
De manière attendue, lorsque la concentration en NPMs diminue, l'échauffement par hyperthermie diminue, ainsi que la mortalité cellulaire [43]. Ce résultat est illustré en **Fig.18(a)**. Cependant, il fut notamment démontré par L. Asin *et al.* [62] qu'avec une faible concentration de NPMs (incubation d'une solution de NPMs à 50 µg/ml) et une fonctionnalisation leur permettant d'être internalisées par les cellules, la viabilité cellulaire diminue fortement après application d'un champ magnétique alternatif [Cf. **Fig.18(b)**]. Pour la suite, nous nommerons « conditions d'hyperthermie », l'application d'un champ magnétique alternatif de quelques dizaines à quelques centaines de kHz et de quelques dizaines de mT.

Ce résultat est d'autant plus surprenant lorsqu'on sait qu'aucune augmentation globale de température n'a pu être mesurée durant l'application du champ magnétique alternatif. On est donc dans un cas où, les conditions nécessaires pour effectuer un essai en hyperthermie magnétique sont remplies, où aucune augmentation de température n'apparaît du fait de la faible concentration de NPMs mais où les cellules tumorales meurent tout de même. Des résultats identiques, avec le même *modus operandi*, ont également été obtenus par différentes équipes de recherches [49,50,63,64,65].



**Fig.18** : Evolution de l'échauffement des NPMs et de la mortalité cellulaire en fonction de la concentration en NPMs ( $C_{NPMs}$ ) lors d'un essai en hyperthermie magnétique. (a) Influence d'une variation de la concentration en NPMs (de 0,125 mg/ml à 1 mg/ml) sur l'échauffement par hyperthermie et sur la viabilité cellulaire durant un essai de MFH. (b) Effet d'un essai de MFH à basse concentration de NPMs (50 µg/ml) sur la viabilité cellulaire. CMA signifie Champ Magnétique Alternatif. (a) et (b) sont respectivement extraits des Réfs [43] et [62].

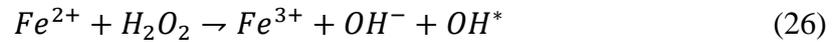
Au vu de ces résultats, différentes hypothèses ont émergé pour expliquer la mortalité cellulaire résultante d'un essai en hyperthermie magnétique sans augmentation globale de température. L'une d'elles se base sur de récents résultats expérimentaux montrant une augmentation de température au voisinage des NPMs [66,67,68,69]. Ainsi, en Réf.[69] et dans des conditions d'hyperthermie, la température locale augmente de plusieurs dizaines de degrés à la surface des NPMs puis décroît de manière abrupte dès qu'on s'en éloigne de quelques nanomètres. Une illustration du principe utilisé est disponible en **Fig.19**.



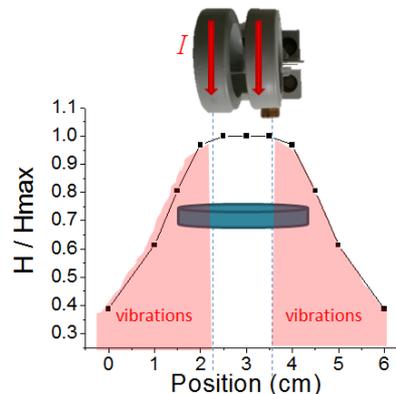
**Fig.19** : Illustration de la mesure locale de température de Réf.[69] . Son principe est basé sur l'utilisation d'une molécule fluorescente, initialement liée à chaque NPM et à différente distance du cœur magnétique. Le détachement de cette molécule fluorescente est, quant à lui, dépendant de la température de la NPMs : plus la NPMs chauffe, plus elle relargue de molécules fluorescentes. Le surnageant est par la suite prélevé et son intensité de fluorescence est mesurée. En d'autre termes, plus la NPMs chauffe, plus l'intensité de la fluorescence du surnageant mesurée augmente.  $\Delta d$  et  $\Delta T$  sont respectivement la distance à laquelle est placée la molécule fluorescente et l'augmentation de température qu'elle subit

$$(\Delta T = T_{locale} - T_{globale}).$$

Au niveau de la cellule, cette augmentation locale de température pourrait endommager et perméabiliser la membrane des lysosomes [70,49] contenant les NPMs et/ou catalyser des réactions chimiques à l'intérieur de ces vésicules, telle que la réaction Fenton [71,72]. Cette réaction permettrait la libération de radicaux libres ( $-OH^*$ ) endommageant la cellule de l'intérieur et générés par la décomposition de  $H_2O_2$  via l'oxydation d'ion  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$  :



Une autre hypothèse réside dans la possibilité que les dommages causés aux cellules contenant des NPMs, dans des conditions d'hyperthermie, seraient dus à une action mécanique de ces mêmes NPMs. Deux types de mouvements peuvent être induits suite à l'application d'un champ magnétique alternatif : la rotation et le mouvement translationnel [73,74,75]. En effet, en Réf.[74] il est mentionné qu'un inducteur standard de champ magnétique alternatif est composé d'une bobine de quelques spires. A l'intérieur de cette bobine un champ magnétique uniforme y est généré ainsi qu'un fort gradient de champ au bord de celle-ci (voir **Fig.20**). Généralement, pour un champ magnétique alternatif de 50 mT au centre de la bobine, un gradient de champ magnétique alternatif d'environ 1 T/m est disponible en bordure de bobine. Il fut également démontré théoriquement qu'un tel gradient de champ magnétique alternatif pourrait appliquer une force translationnelle sur les NPMs, les faisant osciller mécaniquement au double de la fréquence du champ magnétique et pouvant générer des ultrasons.



**Fig.20** : Illustration d'une bobine standard générant un champ magnétique uniforme au centre et gradient au bord. Les flèches rouges sur la bobine indiquent le sens de circulation du courant ( $I$ ). Le cylindre bleu représente le placement d'une boîte de culture cellulaire et démontre la possibilité d'exposer les cellules contenant des NPMs à un gradient de champ alternatif. Les triangles roses indiquent les endroits où les NPMs peuvent se mettre à vibrer sous l'effet d'un gradient champ alternatif (comme expliqué en Réf.[74]).

De plus, plusieurs études expérimentales [76,77] employant différentes fréquences de champ magnétique alternatif montrèrent que des ultrasons peuvent être générés via l'utilisation de NPMs et peuvent fortement influencer leur environnement biologique. Une question ouverte est donc de savoir si ces potentielles oscillations mécaniques de NPMs pourraient être à l'origine ou non de la mortalité cellulaire observée dans des conditions d'hyperthermie.

---

### III) Les champs magnétiques à basse fréquence : une nouvelle approche anti-tumorale

Dans cette partie nous nous intéresserons exclusivement à l'impact que peut avoir un couple subit par des particules magnétiques via un champ magnétique oscillant (alternatif ou rotatif) à basse fréquence, sur des cellules tumorales.

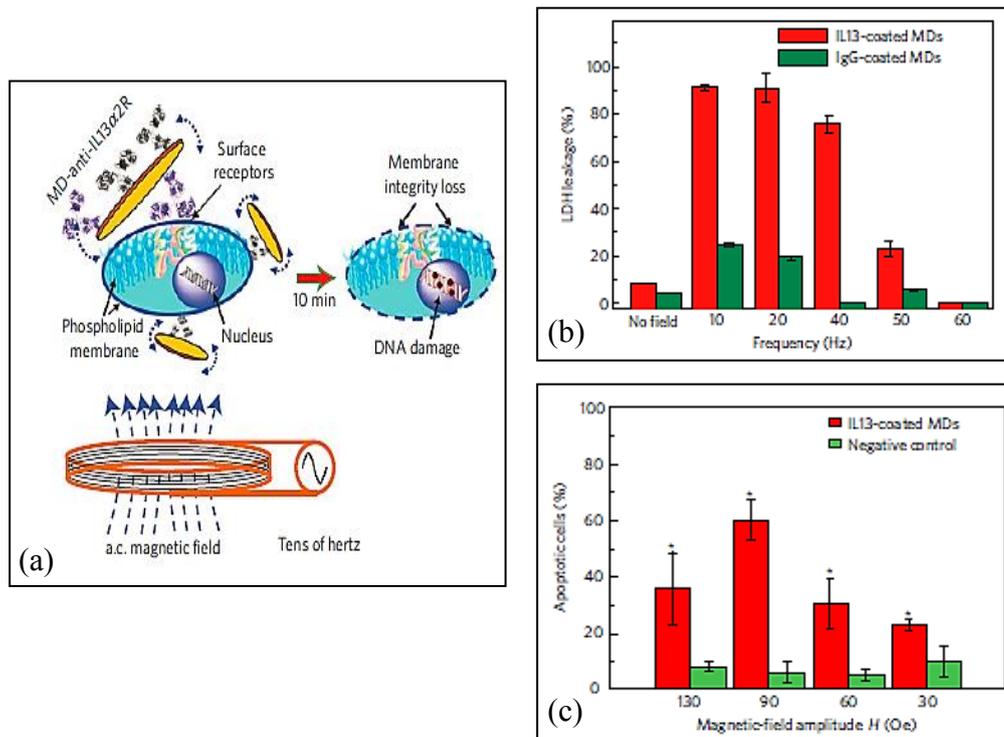
#### 1) Etat de l'art

L'utilisation des champs magnétiques basse-fréquence en tant qu'approche anti-tumorale fut introduite pour la première fois en 2009 par D.-H. Kim *et al.* [78]. L'objectif fut de faire vibrer des objets magnétiques liés à la membrane de cellules tumorales [voir **Fig.21(a)**]. Ces objets étaient des micro-disques de permalloy ( $\text{Fe}_{20}\text{Ni}_{80}$ ), d'un diamètre d'environ 1  $\mu\text{m}$  et d'une épaisseur de 60 nm, enrobés d'une fine couche ( $\sim 5$  nm) d'or pour faciliter leur fonctionnalisation et leur biocompatibilité. A la surface de ces micro-disques fut greffé un anticorps ciblant le récepteur IL13 $\alpha$ 2R surexprimé à la surface des cellules de gliome (i.e. tumeur du cerveau). Ces microparticules ont également la particularité d'être ferromagnétiques et de présenter une configuration vortex (Cf. **Fig.9**). Cette configuration permet à ces micro-disques d'avoir très peu d'interaction magnétique entre eux car, sans champ magnétique extérieur, leur aimantation est nulle (comme les NPMs monodomaines superparamagnétiques). Cette propriété leur offre une meilleure stabilité en diminuant grandement les forces magnétostatiques responsables de l'agglomération de particules magnétiques. La dose de micro-disques incubés au contact des cellules tumorales fut d'environ 10 particules / cellule.

Une fois ces micro-disques liés à la surface des cellules tumorales, un champ magnétique alternatif basse-fréquence (de 10 à 60 Hz) fut appliqué pour une amplitude allant de 3 à 13 mT. Pour quantifier l'impact de ce traitement sur les cellules tumorales testées, une mesure de fuite de lactate déshydrogénase (LDH, initialement présent dans les cellules) a permis de mettre en évidence une perte d'intégrité de la membrane cellulaire. Egalement, une mesure des dommages causés par ce traitement sur l'ADN des cellules fut effectuée à l'aide d'un essai TUNEL (pour *Transferase dUTP Nick End*). Brièvement, cet essai consiste à colorer par fluorescence la structure de la chromatine, un élément de l'ADN, en bleu pour les cellules en « bonne santé » et en orange-marron pour les cellules présentant une fragmentation de leur chromatine, chaînon d'une cascade de réactions menant à l'apoptose cellulaire (que l'on peut grossièrement imaginer comme étant un suicide cellulaire).

Il fut démontré dans ce papier que l'amplitude de vibration des micro-disques diminuait avec la fréquence du champ magnétique, de même que la fuite de LDH [voir **Fig.21(b)**]. La gamme de fréquence pour laquelle la fuite de LDH était maximale se situait entre 10 et 20 Hz. Une investigation similaire fut effectuée pour déterminer l'influence de l'amplitude du champ magnétique alternatif sur le taux de cellules apoptotiques [voir **Fig.21(c)**]. Ce taux augmente

quand l'amplitude augmente jusqu'à une valeur de 9 mT (~60 % de cellules apoptotiques) au-delà de laquelle ce taux diminue fortement (à 13 mT le taux passe à 35 %). Les auteurs expliquaient cela par le fait que les cellules meurent par nécrose et non plus par apoptose, signe d'un stress suffisamment violent pour détruire directement les cellules traitées. Pour cette raison, ils déduisirent que le champ magnétique alternatif optimal pour un traitement anti-tumoral utilisant des micro-disques a une fréquence de 10 – 20 Hz et une amplitude de 9 mT.

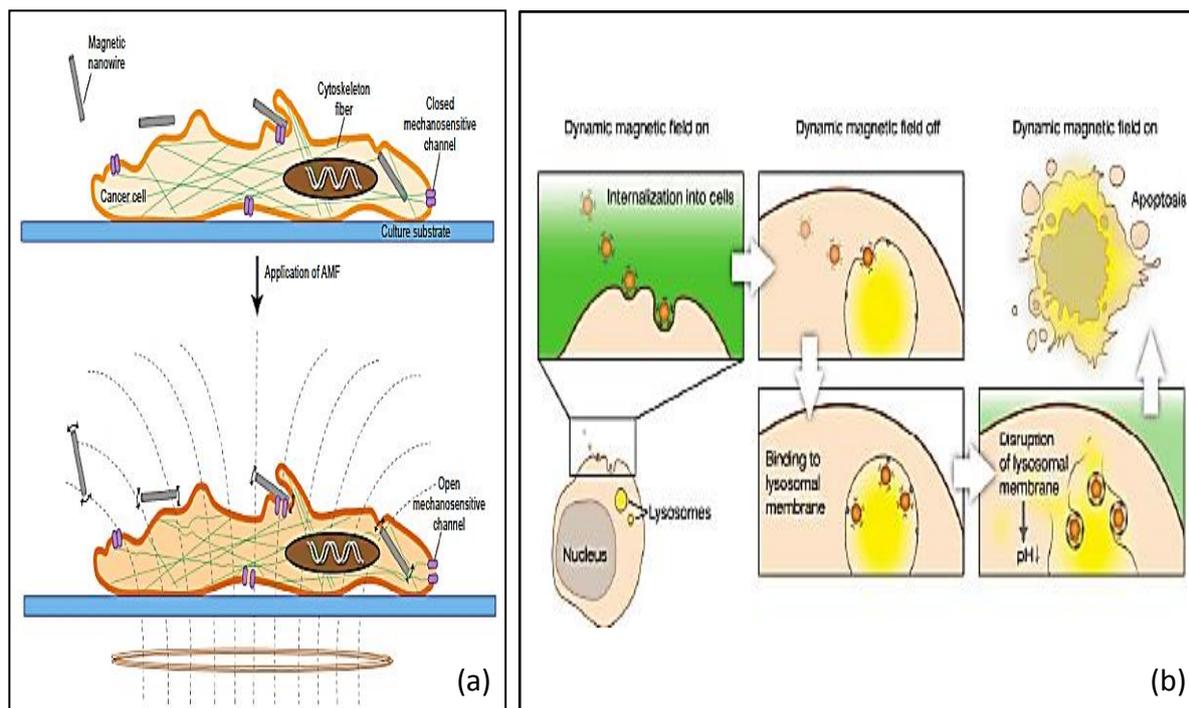


**Fig.21** : Résumé des résultats obtenus par D.-H. Kim *et al.* [78]. (a) Illustration du concept anti-tumoral employant des micro-disques se liant à la membrane de cellules de gliome soumises à un champ magnétique basse fréquence. (b) Graphique du pourcentage de fuite de LDH en fonction de la fréquence du champ magnétique alternatif. Le champ magnétique fut appliqué pendant 10 min avec une amplitude de 9 mT. Ces conditions furent testées sur des micro-disques avec un ciblage spécifique des cellules tumorales (*IL13-coated MDs*) et sur des micro-disques sans ciblage spécifique (*IgG-coated MDs*). (c) Graphique du pourcentage de cellules apoptotiques en fonction de l'amplitude du champ magnétique alternatif. Le champ magnétique fut appliqué à 20 Hz pendant 10 min. Pour (a), (b) et (c), le terme *MDs* signifie *Micro-Discs*.

Cette stratégie anti-tumorale utilisant des micro-disques de permalloy fut également reproduite par S. Leulmi *et al.* [79]. Leurs travaux consistaient à cibler des cellules humaines tumorales et hypoxiques (i.e. cellules ayant besoin d'un faible apport en oxygène et souvent présentes au centre des tumeurs) avec des micro-disques de permalloy d'un diamètre de 1,3  $\mu\text{m}$  et d'une épaisseur de 60 nm. Ces particules étaient enrobées d'une fine couche d'or et fonctionnalisées avec l'anticorps hCA9 (pour *carbonic anhydrase 9*), un biomarqueur des tumeurs hypoxiques. Après l'application d'un champ magnétique alternatif de 30 mT à 20 Hz pendant 1 heure, une diminution de 70 % de la viabilité cellulaire fut observée.

Dans la littérature, on trouve également des études sur l'utilisation de nanofils de Nickel (au lieu des micro-disques) qui, soumis à un champ magnétique basse fréquence, permettent de détruire des cellules tumorales [80,81]. En Réf.[80], ces nanofils sont enrobés d'une fine couche d'or (~10 nm d'épaisseur), ils ont une taille moyenne de 3,5  $\mu\text{m}$  et un diamètre moyen de 36 nm. A une concentration d'environ 150 nanofils par cellules, l'application d'un champ magnétique alternatif de 20 mT à 20 Hz pendant 10 min infligea une perte de viabilité cellulaire autour de 12 % pour les cellules traitées. En Réf.[81], ces nanofils de Nickel ne sont pas enrobés d'or, ont une longueur moyenne de 4 $\mu\text{m}$  et un diamètre moyen entre 30 nm et 40 nm. Pour une concentration de nanofils incubés de 12  $\mu\text{g/ml}$ , l'application d'un champ magnétique alternatif, 1h après l'incubation, de 1 kHz à 0,5 mT pendant 10 min provoqua une diminution de la viabilité cellulaire d'environ 40 %. Une illustration de cette stratégie est disponible en **Fig.22(a)**.

Tous ces résultats sont une preuve supplémentaire de l'intérêt et de la possibilité d'induire de la mortalité cellulaire à l'aide d'objets ferromagnétiques et d'un champ magnétique basse fréquence. Cependant, ils présentent l'inconvénient majeur d'utiliser des particules composées en partie ou complètement de nickel qui est un élément connu pour être toxique et cancérigène pour l'organisme. De plus, leur taille micrométrique peut s'avérer être un frein pour la diffusion des particules dans la tumeur ou à travers les barrières biologiques.



**Fig.22** : Illustration d'approches anti-tumorales utilisant un champ magnétique alternatif basse fréquence et différents objets magnétiques : (a) des nanofils de nickel, (b) des NPMs d'oxyde de fer liées à la membrane lysosomale. (a) et (b) sont respectivement extraits des Réfs [81,82].

---

En 2014, E. Zhang *et al.* [82] proposèrent une nouvelle stratégie anti-tumorale basée sur l'utilisation de NPMs d'oxyde de fer d'un diamètre hydrodynamique de 100 nm et fonctionnalisées avec l'anticorps anti-LAMP 1 (pour *Lysosomal-Associated Membrane Protein 1*). Cet anticorps a la particularité de se lier à la membrane du lysosome une fois à l'intérieur et offre ainsi aux NPMs une attache qui permet à celles-ci de transmettre la force qu'elles subissent, lors de l'application d'un champ magnétique alternatif basse fréquence, à la membrane lysosomale. Ce stress mécanique provoqua une augmentation du taux de cellules apoptotiques d'environ 10 % 6h après avoir appliqué un champ magnétique alternatif de 30 mT à 20 Hz et pendant 20 min. De plus, pour pallier au fait que la fonctionnalisation de leur NPMs ne cible pas un récepteur de la membrane cellulaire facilitant leur internalisation, ils utilisèrent ce même champ magnétique alternatif pour forcer l'endocytose [un résumé du processus est illustré en **Fig.22(b)**]. L'originalité de cette approche est en accord avec les travaux expérimentaux et théoriques effectués par V. Zablotskii *et al.* en 2011 [83], par lesquelles ils démontrèrent qu'en modulant la force appliquée par des NPMs à la membrane cellulaire, on module également leur vitesse d'internalisation. Plus récemment encore, A. M. Master *et al.* [84] démontrèrent, in-vitro, que les cellules du cancer du sein humain étaient significativement plus sensibles à ce type de traitement que leurs homologues saines. Pour ce faire, ils incubèrent au contact des cellules des NPMs fonctionnalisées (à 40 µg/mL) pour être internalisées par celles-ci. Une fois dans les vésicules de la cellule, un champ magnétique alternatif d'environ 62 mT à 50 Hz pendant 30 minutes est appliqué, provoquant une mortalité cellulaire de 30 à 70 % chez les cellules tumorales. Toutefois, chez les cellules saines ce traitement n'eut aucun effet significatif sauf lorsque celles-ci furent traitées avec la Cytochalasin D, permettant de diminuer la rigidité des cellules saines, en perturbant la polymérisation des filaments d'actin (composant le cytosquelette), pour la rendre équivalente à celle des cellules tumorales.

## 2) Discussions théoriques

Les résultats précédents montrent qu'une stimulation mécanique à basse fréquence ( $\leq 1$  kHz) employant des objets magnétiques différents, des ciblage thérapeutiques différents ou une amplitude de champ magnétique différente pouvait provoquer une augmentation de la mortalité des cellules tumorales traitées.

Dans cette sous-partie, nous présenterons une discussion axée sur les propriétés mécaniques des cellules, basée sur différents travaux de recherche et permettant d'apporter une justification biologique à ce concept. En première approximation, nous associerons la réussite de cette approche anti-tumorale à deux paramètres :

- (i) L'intensité de la force mécanique appliquée à la cellule,
- (ii) La fréquence de l'agitation mécanique.

En effet, d'après les travaux de V. Zablotskii *et al.* [83], la cellule et plus particulièrement la membrane cellulaire seraient sensibles à des forces mécaniques de l'ordre de quelques dizaines de pN. Selon l'intensité de la force appliquée à la membrane cellulaire,

différentes réactions peuvent survenir. Par exemple, plus la force appliquée par une NPM à la membrane cellulaire augmente, plus sa vitesse d'internalisation augmente. Ce phénomène survient pour des forces d'une intensité inférieure à environ 40 pN au-delà de laquelle commence à apparaître une rupture des filaments d'actine composant le cytosquelette [85]. Pour une rupture de la membrane cellulaire la force à appliquer serait plutôt de l'ordre de 100 à 1000 pN [86,87]. Y. I. Golovin et *al.* [75] ont également présenté un tableau qui fait correspondre différentes gammes de valeur de force avec différents processus mécano-chimique. Ce tableau (disponible en **Tab.2**) permet de rendre compte des différentes interactions entre des NPMs et une cellule suite à un stimulus mécanique.

Processus mécano-chimique	Forces (pN)
Activation de différentes voies ioniques	0,2 à 10
Interaction Protéine-Protéine	1 à 10
Activation de récepteur membranaire	10 à 50
Rupture de l'attraction entre une membrane lipidique et une protéine membranaire	30 à 50
Interaction anticorps-antigène	10 à 100
Dépliage d'une protéine (molécule)	20 à 100
Interaction Ligand-Récepteur	~1000
Interaction Ligand-Protéine	50 à 100
Rupture d'une membrane bicouche	100 à 1000
Rupture d'une liaison covalente	1000 à 5000

**Tab.2** : Gamme de valeurs de force correspondant à certains processus mécano-chimiques présents dans des cellules vivantes. Ce tableau est inspiré de la Réf.[75], qui recense les données des Réfs [88,89,90].

A l'aide d'un champ magnétique, il existe deux manières d'appliquer une force à un objet ferromagnétique. Soit on l'expose à un gradient de champ magnétique, provoquant un déplacement rectiligne de l'objet vers la zone où le champ magnétique est maximal [voir **Fig.23(a)**], soit on l'expose à un champ magnétique uniforme et unidirectionnel, de sorte à forcer cet objet à tourner pour aligner son moment magnétique dans la direction du champ magnétique [voir **Fig.23(b)**]. Dans le premier cas, on dira que l'objet magnétique subit une force translationnelle, dans le deuxième on dira qu'il subit un couple. Les équations régissant ces deux types de déplacements sont les suivantes [75] :

---


$$\text{Pour le couple magnéto-mécanique : } \vec{C} = \vec{M} \times \vec{B} \Rightarrow \|\vec{F}_C\| = \frac{M_s V B \sin(\theta)}{2r} \quad (27)$$

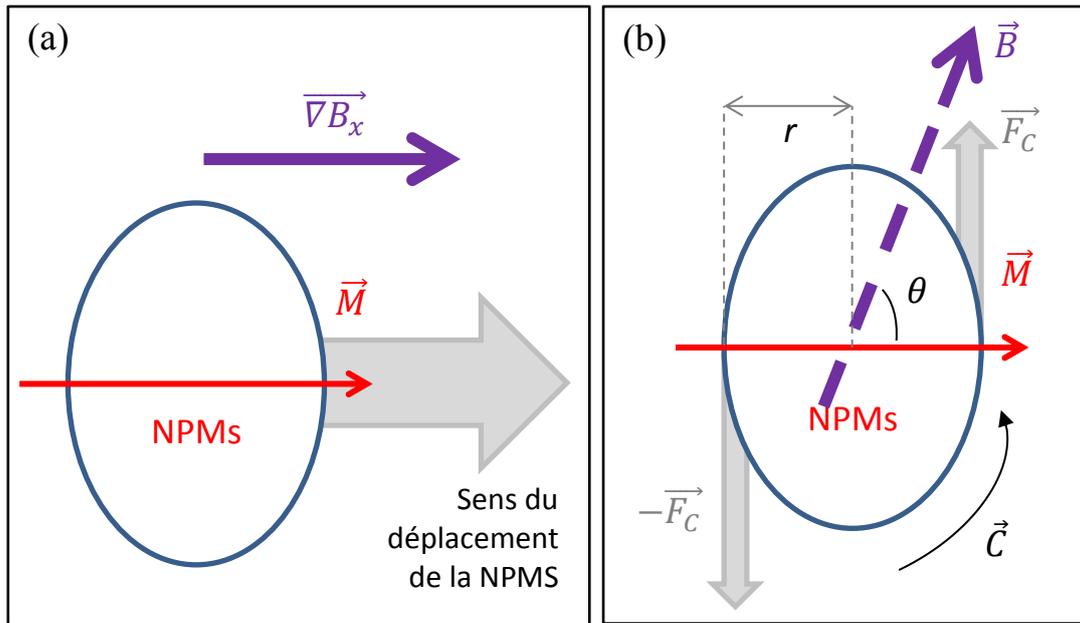
$$\text{Pour la force translationnelle : } \vec{F}_T = \vec{M} \cdot \nabla \vec{B}_x \Rightarrow \|\vec{F}_T\| = M_s V \frac{dB}{dx} \cos(\varphi) \quad (28)$$

Avec  $\frac{dB}{dx}$  (ou  $\|\nabla \vec{B}_x\|$ ) le gradient de  $\vec{B}$  selon l'axe  $x$ , selon lequel se déplace l'objet magnétique et  $\varphi$  l'angle entre  $\nabla \vec{B}_x$  et  $\vec{M}$ . Les autres grandeurs sont illustrées en **Fig.23**.

Prenons une NPM sphérique de magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) avec un rayon de 30 nm, d'aimantation volumique 500 kA/m. Pour appliquer une force de 40 pN sur cette NPMs, avec un champ magnétique perpendiculaire à l'aimantation de la NPM (i.e.  $\sin(\theta) = 1$ ) et selon l'Eq.(27) il est nécessaire d'appliquer un champ magnétique d'environ 42 mT.

Si cette même NPM est plongée dans un gradient de champ magnétique dont la direction est la même que celle de l'aimantation de la NPM (i.e.  $\cos(\varphi) = 1$ ), selon l'Eq.(28) la valeur du gradient de champ magnétique nécessaire pour appliquer une force de 40 pN est d'environ 700 T/mm. Un gradient de champ magnétique d'une telle ampleur est techniquement compliqué à obtenir. Une des méthodes actuellement éprouvée consiste à utiliser des micro-aimants composés d'une fine couche de NdFeB, produisant des champs magnétiques d'environ 1,2 T et pouvant générer un gradient de champ magnétique de  $10^6$  T/m à leur surface, i.e. tant que la hauteur entre le point considéré et la surface de l'aimant n'excède pas 100 nm [91,92]. Pour exposer des cellules à un tel gradient de champ magnétique, il est donc nécessaire de les faire croître à la surface du micro-aimant.

On comprend donc à travers ce calcul qu'appliquer une force d'une certaine valeur sur une NPM est plus facile et demande moins d'énergie quand on utilise un champ magnétique générant un couple que lorsqu'il s'agit d'un gradient de champ magnétique générant une force translationnelle.



**Fig.23** : Illustration des différentes forces pouvant s'exercer sur un objet magnétique (OM) suite à l'application d'un champ magnétique. (a) Mouvement translationnel subit par un OM plongé dans un gradient de champ magnétique ( $\nabla\vec{B}$ ). Pour ce schéma  $\varphi = 0$  [voir Eq.(28)]. (b) Mouvement de rotation subit par un OM plongé dans un champ magnétique ( $\vec{B}$ ) dont la direction est différente de celle de l'aimantation de l'OM.

Dans les études in-vitro présentées dans la sous-partie précédente, les forces exercées sur les objets magnétiques sont dues à un couple magnéto-mécanique. Selon l'Eq.(27), la valeur du champ magnétique appliquée ainsi que la taille des objets, la force maximale (i.e. pour  $\sin(\theta) = 1$ ) exercée sur ces particules est de l'ordre de :

- (i) Pour les micro-disques de Permalloy avec une aimantation à saturation de  $8.10^5$  A/m [78,79,93] :  $\|\vec{F}_{c,max}\| \approx 300$  pN (pour  $\mu_0 H = 9$  mT),
- (ii) Pour les nanofils de nickel [80] :  $\|\vec{F}_{c,max}\| \approx 0,4$  pN (pour  $\mu_0 H = 0,5$  mT),
- (iii) Pour les NPMs d'oxyde de fer [82] :  $\|\vec{F}_{c,max}\| \approx 12$  pN (pour  $\mu_0 H = 30$  mT).

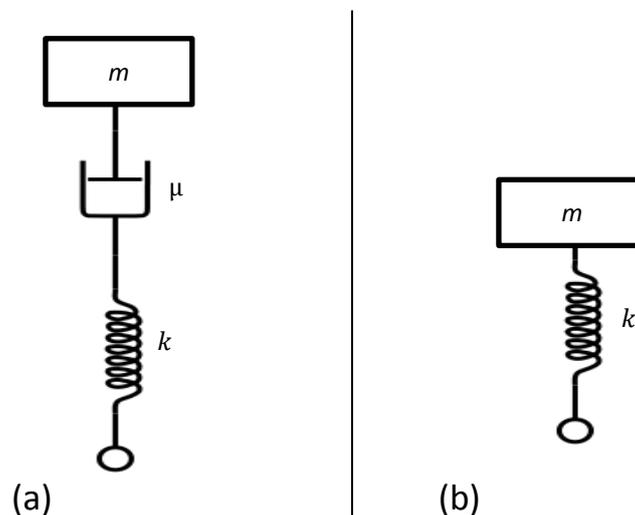
Au vu de ces résultats, on constate que les valeurs de force appliquée sont suffisantes pour simuler différents mécanismes biologiques dans la cellule traitée (Cf. **Tab.2**).

De plus, il fut également démontré que les cellules tumorales étaient plus sensibles aux agitations mécaniques que les cellules saines [84,94,95]. Cette sensibilité accrue proviendrait du fait que le module d'Young de la membrane cellulaire, caractérisant sa rigidité, est plus grand dans le cas d'une cellule saine que dans le cas d'une cellule tumorale [94]. En d'autres mots, pour une même force appliquée à chaque cellule, la cellule tumorale se déformera plus que la cellule saine. La cellule tumorale est donc plus souple, ce qui s'explique notamment par son besoin de migrer et de métastaser [95]. Dans le cas d'une cellule tumorale, les forces appliquées sont donc transmises plus largement à l'intérieur de celle-ci que dans le cas d'une cellule saine, plus rigide.

Enfin, d'un point de vue dynamique, la cellule peut être vue comme un fluide viscoélastique [96,97,98,99] ; elle peut ainsi être mécaniquement caractérisée par son temps de relaxation ( $\tau$ ) et sa pulsation propre ( $\omega_0 = 2\pi f_0$ ).

De manière très simplifiée, un fluide viscoélastique peut être considéré comme étant une masse liée à un ressort en série avec un amortisseur [voir **Fig.24(a)**]. Ce modèle est appelé modèle de Maxwell et il permet de facilement rendre compte de l'aspect élastique du fluide (représenté par un ressort) et de son aspect visqueux (représenté par un amortisseur).

La pulsation propre d'un fluide viscoélastique correspond à la fréquence à laquelle il oscillerait autour de sa position d'équilibre suite à une excitation mécanique s'il n'y avait pas d'amortissement, i.e. comme s'il se comportait à la manière d'un ressort idéal sans frottement [voir **Fig.24(b)**]. Cependant, si on prend en compte l'amortissement des oscillations dues à la viscosité du fluide, on appellera temps de relaxation la durée mise par celui-ci pour retourner vers son état d'équilibre suite à cette excitation mécanique.



**Fig.24** : Illustration de différents systèmes mécaniques. (a) modèle de Maxwell composé d'un ressort  $k$ , d'un amortisseur  $\mu$  et d'une masse  $m$ , (b) cas d'un ressort idéal sans frottement.

Le retour à la position d'équilibre peut se faire de plusieurs manières, avec ou sans oscillations [100]. Pour caractériser ce retour à l'équilibre on utilise le facteur de qualité  $Q = \tau\omega_0$ , tel que :

- (i) Si  $Q > \frac{1}{2}$ , alors le système retournera à sa position d'équilibre tout en oscillant autour de celle-ci. La fréquence de ces oscillations est appelée fréquence de résonance et elle est définie de la manière suivante :  $\omega_r = \sqrt{\omega_0^2 - \frac{1}{4\tau^2}}$
- (ii) Si  $Q \leq \frac{1}{2}$ , alors le système retournera à sa position d'équilibre de manière exponentielle et sans oscillation. Il n'y a pas de fréquence de résonance car le fluide est trop visqueux.

---

Pendant une excitation mécanique et périodique de pulsation  $\omega$ , la valeur du facteur de qualité nous laisse entrevoir plusieurs possibilités :

- (i) Soit  $Q \leq \frac{1}{2}$  et l'oscillation mécanique reçue par le fluide est fortement amortie par celui-ci. Il vibre donc à une amplitude plus faible que l'oscillation incidente.
- (ii) Soit  $Q > \frac{1}{2}$  et  $\omega \gg \omega_r$ , l'oscillation mécanique reçue par le fluide est fortement amortie par celui-ci. Il vibre également à une amplitude plus faible que l'oscillation incidente. Le fluide se comporte comme un filtre passe-bas (i.e. comme un circuit RC en électronique).
- (iii) Soit  $Q > \frac{1}{2}$  et  $\omega \ll \omega_r$ , l'oscillation est entretenue à la même amplitude que celle de l'excitation.
- (iv) Soit  $Q > \frac{1}{2}$  et  $\omega = \omega_r$ , l'oscillation est amplifiée et son amplitude est égale à  $Q$  fois l'amplitude de l'oscillation incidente.

Au niveau de la cellule, cela signifie que si  $\omega_0 > \frac{1}{2\tau}$  alors il existe une fréquence de résonance pour laquelle l'oscillation mécanique est amplifiée.

Pour finir, rappelons que le modèle de Maxwell est simpliste et ne permet pas de rendre compte de tous les phénomènes mécaniques agissant pendant et après une excitation mécanique. Cependant, il permet de mettre en évidence des grandeurs physiques telles que le temps de relaxation et la fréquence de résonance d'un fluide viscoélastique qui, quels que soient le modèle utilisé et la formalisation mathématique, sont présents.

D'autres modèles, plus réalistes mais également plus complexes d'un point de vue mathématique que le modèle de Maxwell, comme le modèle de Voigt-Maxwell, permettent de décrire de manière satisfaisante le comportement viscoélastique de l'intérieur d'une cellule [98]. Il fût notamment démontré qu'à l'intérieur d'une cellule, la présence et l'intégrité du cytosquelette influaient fortement sur la viscosité et donc sur le temps de relaxation intracellulaire. Ce temps de relaxation serait donc compris entre 0,1 s et 1 s pour des cellules normales [97,98,99] et autour de 0,04 s pour des cellules dont les filaments d'actine et les microtubules (éléments composant le cytosquelette) seraient endommagés, voir rompus [98].

Ces temps de relaxation peuvent être exprimés en fréquences de relaxation qui sont donc comprises entre 1 Hz et 25 Hz. D'après ce que nous avons écrit plus haut sur l'existence d'une fréquence de résonance, si elle existe (i.e. si  $Q > \frac{1}{2}$ ), celle-ci devrait se situer dans une gamme de fréquence plus ou moins proche de la fréquence de relaxation. Cependant, malgré notre recherche bibliographique, il semblerait qu'aucun résultat de recherche sur la discussion ou le test de la fréquence de résonance cellulaire n'ait été publié. La connaissance de cette grandeur pourrait s'avérer capitale pour une approche anti-tumorale visant à appliquer une déformation périodique à des cellules via des NPMs et un champ magnétique basse-fréquence.

---

## Références :

---

- [1] B. Benamran. Prenez le temps d'e-penser. p21 et p41, Marabout (2015)
- [2] Site internet : [https://fr.wikiversity.org/wiki/Introduction\\_à\\_la\\_science\\_des\\_matériaux/Les\\_constituants\\_de\\_la\\_matière](https://fr.wikiversity.org/wiki/Introduction_à_la_science_des_matériaux/Les_constituants_de_la_matière). Consulté le 29/07/2016. Mis à jour le 18/05/2016.
- [3] Site internet : <http://www.astuces-pratiques.fr/electronique/la-saturation-magnetique-definition>. Consulté le 29/07/2016. Mis à jour le 06/10/2010.
- [4] B. D. Cullity and C. D. Graham. Introduction To Magnetic Materials. p115, IEEE Press (2009), 2<sup>nd</sup> edition
- [5] L.-M. Lacroix. Nanoparticules de fer de taille contrôlée pour l'hyperthermie : Synthèse par voie organométallique, caractérisations magnétiques et mesures de puissance dissipée. INSA Toulouse. LPCNO. 2008
- [6] Site internet : <http://onconano2.webnode.fr/traitement-du-cancer/therapie-par-hyperthermie/les-particules-ferromagnetiques/>. Consulté le 29/07/2016. Mis à jour le 08/09/2016.
- [7] C. Kittel. Rev. Mod. Phys. **21**, 541 (1949)
- [8] Site internet : <http://www.southampton.ac.uk/~fangohr/gallery/gallery.html>. Consulté le 29/07/2016. Mis à jour le 26/10/2016.
- [9] E. C. Stoner, E. P. Wohlfarth. Phil. Trans. Roy. Soc. **240A**, 599 (1948)
- [10] J. M. D. Coey. Magnetism and Magnetic Materials. p296, Cambridge (2009)
- [11] J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, J. Appl. Phys. **109**, 083921 (2011)
- [12] L. Néel, Compt. Rend. Paris. 664, 228 (1949)
- [13] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, C. B. Talor. Ann. Surg. **146**, 596 (1957)
- [14] W. J. Atkinson, I. A. Brezovich, and D. P. Chakraborty. IEEE Trans. Bio. Eng. **BME-31**, 70 (1984)
- [15] N. A. Usov and Y. B. Grebenschikov. J. Appl. Phys. **106**, 023917 (2009)
- [16] F. Heider, D. J. Dunlop, N. Sugiura. Science. **236**, 1287 (1987)
- [17] B. Mehdaoui, A. Meffre, J. Carrey, S. Lachaize, L.-M. Lacroix, M. Gougeon, B. Chaudret, and M. Respaud. Adv. Func. Mat. **21**, 4573 (2011)
- [18] R. P. Tan, J. Carrey, and M. Respaud. Phy. Rev. B. **90**, 214421 (2014)
- [19] V. Connord, B. Mehdaoui, R. P. Tan, J. Carrey, and M. Respaud. Rev. Sci. Instrum. **85**, 093904 (2014)

- 
- [20] L.-M. Lacroix, J. Carrey, and M. Respaud. *Rev. Sci. Inst.* **79**, 093909 (2008)
- [21] H. L. Rdoriguez-Luccioni, M. Latorre-Esteves, J. Mendez-Vega, O. Soto, A. R. Rodriguez, C. Rinaldi, M. Torres-Lugo. *Int. J. Nano.* **6**, 373 (2011)
- [22] A. Jordan, P. Wust, R. Scholz, B. Tesche, H. Föhling, T. Mitrovics, T. Vogl, J. Cervos-Navarro, R. Felix. *Int. J. Hyperthermia.* **6**, 705 (1996)
- [23] K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto, T. Yogo, H. Miki, S. Ozaki, M. Abe, T. Matsumoto, and K. Ishimura. *Theranostics.* **3**, 366 (2013)
- [24] A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, F. K. H. van Landeghem, N. Waldoefner, U. Teichgraeber, J. Pinkernelle, H. Bruhn, F. Neumann, B. Thiesen, A. von Deimling, and R. Felix. *J. Neuro-Onc.* **7**, 78 (2006)
- [25] T. R. Oliviera, P. R. Stauffer, C.-T. Lee, C. D. Lanon, W. Etienne, K. A. Ashcraft, K. L. McNerny, A. Mashal, J. Nouls, P. F. Maccarini, W. F. Beyer, B. Inman, and M. W. Dewhirst. *Int. J. Hyp.* **8**, 835 (2013)
- [26] J. Kolosnjaj-Tabi, R. Di Corato, L. Lartigue, I. Marangon, P. Guardia, A. K. A. Silva, N. Luciani, O. Clément, P. Flaud, J. V. Singh, P. Decuzzi, T. Pellegrino, C. Wilhem, and F. Gazeau. *ACS Nano.* **5**, 4268 (2014)
- [27] K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler, H. Niehoff, P. Wust, B. Thiesen, H. Orawa, V. Budach, and A. Jordan. *J. Neuro-Onco.* **103**, 317 (2011)
- [28] K. Maier-Hauff, R. Rothe, R. Scholz, U. Gneveckow, P. Wust, B. Thiesen, A. Feussner, A. von Deimling, N. Waldoefner, R. Felix, A. Jordan. *J. Neuro-Onco.* **60**, 53 (2007)
- [29] S. Luo, L. F. Wang, W. J. Ding, H. Wang, J. M. Zhou, H. K. Jin, S. F. Su, W. W. Ouyang. *OA Cancer.* **2**, 1 (2014)
- [30] F. K. H. van Langedeghem, K. Maier-Hauff, A. Jordan, K.-T. Hoffmann, U. Gneveckow, R. Scholz, B. Thiesen, W. Bruck, A. von Deimling. *Biomaterials.* **30**, 52 (2009)
- [31] M. Johannsen, U. Gneveckow, K. Taymoorian, B. Thiesen, N. Waldofner, R. Scholz, K. Jung, A. Jordan, P. Wust, and A. Loening. *Int. J. Hyp.* **23**, 315 (2007)
- [32] M. Johannsen, U. Gneveckow, B. Thiesen, K. Taymoorian, C. H. Cho, N. Waldofner, R. Scholz, A. Jordan, S. A. Loening, P. Wust. *Euro. Uro.* **52**, 1653 (2007)
- [33] Site internet de la société MagForce AG. [www.magforce.de/en/studien/uebersicht.html](http://www.magforce.de/en/studien/uebersicht.html). Consulté le 01/08/2016. Mis à jour le 30/06/2016.
- [34] U. Gneveckow, A. Jordan, R. Scholz, V. Bruck, N. Waldofner, J. Ricke, A. Feussner, B. Hildebrandt, B. Rau, P. Wust. *Med. Phys.* **31**, 1444 (2004)
- [35] I.A. Brezovich, *Med. Phys. Monogr.* **82**, 16 (1988)
- [36] R. Hergt, S. Dutz, J. Magn. *Magn. Mater.* **311**, 187 (2007)
-

- 
- 
- [37] R. Hergt, S. Dutz, R. Muller, and M. Zeisberger. *J. Phys. Condens. Matter.* **18**, S2919 (2006)
- [38] V. Nandwana, M. De, S. Chu, M. Jaiswal, M. Rotz, T. J. Meade, V. P. Dravid. *Cancer. Treat. Res.* **166**, 51 (2015)
- [39] R. Di Corato, A. Espinosa, L. Lartigue, M. Tharaud, S. Chat, T. Pellegrino, C. Menager, F. Gazeau, C. Wilhelm. *Biomaterials.* **35**, 6400 (2014)
- [40] P. Hugounenq, M. Levy, D. Alloyeau, L. Lartigue, E. Dubois, V. Cabuil, C. Ricolleau, S. Roux, C. Wilhelm, F. Gazeau, and R. Bazzi. *J. Phys. Chem.* **116**, 15702 (2012)
- [41] P. Guardia, R. Di Corato, L. Lartigue, C. Wilhelm, A. Espinosa, M. Garcia-Hernandez, F. Gazeau, L. Manna, and T. Pellegrino. *ACS Nano.* **6**, 3080 (2012)
- [42] R. Hergt, R. Hiergeist, M. Zeisberger, D. Schuler, U. Heyen, I. Hilger, W. A. Kaiser. *J. Magn. Magn. Mat.* **293**, 80 (2005)
- [43] E. Alphantery, S. Faure, O. Seksek, F. Guyot, and I. Chebbi. *ACS Nano.* **5**, 6279 (2011)
- [44] A. Jozefczak, B. Leszczynski, A. Skumiel, T. Homowski. *J. Magn. Magn. Mat.* **407**, 92 (2016)
- [45] A. Meffre, B. Mehdaoui, V. Kelsen, P. F. Fazzini, J. Carrey, S. Lachaize, M. Respaud, and B. Chaudret. *NanoLetters.* **12**, 4722 (2012)
- [46] A. S. Lubbe, C. Alexiou, and C. Bergemann. *J. Surg. Res.* **95**, 200 (2001)
- [47] L. H. Reddy, J. L. Arias, J. Nicolas, and P. Couvreur. *Chem. Rev.* **112**, 5818 (2012)
- [48] M. Latorre, C. Rinaldi. *PRHSJ.* **28**, 227 (2009)
- [49] C. Sanchez, D. El Hajj Diab, V. Connord, P. Clerc, E. Meunier, B. Pipy, B. Payré, R. Tan, M. Gougeon, J. Carrey, V. Gigoux, and D. Fourmy. *ACS Nano.* **8**, 1350 (2014).
- [50] M. Creixell, A. C. Bohorquez, M. Torres-Lugo, and C. Rinaldi. *ACS Nano.* **5**, 7124 (2011)
- [51] N. Iovino, A. C. Bohorquez, and C. Rinaldi. *Nanomedicine* **9**, 937 (2014)
- [52] E. Zhang, M. F. Kircher, M. Koch, L. Eliasson, S. N. Goldberg, and E. Renstrom. *ACS Nano.* **8**, 3192 (2014)
- [53] R. T. Gordon, J. R. Hines, and D. Gordon. *Med. Hyp.* **5**, 83 (1979)
- [54] T.-J. Li, C.-C. Huang, P.-W. Ruan, K.-Y. Chuang, K.-J. Huang, D.-B. Shieh, C.-S. Yeh. *Biomaterials.* **34**, 7873 (2013)
- [55] D. Fourmy, J. Carrey, V. Gigoux. *Nanomedicine.* **10**, 893 (2015)

- 
- [56] T. Lammers, F. Kiessling, W. E. Hennink, G. Storm. *J. Cont. Rel.* **161**, 175 (2012)
- [57] Z. G. Forbes, B. B. Yellen, D. S. Halverson, G. Fridman, K. A. Barbee, and G. Friedman. *IEEE Trans. Bio. Eng.* **55**, 643 (2008)
- [58] N. Schleich, C. Po, D. Jacobs, B. Ucakar, B. Gallez, F. Danhier, V. Pr at. *J. Cont. Rel.* **82**, 194 (2014)
- [59] T. O. Tasci, I. Vargel, A. Arat, E. Guzel, P. Korkusuz, and E. Atalar. *Med.Phys.* **36**, 1906 (2009)
- [60] M. Ma, Y. Zhang, X. Shen, J. Xie, Y. Li, and N. Gu. *Nano Res.* **8**, 600 (2015)
- [61] K. Murase, H. Takata, Y. Takeuchi, and S. Saito. *Phys. Med.-Eur. J. Med.Phys.* **29**, 624 (2013)
- [62] L. Asin, M. R. Ibarra, A. Tres, and G. F. Goya. *Pharm. Res.* **5**, 1319 (2012)
- [63] M. Domenech, I. Marrero-Berrios, M. Torres-Lugo, and C. Rinaldi. *ACS Nano.* **7**, 5091 (2013)
- [64] V. Graz\_u, A. M. Silber, M. Moros, L. As\_in, T. E. Torres, C. Marquina, M. R. Ibarra, and G. F. Goya. *Int. J. Nanomed.* **7**, 5351 (2012)
- [65] I. Marcos-Campos, L. Asin, T. E. Torres, C. Marquina, A. Tres, M. R. Ibarra, and G. F. Goya. *Nanotechnology.* **22**, 205101 (2011)
- [66] J. Dong and J. I. Zink. *ACS Nano.* **8**, 5199 (2014)
- [67] J. T. Dias, M. Moros, P. del Pino, S. Rivera, V. Graz\_u, and J. M. de la Fuente. *Angew. Chem.* **52**, 11526 (2013)
- [68] L. Polo-Corrales and C. Rinaldi. *J. Appl. Phys.* **111**, 07B334 (2012)
- [69] A. Riedinger, P. Guardia, A. Curcio, M. A. Garcia, R. Cingolani, L. Manna, and T. Pellegrino. *Nano. Lett.* **13**, 2399 (2013)
- [70] V. Connord, P. Clerc, N. Hallali, D. El Hajj Diab, D. Fourmy, V. Gigoux, and J. Carrey. *Small.* **11**, 2437 (2015)
- [71] R. J. Wydra, C. E. Oliver, K. W. Anderson, T. D. Dziubla, and J. Z. Hilt. *RSC Adv.* **5**, 18888 (2015)
- [72] C. Zhang, W. Bu, D. Ni, Q. Li, Z. Yao, J. Zhang, H. Yao, Z. Wang, and J. Shi. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 2101 (2016)
- [73] P. Koblinski, D. G. Cahill, A. Bodapati, C. R. Sullivan, and T. A. Taton. *J. Appl. Phys.* **100**, 054305 (2006)
- [74] J. Carrey, V. Connord, and M. Respaud. *Appl. Phys. Lett.* **102**, 232404 (2013)

- 
- 
- [75] Y. I. Golovin, S. L. Gribovsky, D. Y. Golovin, N. L. Klyachko, A. G. Majouga, L. Master, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov. *J. Con. Rel.* **43**, 219 (2015)
- [76] G. Podaru, S. Ogden, A. Baxter, T. Shrestha, S. Ren, P. Thapa, R. K. Dani, H. Wang, M. T. Basel, P. Prakash, S. H. Bossmann, and V. Chikan. *J. Phys. Chem. B.* **118**, 11715 (2014)
- [77] G. Podaru, P. Prakash, and V. Chikan. *J. Phys. Chem. C.* **120**, 2386 (2016)
- [78] D.-H. Kim, E. A. Rozhkova, I. V. Ulasov, S. D. Bader, T. Rajh, M. S. Lesniak and V. Novosad. *Nature Materials.* **9**, 165 (2009)
- [79] S. Leulmi, X. Chauchet, M. Morcette, G. Ortiz, H. Joisten, P. Sabon, T. Livache, Y. Hou, M. Carrière, S. Lequien, and B. Dieny. *Nanoscale.* **7**, 15904 (2015)
- [80] M. F. Contreras, T. Ravasi, and J. Kosel. *IEEE.* 47, MECBME Conference (2014)
- [81] M. F. Contreras, R. Sougrat, A. Zaher, T. Ravasi, J. Kosel. *Int. J. Nanomedicine.* **10**, 2141 (2015)
- [82] E. Zhang, M. F. Kircher, M. Koch, L. Eliasson, S. N. Goldberg, and E. Renstrom. *ACS Nano.* **8**, 3192 (2014)
- [83] V. Zablotskii, O. Lunov, A. Dejneka, L. Jastrabik, T. Polyakova, T. Syrovets, and T. Simmet. *App. Phys. Lett.* **99**, 183701 (2011)
- [84] A. M. Master, P. N. Williams, N. Pothayee, N. Pothayee, R. Zhang, H. M. Vishwasrao, Y. I. Golovin, J. S. Riffle, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov. *Scie. Repp.* 6, 33560 (2016)
- [85] C. P. Brangwynne, G. H. Koenderink, F. C. MacKintosh, and D. A. Weitz. *Phys. Rev. Lett.* **100**, 118104 (2008)
- [86] R. Afrin, T. Yamada, A. Ikai. *Ultramicroscopy.* **100**, 187 (2004)
- [87] B. Wang, C. Bienvenu, J. Mendez-Garza, P. Lançon, A. Madeira, P. Vierling, C. Di Giorgio, G. Bossis. *J. Magn. Magn. Mat.* **244**, 193 (2013)
- [88] A. Ikai. *The world of nano-biomechanics : mechanical imaging and measurement by atomic force microscopy.* Elsevier (2008), 1<sup>st</sup> edition.
- [89] A. Zumbusch. *Chem. Bio. Chem.* **10**, 2113 (2009)
- [90] S. Suresh. *Acta Biomater.* **3**, 413 (2007)
- [91] V. Zablotskii, T. Syrovets, Z. W. Schmidt, A. Dejneka, T. Simmet. *Biomaterials.* **35**, 3164 (2014)
- [92] M. Kustov, P. Laczkowski, D. Hykel, K. Hasselbach, F. Dumas-Bouchiat, D. O'Brien, P. Kauffmann, R. Grechishkin, D. Givord, G. Reyne, O. Cugat, and N. M. Dempsey. *J. App. Phys.* **108**, 063914 (2010)

- 
- 
- [93] M. Goiriena-Goikoetxea, A. Garcia-Arribas, M. Rouco, A. V. Svalov, and J. M. Barandiaran. *Nanotechnology*. **27**, 175302 (2016)
- [94] V. Swaminathan, K. Mythreya, E. T. O'Brien, A. Berchuck, G. C. Blobe, R. Superfine. *Cancer. Res.* **71**, 5075 (2011)
- [95] M. Lekka. *BioNanoSci.* **6**, 65 (2016)
- [96] K. E. Kasza, A. C. Rowat, J. Liu, T. E. Angelini, C. P. Branwynne, G. H. Koenderink, and D. A. Weitz. *Curr. Opin. Cell Biology.* **19**, 101 (2007)
- [97] C. P. Brangwynne, G. H. Koenderink, F. C. MacKintosh, and D. A. Weitz. *Phys. Rev. Lett.* **100**, 118104 (2008)
- [98] C. Wilhelm, F. Gazeau, and J.-C. Bacri. *Phys. Rev. E.* **67**, 061908 (2003)
- [99] C. Wilhelm. *Phys. Rev. Lett.* **101**, 028101 (2008)
- [100] J.-P. Pérez. *Mécanique : fondement et applications*. Dunod (2014), 7<sup>e</sup> édition

---

---

---

# Chapitre II : Influence des Vibrations Hautes-Fréquences de Nanoparticules Magnétiques sur la Viabilité Cellulaire dans des Conditions d'Hyperthermie Magnétique Intra-Lysosomale

---

I) Rappel théorique .....	II-1
1) Effet mécanique d'un gradient de champ magnétique .....	II-1
2) Condition d'optimisation : Application d'un champ magnétique statique .....	II-2
a) Maximisation de la force appliquée.....	II-2
b) Annulation de l'échauffement par hyperthermie magnétique .....	II-5
II) Présentation du matériel expérimental.....	II-6
1) Génération d'un gradient de champ magnétique alternatif.....	II-6
2) Génération d'un champ magnétique alternatif.....	II-7
3) Génération d'un champ magnétique statique .....	II-8
4) Nanoparticules magnétiques utilisées .....	II-8
III) Mesures de SAR et influence d'un champ magnétique statique.....	II-9
1) Protocole de mesure .....	II-9
2) Application d'un champ magnétique alternatif uniforme .....	II-11
3) Application d'un gradient de champ magnétique alternatif.....	II-13
IV) Essais biologiques.....	II-15
V) Conclusions et perspectives .....	II-18
Références :.....	II-19

---

Nous venons de montrer avec le chapitre précédent que l'hyperthermie magnétique constitue une approche anti-tumorale intéressante et potentiellement efficace. Pour de faibles concentrations de NPMs incubées, elle reste cependant soumise à une question majeure : puisqu'aucune augmentation globale de température n'est mesurable lorsqu'on applique un champ magnétique alternatif haute-fréquence, qu'est ce qui justifie une augmentation de la mortalité cellulaire une fois les NPMs internalisées ?

Ce chapitre aura pour objectif d'étudier expérimentalement une des hypothèses abordées dans le **Chapitre I** : celle de l'effet mécanique induit par un gradient de champ magnétique alternatif haute-fréquence.

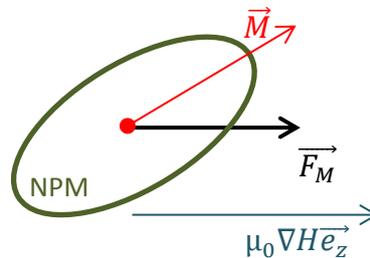
## I) Rappel théorique

### 1) Effet mécanique d'un gradient de champ magnétique

Dans un gradient de champ magnétique  $\mu_0 \cdot \nabla H$  de direction  $\vec{e}_z$ , une NPM de moment magnétique  $\vec{M}$  d'orientation quelconque subit une force  $\vec{F}_M$  également orientée selon  $\vec{e}_z$ , telle que :

$$\vec{F}_M = \mu_0 \nabla H (\vec{M} \cdot \vec{e}_z) \vec{e}_z \quad (1)$$

Une illustration de cette situation est disponible en **Fig.1**.



**Fig. 1** : Représentation 2D de l'action mécanique d'un gradient de champ magnétique  $\mu_0 \nabla H \vec{e}_z$  sur une NPM de moment magnétique  $\vec{M}$ .

Cette force appliquée à une NPM induit un déplacement par translation de celle-ci dans la direction du gradient de champ magnétique, que nous appellerons « mouvement translationnel ». Dans le cas où ce gradient de champ oscille à une fréquence proche de celles utilisées en hyperthermie magnétique (quelques centaines de kHz), la force appliquée à la NPM oscille également, générant ainsi des ondes ultrasonores dans le milieu environnant [1].

---

Afin de mettre en évidence, dans des conditions d'hyperthermie magnétique, l'impact de ces mouvements translationnels sur la viabilité cellulaire, nous avons cherché à maximiser la force appliquée sur les NPMs. Expérimentalement, cela consiste à placer les NPMs dans un gradient de champ magnétique alternatif auquel est superposé un champ magnétique statique colinéaire. Cette solution avait été suggérée en Réf.[2], et l'aspect théorique y est développé.

## 2) Condition d'optimisation : Application d'un champ magnétique statique

Dans le cadre de cette expérience, l'application d'un champ magnétique statique  $\mu_0 \overrightarrow{H_{DC}}$  colinéaire au gradient de champ magnétique a deux avantages majeurs :

### a) Maximisation de la force appliquée

Premièrement, il permet d'orienter le moment magnétique de la NPM dans le sens du gradient de champ magnétique ce qui a pour effet de maximiser la force appliquée sur celle-ci, comme le montre l'Eq.(1). L'alignement parfait du moment magnétique d'une NPM selon la direction d'un champ magnétique nécessite une amplitude de champ supérieure ou égale au champ magnétique de saturation ( $\mu_0 H_{sat}$ ) de la NPM.

Ce champ magnétique de saturation peut être décrit de différentes manières selon le cas de figure abordé. En effet, selon que la nanoparticule est dans le régime ferromagnétique ou dans le régime superparamagnétique (nommée NP SP), qu'elle soit mobile ou immobile, le champ magnétique nécessaire pour l'orienter dans une direction donnée peut être exprimé différemment. Etudions ces différents cas pour une solution de NPMs monodisperses et sans interaction magnétique. Il s'agira dans un premier temps de se préoccuper du cas le plus favorable d'une assemblée de nanoparticules magnétiques mobiles sous champ magnétique en calculant l'amplitude nécessaire pour orienter dans un temps court (quelques secondes) ces NPMs dans la direction du champ magnétique. Puis, nous nous intéresserons au cas défavorable d'une assemblée de NPMs immobiles.

#### (i) Cas d'une solution de NPMs mobiles :

Dans le cas de NPMs mobiles, nous ferons l'hypothèse que seules les forces de frottement exercées par le milieu s'opposeront à la rotation physique des NPMs visant à aligner leur moment magnétique dans la direction du champ magnétique statique. Ce problème s'apparente à celui d'une boussole s'orientant selon la direction d'un champ magnétique, ou d'une NPM libre de se mouvoir dans un solvant. L'énergie magnétique minimale à fournir aux NPMs devra donc être égale à l'énergie de friction [3] du milieu telle que :

$$\mu_0 H_{sat} M_s V_M = 8\pi\eta V_{HD} \dot{\varphi} \quad (2)$$

---

et donc :

$$\mu_0 H_{sat} = \frac{8\pi\eta\dot{\varphi}}{M_s} \left( \frac{r_{HD}}{r_M} \right)^3 \quad (3)$$

où  $\eta$  est la viscosité du milieu et  $\dot{\varphi}$  la vitesse angulaire de rotation d'une NPM.  $M_s$  est l'aimantation spontanée du matériau composant le cœur ferromagnétique d'une nanoparticule.  $V_M$  et  $r_M$  sont respectivement le volume et le rayon de ce cœur magnétique. Ces paramètres représentent également une fraction du volume et du rayon hydrodynamique d'une NPM, respectivement  $V_{HD}$  et  $r_{HD}$ .

A travers l'Eq.(3), on constate que la vitesse de rotation des NPMs a une influence sur le champ magnétique minimal à appliquer. En effet, plus on souhaite retourner rapidement une NPM plus le champ magnétique statique doit être grand. Pour la suite de cette étude théorique, nous considérerons qu'au bout d'une seconde, les NPMs devront être totalement alignées avec le champ magnétique statique, et ce quelle que soit la position initiale de leur moment magnétique par rapport à la direction du champ magnétique. De cette manière, la rotation maximale qu'une NPM devra effectuer en une seconde sera environ égale à  $\pi$ . Ainsi la vitesse angulaire souhaitée pour une solution de NPMs sera  $\dot{\varphi} = \pi$  rad/s. L'Eq.(3) devient alors :

$$\mu_0 H_{sat, mobile} = \frac{8\pi^2\eta}{M_s} \left( \frac{r_{HD}}{r_M} \right)^3 \quad (4)$$

Toutefois, il est important de noter que cette équation s'applique bien à des NPMs dans le régime ferromagnétique mais ne tient pas compte de l'agitation thermique qui rend instable la direction d'aimantation de la NPM. Pour que l'Eq.(4) puisse tout de même être valable avec des NPMs dans le régime superparamagnétique, l'amplitude du champ magnétique doit également saturer l'aimantation de la NPM dans sa direction. Pour ce faire, la condition d'écrite par l'Eq.(6) ci-dessous doit être respectée.

(ii) Cas d'une solution de NPMs immobiles :

Cette situation permet de décrire le comportement qu'auraient des NPMs spatialement contraintes comme cela pourrait être le cas avec une attache membranaire ou confinées dans un lysosome. Toutefois, il est important de noter que dans le cas d'un lysosome, les interactions entre NPMs ne peuvent être négligées et il a été théoriquement démontré que plus la concentration en NPMs augmente plus le champ magnétique de saturation augmente [4]. Dans le cadre de cette étude et pour des raisons de simplicité, nous ne considérerons que des NPMs immobiles et sans interaction en gardant à l'esprit que le  $\mu_0 H_{sat, immobile}$  calculé ne sera qu'une estimation basse de l'amplitude de champ magnétique réellement nécessaire pour saturer les NPMs.

Le cas d'une assemblée de NPMs immobiles et sans interaction a été étudié théoriquement et en détail en Réf.[5]. Pour des NPMs dans le régime ferromagnétique, le champ magnétique de saturation est défini tel que :

$$\mu_0 H_{sat,immobile} = \frac{2K}{M_s} \quad (5)$$

En s'inspirant de la **Fig.2** de ce papier, on peut, approximativement, exprimer le champ de saturation d'une assemblée de NPs SP, de la manière suivante :

$$\mu_0 H_{sat,immobile} \approx \frac{5k_B T}{M_s V_M} \quad (6)$$

Avec  $k_B T$  l'énergie d'agitation thermique.

(iii) Application numérique :

Généralement, pour des applications biomédicales, les NPMs sont composées d'un cœur magnétique d'oxyde de fer ( $M_s \approx 0,5 \cdot 10^6$  A/m et  $K = 13$  kJ/m<sup>3</sup>). Si on prend en compte une solution de NPMs similaire à celle de notre expérimentation, les NPMs ont alors un rayon  $r_M$  égale à 5,5 nm et un ratio  $\frac{r_{HD}}{r_M}$  égale à 4. Si on considère qu'elles sont plongées dans un milieu avec une viscosité égale à celle de l'eau ( $\eta = 1 \cdot 10^{-3}$  Pa. s), on obtient numériquement les résultats disponibles en **Tab.1**.

	Eq.(4)	Eq.(5)	Eq.(6)
$\mu_0 H_{sat}$	~ 4,6 $\mu$ T	~ 52 mT	~ 59 mT

**Tab.1** : Application numérique des Eqs (4), (5) et (6) pour une solution de NPMs sans interaction.

Ainsi, théoriquement pour des NPMs sans interaction, quelle que soit la situation, un champ magnétique statique d'amplitude supérieure à 59 mT est suffisant pour orienter le moment magnétique des NPMs dans sa direction [Cf. Eq.(6)].

Rappelons que ce champ magnétique statique sera superposé à un gradient de champ magnétique alternatif. Ce gradient de champ magnétique est obtenu via à une source de champ magnétique dont l'amplitude de champ décroît plus on s'en éloigne. Ainsi en fonction de la position à laquelle se situe l'assemblée de NPMs par rapport à la source de champ magnétique, celle-ci peut se trouver dans une zone de champ magnétique alternatif non-nulle ( $\mu_0 H_{max} \neq 0$ ). Pour saturer les NPMs le champ magnétique statique devra donc également compenser les oscillations de champ magnétique tel que :

$$\mu_0 H_{DC} \geq \mu_0 (H_{sat} + H_{max}) \quad (7)$$

---

*b) Annulation de l'échauffement par hyperthermie magnétique*

Un autre avantage à l'utilisation d'un champ magnétique statique est qu'il permet d'annuler l'échauffement des NPMs dans des conditions d'hyperthermie magnétique.

Ce principe avait déjà été étudié expérimentalement et théoriquement au LPCNO par B. Mehdaoui *et al.* [6]. Des NPMs de FeCo furent exposées à un champ magnétique alternatif de 56 kHz, d'amplitude  $\mu_0 H_{max} = 23$  mT auquel était superposé un champ magnétique statique perpendiculaire. Il a ainsi pu être prouvé qu'une augmentation de l'amplitude du champ magnétique statique conduit à une diminution de la puissance de chauffe des NPMs (Cf. **Fig.3(b)** en Réf. [5]).

Dans la littérature, il a également été montré que ce phénomène peut être employé pour localiser l'hyperthermie magnétique [7,8,9]. En effet, si on place deux sources de champ magnétique statique de direction opposée l'une en face de l'autre, on crée un gradient de champ magnétique, tel que le champ s'annule dans le plan médiateur des deux sources ; on appellera cette zone, la zone « zéro champ ». Lorsqu'on place des NPMs dans un champ magnétique alternatif superposé à ce gradient de champ magnétique statique, on observe que l'échauffement des NPMs par hyperthermie magnétique n'apparaît que dans la zone « zéro champ ».

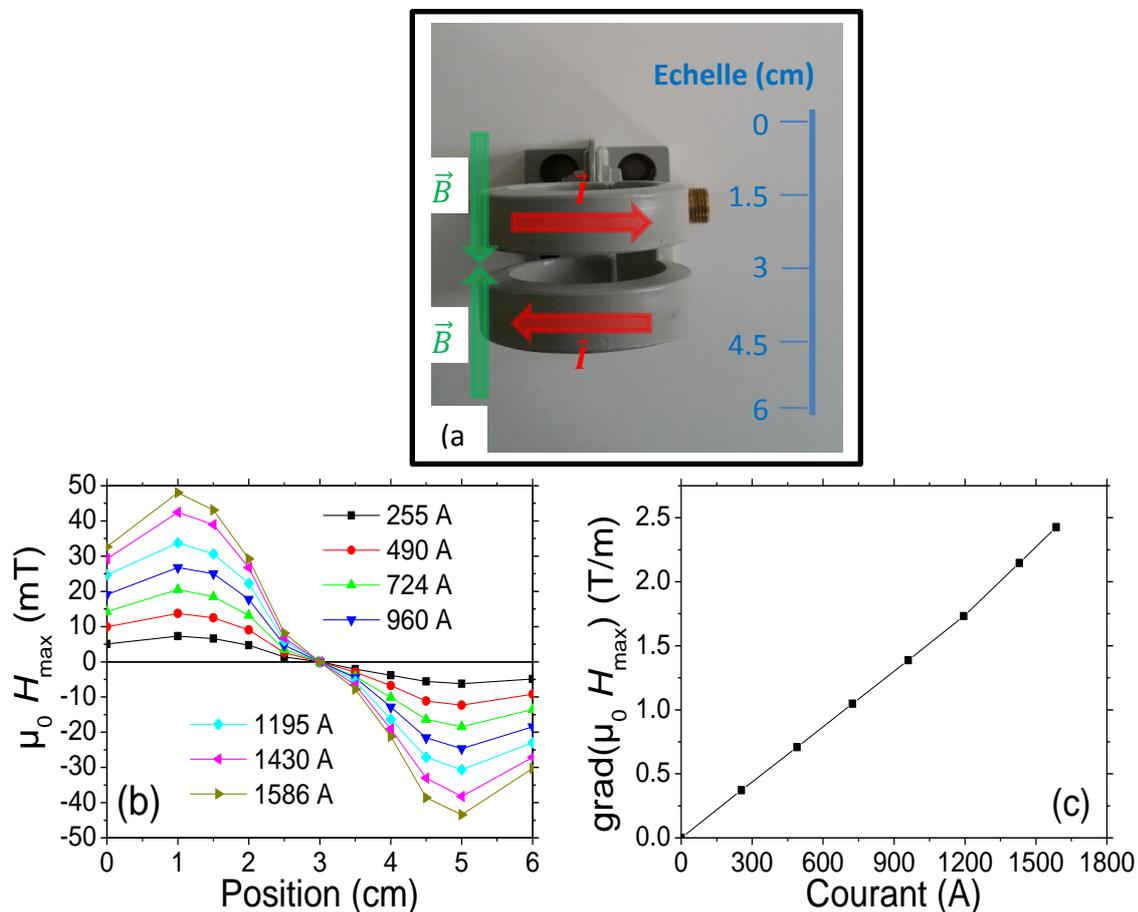
Le principe de cet effet se comprend aisément dans le cas d'un champ magnétique statique ( $\mu_0 H_{DC}$ ), colinéaire et superposé à un champ magnétique alternatif ( $\mu_0 H_{max}$ ). Si  $\mu_0 H_{DC} > \mu_0 H_{max}$  il ne peut y avoir de retournement du moment magnétique des NPMs et donc d'hyperthermie magnétique.

Pour résumer, l'intérêt de l'utilisation d'un champ magnétique statique est double. Premièrement, il permet de maximiser la force appliquée sur les NPMs, et donc, d'exacerber l'impact mécanique que celles-ci pourraient avoir sur les cellules. Deuxièmement, il permet de diminuer, voire d'annuler l'échauffement des NPMs par hyperthermie magnétique. Dans des conditions d'hyperthermie magnétique, cette stratégie offre la possibilité de mettre en évidence le rôle de l'impact mécanique des NPMs sur la viabilité cellulaire tout en excluant les contributions liées à de potentiels effets thermiques.

## II) Présentation du matériel expérimental

### 1) Génération d'un gradient de champ magnétique alternatif

Le dispositif nous permettant de générer des gradients de champ magnétique alternatif (GCMA) est composé d'un générateur de puissance commercial (MP12, Fives Celes, France) et d'une bobine composée de deux spires enroulées dans un sens opposé [voir **Fig.2(a)**]. Cet enroulement un peu spécifique permet, lors du passage d'un courant alternatif, de générer deux champs magnétiques alternatifs de même intensité en opposition de phase, et dont la somme s'annule donc au centre de la bobine [mesures disponibles en **Fig.2(b)**]. Ce comportement est similaire à celui d'une bobine d'anti-Helmholtz. Comme indiqué en **Fig.2(c)**, les gradients de champs magnétiques alternatifs accessibles avec ce dispositif ont une amplitude allant de 0 à 2,5 T/m pour une fréquence fixe (imposée par l'électronique du générateur de puissance) de 393 kHz.



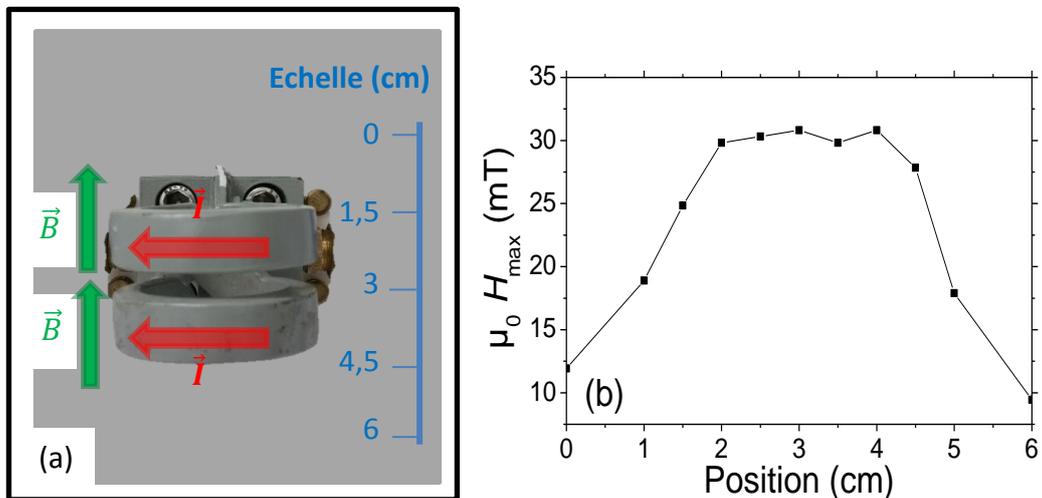
**Fig.2** : Détails techniques de la génération de gradient de champ magnétique alternatif à 393 kHz. (a) Photographie de la bobine type anti-Helmholtz utilisée. (b) Résultats de mesure de l'amplitude du champ magnétique alternatif généré dans la bobine, pour différents courants, en fonction de la position du point de mesure. (c) Calcul de l'amplitude d'oscillation du gradient de champ magnétique, à partir des résultats de (b), en fonction du courant injecté dans la bobine.

## 2) Génération d'un champ magnétique alternatif

Pour cette étude, la génération d'un champ magnétique alternatif (CMA) standard a été utilisée pour deux raisons :

- (i) Lorsque des NPMs étaient soumises à un champ magnétique alternatif haute-fréquence, il a permis de valider que la superposition d'un champ magnétique statique diminuait, voire annulait, l'échauffement de ces NPMs dû à l'hyperthermie magnétique.
- (ii) Prouver que les NPMs utilisées sont efficaces pour induire de la mortalité cellulaire lors d'un essai d'hyperthermie magnétique standard. Les résultats de cette expérience seront ensuite comparés à ceux obtenus lorsque les mouvements translationnels des NPMs sont maximisés.

La génération de champ magnétique alternatif utilise le même générateur de puissance que celui décrit pour les gradients de champs magnétiques alternatifs. La bobine d'anti-Helmholtz est remplacée par une bobine composée de deux spires enroulées dans le même sens [voir **Fig.3(a)**]. Ce dispositif permet de générer un champ magnétique alternatif uniforme, d'une gamme d'amplitude allant de 0 à 100 mT, entre les deux spires, qui décroît rapidement hors de la bobine, comme illustré en **Fig.3(b)** pour un courant de 724 A. L'inductance de cette bobine étant différente de la précédente, la fréquence d'utilisation également imposée par l'électronique du générateur de puissance est de 300 kHz.



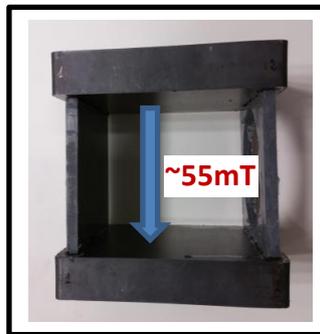
**Fig.3** : Détails techniques de la génération de champ magnétique alternatif à 300 kHz. (a) Photographie de la bobine. (b) Résultats de mesure de l'amplitude du champ magnétique alternatif généré dans la bobine, pour un courant de 724 A, en fonction de la position du point de mesure.

---

### 3) Génération d'un champ magnétique statique

Le champ magnétique statique, dont les fonctions ont été décrites en **partie I-2-a**, est généré par deux plaques (15 x 10 x 2 cm) d'aimant permanent de ferrite de strontium (Y30BH, IMA, Espagne) [voir **Fig.4**]. Ces deux plaques sont espacées de 10 cm, entre lesquelles un champ magnétique statique uniforme de  $55 \pm 2$  mT est produit. Le choix du matériau composant ces plaques d'aimants réside dans sa haute résistivité électrique ( $>10^4$   $\Omega.m$ ). Dans notre cas, ce paramètre est important puisqu'il permet d'éviter que les courants de Foucault générés durant l'application d'un champ magnétique alternatif ne chauffent les aimants.

Pour superposer ce champ magnétique statique à un gradient de champ magnétique alternatif ou à un champ magnétique alternatif ces deux plaques sont placées de part et d'autre de la bobine génératrice de champ magnétique.



**Fig.4** : Photographie des plaques d'aimants permanents générant un champ magnétique statique et uniforme de  $55 \pm 2$  mT.

La valeur de ce champ magnétique statique est à la limite de la valeur minimale théorique, présentée en **Tab.1**, permettant d'aligner des NPMs immobiles sans interaction. Dans ce cas de figure, la force exercée sur les NPMs ne sera donc pas maximisée mais seulement amplifiée par rapport à une absence de champ magnétique statique.

### 4) Nanoparticules magnétiques utilisées

Pour cette étude, des NPMs superparamagnétiques furent utilisées (NIMT FeOdot PEG-Amine, Genovis, Sweden). Elles sont composées d'un cœur de magnétite ( $Fe_3O_4$ ) d'un diamètre de 11 nm. La chimie de surface de ces NPMs d'oxyde de fer fut ensuite modifiée au LPCNO par l'équipe de Réceptologie et Ciblage Thérapeutique en Cancérologie afin de permettre leur internalisation spécifique dans les cellules tumorales traitées : INR1-RCCCK2 (voir **partie IV**). Le détail de cette fonctionnalisation est disponible en Réf.[10] mais est également présenté au **Chapitre V, partie I-2**. Il est important de noter que ces NPMs ont également prouvé leur efficacité dans des essais biologiques d'hyperthermie magnétique [10,11].

---

### III) Mesures de SAR et influence d'un champ magnétique statique

Pour différentes configurations de champ magnétique (gradient ou uniforme, avec ou sans superposition d'un champ magnétique statique), la puissance de chauffe de ces NPMs fut mesurée. Cette caractérisation a pour objectif de valider expérimentalement l'utilisation d'un champ magnétique statique pour annuler l'échauffement des NPMs lors d'une exposition à des champs magnétiques alternatifs haute-fréquence. La description et l'exploitation de ces résultats de mesures seront traitées dans la partie suivante.

#### 1) Protocole de mesure

Pour effectuer des mesures de puissance de chauffe (SAR), une solution de 300  $\mu\text{L}$ , de concentration 5,9  $\text{mg}_{\text{Fe}}/\text{mL}$ , fut placée à l'intérieur des bobines génératrices de champ magnétique alternatif (gradient ou non). Un protocole de mesure similaire à celui présenté en Réf.[12] a été employé. Il consiste à mesurer l'augmentation de température ( $\Delta T_m$ ) de la solution de NPMs durant 60 secondes d'application du champ magnétique alternatif (gradient ou non). La mesure de température a été effectuée à l'aide d'une sonde optique de température (Reflex 4, Neoptix, Canada). Afin d'éliminer la contribution de l'échauffement de la bobine à l'échauffement de la solution de NPMs, l'augmentation de température d'un échantillon « blanc » ( $\Delta T_{eau}$ ) contenant 300  $\mu\text{L}$  d'eau désionisée fut également mesurée durant l'application du champ magnétique. De cette manière, l'augmentation de température de la solution de NPMs, uniquement due à l'application du champ magnétique ( $\Delta T_{NPMs}$ ) est calculée telle que :

$$\Delta T_{NPMs} = \Delta T_m - \Delta T_{eau} \quad (8)$$

De plus, afin d'évaluer la contribution des courants de Foucault induits par l'application du champ magnétique alternatif (gradient ou non) à l'échauffement global de la solution de NPMs, une solution d'eau salée avec la même conductivité électrique que la solution de NPMs ( $\sigma_{NPMs} \approx 8,1 \text{ mS/cm}$ ) fut produite. Lors de l'application du champ magnétique, l'échauffement de cette solution, uniquement dû à la génération de courants de Foucault, fut mesuré ( $\Delta T_{sel}$ ) et comparé à l'échauffement de la solution de NPMs.

Finalement, la puissance de chauffe des NPMs (en  $\text{W/g}_{\text{Fe}}$ ) est calculée de la manière suivante :

$$SAR = \frac{\sum_i C_{pi} m_i}{m_{Fe}} \frac{\Delta T_{NPMs}}{\Delta t} \quad (9)$$

où  $C_{pi}$  et  $m_i$  sont respectivement la capacité calorifique (en  $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) et la masse (en kg) de chaque composant de la solution de NPMs.  $\Delta t$  est le temps (en secondes) d'application du champ magnétique et  $m_{Fe}$  la masse de fer (en  $\text{g}_{\text{Fe}}$ ) présent dans la solution de NPMs.

---

Puisque les solutions de NPMs dont la puissance de chauffe est mesurée sont identiques, nous pouvons réduire le terme  $\frac{\sum_i C_{pi} m_i}{m_{Fe}}$  de l'Eq.(9) à une constante que nous nommerons  $\alpha$  et dont la valeur calculée est :  $0,7096 \text{ Jg}_{Fe}^{-1} \text{ K}^{-1}$ .

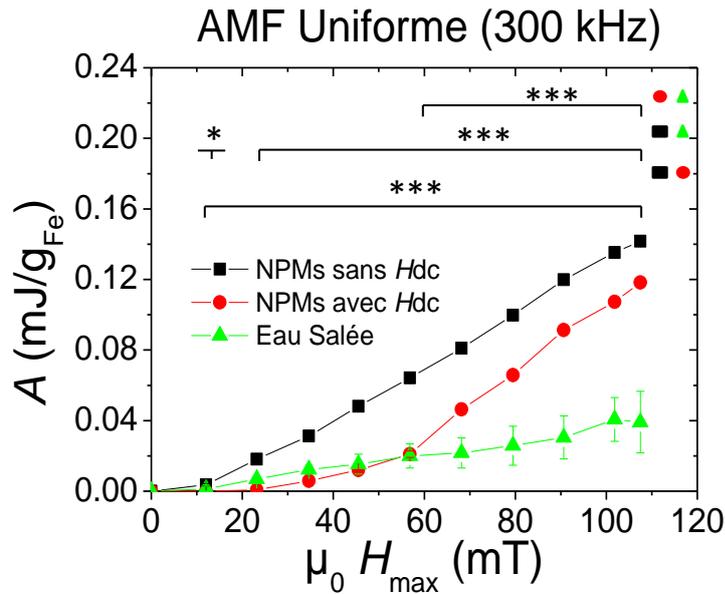
Rappelons que le terme  $\frac{\Delta T_{NPMs}}{\Delta t}$  représente l'échauffement global de la solution de NPMs durant l'exposition à un champ magnétique alternatif. Cet échauffement provient de deux contributions : l'hyperthermie magnétique et les courants de Foucault. Afin de distinguer ces deux contributions nous comparerons le SAR des NPMs, calculé avec l'Eq.(9), au SAR de la solution saline, défini de la manière suivante :  $SAR = \alpha \frac{\Delta T_{sel}}{\Delta t}$ .

Enfin, nous savons que le SAR est également proportionnel à la fréquence du champ magnétique appliqué. Puisque nous exposerons la solution de NPMs à des champs magnétiques alternatifs (gradients ou non) de différentes fréquences, la comparaison des valeurs de SAR obtenues ne pourra se faire qu'en les normalisant par la fréquence ( $f$ ) du champ magnétique appliqué. Ce nouveau paramètre est appelé *pertes spécifiques* ( $A$ ), il est exprimé en mJ/gFe et est formulé de la manière suivante :

$$A = \frac{SAR}{f} \quad (10)$$

## 2) Application d'un champ magnétique alternatif uniforme

La solution de NPMs (ou d'eau salée) fut placée au centre de la bobine présentée en **partie II-2**, dans une zone où le champ magnétique statique est uniforme. Pour cette mesure de puissance de chauffe, la gamme d'amplitude de champ magnétique utilisée va de 0 à 100 mT, à 300 kHz, avec ou sans champ magnétique statique. Ces mesures ont été effectuées au moins deux fois pour vérifier leur reproductibilité. Les résultats obtenus sont illustrés en **Fig.5**.



**Fig.5** : Mesures des pertes spécifiques de la solution de NPMs avec et sans champ magnétique statique, et de la solution d'eau salée. Le champ magnétique alternatif a une fréquence de 300 kHz. Les différences significatives entre chaque courbe (comparées deux à deux) sont marquées par un certain nombre de \*, tel que : \* $0,01 < p < 0,05$  ; \*\*\* $0,0001 < p < 0,001$ .

Comme illustré sur cette figure, l'ajout d'un champ magnétique statique diminue significativement les pertes spécifiques de la solution de NPMs. Dans cette condition, deux gammes d'amplitude de champ magnétique alternatif peuvent être distinguées. Premièrement, lorsque  $\mu_0 H_{max} < \mu_0 H_{DC}$ , l'échauffement des solutions de NPMs et d'eau salée sont identiques, et proviennent donc des courants de Foucault. Deuxièmement, lorsque  $\mu_0 H_{max} > \mu_0 H_{DC}$ , la solution de NPMs chauffe plus que la solution d'eau salée. Cette augmentation de température supplémentaire et significative provient de l'hyperthermie magnétique des NPMs présentes en solution.

Enfin, en observant les pertes spécifiques de la solution de NPMs avec ou sans champ magnétique statique, on constate que l'échauffement des NPMs est toujours significativement supérieur en l'absence de champ magnétique statique, même lorsque  $\mu_0 H_{max} > \mu_0 H_{DC}$ . Ce phénomène peut se comprendre de la manière suivante : lorsqu'on applique un champ magnétique statique dans la direction d'un champ magnétique alternatif, on favorise

---

(défavorise) le retournement de l'aimantation dans la direction alignée (opposée) au champ magnétique statique. Ce déséquilibre dans le retournement de l'aimantation se traduit directement par une diminution de l'aire du cycle d'hystérésis des NPMs, et donc par une diminution des pertes spécifiques (comme indiqué en Réf.[13]).

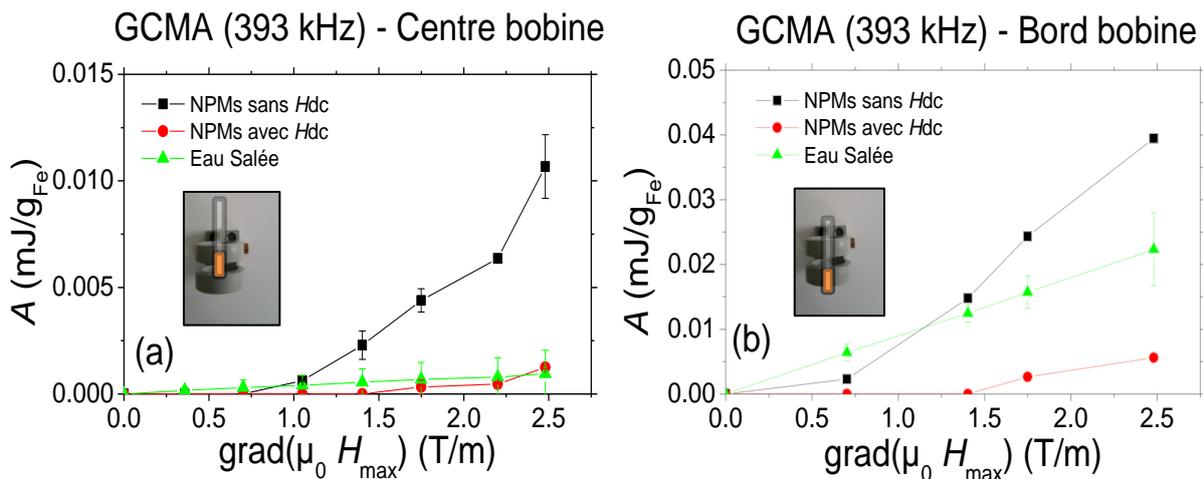
Pour résumer, d'après la **Fig.5**, pour un champ magnétique statique  $\mu_0 H_{DC}$  de  $55 \pm 2$  mT, l'échauffement des NPMs dû au phénomène d'hyperthermie est annulé pour des amplitudes de champ magnétique alternatif  $\mu_0 H_{max}$ , telles que :  $\mu_0 H_{max} < \mu_0 H_{DC}$ . Ce résultat permet de confirmer les conditions que doit respecter l'amplitude d'un champ magnétique statique superposé à champ magnétique alternatif pour annuler l'hyperthermie magnétique d'une assemblée de NPMs.

### 3) Application d'un gradient de champ magnétique alternatif

Le même protocole de mesure de pertes spécifiques est appliqué en utilisant la bobine de gradient de champ magnétique alternatif avec ou sans champ magnétique statique. Nous rappelons que la gamme d'amplitude du gradient de champ magnétique généré va de 0 à 2,5 T/m, pour une fréquence 393 kHz. Puisque le champ magnétique alternatif produit à l'intérieur de ce type de bobine est un gradient, la puissance de chauffe des NPMs sera différente en fonction de leur position dans celle-ci. Afin de mesurer la gamme des pertes spécifiques des NPMs, pour une valeur de gradient de champ magnétique alternatif, au sein de cette bobine, les mesures d'échauffement ont été effectuées à deux positions :

- (i) Au centre de la bobine (position 0 cm sur **Fig.2**) : zone où l'amplitude du champ magnétique alternatif est nulle.
- (ii) Au centre d'une spire (position 2,5 cm sur **Fig.2**) : zone où l'amplitude du champ magnétique alternatif est maximale.

Ces mesures ont également été effectuées au moins deux fois pour vérifier leur reproductibilité. Les résultats obtenus sont illustrés en **Fig.6**.



**Fig.6** : Mesures des pertes spécifiques de la solution de NPMs avec et sans champ magnétique statique, et de la solution d'eau salée. Le gradient de champ magnétique alternatif a une fréquence de 393 kHz. (a) Les mesures ont été effectuées au centre de la bobine (position 0 cm). (b) Les mesures ont été effectuées au bord de la bobine (position 2,5 cm). Pour chacun de ces graphiques la photo jointe illustre le positionnement d'un tube en verre contenant l'échantillon dans la bobine.

Selon cette figure, sans champ magnétique statique, on constate que les champs magnétiques alternatifs en opposition de phase induisent un échauffement de la solution de NPMs. Il est également possible de constater que les pertes spécifiques au centre d'une spire sont supérieures à celles obtenues au centre de la bobine. Toutefois, de manière surprenante,

---

on observe que l'échauffement des NPMs au centre de la bobine est non-nul. En effet, bien qu'au centre de la bobine le champ magnétique alternatif mesurable soit nul, il est important de noter que la hauteur de l'échantillon dans son tube en verre n'est pas nulle et peut exposer ce dernier à un champ magnétique alternatif faible également non-nul [Cf. illustration en **Fig.6(a)**]. Les résultats présentés en **Fig.6** nous permettent également de conclure qu'en appliquant un champ magnétique statique de  $55 \pm 2$  mT, l'échauffement des NPMs a complètement disparu, et ce, quelle que soit la position des NPMs dans la bobine et quelle que soit la valeur du gradient de champ magnétique alternatif appliqué. Cette observation se comprend aisément lorsqu'on se réfère à la **Fig.2(b)** puisque l'amplitude de champ magnétique alternatif maximale générée par cette bobine d'anti-Helmholtz est inférieure à  $\mu_0 H_{DC}$ .

Les résultats de cette partie sont donc cohérents et en lien avec nos prédictions. Ainsi, ils nous permettent de valider l'utilisation d'un champ magnétique statique pour annuler l'hyperthermie magnétique des NPMs.

---

## IV) Essais biologiques

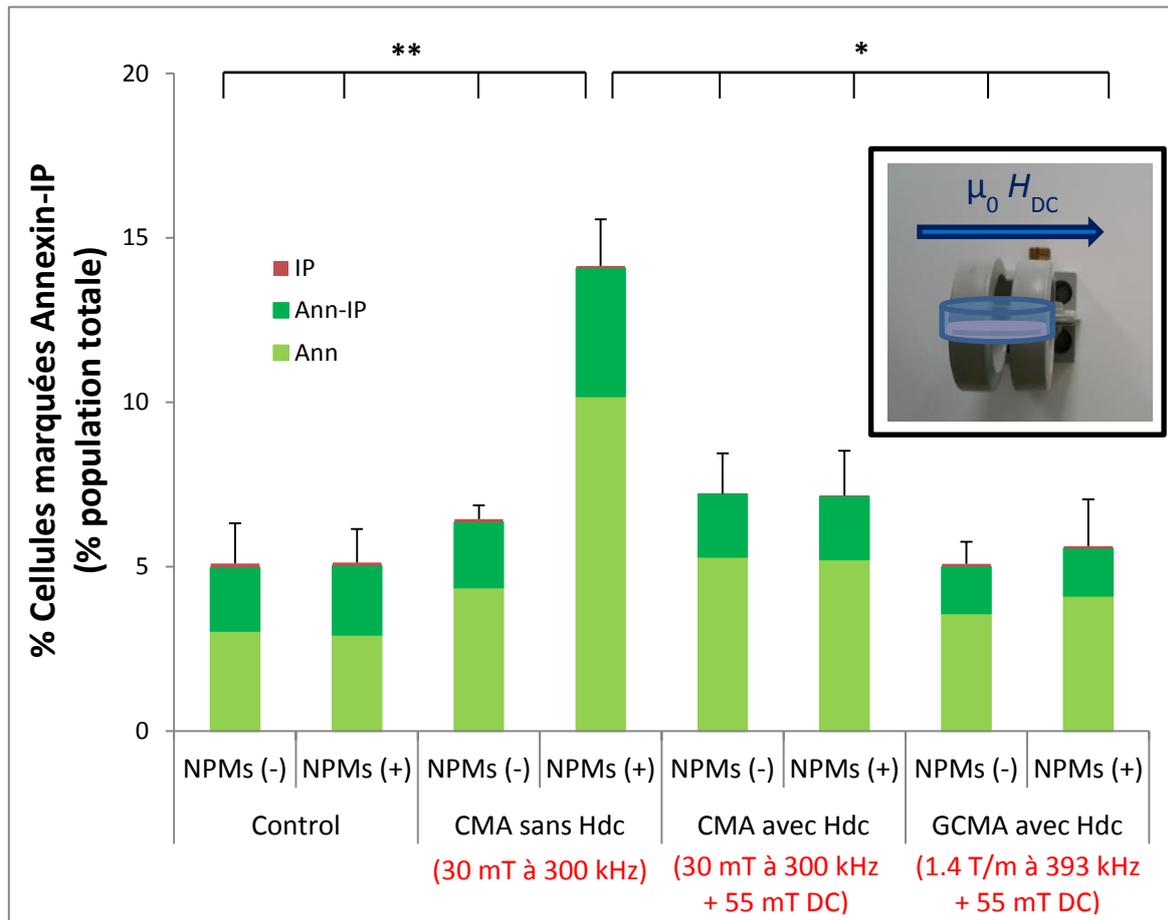
L'objectif de cette partie est de présenter les mesures de viabilité cellulaire effectuées sur une population de cellules tumorales (ayant internalisées ces NPMs) après une exposition à différents types de champ magnétique alternatif (gradient ou non), avec ou sans champ magnétique statique.

Pour ces essais in-vitro, des cellules tumorales endocrines de hamster (INR1G9) surexprimant le récepteur cholecystokinin-2 (-RCCK2) furent employées. Les NPMs furent modifiées en surface par l'ajout d'un ligand, un analogue synthétique de la gastrine (gastrine-NPMs), afin de pouvoir cibler spécifiquement des cellules tumorales surexprimant le récepteur CCK2 [10]. Les cellules tumorales INR1G9-RCCK2 furent incubées, dans une boîte de culture CellView, pendant 24h avec  $16 \mu\text{g}_{\text{Fe}}/\text{mL}$  de gastrine-NPMs permettant leur liaison aux cellules et leur internalisation dans les lysosomes, comme décrit en Réf.[10]. A cette concentration, les gastrine-NPMs ne sont pas cytotoxiques pour les cellules INR1G9-RCCK2 [10]. Les cellules furent ensuite rincées et exposées, pendant 1h30, à différentes conditions de champ magnétique :

- (i) Soit à un champ magnétique alternatif de 30 mT à 300 kHz, correspondant à un essai in-vitro d'hyperthermie magnétique standard.
- (ii) Soit à un champ magnétique alternatif de 30 mT à 300 kHz superposé à un champ magnétique statique de  $55 \pm 2$  mT. Cette condition permet d'annuler les effets thermiques d'un essai en hyperthermie magnétique standard pour ne laisser apparaître que l'impact des mouvements translationnels des NPMs.
- (iii) Soit un gradient de champ magnétique alternatif de 1,4 T/m à 393 kHz superposé à un champ magnétique statique de  $55 \pm 2$  mT, maximisant l'action des mouvements translationnels des NPMs dans les cellules. Cette amplitude de gradient de champ magnétique fut choisie puisqu'au-delà, la température de la bobine d'anti-Helmholtz dépasse  $37^\circ\text{C}$ , dégradant les cellules exposées, sans lien avec l'effet du champ magnétique.

Afin de minimiser la génération de courant de Foucault dans le milieu cellulaire, le champ magnétique alternatif (gradient ou non) fut appliqué dans le plan de la boîte de culture, comme illustré en **Fig.7**. La température de la boîte de culture fut mesurée tout au long de l'exposition au champ magnétique à l'aide d'une sonde optique de température plongée dans le milieu cellulaire. Sa température fut maintenue à  $37,0 \pm 0,3$  °C grâce à un régulateur de température fait-maison. Il est important de rappeler que, durant l'expérience, aucune augmentation globale de température due à l'application d'un champ magnétique alternatif et au phénomène d'hyperthermie magnétique n'a été mesurée. A la fin de l'expérience, les boîtes de cultures cellulaires exposées au champ magnétique ont rejoint les échantillons de contrôle (correspondant à des boîtes de culture cellulaire non-exposées à un quelconque champ magnétique) dans un incubateur. 4h plus tard, la viabilité cellulaire fut mesurée par le marquage fluorescent en FITC-annexinV et/ou iodure de propidium (kit d'analyse d'apoptose : Cell Meter Annexin V) identifiant différents types de mort cellulaire : apoptose précoce,

apoptose tardive ou nécrose. La capacité des différents champs magnétiques à induire de la mortalité cellulaire fut déterminée par le comptage des cellules, marquées par ces réactifs fluorescents, effectué sur des images de microscopie confocale. Ces images représentent une population de 2-3000 cellules observées par expérience, et ont été traitées par le logiciel ImageJ. Pour chaque condition de champ magnétique le nombre de cellules marquées est exprimé selon un pourcentage du nombre total de cellules observées (Cf. **Fig.7**).



**Fig.7** : Résultats de mesure de la viabilité cellulaire 4h après l'exposition à différentes conditions de champ magnétique et comparée à une condition de contrôle (cellules sans exposition au champ magnétique). L'histogramme affiche le pourcentage des cellules marquées seulement annexin (Ann : apoptose précoce), annexin-iodure de propidium (Ann-IP : apoptose tardive) ou seulement iodure de propidium (IP : nécrose). Les termes NPMs (+) et NPMs (-) représentent les cellules ayant été en contact ou non avec des NPMs. L'étude a été répétée 3 à 4 fois par condition de champ magnétique, la significativité des résultats obtenus est exprimée de la manière suivante : \* $0.01 < p < 0.05$ ; \*\* $0.001 < p < 0.01$ . L'illustration jointe à cet histogramme est une représentation schématique du positionnement d'une boîte de culture cellulaire dans une bobine pour minimiser l'induction des courants de Foucault. La direction du champ magnétique statique ( $H_{dc}$ ) est également indiquée.

---

Comme indiqué dans cette figure, l'application d'un champ magnétique alternatif de 30 mT à 300 kHz (« CMA sans *Hdc* » en **Fig.7**), sur des cellules ayant internalisées des gastrine-NPMs, présente une mortalité cellulaire supérieure aux cellules sans gastrine-NPMs (taux de mortalité respectif :  $14,2 \pm 2,5$  % vs  $6,5 \pm 0,8$  %). Les échantillons de contrôle (« Contrôle » en **Fig.7**) avec ou sans gastrine-NPMs présentent le même taux de mortalité (taux de mortalité respectif :  $5,1 \pm 1,0$  % vs  $5,1 \pm 1,2$  %), attestant de la non-toxicité de la concentration de NPMs utilisée. Ces résultats sont en adéquation avec ceux obtenus en Réf.[10]. L'exposition de cellules à ce même champ magnétique alternatif superposé à un champ magnétique statique de  $55 \pm 2$  mT (« CMA avec *Hdc* » en **Fig.7**) ne semble pas faire de différence sur la mortalité cellulaire, que les cellules aient internalisé ou non des gastrine-NPMs (taux de mortalité respectif :  $7,2 \pm 1,6$  % vs  $7,2 \pm 1,7$  %). Enfin, il est également possible de constater que la condition de champ magnétique employant un gradient de champ magnétique de 1,4 T/m à 393 kHz superposé à un champ magnétique statique de  $55 \pm 2$  mT (« GCMA avec *Hdc* » en **Fig.7**) n'a pas induit de différence du taux de mortalité cellulaire entre les cellules ayant internalisées ou non des gastrine-MNPs (taux de mortalité respectif :  $5,6 \pm 1,5$  % vs  $5,1 \pm 1,0$  %).

Ensemble, ces résultats nous montrent que le taux de mortalité cellulaire ne subit pas d'augmentation significative, comparativement aux échantillons de contrôle, lors de la superposition d'un champ magnétique statique : (i) à un champ magnétique alternatif standard, ou (ii) à un gradient de champ magnétique alternatif. Dans ces conditions de champ magnétique, l'échauffement des NPMs dû au phénomène d'hyperthermie magnétique est considéré comme inexistant (Cf. **Fig.5** et **Fig.6**) et les éventuels mouvements translationnels maximisés, notamment avec le cas (ii). Cependant, les résultats en **Fig.7** démontrent que ces mouvements translationnels, même lorsqu'ils sont maximisés par un gradient de champ magnétique alternatif et un champ magnétique statique, présentent un impact négligeable sur la viabilité cellulaire et ne sont pas impliqués dans les causes de mortalité cellulaire lors des essais en hyperthermie magnétique standard.

---

## V) Conclusions et perspectives

En résumé, notre objectif était de tester le potentiel impact de mouvements translationnels haute-fréquence que pourraient avoir des NPMs dans des essais biologiques d'hyperthermie magnétique. Pour mettre en évidence ce phénomène nous avons tiré avantage de l'utilisation d'un champ magnétique statique, i) pour annuler l'échauffement par hyperthermie magnétique des NPMs et, ii) pour maximiser la force exercée sur celle-ci lors de l'exposition à un gradient de champ magnétique alternatif. L'effet ii) fut discuté théoriquement et l'effet i) fut confirmé expérimentalement. Les essais in-vitro de cette étude démontrèrent également que l'ajout d'un champ magnétique statique annule la hausse de mortalité cellulaire apparaissant lors des essais en hyperthermie magnétique standard. Même lorsque les mouvements translationnels furent maximisés par l'utilisation d'une bobine de gradient de champ magnétique alternatif, aucune diminution de la viabilité cellulaire spécifique ne fut mesurée.

Nous pouvons donc ainsi conclure que l'hypothèse selon laquelle une partie de la mortalité cellulaire observée, dans des essais d'hyperthermie magnétique, est due aux mouvements translationnels des NPMs induits par la présence d'un gradient de champ magnétique alternatif, est rejetée.

Nous rappelons que dans le **Chapitre I**, plusieurs hypothèses concernant cette problématique furent émises. Ces hypothèses peuvent être rangées dans deux catégories : les actions thermiques et les actions mécaniques. Les actions thermiques concernent l'échauffement local des nanoparticules qui surviendrait donc à l'échelle nanométrique dans le lysosome et déclenchant une cascade d'évènements, dans la cellule concernée, menant vers sa destruction. L'hypothèse des actions mécaniques concerne essentiellement le mouvement des NPMs provoqué par l'application d'un champ magnétique alternatif uniforme ou gradient, capable d'endommager la cellule. A travers cette étude, nous savons désormais que l'impact des mouvements translationnels, potentiellement générés lors d'un essai d'hyperthermie magnétique, est négligeable pour la cellule. Cependant, il est important de noter que, durant ces essais, les NPMs subissent également un couple, lié à l'application d'un champ magnétique alternatif, capable de les faire tourner sur elles-mêmes. Il reste possible que les forces exercées par ce couple sur les NPMs soient transmises à la cellule et l'endommagent. Les expériences décrites dans ce chapitre ne nous permettent pas de valider ou d'infirmer cette hypothèse puisque la rotation des NPMs est également bloquée lorsqu'un champ magnétique statique suffisamment fort est superposé à un champ magnétique alternatif. Ainsi, concernant la rotation physique d'une assemblée de NPMs, faire la distinction entre la contribution mécanique et thermique dans la diminution de viabilité cellulaire semble être délicat. Notons toutefois que l'augmentation locale de température d'une NPMs est liée à sa puissance de chauffe et est donc proportionnelle à la fréquence du champ magnétique alternatif appliqué, alors que l'amplitude du couple exercé sur ces NPMs est, en première approximation, indépendante de cette fréquence. Une étude intéressante à ce sujet pourrait donc être l'observation de la dépendance en fréquence de la viabilité cellulaire.

---

## Références :

---

- [1] G. Podaru, P. Prakash and V. Chikan, *J. Phy. Chem. C.* **120**, 2386 (2016)
- [2] J. Carrey, V. Connord and M. Respaud, *Appl. Phys. Lett.* **102**, 232404 (2013)
- [3] Y. I. Golovin, S. I. Gribanovskii, D. Y. Golovin, N. L. Klyachko, and V. Kabanov. *Phy. Sol. State.* **56**, 1342 (2014)
- [4] R. P. Tan, J. Carrey, and M. Respaud, *Phy. Rev. B.* **90**, 214421 (2014)
- [5] J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, *J. Appl. Phys.* **109**, 083921 (2011)
- [6] B. Mehdaoui, J. Carrey, M. Stadler, A. Cornejo, C. Nayral, F. Delpech, B. Chaudret and M. Respaud, *Appl. Phys. Lett.* **100**, 052403 (2012)
- [7] T.O. Tasci, I. Vargel, A. Arat, E. Guzel, P. Korkusuz, E. Atalar, *Medical Physics.* **36**, 1906 (2009)
- [8] M. Ma, Y. Zhang, X. Shen, J. Xie, Y. Li, N. Gu, *Nano Research.* **8**, 600 (2015)
- [9] K. Murase, H. Takata, Y. Takeuchi, S. Saito, *Physica Medica-European Journal of Medical Physics.* **29**, 624 (2013)
- [10] C. Sanchez, D. El Hajj Diab, V. Connord, P. Clerc, E. Meunier, B. Pipy, B. Payré, R. Tan, M. Gougeon, J. Carrey, V. Gigoux and D. Fourmy, *ACS Nano.* **8**, 1350 (2014)
- [11] V. Connord, P. Clerc, N. Hallali, D. El Hajj Diab, D. Fourmy, V. Gigoux and J. Carrey, *Small.* **11**, 2437 (2015)
- [12] L.-M. Lacroix, J. Carrey, and M. Respaud, *Rev. Sci. Instr.* **79**, 093909 (2008)
- [13] R. Dhavalikar, C.Rinaldi, *JMMM.* **15**, 02704 (2016)

---

---

---

# Chapitre III : Caractérisation de Nanoparticules de Fer Métallique Enrobées d'une Coquille d'Oxyde de Silicium pour des Applications Anti-Tumorales

---

I) Synthèse et Microscopie Electronique à Transmission (MET) .....	III-1
1) Principe de synthèse et paramètres testés.....	III-1
2) Suivi de la réaction par MET .....	III-3
3) Bilan .....	III-5
II) Caractérisation XPS .....	III-6
1) Principe de la caractérisation XPS .....	III-6
2) Caractérisation des nanoparticules de fer initiales .....	III-7
3) Caractérisation des nanoparticules de fer-silice (échantillon 4).....	III-8
4) Bilan .....	III-12
III) Magnétométrie .....	III-13
1) Principe et analyse des mesures VSM.....	III-13
2) Mesures VSM avant et après synthèse .....	III-15
3) Exposition à l'air et à l'eau.....	III-16
a) Mesures VSM .....	III-16
b) Estimation des espèces paramagnétiques .....	III-19
4) Bilan .....	III-22
IV) Mesures de la puissance de chauffe (SAR) des NPs.....	III-23
1) Protocole de mesure .....	III-23
2) Résultats obtenus.....	III-26
3) Bilan .....	III-29
V) Conclusions et perspectives .....	III-31
Références : .....	III-33

---

---

Dans le **Chapitre II**, nous avons pu éliminer une hypothèse concernant les causes de la mortalité cellulaire lors d'essais d'hyperthermie magnétique employant des NPMs en faible concentration. Bien qu'il ne soit pas encore prouvé qu'à faible concentration de NPs la cause de la mortalité des cellules tumorales soit thermique, cela ne fait aucun doute à forte concentration. Quoiqu'il en soit, il semble évident que les propriétés magnétiques des NPs utilisées jouent un rôle important dans l'efficacité de cette approche anti-tumorale.

Actuellement, pour des applications biologiques, les NPMs majoritairement utilisées sont composées d'oxyde de fer (magnétite ou maghémite). Malgré leur faible aimantation à saturation, ces NPMs sont préférées pour des raisons de biocompatibilité et de stabilité de leur composition chimique. En effet, bien qu'ayant une aimantation à saturation supérieure, ni le nickel ni le cobalt ne sont biocompatibles. Quant au fer métallique, il s'oxyde naturellement en milieu aqueux et peut complètement perdre son caractère ferromagnétique, à cause de la formation d'oxyde de fer non-ferromagnétique.

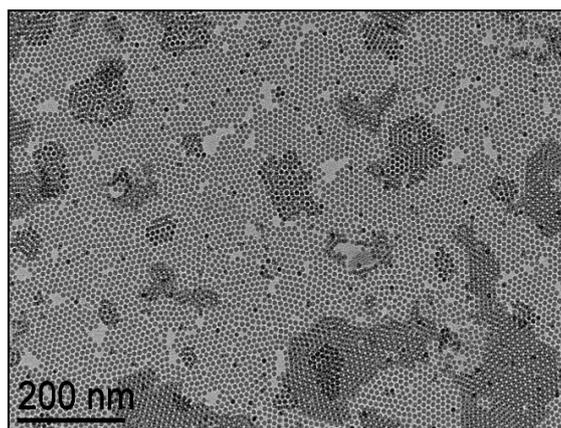
Au vu de ce constat, A. Glaria et W. S. Ojo, membres de l'équipe de Nanostructure et Chimie Organométallique du LPCNO ont donc élaboré une synthèse visant à faire croître, à la surface de NPs de fer métallique, une coquille de silice amorphe. L'objectif de cette coquille étant de préserver les propriétés magnétiques du fer en le protégeant de l'oxydation, l'un des challenges de cette synthèse fut de faire croître cette coquille sans oxyder les NPs de fer. Les propriétés magnétiques et la puissance de chauffe de ces NPMs furent étudiées durant cette thèse.

Dans ce chapitre, nous discuterons brièvement du principe de synthèse, nous présenterons l'étude structurale des NPMs ainsi obtenues et nous attacherons une attention particulière à leurs propriétés magnétiques ainsi qu'à leur puissance de chauffe.

## I) Synthèse et Microscopie Electronique à Transmission (MET)

### 1) Principe de synthèse et paramètres testés

Pour cette synthèse, des NPs commerciales de fer métallique d'un diamètre de 9 nm, dispersées dans une solution d'acide palmitique et stabilisées par un mélange de ligands (i.e. hexadécylamine), ont été utilisées. Une image MET de ces NPs est disponible en **Fig.1**. Ces NPs, que nous appellerons par la suite *cœur de fer*, ont servi de germe de croissance à la coquille de silice. Cette coquille fut formée grâce à l'hydrolyse et la condensation du tetraethyl orthosilicate (TEOS) dans un solvant organique [Tetrahydrofurane (THF) ou Diméthoxyéthane (DME)]. Afin de ne pas oxyder les cœurs de fer durant la réaction un minimum d'eau fut utilisé avec un catalyseur [1-butylamine (BA)].



**Fig.1** : Image MET des NPs de fer métallique utilisées pour cette synthèse.

La concentration des réactifs, le choix du solvant ainsi que la durée de la réaction sont apparus comme étant des paramètres de contrôle de la formation des coquilles de silice. Afin de mettre en évidence leur influence sur les NPs finales, quatre lots d'échantillon, avec différents jeux de paramètres, ont été étudiés. Leur description figure en **Tab.1**.

Ech.	Conditions Expérimentales (mmol/mL)					Paramètres testés
	TEOS (mmol)	BA (mmol)	H <sub>2</sub> O (mmol)	Temps (days)	Solvant (mL)	
1	2	1	4	7	THF: 22	Echantillon standard
2	2	1	4	7	DME: 22	Solvant
3	1	0.5	2	7	THF: 22	Concentration des réactifs
4	2	1	4	2	DME: 22	Temps de réaction

**Tab.1** : Conditions expérimentales testées pour cette étude, à travers quatre lots d'échantillon. Les paramètres variant par rapport à l'échantillon standard (l'échantillon 1) sont marqués en rouge.

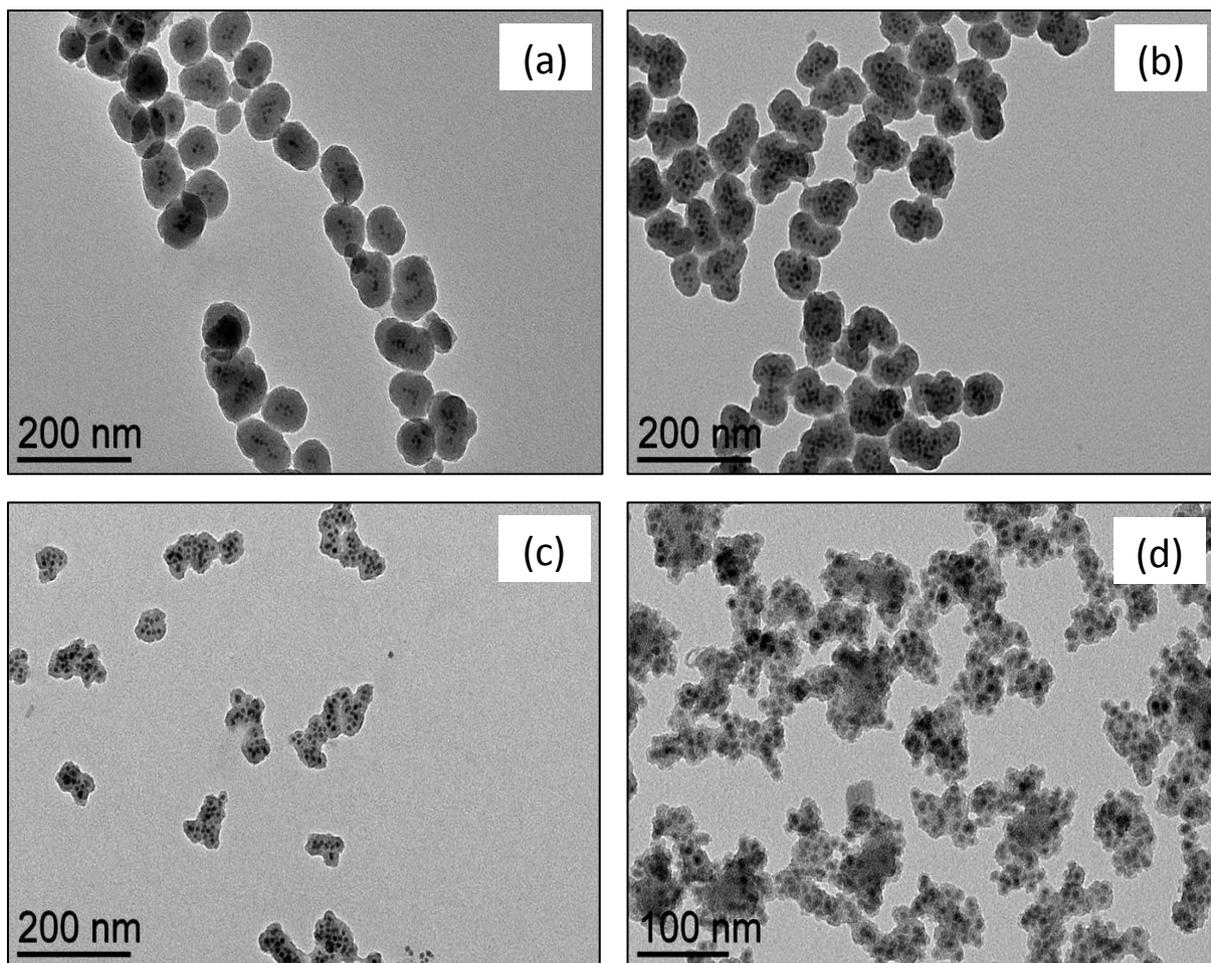
Afin de déterminer le pourcentage massique en fer de chaque échantillon, une fraction de ces derniers fut envoyée à l'entreprise Actlabs (Ancaster, Canada). Différentes techniques de mesures furent employées, nous permettant de calculer un pourcentage massique moyen de fer par échantillon et l'incertitude correspondante. Concernant les NPs de fer métallique, ces mesures révèlent une proportion massique de fer de  $78 \pm 1 \% m_{Fe}$ , les 22 %m restant sont dus à la présence de ligand.

## 2) Suivi de la réaction par MET

Chaque jour, durant la réaction, des prélèvements des quatre échantillons ont été effectués afin d'analyser au MET les différentes étapes de l'enrobage. Ils permirent notamment d'évaluer la croissance de la coquille de silice au cours du temps, et de pouvoir comparer les échantillons entre eux à travers le diamètre moyen ( $d_{MET}$ ) des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> (voir **Tab.2**). Les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> n'étant pas totalement sphériques mais plutôt de forme irrégulière, ce diamètre moyen fut estimé en utilisant les clichés MET et en traçant un cercle autour de chaque NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>. Le recensement du nombre de cœurs de fer par NPs et des valeurs de pourcentage massique de fer par échantillon après 7 jours de synthèse sont disponibles en **Tab.2**. Egalement, les images MET des échantillons finaux de Fe@SiO<sub>2</sub> sont présentées en **Fig.2**.

<b>Ech.</b>	<b><math>d_{MET, 1j}</math></b>	<b><math>d_{MET, 2j}</math></b>	<b><math>d_{MET, 3j}</math></b>	<b><math>d_{MET, 4j}</math></b>	<b><math>d_{MET, 7j}</math></b>	<b>Nbr. de Coeur de fer</b>	<b>%m<sub>Fe</sub></b>
<b>1</b>	<i>agr.</i>	53 (12)	65 (14)	68 (12)	79 (12)	5 (3)	28,9 (5,0)
<b>2</b>	<i>agr.</i>	76 (10)	74 (12)	70 (10)	89 (14)	13 (7)	27,4 (5,0)
<b>3</b>	Fe NPs	Fe NPs	<i>agr.</i>	62 (12)	67 (11)	11 (6)	57,2 (5,0)
<b>4</b>	<i>agr.</i>	76 (10)	-	-	-	-	35,0 (5,0)
	78 (14)	104 (1)					

**Tab.2** : Analyse des images MET concernant l'évolution en taille des échantillons prélevés durant la réaction de synthèse. Le terme *agr.* signifie que les objets observés au MET sont de taille micronique et correspondent à des NPs de fer métallique agrégées entre elles par une matrice de SiO<sub>2</sub>. Le paramètre  $d_{MET,xj}$  correspond à la taille (en nm) des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> au jour  $x$  du prélèvement. Les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> n'étant pas totalement sphériques mais plutôt de forme irrégulière, cette taille représente le diamètre du cercle dans lequel les NPs sont inclus, d'après les images MET. Les deux dernières colonnes indiquent respectivement le nombre moyen de cœurs de fer par NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> en fin de réaction et le pourcentage massique en fer de ces mêmes NPs. Toutes les valeurs entre parenthèse correspondent aux écart-types des valeurs moyennes associées.



**Fig.2** : Images MET des échantillons 1 (a), 2 (b), 3 (c) après 7 jours de réaction et de l'échantillon 4 (d) après 2 jours de réaction.

Pour l'échantillon 1, considéré arbitrairement comme standard, la formation de NPs individuelles a été observée après 2 jours de réaction, en présence d'une grande quantité d'agrégats de taille micronique (cf. *agr.* en **Tab.2**). Ces agrégats correspondent à des NPs de fer métallique piégées par la formation d'une matrice de SiO<sub>2</sub> qui, lentement, via le processus de condensation [1], tend à former des NPs individuelles de Fe@SiO<sub>2</sub>. Ainsi, au fur et à mesure de la réaction, plus la taille des NPs individuelles augmente, plus le nombre d'agrégats de taille micronique diminue jusqu'à complètement disparaître au bout de 7 jours. Pour cet échantillon, le nombre de cœurs de fer est relativement bas avec une valeur moyenne de  $5 \pm 3$  cœurs de fer par NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>.

Cette tendance sur la cinétique de réaction fut également observée pour l'échantillon 2. De plus, les premières NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> de l'échantillon 2 sont apparues après 24h de réaction avec une taille proche de la taille finale de l'échantillon 1 (resp.  $78 \pm 14$  nm et  $79 \pm 12$  nm). Egalement, l'échantillon 2 a présenté des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> avec une taille finale moyenne ( $89 \pm 12$  nm) légèrement supérieure à celui de l'échantillon 1. On constate également que lorsque le solvant THF est remplacé par le DME, le nombre de cœurs de fer par coquille de silice augmente grandement avec une valeur moyenne de  $13 \pm 7$ . Toutefois,

---

malgré cette différence de nombre de cœurs de fer avec l'échantillon 1, les différences de pourcentage massique en fer sont non-significatives ( $28,9 \pm 5,0 \text{ \% m}_{\text{Fe}}$  pour l'échantillon 1 et  $27,4 \pm 5,0 \text{ \% m}_{\text{Fe}}$  pour l'échantillon 2).

Concernant l'échantillon 3, la concentration des réactifs fut réduite de moitié par rapport à l'échantillon 1. Au niveau de la cinétique de synthèse, cette modification fut traduite par un ralentissement de la formation de NPs de  $\text{Fe@SiO}_2$  de telle sorte que les particules de fer métallique étaient toujours observables après 48h de réaction. Puis les agrégats microniques se sont formés pour laisser place, après 7 jours de réaction, à des NPs individuelles de  $\text{Fe@SiO}_2$  avec une taille finale moyenne de  $67 \pm 11 \text{ nm}$  (plus petites que les NPs de l'échantillon 1). Enfin, le ralentissement de la réaction semble avoir favorisé une augmentation du nombre de cœurs de fer par coquille de silice, dont la valeur est proche de celle obtenue avec l'échantillon 2.

Dans le cas de l'échantillon 4, le temps de réaction a été limité à 2 jours et l'utilisation du solvant DME, au lieu du THF, a permis d'accélérer la formation de l'enrobage de silice (comme observé avec l'échantillon 2). Pour cet échantillon, l'épaisseur moyenne de coquille autour des cœurs de fer fut de 4-5 nm et le pourcentage massique de fer est de  $35,0 \pm 5,0 \text{ \% m}_{\text{Fe}}$ . De manière attendue, les observations MET sur cet échantillon sont identiques à celles effectuées sur l'échantillon 2 après 2 jours de réaction. Toutefois, le contraste sur les clichés MET de l'échantillon 4 n'était pas suffisamment prononcé pour permettre un décompte exact du nombre de cœur de fer par coquille. Cette donnée n'est donc pas renseignée en **Tab.2**.

Enfin, il est important de noter que, quelles que soient les conditions expérimentales testées, aucun cœur de fer sans coquille de silice n'a été observé en fin de réaction (après 2 jours pour l'échantillon 4, et 7 jours pour les échantillons 1, 2 et 3).

### 3) Bilan

Nous venons donc de montrer, à travers cette analyse d'image MET, que les paramètres de synthèse testés (temps de réaction, concentration des réactifs, choix du solvant) ont joué un rôle non négligeable sur la cinétique et sur le produit de synthèse. En prenant en référence un jeu de ces paramètres (échantillon 1), nous avons pu mettre en évidence que le choix du solvant (échantillon 2) peut accélérer la cinétique de synthèse et permet d'obtenir des coquilles plus volumineuse encapsulant plus de cœurs de fer dans une même coquille. Il fut observé qu'une diminution de la concentration des réactifs (échantillon 3) ralentissait la cinétique de formation de la coquille de silice, permettant d'encapsuler également un plus grand nombre de cœurs de fer, mais dans une coquille plus petite. Enfin, et de manière attendue, une diminution du temps de réaction (échantillon 4) eut pour effet de diminuer l'épaisseur de la coquille de silice des NPs de  $\text{Fe@SiO}_2$ .

---

## II) Caractérisation XPS

De manière complémentaire aux observations MET précédentes, des mesures en XPS ont été effectuées afin de déterminer la composition chimique en surface des cœurs de fer, sur les NPs de fer métallique et l'échantillon 4.

### 1) Principe de la caractérisation XPS

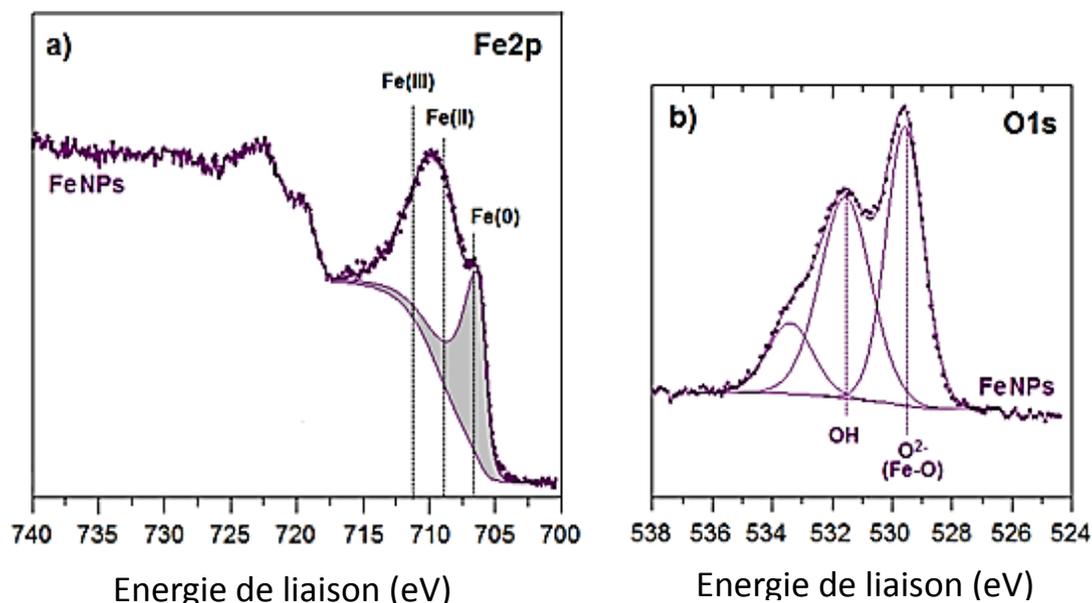
La spectroscopie photo-électronique à rayon-X (XPS en anglais) est une méthode de caractérisation qualitative et semi-quantitative. Elle permet d'analyser la chimie de surface d'un matériau tout en informant sur la proportion de chacun de ses composants.

Le principe de cette caractérisation consiste à irradier la surface d'un matériau en l'exposant à un faisceau de rayons-X. Ce faisceau a une profondeur de pénétration limitée dans le matériau, généralement autour de 5 nm. Pour cette raison, cette méthode est essentiellement utilisée pour effectuer de la caractérisation de surface. L'interaction entre le rayon-X et la matière provoque un arrachement de certains électrons dont l'énergie de liaison est inférieure à celle apportée par les rayons-X. Les électrons émis sont capturés par un détecteur permettant de mesurer leur énergie, et donc d'en déduire l'énergie de liaison de l'élément auquel ils étaient rattachés. Cette dernière renseigne donc sur le degré d'oxydation d'une espèce chimique et sur son environnement. De plus, en comptant les électrons de même énergie on peut remonter à la proportion de chaque élément détecté. La précision de mesure, est de l'ordre du millier de ppm.

Pour notre étude, la caractérisation XPS fut employée sur des NPs de fer métallique (cœurs de fer initiaux) et sur des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> (l'échantillon 4 pour sa faible épaisseur de coquille). Cette caractérisation et l'analyse des données de mesure furent effectuées par S. Soulé de l'équipe ECP du laboratoire IPREM (Pau, France). Leur traitement des données s'inspire des travaux effectués en 2011 par M. C. Biesinger *et al.* [2]. Nous n'entrerons pas dans le détail de l'analyse mais nous nous servons de ces résultats pour appuyer les déductions faites des mesures de magnétométrie (voir **partie III**).

## 2) Caractérisation des nanoparticules de fer initiales

Pour caractériser les NPs de fer métallique, les spectres XPS Fe2p et O1s furent étudiés. Les données de mesure ainsi que la position déduite des pics principaux sont disponibles en **Fig.3**.



**Fig.3** : Spectres XPS (a) Fe2p et (b) O1s des NPs de fer métallique avec la position calculée des pics principaux.

Le spectre Fe2p des NPs de fer métallique montre clairement la présence de fer avec un degré d'oxydation 0, +II et +III dont les pics XPS sont respectivement localisés autour de 707 eV, 709 eV et 711 eV. Ces pics de Fe(II) et Fe(III) sont également représentatifs des liaisons Fe-O qui, dans le cas des NPs de fer métallique sont présentes entre les ligands et la surface de ces NPs.

La déconvolution du pic de fer en **Fig.3(a)** a permis d'estimer les proportions relatives de Fe(0), et de Fe-O permettant le calcul du rapport Fe-O / Fe(0). Dans notre cas ce rapport vaut 1,5 (voir **Tab.3**).

	<b>Fe(0)</b> (% rel.)	<b>Fe-O</b> (% rel.)	<b>Fe-O / Fe(0)</b>
<b>Fe NPs</b>	40,8	59,2	1,5
<b>Fe NPs - air</b>	9,2	90,8	9,9

**Tab.3** : Proportion relative de Fe(0) et de Fe-O pour les NPs de fer métallique, sans (Fe NPs) ou avec exposition à l'air (Fe NPs - air). Le rapport Fe-O / Fe(0) a été calculé à partir des analyses XPS (voir **Fig.3**).

La courbe du spectre O1s en **Fig.3(b)** est composée de trois pics. Le pic principal à 529,6 eV (10,0 % at. selon **Tab.4**) correspond à la liaison Fe-O. Le second pic à 531,5 eV (10,1 % at.) et le troisième à 533,4 eV (3,1 % at.) sont à attribuer aux chaînes de ligands et au solvant présent dans la solution de NPs de fer métallique. L'ensemble de ces résultats nous montre que les NPs de fer métallique sont bien entourées par des ligands, et forment avec ces derniers des liaisons Fe-O en surface de NPs. Cette déduction est en accord avec la valeur du rapport Fe-O / Fe(0), disponible en **Tab.3**.

Les NPs de fer métallique furent également exposées pendant 24h à l'air puis analysées en XPS. De manière attendue, cette exposition à l'air a induit une diminution de la proportion relative de Fe(0) passant de 40,8 % at. (avant exposition) à 9,2 % at. (après exposition). De même, le pourcentage de Fe-O et le rapport Fe-O / Fe(0) ont respectivement augmenté de 31,6 % et de 8,4 (voir **Tab.3**). Cette augmentation est le signe de la formation d'une couche d'oxyde de fer Fe-O-Fe en surface des NPs.

L'analyse quantitative des pourcentages atomiques des éléments détectés (voir **Tab.4**) révèle également une présence importante de carbone (66,7 % at.) à la surface des NPs, en accord avec la présence d'acide palmitique et d'hexadécylamine, utilisés en tant que ligands.

	EL (eV) [FWHM (eV)]	% at.
<b>C1s</b>	285,0 (1,3)	52,1
	286,3 (1,7)	10,4
	288,7 (1,6)	4,2
	<b>Total :</b>	<b>66,7</b>
<b>O1s</b>	529,6 (1,4)	10,0
	531,5 (2,0)	10,1
	533,4 (1,9)	3,1
	<b>Total :</b>	<b>23,2</b>
<b>Fe2p</b>	706,3	4,1
		6,0
	<b>Total :</b>	<b>10,1</b>

**Tab.4** : Energie de liaison (EL) des pics XPS avec leur largeur à mi-hauteur (FWHM pour *Full Width at Half Maximum*) et le pourcentage atomique des pics C1s, O1s et Fe2p pour les NPs de fer métallique.

### 3) Caractérisation des nanoparticules de fer-silice (échantillon 4)

Au vu de l'épaisseur d'analyse de la caractérisation XPS (autour de 5 nm), une fine couche de silice est requise pour pouvoir analyser la composition en surface des cœurs de fer enrobés. Pour cette raison, seul l'échantillon 4 avec son épaisseur de silice d'environ 4 nm (estimée à partir des images MET) sera décrit ici (les échantillons 1, 2 et 3 ayant une coquille de silice trop épaisse). Cependant, même à cette condition le pourcentage atomique total de

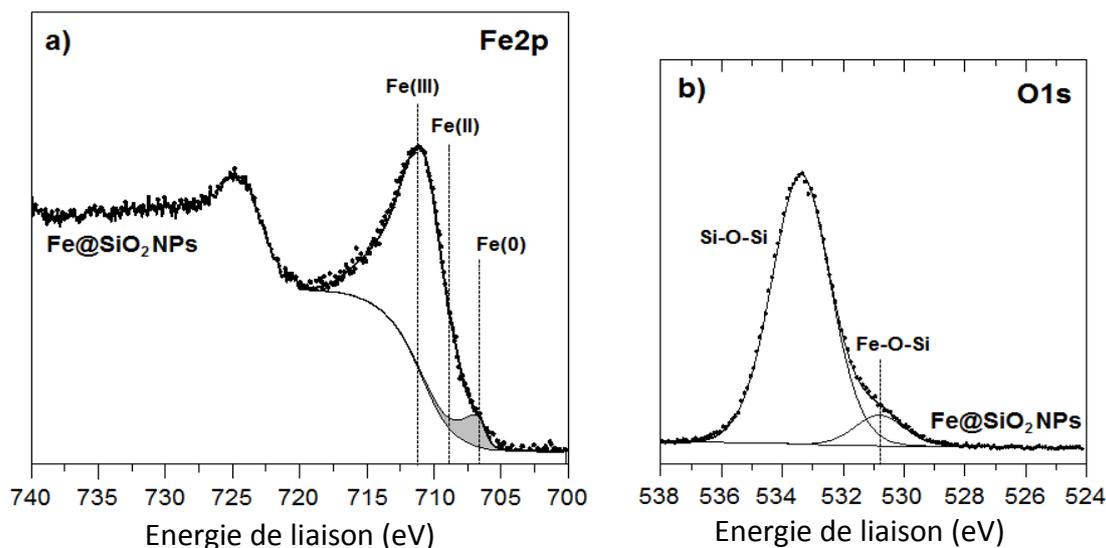
fer, déduit des mesures XPS, est bas (3,0 % at. selon **Tab.5**). Les mesures quantitatives démontrent une prédominance du silicium (20,0 % at.) et de l'oxygène (58,7 % at.) mais aussi une présence de carbone (17,6 % at.) et d'azote (0,7 % at.) dues aux ligands amine à l'interface Fer-Silice (voir **Tab.5**). Aussi, puisque la profondeur d'analyse des cœurs de fer est différente entre l'échantillon 4 (à cause de la coquille de quelques nm) et les NPs de fer métallique, seules les analyses qualitatives (et non quantitatives) pourront être comparées, entre ces deux échantillons.

	EL (eV) [FWHM (eV)]	% at.
<b>C1s</b>	285,0 (1,6)	11,1
	286,3 (1,8)	4,9
	288,6 (1,8)	1,6
	<b>Total :</b>	<b>17,6</b>
<b>O1s</b>	530,8 (1,9)	5,3
	533,4 (2,3)	53,4
	<b>Total :</b>	<b>58,7</b>
<b>Fe2p</b>	706,8	0,2
		2,8
	<b>Total :</b>	<b>3,0</b>
<b>Si2p</b>	104 (2,1)	<b>20,0</b>
<b>N1s</b>	/	<b>0,7</b>

**Tab.5** : Energie de liaison (EL) des pics XPS avec leur largeur à mi-hauteur (FWHM pour *Full Width at Half Maximum*) et pourcentage atomique des pics C1s, O1s, Fe2p, Si2p et N1s pour les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> (voir **Fig.4** et **Fig.5**).

L'ensemble des spectres XPS obtenus pour cet échantillon de Fe@SiO<sub>2</sub>, sont disponibles en **Fig.4** et **Fig.5**. L'amplitude du pic de Fe(0) sur le spectre Fe2p [voir **Fig.4(a)**] des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> (situé autour de 707 eV) est faible mais présente ce qui indique que la profondeur d'analyse par XPs est suffisante pour atteindre les cœurs de fer de cet échantillon. De plus, la valeur du rapport Fe-O / Fe(0) à 11,7 (voir **Tab.6**) et la présence d'un pic à 530,8 eV (5,3 % at.) sur le spectre O1s [voir **Fig.4(b)**] peuvent être attribuées aux différentes liaisons Fe-O :

- (i) Fe-O-Si : liant les cœurs de fer à leur coquille,
- (ii) Fe-O-C : correspondant aux potentielles liaisons restantes entre la surface des cœurs de fer et leurs ligands initiaux (voir sous-partie précédente : **partie II-2**).
- (iii) Fe-O-Fe : représentant l'apparition d'une légère couche d'oxyde de fer durant le processus de synthèse potentiellement due à la présence d'eau (voir **Tab.1**). Une mesure de magnétométrie permettrait de savoir si une telle couche a pu se former en surface des cœurs de fer.



**Fig.4** : Spectres XPS (a) Fe2p et (b) O1s des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> avec la position calculée des pics principaux.

Egalement, on constate que l’enveloppe contenant les pics correspondants aux différents états d’oxydation est décalée vers les hautes énergies pour les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> par rapport aux NPs de fer métallique [voir **Fig.3(a)** et **Fig.4(a)**]. Ce décalage indique une oxydation à un degré supérieur de la surface des cœurs de fer (i.e. ratio Fe(III) / Fe(II) plus important) suite à la croissance de la coquille de silice. Cette observation est à mettre en lien avec la croissance d’une couche d’oxyde de fer (Fe-O-Fe) de type  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Cette couche d’oxyde semble toutefois très faible puisqu’on détecte encore du Fe(0) après synthèse de la coquille de silice.

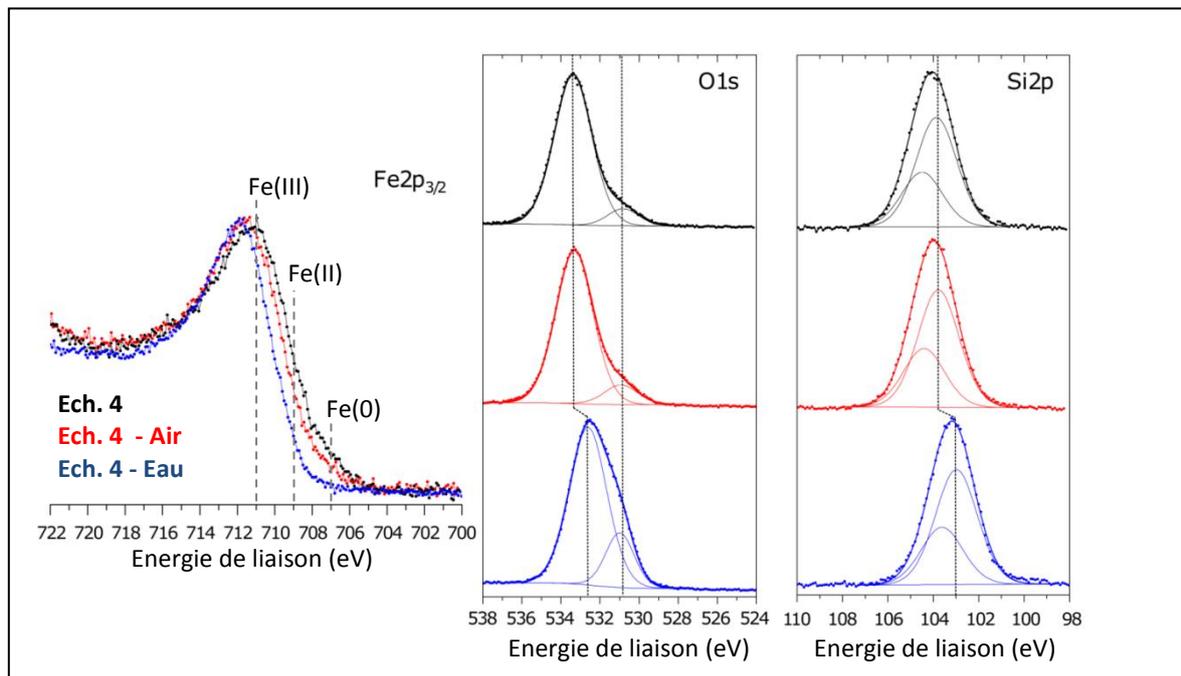
	Fe(0) (% rel.)	Fe-O (% rel.)	Fe-O / Fe(0)
<b>Ech. 4</b>	7,9	92,1	11,7
<b>Ech. 4 - air</b>	5,5	94,5	17,2
<b>Ech. 4 - eau</b>	-	100	-

**Tab.6** : Proportion relative de Fe(0) et de Fe-O pour les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>, sans (Fe@SiO<sub>2</sub> NPs) ou avec exposition à l’air (Fe@SiO<sub>2</sub> NPs - air) ou à l’eau (Fe@SiO<sub>2</sub> NPs - eau). Le rapport Fe-O / Fe(0) a été calculé à partir des analyses XPS (voir **Fig.4**).

Enfin, les NPs de l’échantillon 4 furent aussi exposées pendant 24h soit à l’eau (dégazée), soit à l’air, puis caractérisées en XPS afin d’analyser l’efficacité de la coquille de silice pour protéger les cœurs de fer de leur oxydation (voir **Fig.5** et **Tab.6**). L’exposition à l’air induit une légère diminution de la proportion relative de Fe(0). Dans un même temps, le pic principal du spectre Fe2p est légèrement décalé vers les hautes énergies suite à l’oxydation à un degré supérieur de la surface des cœurs de fer (voir **Fig.5**). Ce constat est

confirmé par une augmentation du rapport Fe-O / Fe(0) de 5,5. Cette variation indique également une augmentation de l'épaisseur de la couche d'oxyde de fer. Toutefois, l'évolution du rapport Fe-O / Fe(0) est plus importante dans le cas des NPs de fer métallique, qui augmente de 8,4 au (voir **Tab.3**) lieu de 5,5 dans le cas des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> (voir **Tab.6**), démontrant ainsi l'action protectrice de la coquille de silice contre l'oxydation des cœurs de fer.

Concernant l'intégrité de la coquille suite à cette exposition à l'air (voir **Fig.5**), le spectre O1s affiche les deux mêmes pics à 530,9 eV (liaison Fe-O-Si) et à 533,3 eV (103,8 eV). Quant au spectre Si2p, celui-ci exhibe le même pic représentatif de la silice (SiO<sub>2</sub>) à 103,8 eV. La coquille semble donc être identique avant et après exposition à l'air.



**Fig.5** : Spectres XPS Fe2p, O1s et Si2p des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> avant et après exposition à l'eau ou à l'air.

Suite à une exposition à l'eau pendant 24h, le Fe(0) n'est plus détecté sur le spectre Fe2p (voir **Fig.5** et **Tab.6**). Egalement sur ce spectre, le pic est décalé vers les hautes énergies de liaison (+0,7 eV) et l'amplitude correspondant au Fe(II) (à 709 eV) semble décroître. L'ensemble de ces résultats converge vers une croissance et une oxydation à un degré supérieur d'une couche d'oxyde en surface des cœurs de fer. Ce constat est par ailleurs confirmé par une augmentation significative du pic à 530,9 eV sur le spectre O1s correspondant à la formation d'oxyde ou d'hydroxyde de fer (voir **Fig.5**). Enfin, les spectres O1s et Si2p de **Fig.5** présentent un décalage vers les basses énergies des pics représentatif des liaisons SiO<sub>2</sub> (-0,8 eV) indiquant une modification chimique de la coquille de silice. Ce résultat est à mettre en lien avec la diminution du pourcentage atomique de Si qui passe de 20,0 % à 14,6 % suite à l'exposition à l'eau.

---

#### 4) Bilan

Nous venons de montrer, d'après les analyses XPS, que les NPs de fer métallique présentaient initialement en surface des liaisons Fe-O dues à la présence de ligands, liés à leur surface. Après avoir été exposées à l'air, une couche d'oxyde de fer s'est formée à la surface de ces NPs.

Suite à la synthèse de la coquille de silice, il fut constaté que les cœurs de fer présentaient un grand nombre de liaisons Fe-O pouvant être dû à leur liaison avec la coquille de silice et/ou à la croissance d'une légère couche d'oxyde de fer. Phénoménologiquement, la raison de cette oxydation pourrait provenir de la faible quantité d'eau présente au moment de la synthèse et nécessaire à la croissance de la coquille de silice. Cependant, le fait que nous puissions toujours détecter du Fe(0) malgré l'épaisseur de coquille de silice nous indique que cette couche d'oxyde, si elle existe, reste de faible épaisseur. Une étude en magnéto-métrie permettrait de confirmer sa présence.

Enfin il fut démontré qu'après exposition à l'air une couche d'oxyde apparaissait également pour les Fe@SiO<sub>2</sub>, et qu'elle était moins épaisse que dans le cas des NPs de fer métallique. Bien que la coquille de silice reste intacte après une exposition à l'air, cela ne fut pas le cas après une exposition à l'eau. Une manière d'interpréter les résultats présentés ci-dessus est la suivante : l'eau a dégradé la coquille de silice en s'infiltrant, puis a atteint les cœurs de fer pour former à sa surface une couche d'oxydes et/ou d'hydroxyde de fer suffisamment importante pour que le Fe(0) ne soit plus détectable en XPS.

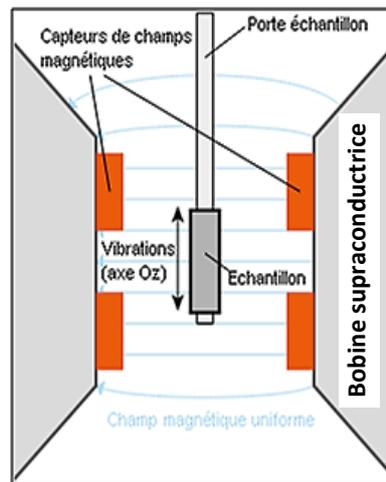
Ces résultats démontrent donc une efficacité relative de la protection qu'offre un enrobage de silice face à un environnement oxydant. Une coquille de silice plus épaisse pourrait permettre une meilleure protection des cœurs de fer, mais son efficacité ne pourrait être vérifiée en XPS à cause de sa faible profondeur d'analyse. De manière complémentaire à ces observations, des mesures de magnéto-métrie ont donc été effectuées sur l'ensemble des échantillons pour : (i) confirmer les résultats obtenus en XPS, (ii) étudier l'influence de la croissance de la coquille de silice sur les propriétés magnétiques des cœurs de fer, et (iii) observer l'influence de l'épaisseur de silice sur sa fonction protectrice face à différents environnements oxydant (i.e. l'air ou l'eau).

---

### III) Magnétométrie

#### 1) Principe et analyse des mesures VSM

Le VSM (pour *Vibrating Sample Magnetometer*) est un magnétomètre, dont le principe de détection est basé sur la vibration mécanique de l'échantillon à mesurer. Sa résolution est de l'ordre de  $10^{-9}\text{Am}^2$ .



**Fig.6 :** Représentation schématique de l'intérieur d'un VSM et des différents éléments qui le composent.

La méthode de mesure est la suivante : l'échantillon est placé au centre d'une bobine supraconductrice (voir **Fig.6**) avant d'être mis en vibration via son porte échantillon (i.e mouvement sinusoïdal à une fréquence fixe et connue). En réponse au champ magnétique généré par la bobine l'échantillon émet un signal magnétique dépendant de ses caractéristiques intrinsèques. Les capteurs magnétiques placés dans l'enceinte de mesure transforment l'intégralité du signal magnétique mesuré en signal électrique sans distinction de sa provenance (électroaimant ou échantillon). La distinction se fait alors en aval via un circuit électronique qui détecte les variations du signal électrique dues aux vibrations mécaniques de l'échantillon (dont la fréquence est connue). Cette détection précise, que l'on appelle « synchrone » - puisqu'elle se synchronise sur la vibration mécanique de l'échantillon - permet la mesure de signal magnétique infinitésimal.

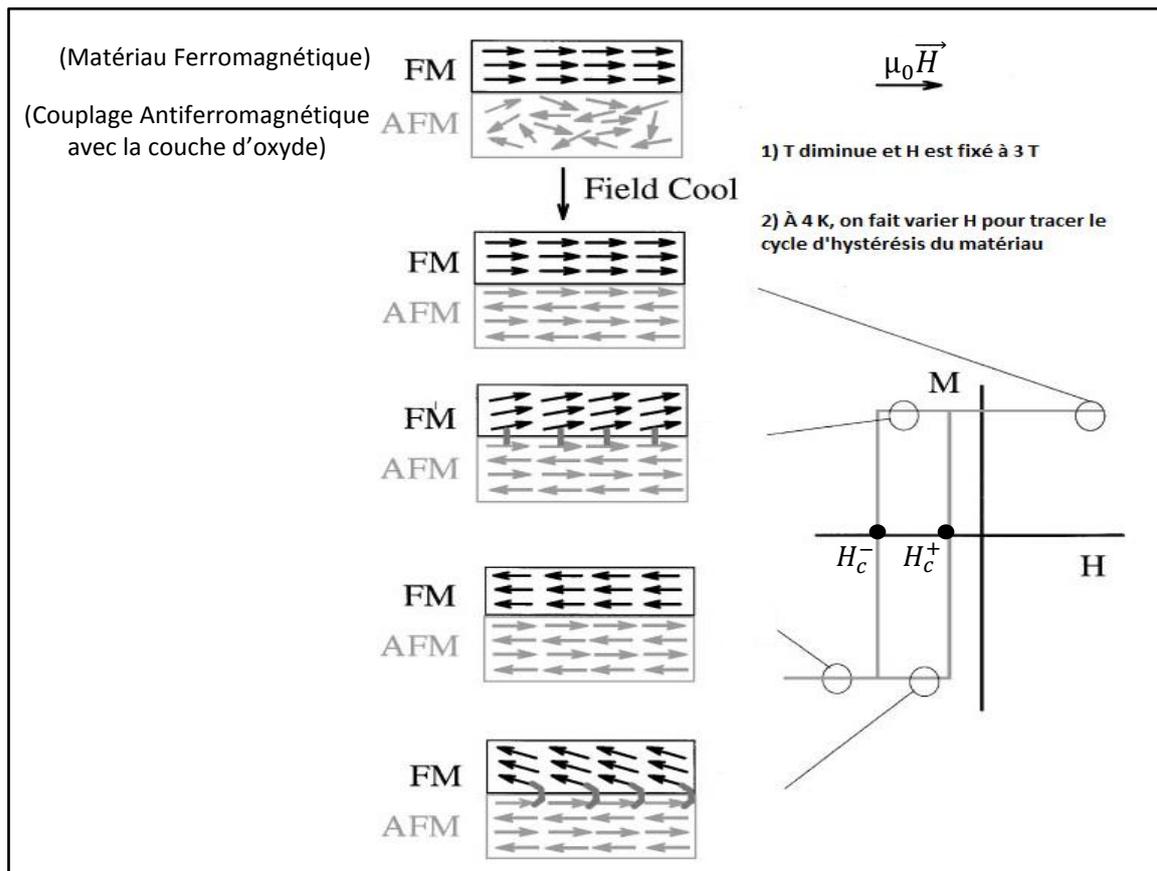
Les mesures VSM que nous avons effectuées sur les NPs sont exclusivement des mesures de cycles d'hysteresis à 300 K et à 4 K en Field-Cooling (FC) à 3 Tesla. Cette dernière mesure consiste à refroidir l'échantillon jusqu'à 4 K tout en appliquant un champ magnétique. Elle permet notamment de révéler la présence éventuelle de certains oxydes en surface du matériau considéré.

Concernant le fer, les oxydes stables pouvant se former sont (par ordre croissant d'oxydation [3]) : la wustite ( $\text{FeO}$ ), la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), la maghémite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), et

l'hématite ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Ces oxydes de fer ont des propriétés magnétiques différentes allant du ferrimagnétisme à température ambiante pour Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à l'antiferromagnétisme pour FeO et  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La formation de ces deux derniers oxydes -qui sont antiferromagnétiques- à la surface d'une NP initialement composée de fer métallique peut provoquer un couplage d'échange [4]. Dans le cas d'une mesure de cycle d'hystérésis à 4 K en FC, ce couplage est alors responsable d'une asymétrie dans le cycle du matériau comme l'illustre la **Fig.7**. Pour quantifier ce couplage d'échange, et donc l'importance de la couche d'oxyde, il peut être intéressant de calculer l'écart ( $\Delta H_c$ ) entre la valeur de  $H_c^+$  et  $H_c^-$  tel que :

$$\Delta H_c = \frac{|H_c^+ + H_c^-|}{2} \quad (1)$$

Toutefois, tous les oxydes de fer n'induisent pas de couplage d'échange, ce qui est le cas, par exemple des oxydes de fer Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [5] et  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Cependant, l'aimantation à saturation ( $M_s$ ) théorique de ces matériaux est largement inférieure à celle du fer métallique (87 Am<sup>2</sup>/kg au lieu de 221 Am<sup>2</sup>/kg). La formation d'une couche d'oxyde de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ou de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à la surface d'une NP de fer métallique aura donc pour effet de diminuer la valeur du  $M_s$  de la NP.



**Fig.7** : Illustration de l'influence du couplage d'échange antiferromagnétique entre un matériau ferromagnétique (FM) et sa couche d'oxyde (AFM). Le schéma est extrait de [4].

---

Pour calculer l'aimantation massique ( $M$ ) en emu/g (équivalent à  $\text{Am}^2/\text{kg}$ ) à partir des données VSM mesurant une aimantation ( $M_{VSM}$ ) en emu, la formule suivante a été utilisée :

$$M = \frac{M_{VSM}}{m_{NPS} \%m_{Fe}} \quad (2)$$

où  $m_{NPS}$  est la masse de poudre de NPs testées avec le VSM et  $\%m_{Fe}$  le pourcentage massique de fer (voir **Tab.2**). Dans ce calcul nous supposons que les incertitudes sur les valeurs de  $M_{VSM}$  et de  $m_{NPS}$  sont négligeables, mais pas celle sur  $\%m_{Fe}$ . Afin de propager l'incertitude de ce paramètre sur la valeur de  $M$ , l'expression suivante fut utilisée :

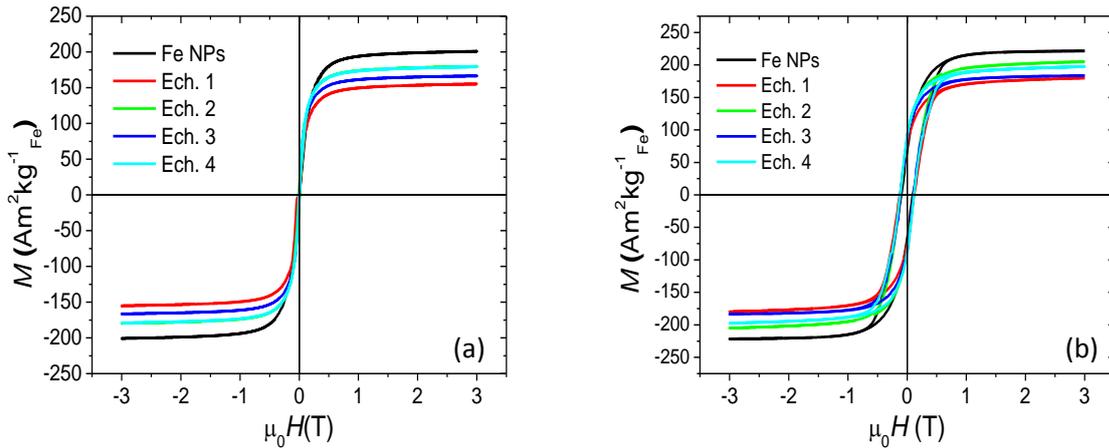
$$u(M) = M \frac{u(\%m_{Fe})}{\%m_{Fe}} \quad (3)$$

Enfin, pour ces échantillons, aucune courbe ZFC/FC n'a été tracée car nous caractérisons des poudres de NPs, dans lesquelles les NPs sont en interactions magnétiques : les résultats de ces mesures n'auraient donc pas été exploitables.

## 2) Mesures VSM avant et après synthèse

Afin d'étudier l'influence de la synthèse de la coquille sur les propriétés magnétiques des NPs de fer, des mesures de cycles d'hystérésis ont été effectuées à 300 K et à 4 K après un refroidissement sous un champ de 3 T. Elles sont présentées **Fig.8** et les différentes valeurs de  $M_S$  et de  $\mu_0\Delta H_c$  extraites des cycles d'hystérésis à 4 K, pour chaque échantillon, sont recensées en **Tab.7**.

Concernant les mesures de cycle d'hystérésis à 300 K, les échantillons 1, 2, 3, 4 et de fer métallique présentent un comportement superparamagnétique [voir **Fig.8(a)**], ce qui était attendu au vu du diamètre moyen des cœurs de fer (9 nm). De plus, tout comme pour les cycles d'hystérésis à 4 K obtenus en FC à 3 T [voir **Fig.8(b)**], on observe une diminution de l'aimantation à saturation des échantillons de  $\text{Fe@SiO}_2$  indiquant une légère oxydation des cœurs de fer après synthèse de la coquille de silice. Cette hypothèse est confortée par l'observation des cycles d'hystérésis 4 K et **Tab.7** puisqu'une légère augmentation de  $\Delta H_c$  survient pour les échantillons 1, 2 et 3. Il est important de noter que  $\Delta H_c$  est significatif au-delà de 1 mT. Cette couche d'oxyde induit donc un léger couplage d'échange.



**Fig.8** : Cycles d'hystérésis des échantillons 1, 2, 3, 4 et de fer métallique (a) à 300 K, et (b) à 4K FC à 3 T.

Ech.	$M_S$ ( $\text{Am}^2\text{kg}^{-1}_{\text{Fe}}$ )	$\mu_0\Delta H_c$ (mT)
Fe NPs	221 (3)	1
1	180 (31)	4
2	205 (37)	6
3	184 (16)	4
4	197 (28)	1

**Tab.7** : Recensement des valeurs d'aimantation à saturation ( $M_S$ ) et d'écart de champ magnétique coercitif ( $\Delta H_c$ ) pour les échantillons 1, 2, 3, 4 et de fer métallique. Ces valeurs sont extraites des cycles d'hystérésis à 4 K FC à 3 T de **Fig.8(b)**. Toutes les valeurs entre parenthèses correspondent aux écart-types des valeurs d'aimantations, déduite des écart-types sur les valeurs de %m<sub>Fe</sub> de **Tab.2** et de l'Eq.(3).

### 3) Exposition à l'air et à l'eau

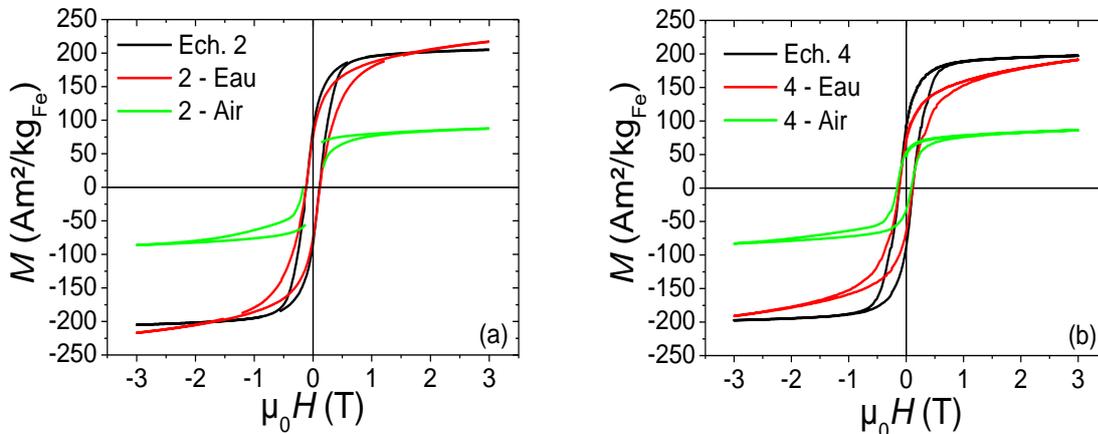
#### a) Mesures VSM

Pour évaluer l'efficacité de l'enrobage de silice face à l'oxydation des cœurs de fer, les échantillons 2 et 4 furent exposés pendant 24h, soit à l'air, soit à l'eau dégazé. Ces deux échantillons ont deux épaisseurs de silice différentes : 14-18 nm pour le 2 et 4-5 nm pour le 4. L'ensemble des résultats de mesure VSM sont disponibles en **Fig.9** et **Tab.8**.

Suite à son exposition à l'air, l'échantillon 2 a subi une diminution de 60 % de son aimantation à saturation et  $\Delta H_c = 68$  mT. Ces variations sont en accord avec les analyses effectuées en XPS puisqu'elles démontrent que, malgré la coquille de silice, les cœurs de fer

s'oxydent. Alors qu'en XPS cette oxydation semblait peu importante, les mesures VSM révèlent qu'elle a un impact important sur les propriétés magnétiques du fer enrobé. De plus, la valeur de  $M_s$  de cet échantillon exposé à l'air est similaire à celle que l'on pourrait théoriquement mesurer avec de la magnétite ou de la maghémite (i.e. environ  $87 \text{ Am}^2/\text{kg}$ ) ce qui laisse à penser que la proportion en Fe(0) dans cet échantillon est très faible.

Toutefois, la coquille de silice a été plus efficace après une exposition à l'eau dégazée. Concernant l'échantillon 2, les mesures VSM indiquent que  $\mu_0 \Delta H_c \approx 0$  et que son aimantation à saturation avoisine sa valeur avant exposition (voir **Tab.8**). De plus, le cycle d'hystérésis de cet échantillon montre clairement une incapacité à saturer magnétiquement [voir **Fig.9(a)**] à fort champ magnétique (i.e. la valeur de  $M_s$  ne stabilise pas et croît avec la valeur du champ magnétique). Ce phénomène est le reflet de l'apparition d'espèces paramagnétiques qui n'étaient pas ou peu présentes avant l'exposition à l'eau. Nous émettons alors l'hypothèse que les éléments affichant un comportement paramagnétique à une température si basse (i.e. 4 K) sont des ions fer ( $\text{Fe}^{2+}$  et/ou  $\text{Fe}^{3+}$ ). Selon cette hypothèse, ces ions seraient apparus suite à une dégradation de la coquille de silice permettant une infiltration de l'eau à l'intérieur de celle-ci et provoquant l'oxydation du Fe(0) des cœurs de fer en  $\text{Fe}^{2+}$  et/ou  $\text{Fe}^{3+}$  ainsi que leur solubilisation. Ces espèces ioniques solubilisées seraient éloignées – ou bien isolées électriquement – les unes des autres et du cœur de fer, ce qui n'induirait pas l'apparition d'ordre magnétique (Cf. **Chapitre I, partie I-3-b**). Elles resteraient donc paramagnétiques, même à basse température.



**Fig.9** : Cycles d'hystérésis 4K FC à 3 T avant et après exposition à l'air et à l'eau pendant 24h (a) de l'échantillon 2, (b) de l'échantillon 4.

<b>Ech.</b>	$M_S$ ( $\text{Am}^2\text{kg}^{-1}_{\text{Fe}}$ )	$\mu_0\Delta H_c$ ( <b>mT</b> )
<b>2</b>	205 (37)	6
<b>2-air</b>	88 (16)	68
<b>2-eau</b>	190 – 217	0
<b>4</b>	197 (28)	1
<b>4-air</b>	86 (12)	36
<b>4-eau</b>	163 – 191	6

**Tab.8** : Recensement des valeurs d'aimantation à saturation ( $M_S$ ) et d'écart des champs magnétiques coercitifs ( $\Delta H_c$ ) pour les échantillons 2 et 4 avant et après exposition à l'air et à l'eau. Ces valeurs sont extraites des cycles d'hystérésis à 4 K FC à 3 T de **Fig.9**. Toutes les valeurs entre parenthèses correspondent aux incertitudes des valeurs d'aimantations, déduites des incertitudes sur les valeurs de % $m_{\text{Fe}}$  de **Tab.2** et de l'Eq.(3).

Concernant l'échantillon 4, l'exposition à l'air provoqua une diminution de 56 % de la valeur d'aimantation à saturation et une augmentation de 36 mT de  $\mu_0\Delta H_c$  (voir **Tab.8**). On retrouve pour cet échantillon une forte influence de l'oxydation sur les propriétés magnétiques des cœurs de fer en présence d'air (similaire à l'échantillon 2). De plus, tout comme pour l'échantillon 2, suite à une exposition à l'eau, le cycle d'hystérésis des NPs ne sature pas [voir **Fig.9(b)**]. Ajoutée à la diminution de  $M_S$ , cette observation converge vers une oxydation des cœurs de fer, également observée en XPS, et plus importante dans le cas de l'échantillon 4 que pour l'échantillon 2 exposé à l'eau.

En conclusion, la coquille de silice semble ne pas pouvoir protéger efficacement les propriétés magnétiques des cœurs de fer enrobés suite à une exposition directe à l'air. Cependant, après une exposition à l'eau dégazée, selon l'épaisseur de coquille il semble que les cœurs de fer puissent être en partie préservés de leur oxydation. En effet, malgré une influence paramagnétique à priori identique pour les échantillons 2 et 4, les valeurs d'aimantation sont plus faibles dans le cas de l'échantillon 4 (petite épaisseur de coquille) que dans le cas de l'échantillon 2 (grande épaisseur de coquille), laissant présager une oxydation des cœurs de fer moins importante dans le cas de l'échantillon 2.

---

b) *Estimation des espèces paramagnétiques*

Afin d'étayer la conclusion de la sous-partie précédente nous avons cherché à estimer quantitativement la présence d'espèce paramagnétique ( $\text{Fe}^{2+}$  et/ou  $\text{Fe}^{3+}$ ) avant et après exposition à l'eau.

Pour ce faire, nous avons considéré que l'aimantation des échantillons mesurés au VSM était composée d'une composante paramagnétique ( $M_{para}$ ) et d'une composante ferromagnétique ( $M_{ferro}$ ). La potentielle contribution des espèces diamagnétiques est considérée, ici, comme négligeable et n'est donc pas prise en compte. De cette manière, l'aimantation mesurée au VSM ( $M$ ) s'exprime ainsi :

$$M = \%_{para}M_{para} + \%_{ferro}M_{ferro} \quad (4)$$

avec :

$$\%_{para} + \%_{ferro} = 1 \quad (5)$$

donc :

$$M_{ferro} = \frac{M - \%_{para}M_{para}}{1 - \%_{para}} \quad (6)$$

L'influence paramagnétique sur l'aimantation totale ( $M_{para}$ ) est déterminée de manière théorique en considérant soit des ions  $\text{Fe}^{2+}$  soit des ions  $\text{Fe}^{3+}$  et en utilisant les équations (1) à (4) du **Chapitre I, partie I-3-a**, donnant :

$$M_{para} = \frac{N_A M_{para at.}}{M_{Fe}} \quad (7)$$

et :

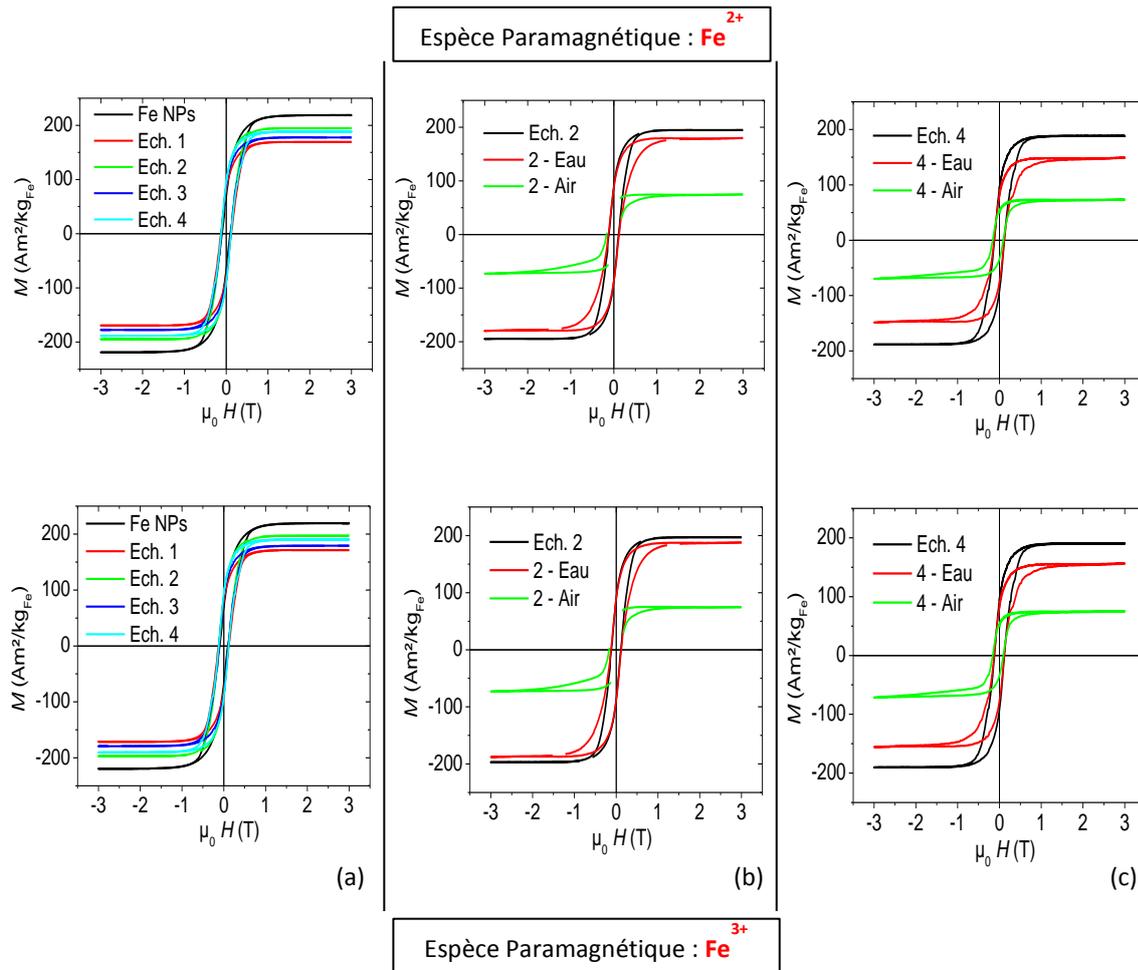
$$M_{para at.} = g\mu_B J_T \mathcal{B}_{J_T} \left( \frac{g\mu_B J_T \mu_0 H}{k_B T} \right) \quad (8)$$

Avec  $N_A$  et  $M_{Fe}$ , respectivement le nombre d'Avogadro et la masse molaire atomique du fer (55,8 g/mol) puisqu'on considère des ions fer.  $M_{para at.}$ , le moment magnétique atomique (i.e. l'aimantation d'un seul atome).  $g$  et  $J_T$  sont respectivement le facteur de Landé et le moment cinétique atomique, deux paramètres intrinsèques de l'ion pris en compte :

- (i) Dans le cas du  $\text{Fe}^{2+}$  :  $g = 1,5$  et  $J_T = 4$ ,
- (ii) Dans le cas du  $\text{Fe}^{3+}$  :  $g = 2$  et  $J_T = 2,5$ .

$\mu_B$  est le magnéton de Bohr.  $k_B$  et  $T$  sont respectivement la constante de Boltzman et la température du matériau. Enfin,  $\mu_0 H$  est le champ magnétique appliqué et  $\mathcal{B}_{J_T}(x)$  la fonction de Brillouin.

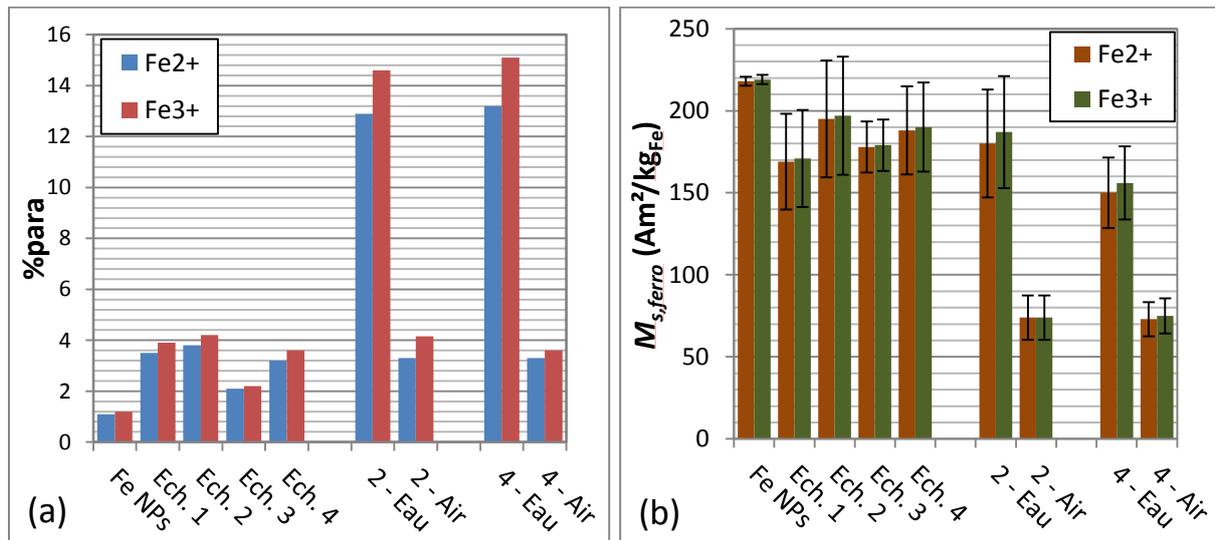
A l'aide de ces équations, l'objectif fut d'extraire le cycle purement ferromagnétique  $M_{ferro}$  et le paramètre  $\%_{para}$  correspondant pour chaque échantillon et chaque condition expérimentale (i.e. exposition à l'air ou à l'eau). Pour ce faire, l'Eq.(6) fut tracée en fonction du champ magnétique appliqué  $\mu_0 H$  et la valeur du paramètre  $\%_{para}$  fut balayée jusqu'à obtenir une saturation parfaite pour  $M_{ferro}$  (voir **Fig.10**). Pour chaque échantillon et condition expérimentale, les valeurs de  $\%_{para}$  et de l'aimantation à saturation de la composante ferromagnétique ( $M_{S,ferro}$ ) furent comparées (voir **Fig.11**).



**Fig.10** : Détermination des cycles purement ferromagnétiques  $M_{ferro}$  de chaque échantillon et condition expérimentale. Pour cette détermination l'Eq.(6) fut utilisée en prenant en compte une influence exclusivement liée soit aux ions  $Fe^{2+}$ , soit aux ions  $Fe^{3+}$ . (a) Cycles  $M_{ferro}$  de chaque échantillon. (b) Cycles  $M_{ferro}$  de l'échantillon 2 pour différentes conditions expérimentales (air ou eau). (c) Cycles  $M_{ferro}$  de l'échantillon 4 pour différentes conditions expérimentales (air ou eau).

Premièrement, au vu des résultats affichés en **Fig.10** et **Fig.11**, quelle que soit l'espèce ionique considérée ( $Fe^{2+}$  ou  $Fe^{3+}$ ), la contribution à l'aimantation de ces éléments paramagnétiques est quasiment identique. Cette remarque est importante puisque dans un cas ou dans l'autre nous considérons que l'influence paramagnétique est liée à des ions

exclusivement  $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{Fe}^{3+}$ . En réalité, il est fort probable qu'une partie de ces ions soit  $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{3+}$ . Cependant, nos mesures de magnétométrie ne nous permettent pas de discriminer la contribution des ions  $\text{Fe}^{2+}$  de celle des ions  $\text{Fe}^{3+}$  (voir **Fig.11**). Toutefois, si on se réfère aux résultats de mesures XPS et plus précisément à ceux de **Fig.7** on constate qu'après une exposition à l'eau la contribution des espèces  $\text{Fe}^{2+}$  au spectre  $\text{Fe}2p$  (709 eV) est très faible ce qui peut nous amener à penser que la contribution paramagnétique est principalement due aux ions  $\text{Fe}^{3+}$ .



**Fig.11** : Relevé des paramètres  $\%_{para}$  et de  $M_{S,ferro}$  pour chaque échantillon et conditions expérimentales. (a) Histogramme des valeurs de  $\%_{para}$  de  $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{Fe}^{3+}$  calculées en utilisant l'Eq.(6). (b) Histogramme des valeurs de  $M_{S,ferro}$  en considérant des ions  $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{Fe}^{3+}$  et extrait des courbes de **Fig.10**. L'incertitude sur les valeurs de  $M_{S,ferro}$  correspond à la propagation de l'incertitude associée aux valeurs de  $M_{tot}$ .

Concernant la proportion d'espèces paramagnétiques, le fait que celle-ci soit non-nulle ( $\%_{para} \approx 1,2 \%$ ) dans le cas des NPs de fer métallique n'est pas significatif mais est liée au fait que la méthode de détermination de  $\%_{para}$  et  $M_{S,ferro}$  est visuelle. De plus, cette proportion augmente légèrement après croissance de la coquille de silice, passant de  $\sim 1,2 \%$  à  $\sim 3 \%$  en moyenne. Cette observation pourrait être le résultat d'une oxydation et dissolution de quelques atomes de fer en surface durant la synthèse de la coquille. Malgré une forte oxydation des cœurs de fer des échantillons 2 et 4 après une exposition à l'air, notamment traduite par une diminution significative de la valeur de  $M_{S,ferro}$  (voir **Fig.11**) et une augmentation du rapport  $\text{Fe-O} / \text{Fe}(0)$  en **Tab.6**, la proportion d'espèces paramagnétiques n'a pas changé. L'effet d'une exposition à l'eau est très différent : au bout de 24h, une augmentation significative de la proportion d'espèce paramagnétique est observée, passant de  $\sim 3\%$  à  $\sim 14\%$  [voir **Fig.11(a)**]. Cette augmentation est identique dans le cas des échantillons 2 et 4, ce qui n'est pas le cas de la chute de  $M_{S,ferro}$  qui est moins importante, pour l'échantillon 2 que pour l'échantillon 4 [voir **Fig.11(b)**]. Ce constat nous indique que l'épaisseur de coquille joue un rôle important dans la préservation des propriétés magnétiques des cœurs de fer, lors d'une exposition à un milieu composé d'eau, comme ça pourrait être le

---

cas avec un milieu biologique. Cette protection qu'offre l'enrobage de silice est également temporaire puisque nous avons pu observer en XPS qu'elle commençait à perdre de son intégrité au bout de 24h d'exposition, pour les petites coquilles. De plus, au MET (clichés non-présentés), nous avons pu constater qu'au bout de 6 mois d'exposition à l'eau l'ensemble des cœurs de fer étaient totalement solubilisé. Une coquille de silice suffisamment épaisse permet donc de retarder cette échéance.

#### 4) Bilan

Des mesures VSM à 300 K et à 4 K FC à 3T ont été effectuées sur les NPs de fer métallique et sur les échantillons 1, 2, 3 et 4. Ces mesures ont eu pour objectifs : (i) d'étudier l'effet de l'enrobage de silice sur les propriétés magnétiques des cœurs de fer, (ii) de tester l'efficacité de l'enrobage de silice face à différents environnements oxydants comme l'air ou de l'eau dégazé.

Ces mesures étaient également complémentaires à la caractérisation XPS qui fut effectuée sur les NPs de fer métallique et sur l'échantillon 4, avant et après exposition à un environnement oxydant. Au vu des données VSM, il est important de noter que l'ensemble de ces résultats sont en accord avec les mesures XPS et nous permettent de dresser le schéma d'évolution suivant concernant les NPs de fer métallique et de  $\text{Fe@SiO}_2$  :

- (i) Avant la synthèse de la coquille de silice, les NPs de fer métallique sont essentiellement composées de Fe(0) et de Fe(II) et/ou Fe(III) en surface de par leur liaison avec leurs ligands.
- (ii) Après croissance de la coquille de silice, une légère couche d'oxyde de fer apparaît et l'aimantation des cœurs de fer diminue légèrement. Ce résultat est certainement dû à la présence d'eau, nécessaire à la synthèse de la coquille de silice. Aucune différence significative au niveau des propriétés magnétiques entre les différents échantillons de  $\text{Fe@SiO}_2$  ne fut observée.
- (iii) Suite à une exposition à l'air, les cœurs de fer se sont fortement, voire totalement, oxydés, et ce, quelle que soit l'épaisseur de la coquille de silice. L'aimantation ainsi que la proportion en Fe(0) de ces cœurs ont grandement diminuées, prouvant que la coquille de silice n'est pas adaptée pour protéger les cœurs de fer de leur oxydation sous air.
- (iv) Après une exposition à l'eau, des ions fer ont probablement été produits suite à une oxydation des cœurs de fer puis furent solubilisés dans l'eau. Cette hypothèse permet de justifier l'apparition d'un comportement paramagnétique des NPs de  $\text{Fe@SiO}_2$  pas ou peu visible avant l'exposition à l'eau. La proportion d'espèce paramagnétique ainsi produite est identique quelle que soit l'épaisseur de la coquille de silice. Cependant, l'étude comparative entre l'échantillon 2 et l'échantillon 4 montre qu'une épaisseur plus importante de coquille a permis de limiter de manière plus efficace la chute de l'aimantation des cœurs de fer, mettant ainsi en avant l'influence de ce paramètre sur la protection des cœurs de fer.

---

## IV) Mesures de la puissance de chauffe (SAR) des NPs

Dans le cas d'une utilisation en hyperthermie magnétique en tant que traitement anti-tumoral, il est nécessaire de mesurer le SAR de ces NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>. Bien qu'il ne soit pas encore prouvé qu'à faible concentration de NPs la cause de la mortalité des cellules tumorales soit thermique, cela ne fait aucun doute à forte concentration. Il convient alors d'utiliser des NPs avec un SAR le plus élevé possible pour échauffer des cellules tumorales efficacement (Cf. **Chapitre I, partie II-2-b**).

Rappelons que le SAR (i.e. la puissance de chauffe des NPs par unité de masse de matériau ferromagnétique) est décrit par la formule suivante :

$$\text{SAR} = Af \text{ [W/kg]} \quad (9)$$

où  $A$  est l'aire du cycle d'hystérésis des NPs, également appelée pertes spécifiques des NPs (en mJ/g) et  $f$  la fréquence du champ magnétique alternatif appliqué.

### 1) Protocole de mesure

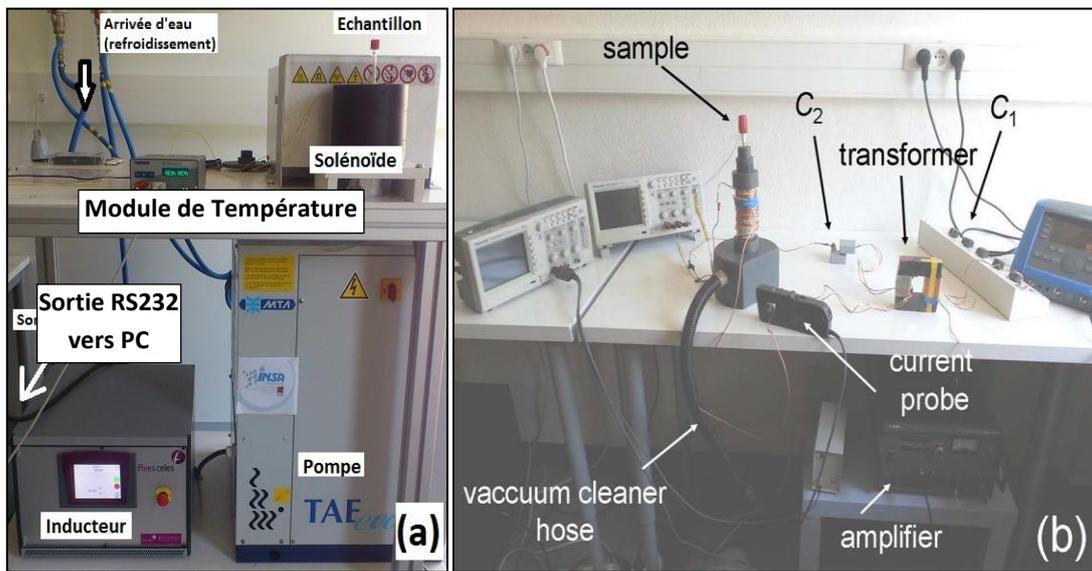
Les échantillons 1, 2, 3, 4 ainsi que les NPs de fer métallique furent séchés sous argon puis prélevés sous forme de poudre. Une masse de poudre de 12 à 31 mg fut placée dans des tubes en verre avec 0,5 mL de mésitylène (solvant).

Pour mesurer la puissance de chauffe de ces échantillons, nous avons utilisé deux méthodes expérimentales différentes, décrites brièvement dans le **Chapitre I, partie II-1-b**.

De manière plus détaillée, la première est une méthode calorimétrique [voir **Fig.12(a)**], et consiste à mesurer l'augmentation de température de chaque échantillon placé dans un champ magnétique alternatif [6]. Pour ce faire, le tube en verre de l'échantillon testé fut inséré dans un calorimètre avec 1,5 ml d'eau (jouant le rôle de liquide caloporteur). Ce calorimètre fut placé à l'intérieur d'un inducteur commercial (FiveCeles) générant un champ magnétique alternatif de 93 kHz avec une amplitude variant de 0 à 70 mT. La mesure de température fut effectuée par deux sondes optiques (Reflex Neoptix 4) placées à des hauteurs différentes dans le calorimètre. Les valeurs de températures mesurées par ces deux sondes sont ensuite moyennées pour pallier aux potentielles inhomogénéités d'échauffement par hyperthermie magnétique. Egalement pour cette raison, la solution de NPMs est légèrement agitée juste après l'application du champ magnétique alternatif. La relation entre la puissance de chauffe des NPs et l'augmentation de température s'exprime ainsi :

$$\text{SAR} = \frac{\sum_i C_{pi} m_i \Delta T}{m_{Fe} \Delta t} \text{ [W/kg}_{Fe}] \quad (10)$$

Avec  $C_{pi}$  et  $m_i$  la capacité calorifique et la masse de chaque élément composant le liquide caloporteur et la solution de NPMs (verrerie incluse).  $m_{Fe}$  est la masse de matière ferromagnétique dans la solution de NPMs, et  $\Delta T$  est l'augmentation de température mesurée durant le temps d'application du champ magnétique,  $\Delta t$  (100s dans notre cas). En divisant la valeur de SAR par la fréquence du champ magnétique appliqué on obtient la valeur des pertes spécifiques  $A$  [voir Eq.(9)], noté  $A_{Temp}$  pour cette méthode. Enfin, puisque le calorimètre utilisé n'est pas parfaitement adiabatique, les températures mesurées sont sous-estimées à cause des pertes thermiques. Pour remédier à ce problème, des tests de calibrations nous ont permis de déterminer que, pour un champ magnétique alternatif appliqué pendant 100s, les valeurs de SAR doivent être multipliées par un facteur 1,3. Les résultats présentés dans la partie suivante tiendront compte de ce facteur.



**Fig.12** : Photographies des deux méthodes de mesures de SAR utilisées. (a) Inducteur commercial employé pour la méthode calorimétrique, (b) banc de mesure, fait-maison, pour la méthode de détermination des cycles d'hystérésis des NPs. (b) est extraite de Réf.[7].

La seconde méthode [voir **Fig.12(b)**] de détermination du SAR consiste à mesurer le cycle d'hystérésis des NPs en utilisant un champ magnétique alternatif d'environ 50 kHz avec une gamme d'amplitude variant de 0 à 60 mT, générée par un banc de mesure, fait-maison, décrit en Réf.[7]. La détection magnétique dans ce banc de test se fait par l'intermédiaire de deux bobines pick-up bobinées en sens inverse. Le tube en verre contenant l'échantillon à mesurer est placé à l'intérieur d'une des deux bobines pick-up. La première bobine mesure l'amplitude du champ magnétique ( $\mu_0 H_{AC}$ ) et la seconde mesure l'aimantation de l'échantillon ( $M$ ) selon les formules suivantes :

$$\mu_0 H_{AC} = \frac{\int e_1 dt}{n_1 S_{bobine,1}} \quad [T] \quad (11)$$

$$M = \frac{\int e_2 \cdot dt}{\mu_0 C_m n_2 S_{bobine,2}} [\text{Am}^2/\text{kg}_{\text{Fe}}] \quad (12)$$

où  $e_1$ ,  $n_1$  et  $S_{bobine,1}$  (resp.  $e_2$ ,  $n_2$  et  $S_{bobine,2}$ ) sont respectivement l'amplitude de la force électromotrice, le nombre de spires et la section de la première bobine (resp. de la deuxième bobine).  $C_m$  est la concentration massique en matériau ferromagnétique présent dans la solution de NPs testées.

Par la suite, les pertes spécifiques  $A_{cycle}$  de chaque échantillon sont déterminées en calculant l'intégrale des cycles d'hystérésis mesurés. Toutefois, cette mesure quantitative fait l'hypothèse que les NPs testées en solution sont réparties de manière parfaitement homogène dans leur solvant (i.e que  $C_m$  est constant dans tout le volume de solvant). Il s'avère que les échantillons 1, 2, 3, 4 ainsi que les NPs de fer métallique avaient tendance à précipiter (et ce, même après un passage par le bain à ultrasons) induisant dans un même temps un biais sur la valeur d'aimantation mesurée, également répercuté sur la valeur de  $A_{cycle}$ . Pour corriger ce problème, deux approches complémentaires furent employées :

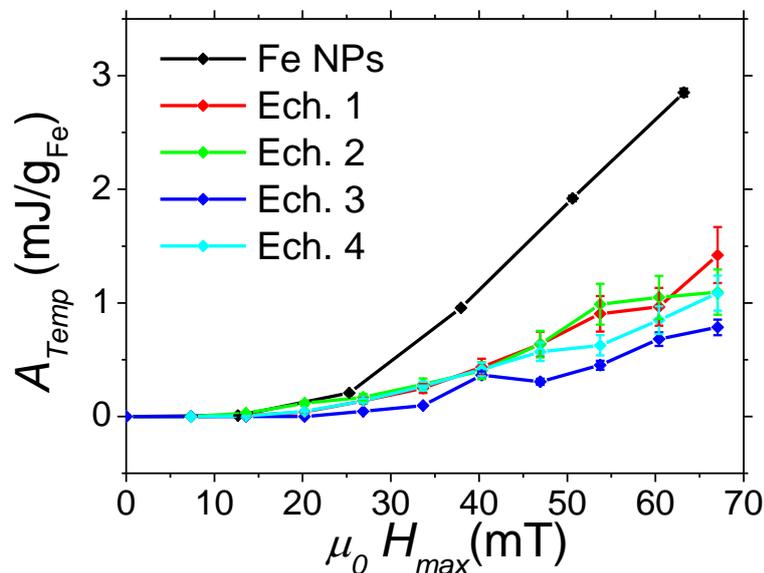
- (i) La valeur de  $C_m$  fut recalculée. Pour ce faire, nous avons attendu que la poudre de NPs ait sédimenté au fond du tube en verre. Puis, nous avons mesuré la hauteur de poudre sédimentée dans chaque tube. En connaissant les dimensions de ces tubes en verre nous avons pu remonter au volume de poudre correspondant. Enfin, en divisant le volume calculé précédemment par la masse de fer contenue dans l'agglomérat de NPs nous avons estimé une valeur plus juste de  $C_m$  et l'avons intégrée au calcul de  $M$ .
- (ii) La valeur de  $A_{cycle}$  fut réévaluée. Après avoir recalculé  $M$  nous avons comparé  $A_{cycle}$  à  $A_{Temp}$  en fonction de l'amplitude champ magnétique alternatif ( $\mu_0 H_{max}$ ) appliqué, et ce, pour chaque échantillon. Idéalement les deux courbes devraient être identiques. En réalité, une différence existait notamment due à l'incertitude sur les valeurs de  $M$  et donc de  $A_{cycle}$ . Pour réduire cet écart nous avons pris  $A_{Temp}(\mu_0 H_{max})$  comme valeur de référence et avons appliqué un facteur correctif ( $x_{corr}$ ) à la courbe  $A_{cycle}(\mu_0 H_{max})$  afin qu'elle y corresponde. Ce facteur correctif (propre à chaque solution de NPs) fut ensuite appliqué aux valeurs d'aimantation mesurées.

Après ces deux traitements des données, les cycles d'hystérésis mesurés peuvent être considérés comme quantitatifs et reflètent les propriétés magnétiques haute fréquence des NPs testées.

## 2) Résultats obtenus

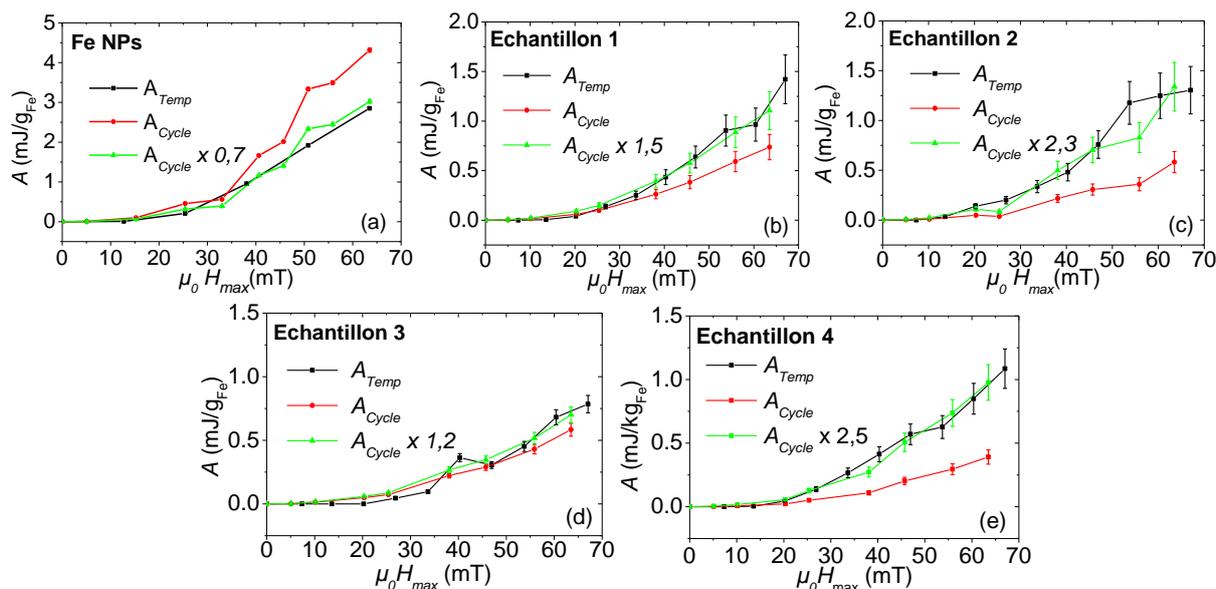
Les résultats de mesure de la méthode calorimétrique pour les NPs de fer métallique et les échantillons 1, 2, 3 et 4 sont présentés en **Fig.13**.

D'après cette figure, les courbes de pertes spécifiques de tous les échantillons de NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> ont la même forme. Les échantillons 1, 2 et 4 présentent des pertes spécifiques identiques et légèrement supérieures à l'échantillon 3. Pour une amplitude de champ magnétique alternatif inférieure à 25 mT on constate également que les NPs de fer métallique et de Fe@SiO<sub>2</sub> présentent des valeurs de pertes ( $A_{Temp}$ ) très proches. Au-delà de cette amplitude de champ magnétique, les NPs de fer métallique présentent une puissance de chauffe supérieure aux NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> et plus l'amplitude de champ magnétique augmente plus cet écart augmente.



**Fig.13** : Courbes de pertes spécifiques  $A_{Temp}(\mu_0 H_{max})$  obtenues par la méthode calorimétrique pour les NPs de fer métallique et de Fe@SiO<sub>2</sub> (i.e. échantillons 1, 2, 3 et 4).

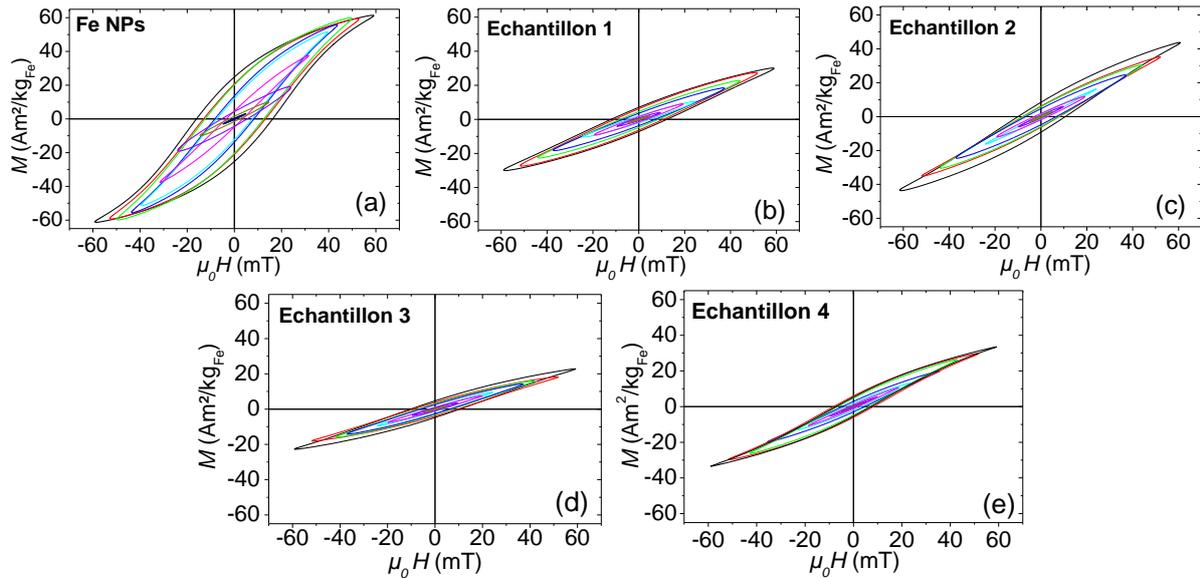
Pour donner une explication à cet écart entre les NPs avant et après synthèse de la coquille de silice nous avons mesuré leur cycle d'hystérésis. Puisque les solutions de NPs n'étaient pas parfaitement colloïdales, nous avons appliqué les deux traitements de données dont le détail figure dans la sous-partie précédente. Les puissances de chauffe déduites des cycles d'aimantation  $A_{cycle}$  sont présentées en **Fig.14**, ainsi que les valeurs du facteur correctif  $x_{corr}$ . Après correction, les cycles d'hystérésis de chaque solution de NPs furent tracés et comparés (voir **Fig.15**).



**Fig.14** : Détermination du facteur correctif  $x_{corr}$  en comparant les courbes de pertes spécifiques  $A_{Temp}(\mu_0 H_{max})$  et  $A_{Cycle}(\mu_0 H_{max})$  pour (a) les NPs de fer métallique ( $x_{corr} = 0,7$ ), (b) l'échantillon 1 ( $x_{corr} = 1,5$ ), (c) l'échantillon 2 ( $x_{corr} = 2,3$ ), (d) l'échantillon 3 ( $x_{corr} = 1,2$ ), (e) l'échantillon 4 ( $x_{corr} = 2,5$ ).

Au vu de **Fig.14**, on constate qu'initialement les deux méthodes de mesure de SAR décrivent une évolution similaire des pertes spécifiques en fonction de l'amplitude du champ magnétique (i.e. la forme des courbes est identique). En effet, seul un facteur correctif ( $x_{corr}$ ) semble séparer les valeurs de  $A_{Cycle}$  de celles de  $A_{Temp}$ . Cependant, ce facteur correctif varie d'un échantillon à l'autre entre 0,7 à 2,5. Un tel écart entre les valeurs de  $A_{Cycle}$  et celles de  $A_{Temp}$  peut s'expliquer par la sédimentation des NPMs et le manque de justesse de la méthode de correction (i) de  $A_{Cycle}$  présentée plus haut et visant à recalculer la concentration massique de l'échantillon testé.

La **Fig.15** montre que les cycles des échantillons 1, 2, 3 et 4 sont quasiment identiques bien que l'échantillon 3 présente une susceptibilité magnétique légèrement plus faible que l'échantillon 1. La saturation magnétique de ces NPs semblent se situer à des amplitudes de champ magnétique plus grandes que celles balayées par notre expérience (i.e.  $\mu_0 H_s > 60$  mT). Concernant les NPs de fer métallique, on constate que pour une amplitude de champ magnétique inférieure à 25 mT les cycles d'hystérésis de ces NPs sont similaires à ceux des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>. Cependant, comme pour les mesures calorimétriques, au-delà de cette valeur de champ magnétique la susceptibilité magnétique des NPs de fer métallique change brusquement, les faisant saturer magnétiquement pour une valeur de champ magnétique plus faible qu'avec les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>. Cette augmentation soudaine de la susceptibilité magnétique est également accompagnée d'une augmentation de l'aire des cycles d'hystérésis des NPs de fer métallique, en accord avec les mesures de pertes spécifiques par la méthode calorimétrique.



**Fig.15** : Evolution des cycles d’hystérésis en fonction de l’amplitude du champ magnétique alternatif ( $f = 50$  kHz) pour (a) les NPs de fer métallique, (b) l’échantillon 1, (c) l’échantillon 2, (d) l’échantillon 3, (e) l’échantillon 4. Les amplitudes de champ magnétique balayées vont de 0 à 60 mT.

Notre hypothèse justifiant ce changement brusque des propriétés magnétiques haute-fréquence des NPs de fer métallique s’appuie sur les interactions magnétiques. En effet, nous rappelons que ces mesures de puissance de chauffe furent effectuées sur des NPs en poudre sédimentant dans leur solvant (mésitylène). De fait, ces NPs de fer métallique étaient suffisamment proches les unes des autres pour pouvoir interagir entre elles et s’auto-organiser en chaîne de NPs sous l’action d’un champ magnétique alternatif. Ce phénomène fut observé dans différents travaux de recherche et l’organisation en chaîne de NPs est connue pour augmenter la susceptibilité magnétique et l’aimantation rémanente d’un ferrofluide [8,9,10,11]. Cependant à notre connaissance c’est la première fois qu’il est observé de manière aussi directe à travers une mesure de cycle d’hystérésis haute-fréquence. Toutefois, ce phénomène n’apparaît pas pour les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> pour plusieurs raisons : (i) les cœurs de fer au sein d’une même coquille sont piégés par celle-ci et ne peuvent se mouvoir, (ii) leur mobilité est également entravée par la sédimentation des NPs dans leur tube en verre, (iii) entre plusieurs NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> les coquilles de silice sont suffisamment épaisses pour empêcher les interactions magnétiques entre particules.

Ainsi, nous pensons que l’écart existant sur les pertes spécifiques entre les NPs de fer métallique et les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> est seulement dû aux interactions magnétiques interparticules et n’est pas lié à une altération des propriétés magnétiques haute-fréquence des NPs suite à la synthèse de la coquille de silice. Puisque ce phénomène d’auto-organisation en chaîne survient pour des amplitudes de champ magnétique supérieure à 25 mT, nous avons cherché à quantifier plus précisément la valeur de la puissance de chauffe des différents échantillons en-dessous de cette valeur. Pour cela, nous avons calculé l’ILP (pour *Intrinsic Loss Parameter*, voir **Chapitre I, partie II-2**) de chaque solution de NPs. Ce paramètre

permet de comparer la puissance de chauffe de différentes NPs sans avoir à tenir compte de la fréquence ni de l'amplitude du champ magnétique alternatif appliqué. Il est défini par l'équation  $ILP = \frac{SAR}{fH^2_{max}}$  et s'exprime en nH.m<sup>2</sup>/kg. Nous l'avons calculé dans la gamme de champ magnétique 5-25 mT, et présentons dans le **Tab.9** sa valeur moyenne.

<b>ILP</b>	
<b>(nHm<sup>2</sup>kg<sup>-1</sup>)</b>	
<b>Fe NPs</b>	0.46 (18)
<b>Ech. 1</b>	0.40 (9)
<b>Ech. 2</b>	0.43 (10)
<b>Ech. 3</b>	0.24 (5)
<b>Ech. 4</b>	0.37 (7)

**Tab.9** : Recensement des valeurs moyennes d'ILP pour chaque solution de NPs. Les valeurs d'incertitudes furent calculées avec un intervalle de confiance de 99% et en utilisant l'incertitude sur les valeurs de pourcentage massique de fer de chaque échantillon (Cf. **Tab.2**).

Ce tableau montre bien que la puissance de chauffe des NPs de fer métallique et les NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> sont comparables. De nouveau, on retrouve une valeur plus faible pour l'échantillon 3. Pour donner une raison à cette observation, notre hypothèse est que l'échantillon 3 présente plus de cœurs de fer par coquille que les autres échantillons, ce qui augmente probablement l'amplitude des interactions magnétiques entre ces derniers. Or, étant donné que la puissance de chauffe est sensible à la concentration de NPs magnétique [12] et donc aux interactions magnétiques, il est possible que cela ait eu un effet néfaste sur la puissance de chauffe des cœurs de fer.

### 3) Bilan

En résumé, pour déterminer la puissance de chauffe (SAR) de nos échantillons, nous avons utilisé deux méthodes de mesure. La première est calorimétrique et nous permet de mesurer directement et de manière assez simple le SAR des solutions de NPs. La deuxième est plus complexe mais nous permet de mesurer les cycles d'hystérésis de ces solutions durant l'application d'un champ magnétique haute-fréquence. Cette deuxième méthode nous permet également de calculer le SAR des NPs testées et nous fournit des informations sur les propriétés magnétiques haute-fréquences de ces NPs. Cependant, cette mesure n'est précise que lorsque les solutions de NPs sont parfaitement colloïdales, dans le cas contraire deux traitements de données sont nécessaires pour que ces mesures soient de nouveau considérées comme quantitatives : (i) une réévaluation de la concentration massique de la solution de NPs, et (ii) une correction des valeurs d'aimantation mesurées en comparant les pertes spécifiques

---

de la méthode calorimétrique ( $A_{Temp}$ ) aux pertes spécifiques de la mesure de cycles d'hystérésis ( $A_{cycle}$ ). Dans ce cas de figure, la méthode calorimétrique fait office de mesure de référence.

À travers les mesures de puissance de chauffe et de cycle d'hystérésis, on constate que pour une amplitude de champ magnétique inférieure à 25 mT les puissances de chauffe des NPs de fer métallique et des échantillons 1, 2 et 4 sont identiques. Notre hypothèse pour expliquer la valeur de SAR légèrement plus faible de l'échantillon 3 repose sur la concentration élevée en cœurs de fer par coquille de silice. Cette forte concentration serait potentiellement génératrice d'interactions magnétiques, diminuant la puissance de chauffe des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> [12].

Pour des amplitudes de champ magnétique supérieures à 25 mT, la puissance de chauffe des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> continue à augmenter de manière monotone. Cependant, les NPs de fer métallique subissent au-delà de 25 mT une augmentation brusque, dépassant largement les valeurs de puissance de chauffe des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>. Ce phénomène fut observé avec les deux méthodes de mesures. Toutefois, l'évolution des cycles d'hystérésis des NPs de fer métallique nous indiquent clairement que cette augmentation brutale de puissance de chauffe s'accompagne également d'une augmentation de la susceptibilité magnétique et d'une diminution du champ magnétique de saturation. Ce type de comportement est similaire à ce que l'on pourrait observer pour des NPs s'organisant en chaînes du fait de la présence des interactions magnétiques [11,9,10,11]. Dans le cas des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub>, l'épaisseur de coquille séparant les cœurs de fer les uns des autres et le fait qu'ils soient piégés à l'intérieur de celle-ci ne leur permet pas de s'organiser en chaîne et de présenter le même comportement sous champ magnétique.

---

## V) Conclusions et perspectives

Rappelons que l'objectif principal de ces travaux était de trouver une méthode permettant d'utiliser des NPs de fer métallique dans des applications biomédicales tout en conservant leurs propriétés magnétiques intactes face à un environnement oxydant.

Pour ce faire, il fut choisi de faire croître à la surface des NPs de fer métallique une coquille de silice amorphe. Afin de savoir quel paramètre de synthèse jouait un rôle important dans l'efficacité de cet enrobage de silice, différents échantillons furent produits. Les paramètres testés furent : le solvant (échantillon 2), la concentration des réactifs (échantillon 3), le temps de réaction et donc l'épaisseur de l'enrobage (échantillon 4), l'échantillon 1 faisant office de référence.

Egalement, la fonction protectrice de cet enrobage fut évaluée en exposant des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> à deux environnements oxydants : l'eau (proche d'un environnement d'application biomédicale) et l'air (un environnement extrême d'oxydation testant les limites de l'enrobage).

Afin d'observer qualitativement et quantitativement la formation potentielle d'espèces oxydées ainsi que leur impact sur les propriétés magnétiques des NPs de fer métallique, des mesures d'XPS et de magnétométrie (VSM) furent menées. Les analyses de ces mesures complémentaires montrent qu'une légère couche de fer oxydé se forme lors de l'enrobage de silice, ce qui se traduit par une légère diminution des propriétés magnétiques des cœurs de fer. De plus, les paramètres de synthèse testés semblent ne pas avoir d'influence significative sur ces propriétés. Toutefois, l'exposition à différents environnements oxydants montre que, face à l'air, la coquille de silice n'est pas efficace pour empêcher l'oxydation des cœurs de fer, et ce quelle que soit l'épaisseur. Au vu des mesures VSM et XPS, notre interprétation est que, suite à cette exposition, le Fe(0) s'est majoritairement oxydé en Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et FeO permettant d'expliquer la chute drastique de l'aimantation des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> et l'augmentation du ratio Fe-O / Fe(0) à la surface de leur cœurs de fer.

Toutefois, suite à une exposition à l'eau, la présence de cette coquille de silice permet de protéger en partie les cœurs de fer de leur oxydation. De plus, comme le montre les mesures VSM, cette protection fonctionne d'autant plus que la coquille est épaisse. Cependant, des observations MET effectuées après 6 mois d'exposition (non présentées dans ce chapitre) associées aux analyses XPS nous ont montré que les coquilles de silice ainsi que les cœurs de fer métallique étaient totalement dissouts. Egalement, les mesures VSM nous amènent à penser que, suite à cette exposition, des ions Fe<sup>2+</sup> et/ou Fe<sup>3+</sup> se forment et se solubilisent dans l'eau, permettant ainsi d'expliquer la présence d'une contribution paramagnétique. De plus une couche d'oxyde, plus ou moins importante en fonction de l'épaisseur de la coquille, se forme à la surface des cœurs de fer permettant d'expliquer la disparition totale du Fe(0) en XPS, bien que les mesures VSM attestent de sa présence.

---

De plus, nous avons conclu que la synthèse de la coquille de silice n'altérerait pas ou peu la puissance de chauffe des NPMs, tant que la concentration en cœurs de fer par coquille était contrôlée pour ne pas induire d'interactions magnétiques trop importantes. Nous avons également remarqué que le fait d'enrober les NPs de fer métallique pouvait les empêcher de s'auto-organiser sous forme de chaînes, comme cela est probablement le cas des NPs de fer métallique, et nous interprétons de cette manière la plus faible puissance de chauffe des NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> à fort champ magnétique .

Enfin, si une application anti-tumorale basée sur hyperthermie magnétique était envisagée, il serait nécessaire, tout comme pour les mesures de magnétométrie, de déterminer la puissance de chauffe de ces NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> après différents temps d'exposition à l'eau ou à un milieu biologique. Ces essais permettraient de renseigner le temps au-delà duquel ces NPs deviennent inefficaces suite à la dégradation de la coquille de silice et à l'oxydation des cœurs de fer. Egalement, toujours dans l'idée d'utiliser ces NPs pour des applications biomédicales, des tests de cytotoxicité puis de toxicité pourraient être menés pour s'assurer de leur biocompatibilité. En effet, il est connu que les poussières, et autres nano-micro objets composés de silice cristalline, sont toxiques pour des concentrations relativement basses (à partir de 0,05 µg/L ou 0,1 µg/L selon l'espèce cristalline [13]) et peuvent provoquer la silicose. Même si la silice amorphe, qui est celle qui enrobant les NPs de fer métallique, semble être mieux tolérée par des organismes vivants, son utilisation reste controversée puisque différents essais démontrent un potentiel pro-inflammatoire, certes temporaire mais également dépendant de l'environnement chimique [14,15,16]. Pour ces raisons, une étude de biocompatibilité complète de ces NPs de Fe@SiO<sub>2</sub> est nécessaire avant de pouvoir les utiliser pour des applications biomédicales. De plus, le fait que ces NPMs se dissolvent naturellement dans un milieu aqueux pourrait s'avérer être un avantage en ce qui concerne leur élimination post-traitement, par l'organisme.

---

## Références :

---

- [1] N. El Hawi, C. Nayral, F. Delpech, Y. Coppel, A. Cornejo, A. Castel, and B. Chaudret. *Langmuir*. **25**, 7540 (2009).
- [2] M. C. Biesinger, B. P. Payne, A. P. Grosvenor, L. W. M. Lau, A. R. Gerson, R. St. C. Smart. *Appl. Surf. Sci.* **257**, 2717 (2011).
- [3] C. Gatel. *Elaboration et étude d'un système hybride Oxyde ferrimagnétique / Métal non-magnétique / Oxyde ferrimagnétique*. INSA Toulouse. CEMES. 2004
- [4] J. Nogués, I. K. Schuller. *J. Magn. Magn. Mat.* **203**, 192 (1999)
- [5] B. Leszczynski, G. C. Hadjipanayis, A. A. El-Gendy, K. Zaleski, Z. Sniadecki, A. Musial, M. Jarek, S. Jurga, A. Skumiel. *J. Magn. Magn. Mat.* **416**, 269 (2016)
- [6] L.-M. Lacroix, J. Carrey, and M. Respaud. *Rev. Sci. Instr.* **79**, 093909 (2008)
- [7] V. Connord, B. Mehdaoui, R. P. Tan, J. Carrey, and M. Respaud. *Rev. Sci. Instrum.* **85**, 093904 (2014)
- [8] B. Mehdaoui, A. Meffre, L.-M. Lacroix, J. Carrey, S. Lachaize, M. Goujeon, M. Respaud, and B. Chaudret. *J. Magn. Magn. Mat.* **322**, L49 (2010)
- [9] S. L. Saville, B. Qi, J. Baker, R. Stone, R. E. Camley, K. L. Livesey, L. Ye, T. M. Crawford, O. T. Mefford. *J. Col. and Int. Scie.* **424**. 141-151 (2014)
- [10] B. Mehdaoui, R. P. Tan, A. Meffre, J. Carrey, S. Lachaize, B. Chaudret, and M. Respaud. *PRB*. **87**. 174419 (2013)
- [11] M. Klokkenburg, B. H. Erne, J. D. Meeldijk, A. Wiedenmann, A. V. Petukhov, R. P. A. Dullens, and A. P. Philipse. *Phys. Rev. Lett.* **97**. 185702 (2006)
- [12] R. P. Tan, J. Carrey, M. Respaud. *Phys. Rev. B*. **90**. 214421 (2014)
- [13] M. T. Brondeau, T. Clavel, M. Falcy, A. Hesbert, D. Jargot, M. Reynier, O. Schneider. *Fiche toxicologique n°232 sur la silice cristalline*. INRS : Institut Nationale de Recherche et de Sécurité. 1997. Consulté le : 03/10/2016. Mis à jour : Avril 2016. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_232](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_232)
- [14] C. Ostiguy, B. Soucy, G. Lapoint, C. Woods, L. Ménard, M. Trottier. *IRSST*. **R-558**, 63 (2008)
- [15] K. Peters, R. E. Unger, C. J. Kirkpatrick, A. M. Gatti, E. Monari. *J. Mat. Sci. Mat. Med.* **15**, 321 (2004)
- [16] S. Lafontaine. *Nanoparticules et toxicologie pulmonaire : une évaluation en 2009*. Université Henri Poincaré – Nancy 1. Faculté de Pharmacie. 2009

---

---

---

# Chapitre IV : Calcul et Simulation du Couple Magnéto-Mécanique Appliqué sur des Nanoparticules Magnétiques par un Champ Magnétique Rotatif Basse Fréquence

---

I)	Introduction aux simulations.....	IV-1
a)	Rappel théorique.....	IV-1
b)	Protocole de simulation .....	IV-3
II)	Simulation pour 1 NPM.....	IV-5
1)	Simulation 2D .....	IV-5
a)	Régime ferromagnétique ( $T = 0$ K).....	IV-5
b)	Ajout de l'agitation thermique ( $T = 300$ K) .....	IV-10
2)	Simulation 3D .....	IV-15
a)	Régime ferromagnétique ( $T = 0$ K).....	IV-16
b)	Ajout de l'agitation thermique ( $T = 300$ K) .....	IV-17
III)	Simulation d'une assemblée de NPMs .....	IV-19
1)	Sans interactions magnétiques .....	IV-20
a)	Cas simple : assemblée de NPMs orientées dans la même direction .....	IV-20
b)	Influences du champ magnétique et de l'anisotropie .....	IV-20
c)	Influence du nombre .....	IV-24
d)	Influence du diamètre à $T = 300$ K.....	IV-25
2)	Avec interactions magnétiques.....	IV-27
a)	Régime ferromagnétique ( $T = 0$ K).....	IV-27
b)	Ajout de l'agitation thermique ( $T = 300$ K) .....	IV-31
c)	Applications numériques .....	IV-34
IV)	Bilan et perspectives .....	IV-36
	Références :.....	IV-38

---

Dans le **Chapitre I**, nous avons vu qu'il était possible de provoquer différents effets sur une cellule en fonction de la force appliquée sur celle-ci. La gamme de valeurs de force pour stimuler mécaniquement une cellule va de 0,2 pN - 10 pN pour activer différentes voies ioniques à 100 pN - 1000 pN pour rompre une membrane plasmique (bicouche) [1]. Il fut également vu qu'un champ magnétique basse fréquence (i.e. quelques dizaines de Hertz) de quelques milli-Tesla, appliqué à des objets magnétiques micro ou nanométriques, était suffisant pour exercer une force, via un couple magnéto-mécanique, allant du pN à la centaine de pN et permettant d'endommager des cellules tumorales.

Dans ce chapitre, nous étudierons théoriquement le couple magnéto-mécanique exercé sur des NPMs par un champ magnétique rotatif basse fréquence. Pour ce faire, nous nous appuyerons sur un algorithme de simulation dont la validité fut acquise par comparaison avec des simulations de cas simples calculées de manière analytique.

L'objectif de cette étude théorique est double : (i) quantifier théoriquement la force exercée par un système de NPMs via l'application d'un champ magnétique rotatif afin d'évaluer s'il celle-ci est suffisante pour induire un effet sur des cellules, (ii) déterminer l'influence des différents paramètres (amplitude de champ magnétique, anisotropie magnétique, diamètre des NPMs, ...) sur la valeur du couple magnéto-mécanique afin d'optimiser son impact sur une cellule.

## I) Introduction aux simulations

### a) Rappel théorique

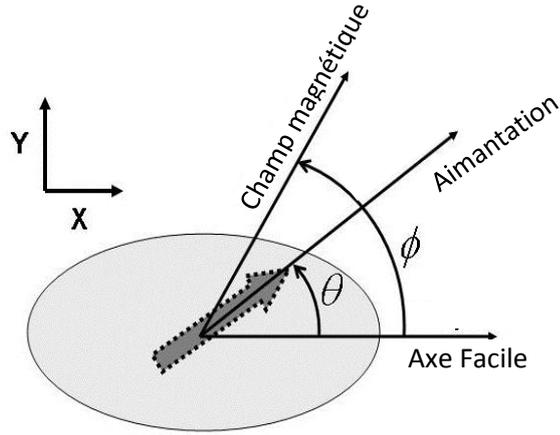
Pour ces travaux de simulations, nous considérerons uniquement le cas de NPMs monodomaines, immobilisées, parfaitement monodisperses et sphériques. Ces NPMs ont un diamètre  $d$  et un volume  $V$ , avec une anisotropie uniaxiale  $K$  et une aimantation par unité de volume  $M_s$ . Nous considérerons également un modèle d'aimantation à deux niveaux (Cf. **Fig.10** du **Chapitre I**) et nous nous appuyerons sur le modèle de Stoner-Wolfarth décrivant l'énergie d'une NPM tel que :

$$E(\theta, \phi) = KV \sin^2(\theta) - \mu_0 H M_s V \cos(\theta - \phi) \quad (1)$$

où  $\mu_0 H$  est l'amplitude du champ magnétique rotatif. Pour information, un champ magnétique rotatif est un champ magnétique qui tourne dans un plan de rotation et dont l'amplitude est constante.  $\theta$  est l'angle entre l'axe facile et l'aimantation de la NPM, et  $\phi$  est l'angle entre l'axe facile et le champ magnétique (voir **Fig.1**).

Le couple magnéto-mécanique  $\vec{C}$  est donné par le produit vectoriel entre le moment magnétique  $\vec{M}$  de la NPM et le champ magnétique appliqué, tel que :

$$\vec{C} = \mu_0 \vec{H} \times \vec{M} \quad (2)$$



**Fig.1** : Représentation des paramètres utilisés dans l'Eq.(1) décrivant l'action d'un champ magnétique sur une NPM monodomaine et immobile.

En considérant les notations de **Fig.1**, le vecteur couple magnéto-mécanique (en Nm)  $\vec{C}$  est perpendiculaire au plan formé par les vecteurs  $\vec{H}$  et  $\vec{M}$ , et sa norme est :

$$\|\vec{C}\| = C_{max}(\cos(\theta) \sin(\phi) - \sin(\theta) \cos(\phi)) \quad (3)$$

avec :

$$C_{max} = \mu_0 H M_s V \quad (4)$$

Ce couple exercera une force magnéto-mécanique (en N) sur la NPM, décrit par la formule suivante :

$$\vec{C} = \vec{F} \times \vec{d} \Rightarrow \|\vec{F}\| = \frac{\|\vec{C}\|}{d} \quad (5)$$

Pour pouvoir calculer  $\|\vec{C}\|$  il est donc nécessaire de déterminer  $\theta$  qui correspond à la position d'équilibre de l'aimantation par rapport à l'axe facile (Cf. **Chapitre I, partie I-5**) et qui trouve sa ou ses valeur(s) dans la résolution des équations suivantes :

$$\left. \frac{\partial E}{\partial \theta} \right|_{\phi=cste} = 0 \quad (6)$$

et :

$$\left. \frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2} \right|_{\phi=cste} > 0 \quad (7)$$

En fonction des valeurs de champ magnétique appliquée et de l'angle  $\phi$  qu'il forme avec l'axe facile, le nombre de solutions des Eqs (6) et (7) passe de 2 à 1 ou inversement selon les conditions suivantes (voir **Chapitre I, partie I-5-a**) :

- 
- (i) Pour  $\mu_0 H < \frac{K}{M_S}$  : Il existe toujours deux solutions, et donc deux positions d'équilibre pour l'aimantation de la NPM, quelle que soit la valeur de  $\phi$ .
  - (ii) Pour  $\frac{K}{M_S} \leq \mu_0 H < \frac{2K}{M_S}$  : En fonction de la valeur de  $\phi$  le nombre de solutions peut passer de deux à une seule, et inversement. Dans le cas d'une NPM dans le régime ferromagnétique, si la solution qui disparaît correspond à la position actuelle de l'aimantation, celle-ci « saute » vers le deuxième état, le seul restant. Dans le cas contraire, l'aimantation conserve le même état.
  - (iii) Pour  $\mu_0 H \geq \frac{2K}{M_S}$  : Il existe toujours une seule solution, et donc une seule position d'équilibre pour l'aimantation de la NPM, quelle que soit la valeur de  $\phi$ .

Nous appelons également champ d'anisotropie ( $\mu_0 H_k$ ) la valeur de champ magnétique telle que :

$$\mu_0 H_k = \frac{2K}{M_S} \quad (8)$$

Concernant l'étude du couple magnéto-mécanique subit par une NPM lors de l'application d'un champ magnétique rotatif, l'angle  $\theta$  doit être calculé pour chaque position du champ magnétique (i.e. pour chaque valeur de l'angle  $\phi$ ). Si on se place dans le cas d'une NPM dans le régime ferromagnétique, que l'on peut assimiler à un système sans agitation thermique (i.e.  $T = 0 K$ ), il suffit de placer arbitrairement l'aimantation dans un des deux minima d'énergie à  $t = 0s$  (i.e. le champ magnétique n'est pas appliqué) et de suivre l'évolution angulaire de ce même état en résolvant les Eqs (6) et (7). Puisqu'il n'y a pas d'agitation thermique, l'aimantation de la NPM ne changera pas de minimum. Ce cas de figure peut être simulé assez aisément.

Lorsqu'on considère une NPM superparamagnétique, le paramètre d'agitation thermique entre en jeu ( $T > T_B$ , voir **Chapitre I, partie I-5**) et bien que l'aimantation soit dans un état arbitrairement choisi à  $t = 0s$ , si les Eqs (6) et (7) ont deux solutions pour la position de l'aimantation, celle-ci peut passer d'un état à l'autre tout au long de la rotation du champ magnétique. Ces transitions d'états rendent plus difficile le calcul de  $\theta$  et du couple magnéto-mécanique, nécessitant donc un algorithme de simulation plus complexe.

#### *b) Protocole de simulation*

L'algorithme de simulation utilisé pour ces travaux est un programme en C/C++ développé au LPCNO pour étudier initialement la puissance de chauffe par hyperthermie magnétique d'une assemblée de NPMs en interaction [2]. Il est basé sur la méthode de Monte-Carlo cinétique (MCC) permettant de prendre en compte l'agitation thermique afin que les régimes superparamagnétique ou ferromagnétique d'une NPM puissent être indifféremment simulés sans présupposés ni hypothèses. Cet algorithme permet également de rendre compte de l'influence des interactions magnétiques dipolaires. Pour les besoins de

notre étude, cet algorithme fut légèrement modifié pour : (i) simuler un champ magnétique rotatif basse fréquence au lieu d'un champ magnétique alternatif haute fréquence, et (ii) calculer la norme des composantes XYZ (i.e. dans un espace 3D) du champ magnétique et de l'aimantation afin de pouvoir remonter aux composantes XYZ du couple magnéto-mécanique. Pour la suite, cet algorithme sera nommé : *programme MCC*.

Dans un premier temps, afin de valider ces modifications, ce nouvel algorithme fut employé pour décrire des cas simples dont les résultats obtenus furent comparés :

- (i) Soit aux résultats de calcul analytique, quand cela était possible,
- (ii) Soit aux résultats obtenus par un programme de simulation, développé sous Matlab et conçu pour décrire des cas simples. Pour la suite, nous l'appellerons : *programme Matlab*.

Ce programme Matlab simule l'application d'un champ magnétique rotatif sur une NPM unique dont l'axe facile est contenu dans le plan de rotation du champ magnétique. En s'appuyant principalement sur l'Eq.(1), il permet :

- (i) De calculer le couple d'une NPM dans le régime purement ferromagnétique (i.e. sans agitation thermique,  $T = 0$  K).
- (ii) De calculer le couple moyen d'une NPM dans le régime purement superparamagnétique (i.e.  $\tau_m \gg \tau_N$ , voir **Fig.12** du **Chapitre I**). Le détail du calcul est présenté plus bas.

Dans un second temps, le programme MCC fut employé pour étudier des cas dont la complexité fut croissante. Nous sommes donc partis d'une NPM unique dans le régime ferromagnétique et dont l'axe facile était contenu dans le plan de rotation du champ magnétique, puis l'agitation thermique fut prise en compte avec  $T = 300$  K (appelée *simulation 2D*). Ensuite, l'étude porta sur une NPM unique dont l'axe facile était orienté de manière aléatoire (appelée *simulation 3D*). Enfin, nous nous sommes concentrés sur le cas d'une assemblée de NPMs sans puis avec interaction magnétique dipolaire.

Pour chacun de ces cas, les paramètres ayant le plus d'influence sur la valeur du couple magnéto-mécanique furent mis en avant et étudiés. Dans le cas où cela ne serait pas spécifié, **Tab.1** présente les valeurs par-défaut des paramètres de simulation du couple magnétique. Les valeurs des paramètres propres aux NPMs sont celles de la magnétite, un matériau largement utilisé pour des applications biologiques.

Paramètres	Valeurs	Unités
$M_s$	500	kA/m
$d$	10	nm
$K$	13	kJ/m <sup>3</sup>
$T$	300	K
$\mu_0 H$	10	mT

**Tab.1** : Recensement des valeurs par-défaut pour la simulation du couple magnéto-mécanique.

---

## II) Simulation pour 1 NPM

### 1) Simulation 2D

#### a) Régime ferromagnétique ( $T = 0 K$ )

Pour une NPM à  $T = 0 K$  et dont l'axe de facile aimantation est contenu dans le plan de rotation du champ magnétique, quelques cas peuvent être calculés de manière analytique :

- (i) Quand le champ magnétique oscille perpendiculaire à l'axe facile de la NPM (i.e.  $\phi = \pi/2$ ) :

La position d'équilibre de l'aimantation est déterminée en résolvant les Eqs (6) et (7), qui ont pour solution :  $\sin(\theta) = \frac{\mu_0 H M_s}{2K}$ . En utilisant l'Eq.(3) on obtient alors :

$$\|\vec{C}\| = C_{max} \sqrt{1 - \left(\frac{\mu_0 H M_s}{2K}\right)^2} \quad (9)$$

Le résultat de ce calcul pour des valeurs de champ magnétique variant de -50 mT à +50 mT sont disponibles en **Fig.2(a)**.

- (ii) Quand le champ magnétique est suffisamment faible pour que l'aimantation de la NPM ne se déplace pas de l'axe facile (i.e.  $\theta = 0$ ) :

Dans ce cas, le couple est décrit de la manière suivante :

$$\|\vec{C}\| = C_{max} \sin(\phi) \quad (10)$$

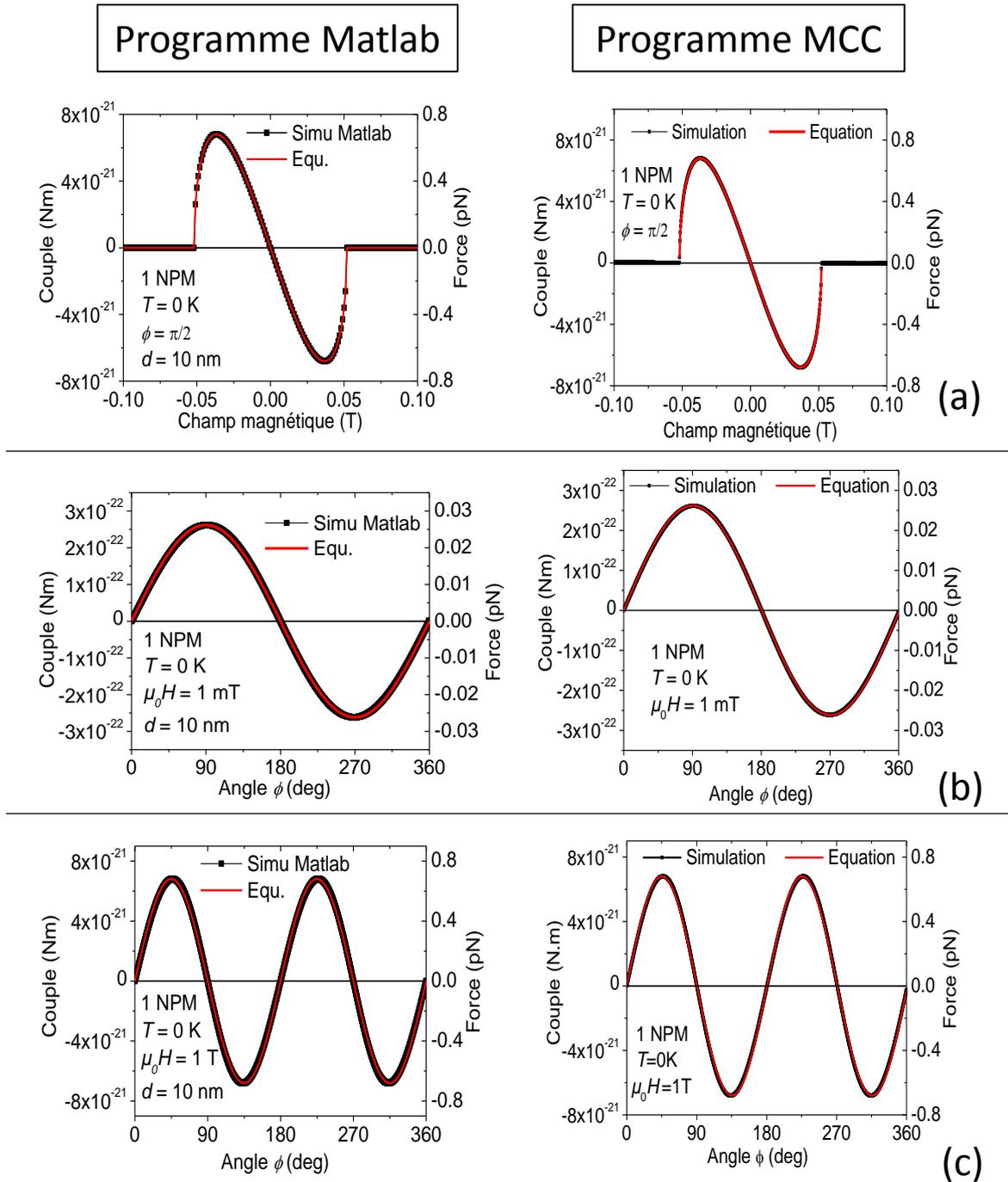
Le résultat de ce calcul pour une rotation complète du champ magnétique (de 1 mT) est disponible en **Fig.2(b)**.

- (iii) Quand le champ magnétique est suffisamment fort pour que l'aimantation de la NPM suive la rotation du champ magnétique :

Dans ce cas, il fut démontré en Réf.[3] que le couple peut être décrit de la manière suivante :

$$\|\vec{C}\| = KV \sin(2\phi) \quad (11)$$

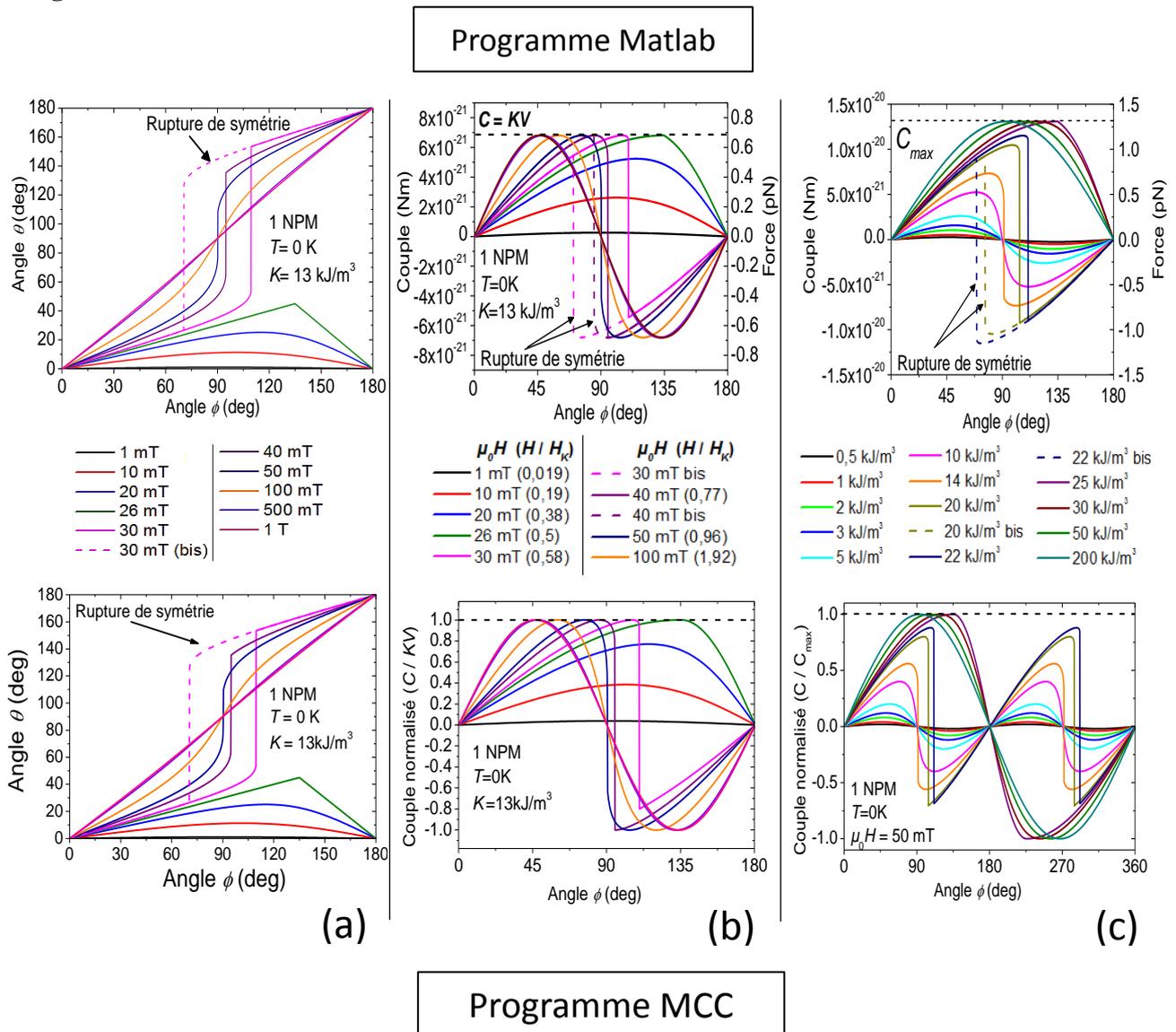
Le résultat de ce calcul pour une rotation complète du champ magnétique (de 1 T) est disponible en **Fig.2(c)**. De manière imagée, l'Eq.(8) peut être interprétée comme étant l'action de la force de rappel qu'exerce l'axe facile sur l'aimantation de la NPM. Pour cette raison, le couple maximal est proportionnel à la constante d'anisotropie de la NPM.



**Fig.2** : Comparaison des valeurs de couple magnéto-mécanique pour une NPM sans agitation thermique ( $T = 0$  K) obtenues avec le programme Matlab, le programme MCC et (a) l'Eq.(9), (b) l'Eq.(10) et (c) l'Eq.(11).

Les équations (9), (10) et (11) furent comparées aux résultats de simulation, du programme Matlab et du programme MCC, également disponibles dans **Fig.2(a)**, **Fig.2(b)** et **Fig.2(c)**. A travers ces figures on constate que les simulations sont en accord avec les calculs analytiques.

De plus, il est important de noter que les Eqs (10) et (11) sont deux cas limites correspondant à une faible et forte amplitude de champ magnétique, respectivement. Bien que ces cas aient pu être calculés analytiquement, les cas intermédiaires ne sont pas triviaux et doivent être calculés numériquement. Pour ce faire nous avons utilisé le programme Matlab et le programme MCC pour calculer le couple d'une NPM sans agitation thermique en fonction de  $\phi$ . Les résultats de ces simulations pour une amplitude de champ magnétique comprise entre 1 mT et 1 T sont identiques pour chaque programme de simulation et disponibles en **Fig.3**.



**Fig.3** : Résultats de simulation d'une NPM sans agitation thermique (i.e. dans le régime ferromagnétique) soumise à un champ magnétique rotatif. L'axe facile de la NPM est dans le plan de rotation du champ magnétique. Les résultats de simulation ont été obtenus avec le programme MCC et le programme Matlab. (a) Evolution de l'angle  $\theta$ , en fonction de l'angle  $\phi$  pour une amplitude de champ magnétique variant entre 1 mT et 1 T. (b) Couple et force magnéto-mécanique en fonction de l'angle  $\phi$  pour la même gamme d'amplitudes de champ magnétique. (c) Evolution du couple et de la force magnéto-mécanique en fonction de l'angle

$\phi$  pour des valeurs d'anisotropie variant de 0,5 à 200 kJ/m<sup>3</sup>. Pour (b) et (c) les lignes horizontales en tiret correspondent respectivement à la valeur du couple maximale  $KV$  et  $C_{max}$ . Pour toutes les figures, les courbes en tirets labélisées « bis » présentent les cas où le sens de rotation du champ magnétique a une influence sur le résultat obtenu. Dans ces cas-là, on parlera de rupture de symétrie.

**Fig.3(a)** illustre l'évolution de l'angle  $\theta$  (i.e. l'angle entre l'aimantation et l'axe facile de la NPM) lors de la rotation du champ magnétique et **Fig.3(b)** présente l'amplitude du couple magnéto-mécanique correspondante. Egalement, l'évolution du couple pour un champ magnétique de 50 mT et une anisotropie  $K$  variant de 500 J/m<sup>3</sup> à 200 kJ/m<sup>3</sup> est illustrée en **Fig.3(c)**.

Pour toutes ces figures, il existe une condition, en champ magnétique pour **Fig.3(a)** et **Fig.3(b)** et en anisotropie pour **Fig.3(c)** pour laquelle le couple présente une rupture de symétrie. Cette rupture de symétrie correspond au fait que, selon le sens de rotation du champ magnétique, le couple en fonction de l'angle  $\phi$  ne suit pas la même courbe, et forme une hystérésis. Ce phénomène apparait dans les conditions pour lesquelles l'aimantation saute abruptement d'une valeur d'angle à une autre. Ces sauts surviennent lorsque les Eqs (2) et (3) passent de deux solutions à une solution et que cela force l'aimantation à passer d'un état au second, car le premier n'est plus solution des Eqs (2) et (3). En fonction du sens de rotation du champ magnétique, ce saut entre états d'aimantation survient pour des angles  $\phi$  différents, conduisant à la rupture de symétrie.

Pour obtenir cette hystérésis et donc cette rupture de symétrie, l'anisotropie ( $K$ ) doit appartenir à l'intervalle  $\left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right]$ , ce qui revient à dire que l'amplitude du champ magnétique ( $\mu_0 H$ ) doit appartenir à l'intervalle  $\left] \frac{\mu_0 H_k}{2}; \mu_0 H_k \right]$ . Cette observation est à garder en mémoire pour l'analyse d'une assemblée de NPMs sans interaction (Cf. **Partie III-1-b**).

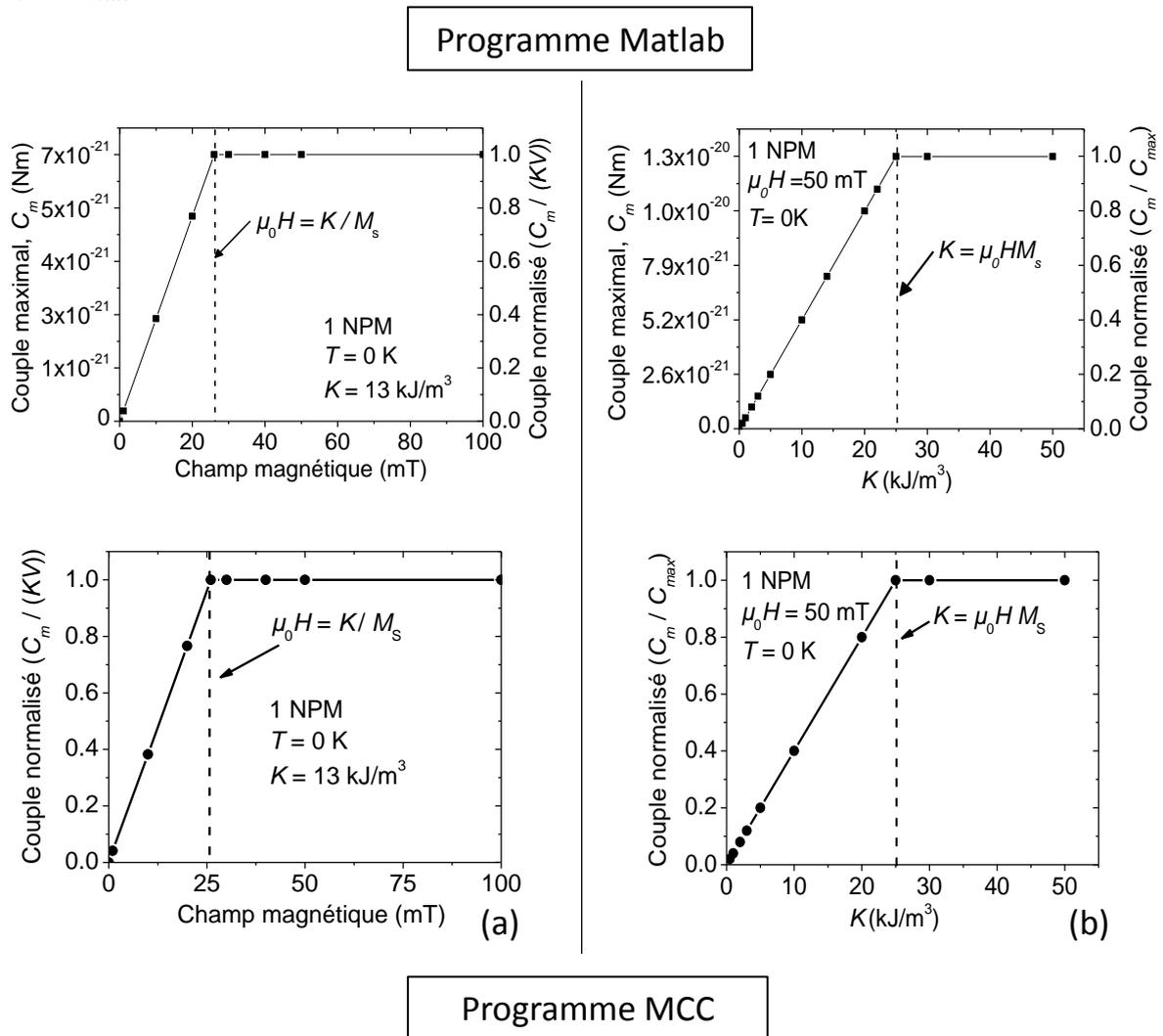
Une analyse approfondie de **Fig.3(b)** et **Fig.3(c)** a permis d'extraire le domaine de validité des Eqs (10) et (11). Concernant l'Eq.(10), l'aimantation est considérée comme fixe et indépendante de la présence d'un champ magnétique rotatif quand  $\mu_0 H < 0,06 \mu_0 H_k$ .

Pour l'Eq.(11), son calcul est valide tant que  $\mu_0 H > 12 \mu_0 H_k$ . En tenant compte des paramètres utilisés en **Fig.3** et de l'Eq.(8),  $\mu_0 H_k = 52$  mT.

A partir de **Fig.3(b)** et **Fig.3(c)** il est possible d'extraire la valeur maximale du couple ( $C_m$ ) en fonction de la valeur d'anisotropie pour une amplitude de champ magnétique constante et réciproquement. Les résultats de ces traitements de données sont disponibles en **Fig.4**. Dans la **Fig.4(a)**, la valeur maximale est exprimée en fonction de l'amplitude du champ magnétique pour  $K = 13$  kJ/m<sup>3</sup>. Sur cette figure, on remarque que la valeur maximale du couple sature pour une valeur  $C_m = KV$  atteinte pour une amplitude de champ magnétique  $\mu_0 H = \frac{K}{M_s} = \frac{\mu_0 H_k}{2}$ . Pour des valeurs de champ magnétique inférieures à la valeur saturante, la

valeur maximale du couple est proportionnelle au champ magnétique et suit  $C_m = C_{max} = \mu_0 H M_s V$

Egalement en **Fig.4(b)**, la valeur maximale du couple est exprimée en fonction de la constante d'anisotropie pour une amplitude de champ magnétique fixe  $\mu_0 H = 50$  mT. Pour des valeurs d'anisotropie  $< \mu_0 H M_s$ , la valeur maximale du couple est proportionnelle à  $K$  et suit  $C_m = KV$ . Pour  $K \geq \mu_0 H M_s$ , la valeur maximale du couple sature pour une valeur  $C_m = C_{max}$ .



**Fig.4** : Evolution de la valeur maximale du couple magnéto-mécanique obtenue en **Fig.3(b)** et **Fig.3(c)** en fonction de (a) l'amplitude du champ magnétique pour  $K = 13$  kJ/m<sup>3</sup>, (b) l'anisotropie de la NPM pour  $\mu_0 H = 50$  mT. Pour chaque figure, les lignes verticales en tirets représentent le cas pour lequel  $= \mu_0 H M_s$ . Les résultats de simulation ont été obtenus avec le programme MCC et le programme Matlab.

Ces résultats peuvent être résumés de la manière suivante : les valeurs optimales d'anisotropie et de champ magnétique pour maximiser le couple magnéto-mécanique suivent l'équation suivante :  $K = \mu_0 H M_s$ . Si l'anisotropie est trop petite par rapport au champ

---

magnétique, la valeur du couple est limitée à  $KV$ . Si le champ magnétique est trop petit par rapport à l'anisotropie, la valeur du couple est limitée à  $C_{max}$ .

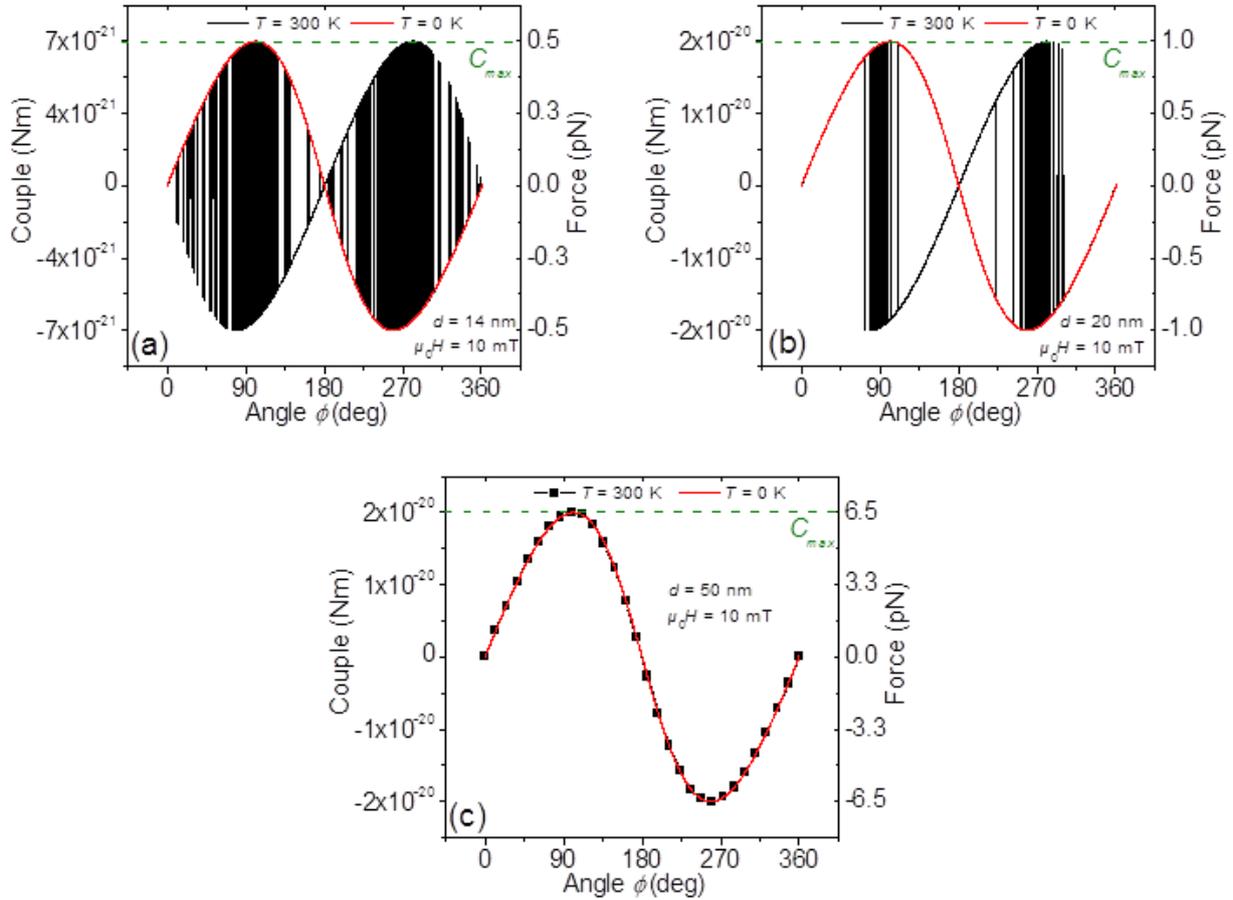
Enfin, il fut également démontré que les résultats du programme MCC étaient en accord avec ceux obtenus par des calculs analytiques ou par le programme Matlab dans le cas d'une NPM purement ferromagnétique.

*b) Ajout de l'agitation thermique ( $T = 300$  K)*

Le cas d'une NPM superparamagnétique est maintenant étudié, il consiste à rajouter le paramètre d'agitation thermique. Afin de visualiser l'influence de la transition du régime superparamagnétique vers le régime ferromagnétique des simulations de NPMs avec un diamètre variant de 5 à 50 nm furent effectuées. Le résultat de ces simulations fut obtenu avec le programme MCC pour un champ magnétique rotatif de 10 mT (voir **Fig.5**). **Fig.5(a)**, **Fig.5(b)** et **Fig.5(c)** représentent les courbes de couples en fonction de l'angle  $\phi$  pour un diamètre de NPM de 50, 20 et 14 nm, respectivement. Dans un souci de clarté, toutes les valeurs de diamètre entre 5 et 50 nm ne sont pas affichées en **Fig.5**, mais pour résumer :

- (i) Pour un diamètre compris entre 30 et 50 nm, la valeur de couple correspond à celle d'une NPM dans le régime ferromagnétique, la NPM n'est donc pas sensible à l'agitation thermique provoquée par une température de 300 K [voir **Fig.5(a)** pour  $d = 50$  nm].
- (ii) A partir de 25 nm, quelques sauts entre les deux états d'aimantation, provoqués par l'agitation thermique, furent observés. On peut en déduire que plus le diamètre de la NPM diminue plus ces sauts sont fréquents [voir **Fig.5(b)** pour  $d = 20$  nm]. De plus, on remarque que ces sauts ont une probabilité d'apparition qui augmente lorsque l'angle  $\phi$  est proche de  $\pm \frac{\pi}{2}$  [voir **Fig.5(c)** pour  $d = 14$  nm].

Egalement, à travers les courbes de **Fig.5** on constate que, malgré les sauts caractéristiques d'une NPM superparamagnétique, leurs courbes de couple normalisé, en fonction de l'angle  $\phi$ , sont enveloppées par les courbes de ces mêmes NPMs sans agitation thermique (à  $T = 0$  K). On en déduit donc que les résultats présentés **Fig.4** pour des NPMs dans le régime ferromagnétique, sont aussi valables pour des NPMs superparamagnétiques.



**Fig.5** : Etude d'une NPM avec agitation thermique pour une température de 300 K et une amplitude de champ magnétique de 10 mT. Pour cette étude l'axe facile de la NPM est dans le plan de rotation du champ magnétique. Ces courbes ont été obtenues avec le programme MCC et elles expriment le couple et la force magnéto-mécanique en fonction de l'angle  $\phi$  pour un diamètre de (a) 14 nm, (b) 20 nm et (c) 50 nm. Les courbes rouges correspondent aux simulations effectuées avec les mêmes paramètres mais sans agitation thermique (i.e. régime ferromagnétique).

Pour une NPM superparamagnétique (i.e. avec un diamètre suffisamment faible pour provoquer ces sauts d'état), l'application d'une faible amplitude de champ magnétique génère un changement de signe haute fréquence dans la valeur du couple magnéto-mécanique. Cette fréquence ne correspond pas à la fréquence de rotation du champ magnétique mais dépend de l'agitation thermique et donc de la probabilité de saut entre les deux états d'aimantation. Cette probabilité est étroitement liée au temps de saut entre états (Cf. **Chapitre I, partie I-5**) et est modulée par l'angle  $\phi$ , comme en atteste **Fig.5(a)** et **Fig.5(b)**. Ainsi, utiliser une NPM superparamagnétique pourrait être une manière d'appliquer un couple magnéto-mécanique oscillant à haute-fréquence sans utiliser de champ magnétique haute fréquence.

Cependant, dans le cas où cette NPM serait attachée à une structure agissant comme un filtre passe-bas – comme une membrane cellulaire (Cf. **Chapitre I, partie III-2**) – seule la valeur moyenne du couple magnéto-mécanique serait ressentie. Bien que cela soit assez peu

visible sur **Fig.5(a)** et **Fig.5(b)**, en fonction de  $\phi$ , les deux états d'aimantation ne génèrent pas un couple avec une valeur exactement opposée et la probabilité d'être dans l'un ou l'autre des états n'est pas égale : la position avec la direction la plus proche de celle du champ magnétique est la plus probable. Cela signifie que la valeur moyenne du couple est non-nulle et mérite d'être calculée.

Pour effectuer ce calcul, trois méthodes ont été utilisées pour exprimer la valeur moyenne du couple pour des diamètres allant de 7 à 50 nm. Ces méthodes consistent à :

- (i) Utiliser le programme MCC, et calculer la valeur moyenne sur 50 000 simulations du couple en fonction de l'angle  $\phi$  [voir **Fig.6(a)**].
- (ii) Utiliser le programme Matlab et le modifier pour ajouter un calcul de la valeur moyenne du couple tenant compte des temps de saut et de la détermination des deux états d'aimantations [voir **Fig.6(b)**]. Cette simplification du problème, nécessitant l'utilisation d'un calcul numérique, a toutefois quelques limites d'application qui sont détaillées plus bas.
- (iii) Utiliser une formule analytique qui ne nécessite pas de calcul numérique mais qui est fortement limitée dans son utilisation (voir plus bas).

La méthode (ii) s'appuie sur la résolution des Eqs (6) et (7) pour la détermination des deux positions d'équilibre de l'aimantation ( $\theta_+$  et  $\theta_-$ ) et sur le calcul du temps de saut entre chacune de ces positions. Lors de l'application d'un champ magnétique, le temps de saut se calcule de la manière suivante :

$$\tau_{\pm} = \tau_0 \exp\left(\frac{\Delta_{\pm}}{k_B T}\right) \quad (12)$$

et :

$$\Delta_{\pm} = KV - \mu_0 H V M_s \cos(\phi - \theta_{\pm}) \quad (13)$$

avec  $\tau_+$  (resp.  $\tau_-$ ), le temps moyen de saut entre les positions d'équilibre d'aimantation  $\theta_+$  et  $\theta_-$  (resp.  $\theta_-$  et  $\theta_+$ ).  $\Delta_+$  et  $\Delta_-$ , sont les barrières d'énergies respectives à « sauter » pour accéder de la position  $\theta_+$  vers  $\theta_-$  ou inversement (Cf. **Chapitre I, partie I-5**).

Si on considère un champ magnétique statique (i.e.  $\mu_0 H = cste$ ) alors le temps moyen que met l'aimantation pour effectuer un aller-retour entre ses deux positions d'équilibres est :  $\delta = \tau_+ + \tau_-$ . En utilisant l'Eq.(2) on en déduit que la fonction  $\|\vec{C}\|(t)$  est périodique (de période  $\delta$ ) telle que :

$$\|\vec{C}\|(t) = \begin{cases} M_s V \mu_0 H \sin(\phi - \theta_+) & , \quad t \in ]0; \tau_+ ] \\ M_s V \mu_0 H \sin(\phi - \theta_-) & , \quad t \in ]\tau_+; \delta ] \end{cases} \quad (14)$$

En intégrant cette fonction périodique sur sa période on obtient sa valeur moyenne :

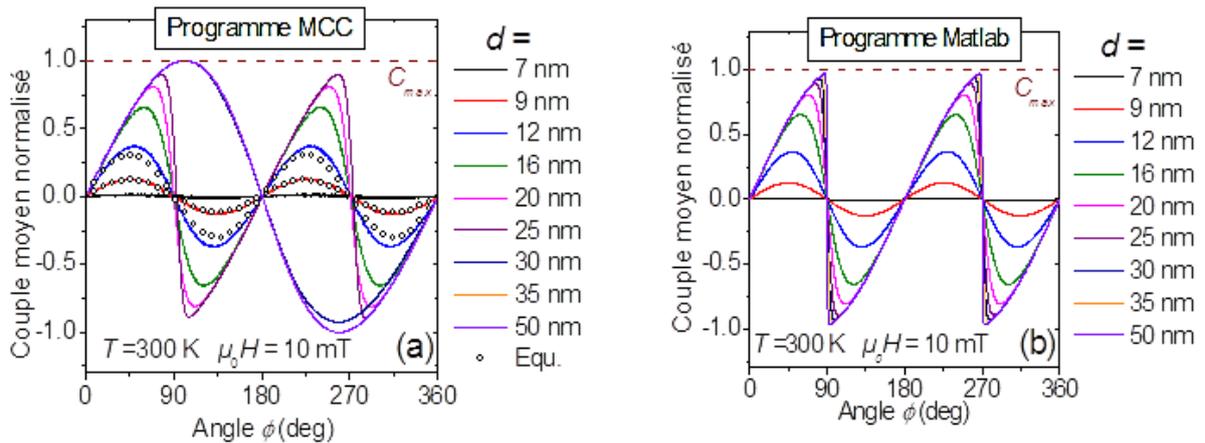
$$\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle = C_{max} \frac{\tau_+ \sin(\phi - \theta_+) + \tau_- \sin(\phi - \theta_-)}{\tau_+ + \tau_-} \quad (15)$$

Lorsque la résolution des Eqs (6) et (7) ne donne plus qu'une seule solution ( $\theta$ ) on retrouve l'Eq.(3) car l'aimantation n'oscille plus entre deux positions d'équilibres :

$$\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle = C_{max}(\cos(\theta) \sin(\phi) - \sin(\theta) \cos(\phi)) \quad (16)$$

Enfin si on considère que le champ magnétique appliqué n'est plus statique mais rotatif et quasi-statique (i.e. sa fréquence de rotation est négligeable face à  $\frac{1}{\delta}$ ) alors on peut dire qu'à chaque valeur d'angle  $\phi$  le couple moyen peut être calculé en utilisant les Eqs (15) ou (16) en fonction du nombre de solutions des Eqs (6) et (7).

Le programme Matlab fut donc modifié en ce sens pour calculer le couple moyen normalisé par  $C_{max}$  (i.e.  $\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle / C_{max}$ ) à chaque itération de l'angle  $\phi$ . Les résultats de ces simulations pour un diamètre de NPM allant de 7 à 50 nm sont disponibles en **Fig.6(b)**. Par comparaison avec les résultats de simulation du programme MCC [voir **Fig.6(a)**] on constate que les résultats obtenus par les deux programmes sont en accord tant que  $d \leq 25$  nm. Au-delà de ce diamètre le programme MCC nous montre que la NPM se comporte comme si elle était dans le régime ferromagnétique [voir **Fig.6(a)**], son aimantation n'oscille donc plus entre ses deux positions d'équilibre. Cependant, l'Eq.(15) ne tient pas compte du régime ferromagnétique puisque tant qu'il y a deux solutions aux Eqs (6) et (7) le couple moyen calculé subit l'influence de ces deux états, indépendamment de l'impact de l'agitation thermique. Ce calcul, et donc la méthode (ii), sont limités aux NPMs suffisamment petites pour être dans un régime purement superparamagnétique. Dans ce cas précisément les résultats obtenus par le programme Matlab et par le programme MCC, sont en accords. Dans notre cas à 300 K ce diamètre limite se situe aux alentours de 25 nm.



**Fig.6** : Couple moyen normalisé  $\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle / C_{max}$  exercé par un champ magnétique rotatif de 10 mT sur une NPM avec agitation thermique ( $T = 300$  K). Les valeurs de couple moyen normalisé en fonction de l'angle  $\phi$  ont été calculées (a) à l'aide de 50 000 répétitions effectuées par le programme MCC, ou (b) en utilisant l'Eq.(15) et le programme Matlab pour une NPM purement superparamagnétique. En (a), les courbes tracées avec des ronds creux correspondent aux résultats de calcul de l'Eq.(22) obtenus pour  $d = 9$  nm et  $d = 12$  nm.

La méthode (iii), consiste à calculer de manière analytique la valeur du couple moyen subi par une NPM superparamagnétique en fonction de l'angle  $\phi$ , et d'une faible amplitude champ magnétique. Pour commencer, considérons les composantes X et Y de l'aimantation moyenne ( $\langle M \rangle$ ) de la NPM,  $M_X$  et  $M_Y$ , et admettons que son axe facile soit dirigé selon l'axe X. Si on considère également un champ magnétique dans la direction de l'axe facile, i.e. selon X, l'aimantation moyenne s'exprime alors de la manière suivante [4] :

$$\langle M \rangle = M_X = M_s \tanh\left(\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}\right) \quad (17)$$

Quand le champ magnétique est perpendiculaire à l'axe facile, i.e. selon l'axe Y, et que  $\mu_0 H < \mu_0 H_K$  on déduit de l'Eq.(1) que :

$$M_Y = \frac{\mu_0 H M_s^2}{2K} \quad (18)$$

En faisant l'hypothèse que, pour une faible amplitude de champ magnétique et quel que soit  $\phi$ , l'aimantation moyenne est une combinaison linéaire de ces deux équations, on trouve :

$$M_X = M_s \cos(\phi) \tanh\left(\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}\right) \quad (19)$$

et :

$$M_Y = \sin(\phi) \frac{\mu_0 H M_s^2}{2K} \quad (20)$$

De plus en utilisant :

$$\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle = V(\mu_0 H_Y M_X - \mu_0 M_Y H_X) \quad (21)$$

avec,  $\mu_0 H_X$  et  $\mu_0 H_Y$  les composantes X et Y du champ magnétique, on obtient alors :

$$\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle = \frac{C_{max}}{2} \sin\left(2\phi \left(\tanh\left(\frac{C_{max}}{k_B T}\right) - \frac{C_{max}}{2KV}\right)\right) \quad (22)$$

Cette dernière équation est tracée en **Fig.6(a)** pour  $d = 9$  nm et  $d = 12$  nm avec les calculs numériques du programme MCC pour permettre la comparaison des résultats. Pour des petits diamètres allant jusqu'à 9 nm, l'Eq.(22) est en accord avec les calculs numériques puis s'écarte des résultats du programme MCC plus le diamètre augmente. Cet écart devient non-négligeable à partir de 12 nm. Une discussion plus générale et détaillée du domaine de validité de cette équation est disponible en **Annexe I**. Le bilan de cette discussion est que l'Eq.(22) est valide à trois conditions :

- (i) Condition sur le champ magnétique :  $\mu_0 H < 0,2\mu_0 H_K$ ,
- (ii) Condition sur l'énergie magnétique :  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T} \ll 1$ ,

- (iii) Condition sur le nombre de « sauts » ( $n$ ) entre les deux positions d'équilibres de l'aimantation :  $n > 1$ , tel que :

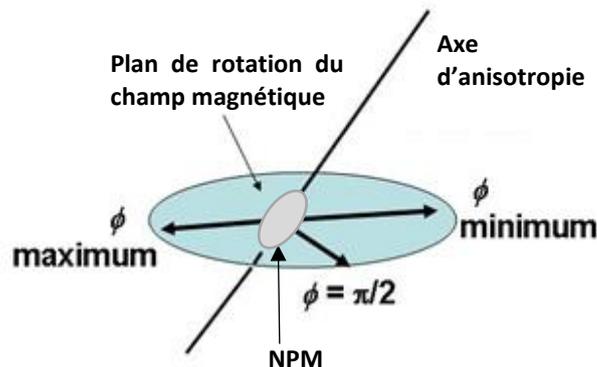
$$n \approx \frac{v_0}{f} \exp\left(-\frac{K-1,07\mu_0 H M_s V}{k_B T}\right) \quad (23)$$

où  $v_0$  et  $f$  sont la fréquence limite de saut entre états et la fréquence de rotation du champ magnétique, respectivement. Si la condition (ii) n'est pas respectée mais que  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T} < 1$  alors la valeur du couple calculée est légèrement sous-estimée et peut être corrigée en utilisant une courbe dite « universelle » présentée en **Annexe I**.

Pour finir, pour l'ensemble des résultats de simulation 2D, présentés dans cette partie, nous avons pu constater que les résultats de simulation du programme MCC étaient en accord avec la théorie et/ou ce qui était attendu. Pour la suite, nous considérerons donc que les simulations de ce programme sont valides et fiables.

## 2) Simulation 3D

La sous-partie précédente présentait le cas d'une NPM avec un axe facile inclus dans le plan de rotation du champ magnétique. Dans cette sous-partie, nous considérerons que cet axe facile est orienté de manière aléatoire par rapport au plan de rotation du champ magnétique. La première conséquence de cette considération est que, pour une rotation complète du champ magnétique, l'écart angulaire entre le champ magnétique et l'axe facile (i.e. l'angle  $\phi$ ), ne prend plus ses valeurs entre 0 et  $2\pi$  (comme ce fut le cas dans la sous-partie précédente) mais entre un minimum et un maximum, entre lesquels la valeur  $\pm \frac{\pi}{2}$  est comprise. En d'autres termes, entre ces extremums, il y aura toujours une position du champ magnétique en rotation pour laquelle  $\phi = \pm \frac{\pi}{2}$ , ce qui n'est pas vrai pour les autres valeurs de l'angle  $\phi$ . Ce raisonnement est illustré en **Fig.7**.

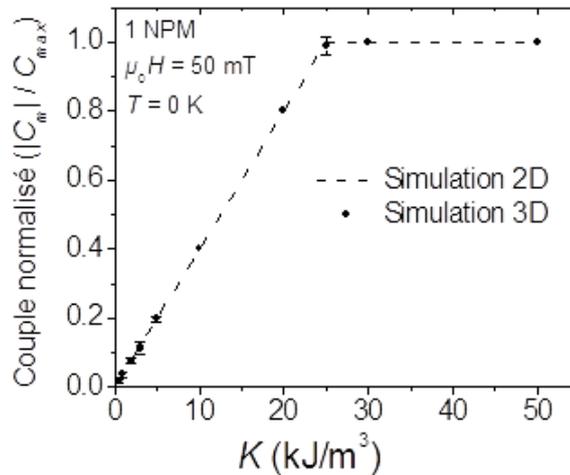


**Fig.7** : Illustration d'une NPM (au centre, en gris) avec un axe facile orienté aléatoirement dans un espace 3D et soumis à un champ magnétique rotatif dont le plan de rotation est représenté par un disque bleu.

a) Régime ferromagnétique ( $T = 0$  K)

Dans le cas d'une NPM sans agitation thermique (i.e. régime ferromagnétique,  $T = 0$  K), le programme MCC fut utilisé pour calculer le couple subit par celle-ci pour une rotation complète d'un champ magnétique de 50 mT. La valeur du couple fut calculée pour chaque position du champ magnétique durant sa rotation et cette simulation fut reproduite 25 fois. L'axe facile étant orienté de manière aléatoire dans l'espace, et avait une orientation différente à chaque répétition.

Afin d'observer l'influence du paramètre d'orientation aléatoire de l'axe facile, les résultats obtenus par ces simulations furent comparés aux résultats de simulation 2D (i.e. quand l'axe facile était dans le plan de rotation du champ magnétique). Pour ce faire, à chaque répétition, la valeur maximale (en valeur absolue,  $|C_m|$ ) du couple fut relevée puis la moyenne et l'écart type de cette valeur furent calculés sur les 25 répétitions. Ce traitement fut effectué pour différentes valeurs de  $K$  et permit de tracer la valeur maximale moyenne du couple  $\langle |C_m| \rangle$  en fonction de l'anisotropie de la NPM. Cette courbe fut comparée à celle de **Fig.4(a)**. La comparaison est disponible en **Fig.8**.



**Fig.8** : Couple maximal moyen normalisé  $\langle |C_m| \rangle / C_{max}$  en fonction de l'anisotropie d'une NPM sans agitation thermique ( $T = 0$  K) et dont l'axe facile est orienté aléatoirement dans l'espace. La valeur moyenne fut déterminée après 25 répétitions de simulation effectuées par le programme MCC. Chaque répétition correspond à une rotation complète d'un champ magnétique de 50 mT dans son plan de rotation.

Le résultat de cette comparaison nous montre que l'ajout du paramètre d'orientation aléatoire de l'axe facile ne change pas la conclusion faite de **Fig.4(a)** pour une NPM dans le régime ferromagnétique, à savoir que :

- (i) Pour  $K < \frac{\mu_0 H}{M_s}$  : la valeur maximale du couple est  $KV$
- (ii) Pour  $K \geq \frac{\mu_0 H}{M_s}$  : la valeur maximale du couple sature à  $\mu_0 H M_s V$

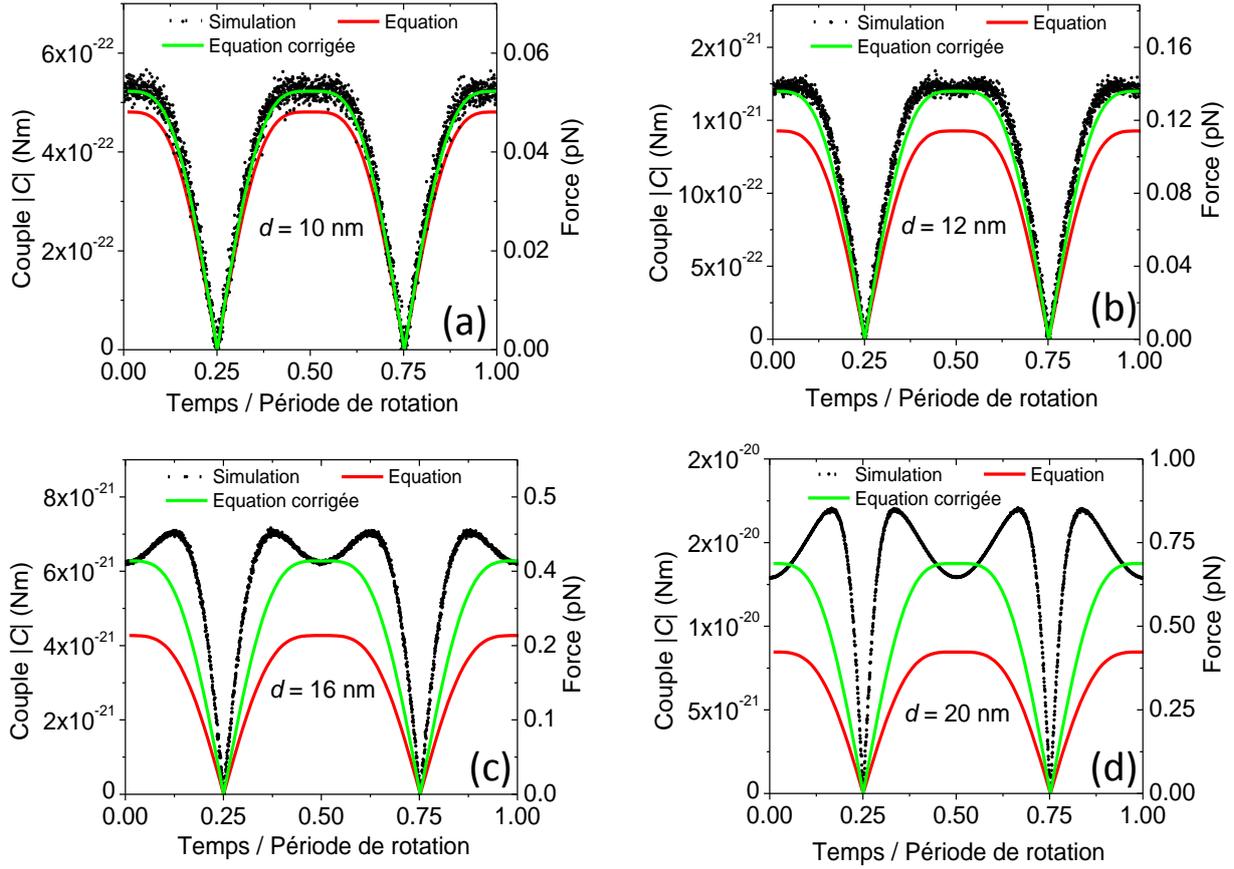
Cette conclusion est en effet vérifiée dans le cas moins particulier d'un axe facile orienté de manière aléatoire dans un espace 3D.

---

b) Ajout de l'agitation thermique ( $T = 300 \text{ K}$ )

Considérons maintenant la présence de l'agitation thermique avec  $T = 300 \text{ K}$ . L'objectif de cette étude fut de vérifier que l'Eq.(22) - exprimant le couple moyen subit par une NPM dont l'axe facile est contenu dans le plan de rotation du champ magnétique – est applicable à une NPM dont l'axe facile est orienté de manière aléatoire.

Pour ce faire, nous avons utilisé le programme MCC pour calculer la valeur absolue du couple  $|C|$  subit par une NPM. Pour ce calcul, les diamètres 10, 12, 16 et 20 nm furent testés avec un angle de  $\frac{\pi}{4}$  entre la normale au plan de rotation et l'axe facile de la NPM. L'Eq.(22) fut également utilisée pour calculer le couple moyen de ces différents diamètres. Respectivement, à ces diamètres correspondent les valeurs de  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}$  suivantes : 0,6 – 1,1 – 2,6 – 5. Les résultats obtenus par la simulation et l'Eq.(22) pour une rotation complète du champ magnétique sont illustrés en **Fig.9**. Dans cette figure, la valeur absolue du couple moyen est exprimée en fonction de l'évolution temporelle du champ magnétique sur une période de rotation. Pour des valeurs de  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T} > 1,1$  on remarque que les courbes décrites par l'Eq.(22) n'ont aucune similitude avec celles décrites par le programme MCC. Cependant, pour  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T} \lesssim 1$  on constate que les valeurs de couple calculées de manière analytique suivent la même tendance que celles calculées par le programme MCC mais sont légèrement sous-évaluées. Pour corriger ce problème les courbes décrites par l'Eq.(22) furent divisées par le rapport Equation/Simulation qu'offre la courbe universelle (en **Annexe 1**) aux valeurs  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}$  correspondantes. Les courbes corrigées sont également présentées en **Fig.9**, et elles montrent que dans le cas où  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T} \lesssim 1$  les résultats obtenus par le programme MCC et l'Eq.(22) corrigée sont en accord.



**Fig.9** : Valeur absolue du couple et de la force subie par une NPM avec agitation thermique durant la rotation complète d'un champ magnétique de 10 mT dont l'axe de rotation forme un angle de  $\frac{\pi}{4}$  avec l'axe facile de la NPM. Les diamètres testés sont (a)  $d = 10$  nm, (b)  $d = 12$  nm, (c)  $d = 16$  nm, et (d)  $d = 20$  nm. Ces diamètres correspondent respectivement aux valeurs de  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}$  suivantes : 0,6 – 1,1 – 2,6 – 5. Les points noirs représentent les résultats de simulation du programme MCC, les courbes rouges (resp. vertes) sont les résultats de calcul du couple moyen  $\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle$  par l'Eq.(22) non-corrigés (resp. corrigés) par l'utilisation de la courbe universelle (voir **Annexe 1**).

Cette figure démontre donc que si les conditions d'utilisation de cette équation sont respectées (voir **partie II-1-b**), celle-ci peut être employée pour décrire efficacement le couple moyen d'une NPM superparamagnétique et dont l'axe facile forme un angle quelconque avec la normale au plan de rotation du champ magnétique.

---

### III) Simulation d'une assemblée de NPMs

Cette partie s'intéresse au couple magnéto-mécanique généré par une assemblée de NPMs. Expérimentalement, ce cas de figure peut être rencontré :

- (i) Avec des particules nommées *magnetic beads* (ou billes magnétiques en français). Ces objets magnétiques sont assez communs et peuvent être achetés chez la plupart des fournisseurs de particules ou sont directement synthétisés par les laboratoires de recherche. Ces particules sont généralement de forme sphéroïdique et composées d'un polymère enrobant plusieurs NPMs. La taille de ces particules se situe globalement entre 50 et 500 nm et celle de ces NPMs entre 10 et 20 nm. Calculer le couple magnéto-mécanique exercé sur l'une de ces particules revient à calculer le couple d'une assemblée de NPMs immobiles.
- (ii) Lorsque des NPMs sont accumulées sur une membrane cellulaire ou agrégées dans des vésicules de cellules tels que les lysosomes.

L'objectif de cette partie est donc de déterminer s'il est possible ou non d'augmenter l'amplitude du couple exercé par des NPMs lorsqu'elles forment une assemblée sans interaction magnétique, et de savoir si le rôle des interactions magnétiques amplifie ou diminue l'amplitude de ce couple.

Pour ce faire, l'étude porta sur une assemblée de NPMs identiques exposées à un champ magnétique rotatif ; les axes faciles de chaque NPM sont orientés de manière indépendante et aléatoire dans un espace 3D (avec ou sans interactions magnétiques).

La donnée qui fut utilisée et comparée pour chaque variation de paramètre est celle du maximum du couple moyen par NPM ( $\langle C \rangle_{max}$ ). Pour une rotation complète du champ magnétique, elle fut calculée de la manière suivante :

- (i) A chaque position du champ magnétique la valeur du couple total pour  $N$  NPMs fut déterminée :  $\vec{C}_{tot} = \sum_{i=0}^N \vec{C}_i$ , avec  $\vec{C}_i$  le vecteur couple calculé pour chaque NPM.
- (ii) Détermination du couple moyen par NPM :  $\langle C \rangle = \frac{\|\vec{C}_{tot}\|}{N}$
- (iii) Détermination du couple moyen maximal par NPM :  $\langle C \rangle_{max} = \max(\langle C \rangle)$

Ainsi pour une rotation complète du champ magnétique appliqué à  $N$  NPMs correspond une valeur maximale du couple moyen par NPM ( $\langle C \rangle_{max}$ ). L'objectif est donc de savoir quel jeu de paramètres maximise cette valeur.

---

## 1) Sans interactions magnétiques

### a) Cas simple : assemblée de NPMs orientées dans la même direction

Dans un premier temps, étudions un cas simple, celui d'une assemblée de NPMs dans laquelle l'axe facile de chaque particule est orienté dans la même direction.

Si les NPMs sont considérées sans agitation thermique ( $T = 0$  K), alors l'application d'un champ magnétique tournant exercera le même couple magnéto-mécanique sur chacune des NPMs dans le régime ferromagnétique. Cela signifie que pour chacune des positions du champ magnétique, durant sa rotation, les NPMs subiront le même couple et donc  $\overrightarrow{C}_{tot} = N\overrightarrow{C}_1$ , avec  $\overrightarrow{C}_1$  le couple magnéto-mécanique exercé par l'une des NPMs de l'assemblée puisque  $\overrightarrow{C}_1 = \overrightarrow{C}_2 = \dots = \overrightarrow{C}_{N-1} = \overrightarrow{C}_N$ . Ainsi on trouve que  $\langle C \rangle = \|\overrightarrow{C}_1\|$  et  $\langle C \rangle_{max}$  peut donc être déterminée en utilisant les courbes de **Fig.4**.

Si les NPMs sont superparamagnétique à  $T = 300$  K (i.e. avec agitation thermique), alors l'application d'un champ magnétique rotatif pourra exercer un couple magnéto-mécanique de différentes valeurs sur chacune des NPMs de par l'existence des sauts entre états (i.e. chaque  $\overrightarrow{C}_i$  est différent d'une NPM à l'autre). Ainsi le couple moyen par NPM  $\langle C \rangle$  ne peut être déterminé qu'en utilisant les courbes de **Fig.9** ou l'Eq.(22) si les conditions d'utilisations sont respectées. Enfin,  $\langle C \rangle_{max}$  est calculable en cherchant le maximum de cette courbe ou de cette équation.

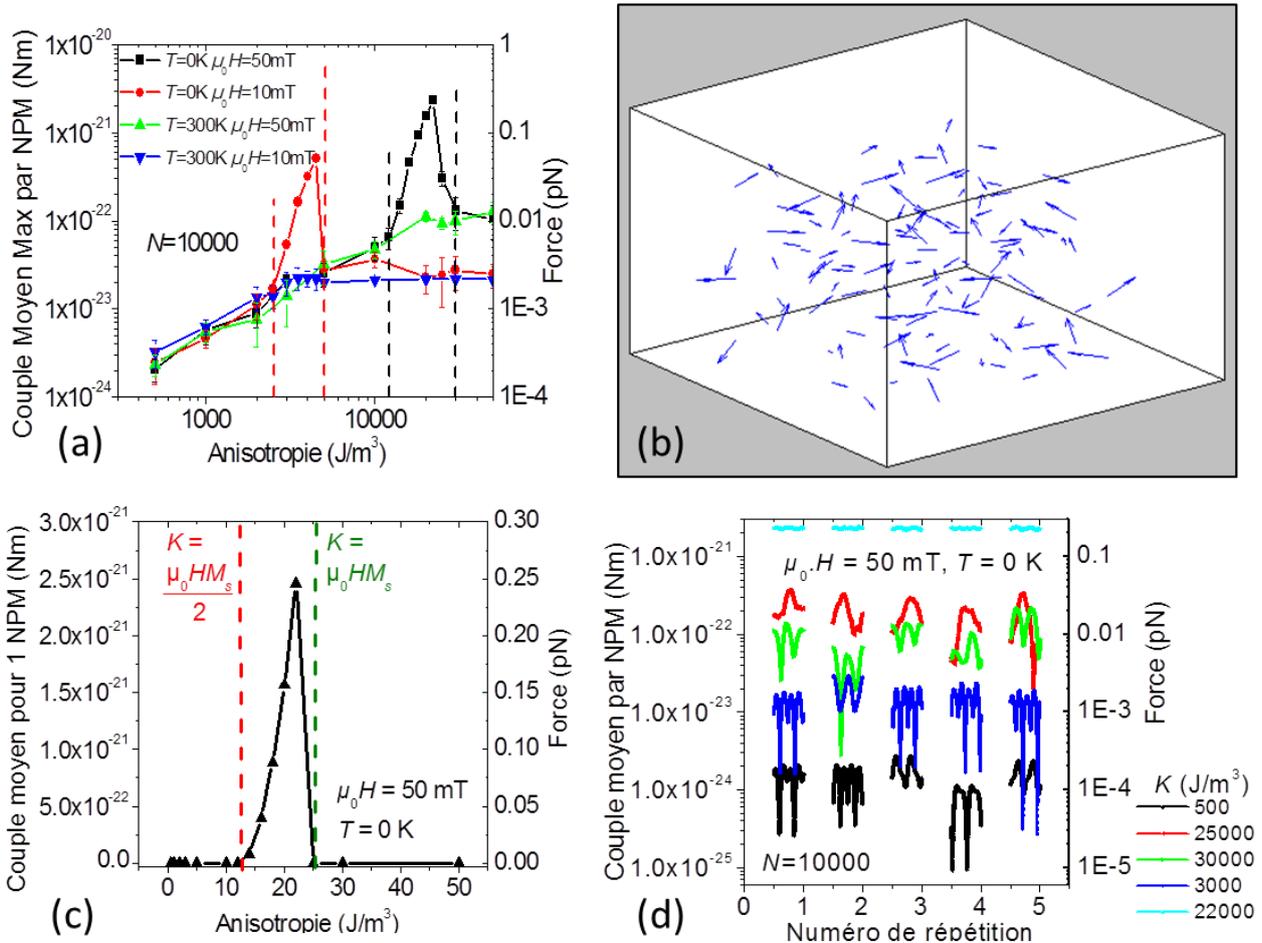
En résumé, ce cas simple qui consiste à considérer une assemblée de NPMs orientées dans la même direction ne nécessite pas de calcul numérique supplémentaire et peut s'étudier en utilisant les résultats précédents, obtenus sur 1 NPM.

Pour la suite, lorsqu'on parlera du cas d'une seule NPM, la valeur maximale du couple moyen sera écrite  $C_m$ , telle que :

- (i) Si  $K \leq \mu_0 H M_S$  :  $C_m = KV$
- (ii) Si  $K \geq \mu_0 H M_S$  :  $C_m = C_{max}$

### b) Influences du champ magnétique et de l'anisotropie

Pour mettre en avant l'influence de l'anisotropie et de l'amplitude du champ magnétique sur la valeur maximale du couple moyen par particule  $\langle C \rangle_{max}$ , des simulations ont été effectuées sur une assemblée de 10 000 NPMs, avec ou sans agitation thermique. Les résultats de ces simulations sont disponibles en **Fig.10(a)**.



**Fig.10** : Etude d'une assemblée de 10 000 NPMs de 10 nm orientées aléatoirement sans ( $T = 0 K$ ) ou avec agitation thermique ( $T = 300 K$ ) sujettes à un champ magnétique rotatif de 10 ou 50 mT. (a) Valeur maximale du couple moyen par NPM  $\langle C \rangle_{max}$  en fonction de l'anisotropie des NPMs testées avec et sans agitation thermique pour une amplitude de champ magnétique de 10 ou 50 mT. (b) Illustration d'une assemblée de NPMs présentant des directions d'aimantations aléatoires (flèches bleues) dans un espace 3D. (c) Calcul du couple moyen  $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$  subit par une seule NPM à  $T = 0 K$  en fonction de son anisotropie. (d) Couple moyen par NPM  $\langle C \rangle$  pour une assemblée de NPM à  $T = 0 K$  durant une rotation complète d'un champ magnétique de 50 mT (simulation reproduite 5 fois).

**Fig.10(a)** représente la valeur maximale  $\langle C \rangle_{max}$ , moyennée sur 5 répétitions, en fonction de l'anisotropie, pour des amplitudes de champ magnétiques de 50 ou 10 mT, avec ou sans agitation thermique. Pour des NPMs sans agitation thermique on observe une augmentation soudaine de la valeur de  $\langle C \rangle_{max}$  pour  $K \in \left[ \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right]$  et une valeur faible de  $\langle C \rangle_{max}$  pour des valeurs d'anisotropie en dehors de cet intervalle. L'existence de cette augmentation soudaine se comprend en utilisant **Fig.10(b)**, **Fig.10(c)** et **Fig.10(d)**.

En effet, pour comprendre cette figure, rappelons que l'assemblée de NPMs est simulée de sorte à ce que chaque NPM ait son axe facile dirigé aléatoirement dans l'espace. Lorsque le

champ magnétique est appliqué il forme donc avec chaque axe facile un angle  $\phi$  potentiellement différent d'une NPM à l'autre. Pour des NPMs sans agitation thermique cela signifie qu'à chaque position du champ magnétique (durant sa rotation) le couple moyen par NPM  $\langle C \rangle$  peut être déterminé en calculant la moyenne de la courbe de **Fig.3(c)** à la valeur d'anisotropie correspondante ( $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$ ). Ce couple moyen peut alors s'exprimer de la manière suivante :

$$\langle C \rangle = \langle C \rangle_{\infty NPMs} + \varepsilon_N \quad (24)$$

avec :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \varepsilon_N = 0 \quad (25)$$

où  $\varepsilon_N$  correspond à l'écart entre la moyenne calculée pour  $N$  NPMs (i.e.  $\langle C \rangle$ ) et la valeur moyenne idéale (i.e.  $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$ ) pour une infinité de NPMs. Phénoménologiquement, la présence de ce paramètre peut se comprendre ainsi : bien que les axes faciles, et donc les direction d'aimantations, de chaque NPM soient orientés aléatoirement dans l'espace [voir **Fig.10(b)**], pour un nombre fini  $N$  de NPMs il existe toujours une orientation qui soit légèrement privilégiée par rapport aux autres. D'un essai à l'autre cette direction privilégiée peut changer et peut induire un couple résiduel  $\varepsilon_N$  additionné au couple moyen idéal qui ne prend en compte aucune direction privilégiée. Ce principe est similaire à celui d'une marche aléatoire en 3D. Enfin, plus  $N$  augmente plus ce couple résiduel diminue et tend vers 0.

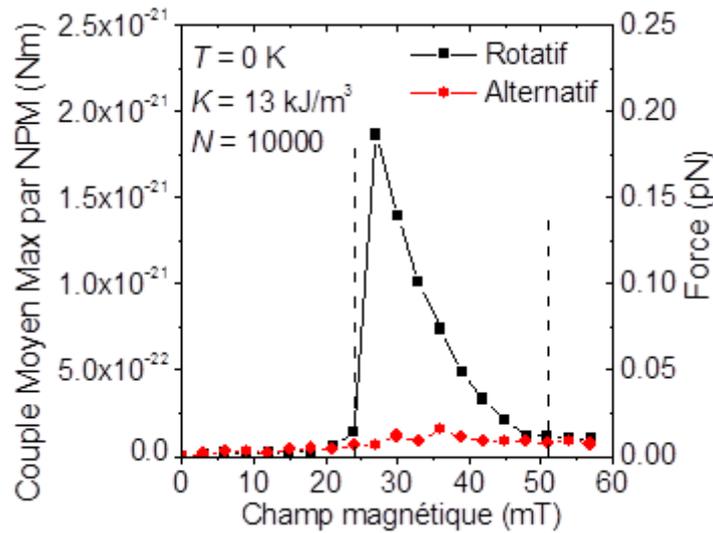
En utilisant les courbes de **Fig.3(c)**, le couple moyen idéal par NPM  $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$  fut calculé et tracé en fonction de l'anisotropie pour une amplitude de champ magnétique de 50 mT [voir **Fig.10(c)**]. Pour des valeurs d'anisotropie hors de l'intervalle  $\left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right]$ , le couple moyen idéal est nul puisque les courbes de **Fig.3(c)** correspondantes peuvent être décrites par des fonctions impaires et périodiques de période  $\pi$  (resp.  $2\pi$ ) pour  $K < \frac{\mu_0 H M_s}{2}$  (resp.  $K \geq \mu_0 H M_s$ ). Pour les courbes dont la valeur d'anisotropie appartient à cet intervalle, celles-ci ne peuvent plus être décrites par des fonctions impaires, et comme nous l'avons vu en **partie II-1-a**, il y a une rupture de symétrie qui dépend du sens de rotation du champ magnétique et qui donne lieu à une valeur moyenne non-nulle. De plus, dans cet intervalle, la valeur moyenne du couple augmente quand  $K$  augmente.

Pour rendre ce constat plus visuel, les courbes de **Fig.10(d)** furent tracées. Elles permettent de visualiser l'effet d'un champ magnétique tournant de 50 mT sur le couple moyen par particule  $\langle C \rangle$ , pour des NPMs sans agitation thermique et pour  $K$  égal à 500, 3 000, 22 000, 25 000, ou 30 000 J/m<sup>3</sup>. Pour obtenir ces courbes, les simulations furent répétées 5 fois sur une assemblée de 10 000 NPMs. En observant ces courbes on s'aperçoit que  $\langle C \rangle$  est non-nul pour  $K \notin \left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right]$  contrairement à  $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$ . Cela s'explique par la présence du couple résiduel  $\varepsilon_N$ , qui est faible mais non-nul. Toutefois, pour  $K \in$

$\left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right[$ ,  $\langle C \rangle$  augmente de manière abrupte puisque  $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$  est non-nul dans cet intervalle d'anisotropie.

On comprend alors que l'existence de l'augmentation soudaine de  $\langle C \rangle_{max}$  présentée en **Fig.10(a)** s'explique en utilisant les courbes de **Fig.3(c)** et le terme  $\varepsilon_N$  de l'Eq.(24).

Toujours pour des NPMs sans agitation thermique, nous avons vu plus haut que l'augmentation abrupte du couple dans l'intervalle  $\left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right[$  était due à une rupture de symétrie. Cette rupture de symétrie implique que la valeur du couple d'une NPM soit différente pour un même angle  $\phi$  [voir **Fig.3(c)**] selon que le champ magnétique tourne dans un sens ou dans l'autre. Pour une assemblée de NPMs cette augmentation abrupte du couple moyen  $\langle C \rangle$  apparaît donc seulement lorsque le champ magnétique est rotatif. Pour valider cette déduction, une assemblée de 10 000 NPMs, orientées de manière aléatoire, a été exposée à un champ magnétique alternatif (i.e. avec une direction fixe mais une amplitude variant sinusoïdalement). Pour différentes amplitudes de champ magnétique alternatif et pour une période d'oscillation la valeur de  $\langle C \rangle_{max}$  fut déterminée puis comparée à celle obtenue avec un champ magnétique rotatif. Le résultat de cette comparaison est disponible en **Fig.11** et on constate qu'en effet, sans rotation du champ magnétique, le couple moyen par NPM et donc  $\langle C \rangle_{max}$  ne présentent pas d'augmentation soudaine due à une rupture de symétrie. Pour cela, le champ magnétique doit obligatoirement être rotatif.

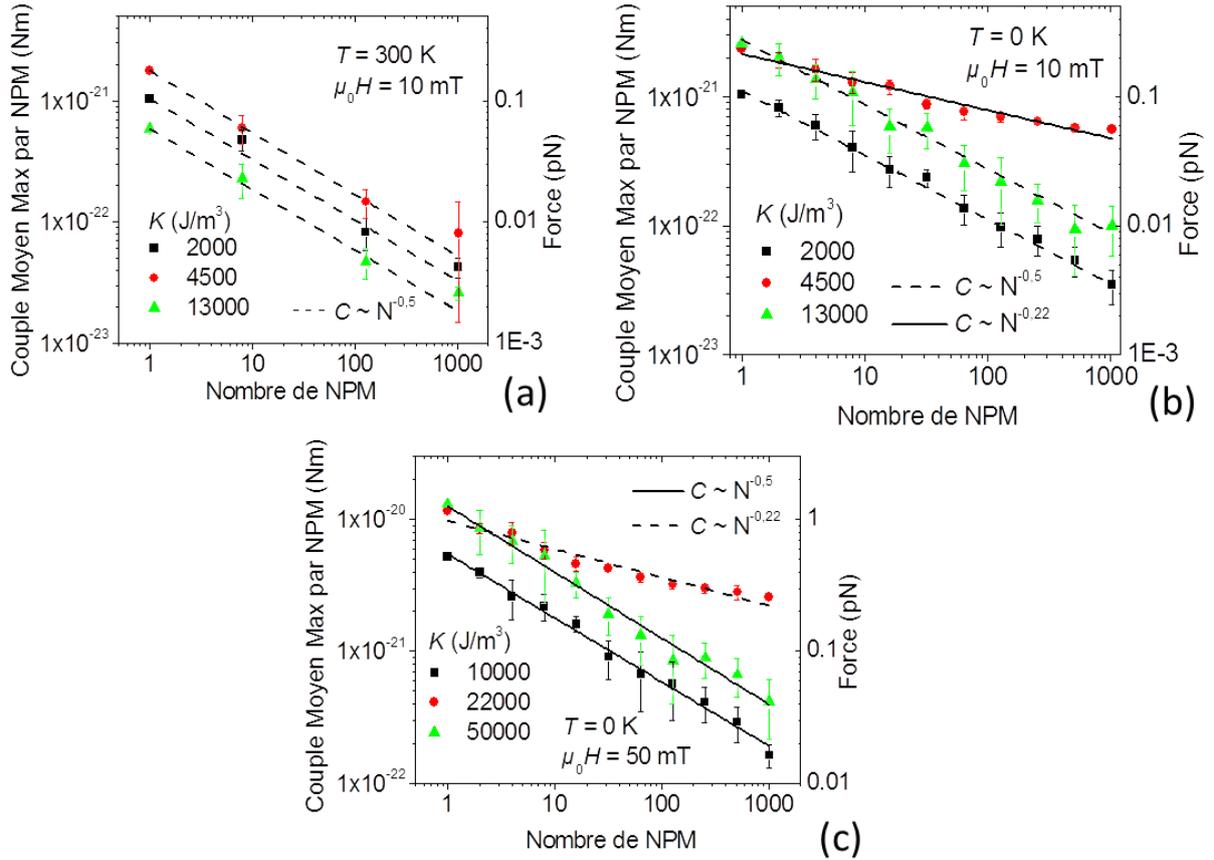


**Fig.11** : Couple moyen maximale par NPM  $\langle C \rangle_{max}$  en fonction de l'amplitude d'un champ magnétique de 0 à 60 mT, soit rotatif, soit alternatif.

Concernant les NPMs superparamagnétiques, celles-ci ne présentent pas d'augmentation soudaine de la valeur de  $\langle C \rangle_{max}$ . En effet, ce phénomène ne s'observe pas pour les NPMs superparamagnétiques puisque la rupture de symétrie est liée à un effet de mémoire de l'aimantation qui disparaît sous l'effet de l'agitation thermique (lorsque celle-ci est suffisante).

c) Influence du nombre

L'objectif de cette sous-partie est de déterminer l'influence du nombre  $N$  de NPM sur le couple moyen  $\langle C \rangle$  et donc  $\langle C \rangle_{max}$ . Pour ce faire nous avons considéré un nombre de NPMs (orientées aléatoirement) allant de 1 à 1000 sans ou avec agitation thermique ( $T = 300$  K). Le champ magnétique simulé est un champ magnétique rotatif de 10 ou 50 mT et les valeurs anisotropie testées mettent en évidence les cas où  $K \in \left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right[$  et où  $K \notin \left] \frac{\mu_0 H M_s}{2}; \mu_0 H M_s \right[$ . Les résultats de ces simulations sont disponibles en **Fig.12**.



**Fig.12** : Couple moyen maximal par NPM  $\langle C \rangle_{max}$  en fonction du nombre  $N$  de NPMs. (a) NPMs avec agitation thermique avec  $T = 300$  K,  $\mu_0 H = 10$  mT et pour  $K$  égale à 2 000, 4 500 ou 13 000 J/m<sup>3</sup>. (b) NPMs sans agitation thermique (i.e.  $T = 0$  K), pour les mêmes valeurs de champ magnétique et d'anisotropie. (c) NPMs sans agitation thermique avec  $\mu_0 H = 50$  mT et pour  $K$  égale à 10 000, 22 000 et 50 000 J/m<sup>3</sup>. Pour chacune de ces figures les courbes en tirets (resp. pleines) correspondent au cas où  $\langle C \rangle_{max} \propto N^{-0.5}$  (resp.  $\langle C \rangle_{max} \propto N^{-0.22}$ ).

A travers cette figure on constate que, quelle que soit la condition en champ magnétique ou en anisotropie testée,  $\langle C \rangle_{max}$  diminue avec  $N$  tel que :  $\langle C \rangle_{max} \propto N^{-\alpha}$ .

Dans le cas où  $K \notin \left] \frac{\mu_0 HM_S}{2}; \mu_0 HM_S \right[$  pour des NPMs dans le régime ferromagnétique (resp. pour des NPMs superparamagnétiques)  $\langle C \rangle_{max}$  diminue en suivant l'équation :  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,5} C_m$  (resp.  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,5} C_m$ ). Ce résultat est en accord avec l'Eq.(25) puisque, dans ces conditions,  $\langle C \rangle_{max}$  dépend essentiellement de  $\varepsilon_N$ . De plus, le fait que  $\alpha = 0,5$  confirme bien le fait que  $\varepsilon_N$  peut être vue comme le résultat d'une marche aléatoire dans un espace 3D Ainsi dans ce cas de figure :  $\|\vec{C}_{tot}\|_{max} = \sqrt{N} C_m$ .

Dans le cas d'une assemblée de NPMs dans le régime ferromagnétique où  $K \in \left] \frac{\mu_0 HM_S}{2}; \mu_0 HM_S \right[$ ,  $\langle C \rangle_{max}$  diminue également mais avec  $\alpha = 0,22$ , tel que :  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,22} C_m$ . Ainsi,  $\|\vec{C}_{tot}\|_{max} = N^{0,78} C_m$ .

En conclusion, en augmentant le nombre de NPMs dans une assemblée sans interactions magnétiques, orientées aléatoirement, le couple total augmente mais le couple moyen par NPM diminue. Pour éviter cela, les  $N$  NPMs dans une assemblée sans interactions doivent avoir un axe facile parfaitement orienté dans la même direction, de cette manière le couple total est directement égal à  $N$  fois le couple exercé par une seul NPM ( $\alpha = 0$ ). Cependant, ce cas de figure peut être difficilement réalisable au sein d'applications biologiques. Par contre, nous venons de montrer qu'en choisissant des valeurs appropriées de champ magnétique et d'anisotropie pour des NPMs sans agitation thermique, il était possible d'augmenter significativement le couple moyen exercé par cette assemblée de particules (i.e.  $\alpha$  passe de 0,5 à 0,22).

#### d) Influence du diamètre à $T = 300 K$

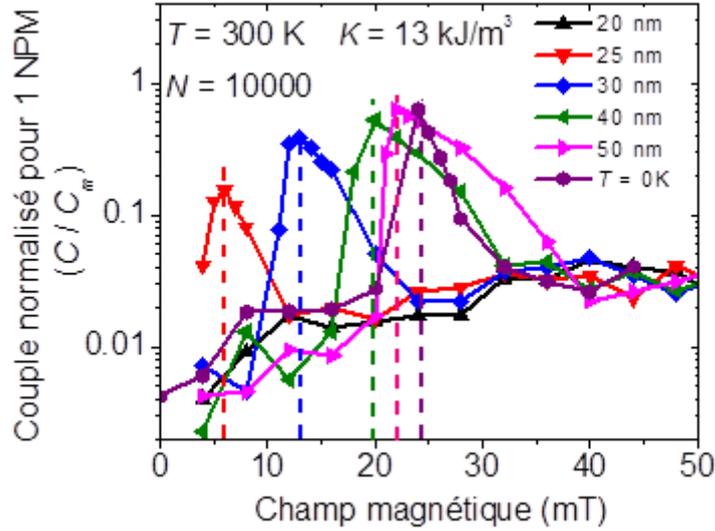
Précédemment, nous avons observé qu'en fonction de l'amplitude du champ magnétique rotatif et de l'anisotropie des NPMs, le couple moyen par NPM et donc  $\langle C \rangle_{max}$  dépendaient essentiellement de :

- (i)  $\langle C \rangle_{\infty NPMs}$  lorsque  $K \in \left] \frac{\mu_0 HM_S}{2}; \mu_0 HM_S \right[$  et pour des NPMs dans le régime ferromagnétique,
- (ii)  $\varepsilon_N$  lorsque  $K \notin \left] \frac{\mu_0 HM_S}{2}; \mu_0 HM_S \right[$  pour des NPMs dans le régime ferromagnétique et quel que soit  $K$  pour des NPMs superparamagnétiques.

Lorsqu'on souhaite maximiser la valeur du couple magnéto-mécanique subit par une assemblée de NPMs sans interactions il est donc nécessaire d'être dans le cas (i) et donc forcément dans le régime ferromagnétique. Si on prend en compte l'agitation thermique pour  $T = 300 K$ , le régime ferromagnétique apparait à partir d'un certain diamètre et/ou d'une certaine anisotropie.

En nous plaçant dans le cas d'une assemblée de NPMs de magnétite (i.e.  $K = 13 \text{ kJ/m}^3$  et  $M_S = 500 \text{ kA/m}$ ) nous avons cherché à voir si le cas (i), présenté ci-dessus, pouvait s'obtenir malgré l'agitation thermique. Pour ce faire, une assemblée de 10 000 NPMs

identiques, orientées de manière aléatoire et exposées à un champ magnétique rotatif a été simulée. Différents diamètres de 20 nm à 50 nm ont été testés et la valeur maximale du couple moyen par NPM  $\langle C \rangle_{max}$  normalisée par  $C_m = C_{max}$  fut tracée en fonction de l'amplitude du champ magnétique tournant (voir **Fig.13**).



**Fig.13** : Couple normalisé  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  d'une assemblée de 10 000 NPMs orientées aléatoirement, sans interactions magnétiques, à  $T = 300 \text{ K}$ , et tracé en fonction de l'amplitude du champ magnétique rotatif pour un diamètre variant de 20 à 50 nm. La courbe violette représente la condition pour laquelle  $T = 0 \text{ K}$  et un diamètre de 70 nm. Les lignes verticales en tirets correspondent aux valeurs de champ magnétique calculées par l'Eq.(26).

Sur cette figure on constate que l'augmentation soudaine de  $\langle C \rangle_{max}$  due au cas (i) est présente pour différentes amplitudes de champ magnétique en fonction du diamètre des NPMs. Pour chacune des courbes de **Fig.13**, nous nommerons *champ magnétique optimal*, la valeur pour laquelle  $\langle C \rangle_{max}$  est maximale. Sur **Fig.13**, on remarque que la valeur du champ magnétique optimal diminue avec le diamètre des NPMs. Cette observation peut être comprise qualitativement de la manière suivante : en **partie II-1-a** nous avons assimilé la rupture de symétrie à  $T = 0 \text{ K}$  avec le saut que fait l'aimantation d'un état à l'autre dû au fait que la résolution des Eqs (2) et (3) passent de 2 à une seule solution. Lorsqu'on considère une température non-nulle, ce saut entre états est facilité par l'agitation thermique qui survient pour des valeurs de champ magnétique plus faible qu'à  $T = 0 \text{ K}$ . Pour vérifier la validité de cette hypothèse, l'Eq.(23) fut utilisée pour calculer l'amplitude du champ magnétique pour laquelle  $n \approx 1$ . Ainsi l'équation suivante fut utilisée :

$$\mu_0 H = \frac{KV + k_B T \ln\left(\frac{f}{v_0}\right)}{1,07 M_s V} \quad (26)$$

Pour chacune des courbes de **Fig.13**, le champ magnétique de l'Eq.(26) fut calculé et représenté par une ligne verticale en tirets aux couleurs de la courbe correspondante. Le fait que pour chacune des courbes la ligne verticale correspondent au champ magnétique optimal

nous permet de valider l'hypothèse effectuée précédemment. Non seulement la valeur maximale de  $\langle C \rangle_{max}$  est corrélée avec la condition  $n \approx 1$ , mais il nous est également possible de déterminer quel est le champ magnétique (i.e. le champ magnétique optimal) pour lequel ce phénomène survient en utilisant l'Eq.(26).

## 2) Avec interactions magnétiques

Considérons désormais les interactions magnétiques dans une assemblée de NPMs dont les axes faciles sont orientés aléatoirement dans l'espace. Pour cette étude, une assemblée de 10 000 NPMs est générée dans une sphère. Techniquement, afin de contrôler la répartition spatiale des NPMs dans la sphère, elles furent placées sur les nœuds d'un réseau cubique (i.e. sur les coins de chaque cube formant ce réseau) limité aux dimensions de la sphère. Puis leur position respective fut déplacée d'une quantité aléatoire dans une direction aléatoire. La valeur maximale de ce déplacement aléatoire est définie telle que des NPMs ne puissent pas se chevaucher spatialement. Cette stratégie permet alors l'étude d'une assemblée de NPMs proche de la réalité, c'est à dire désordonnée. Egalement, le paramètre de concentration volumique  $c$  de NPMs au sein de cette sphère est pris en compte en agrandissant ou diminuant son diamètre. Enfin, l'influence des interactions magnétiques dipolaires est simulée en suivant l'algorithme décrit dans la Réf.[2]. Cet algorithme consiste à considérer, pour chaque NPMs de l'assemblée et à chaque instant, un champ magnétique total égal à la somme du champ magnétique rotatif (i.e. champ magnétique externe) et du champ magnétique dipolaire induit par la présence des autres NPMS. Ce champ magnétique dipolaire se calcule de la manière suivante :

$$\overrightarrow{\mu_0 H_{dip}} = \frac{\mu_0 M_s V}{4\pi} \sum_{i \neq j} \frac{3(\overrightarrow{m_j} \cdot \overrightarrow{e_{ij}})\overrightarrow{e_{ij}} - \overrightarrow{m_j}}{r_{ij}^3} \quad (27)$$

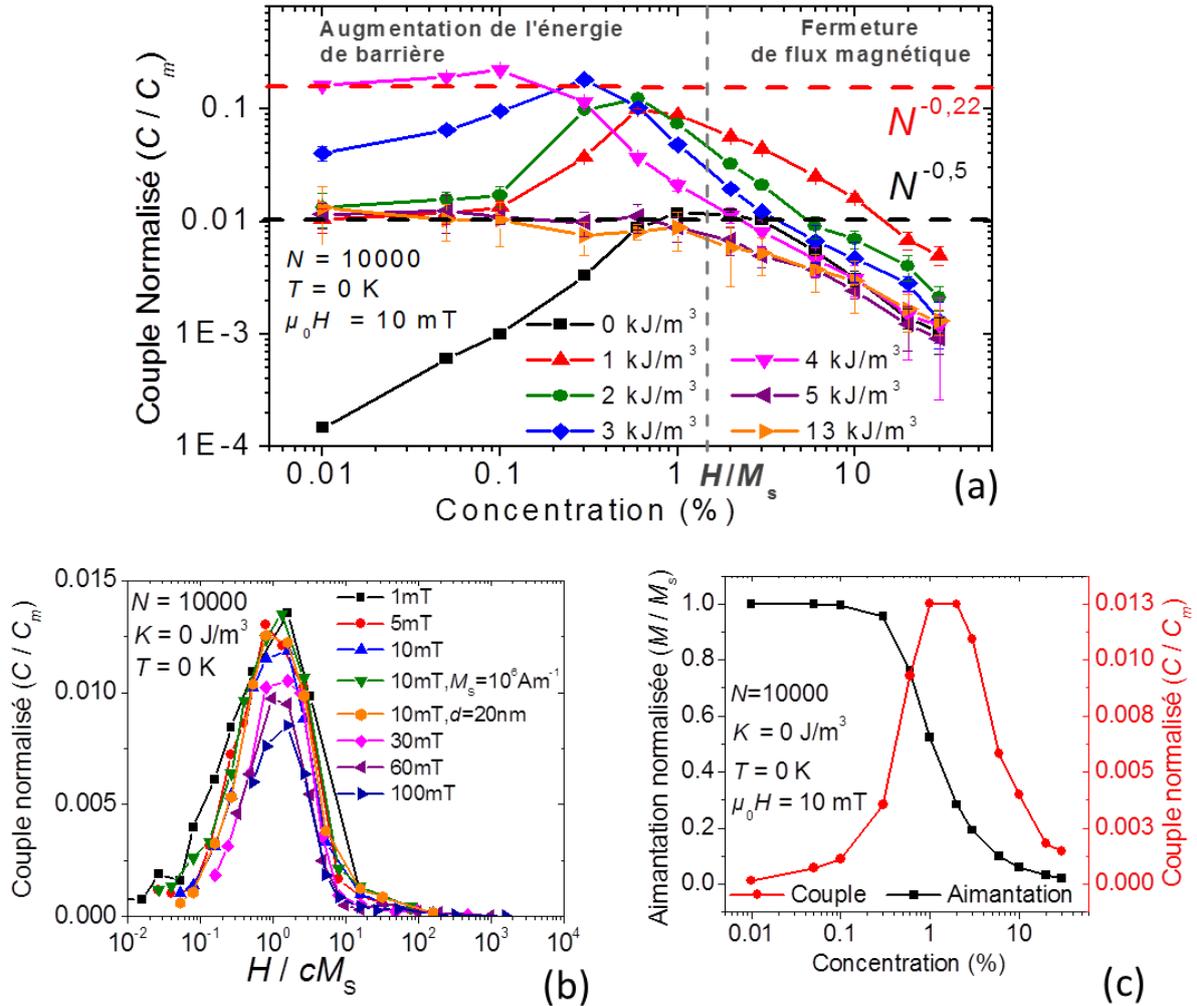
avec  $\overrightarrow{m_j}$  le vecteur unitaire représentant l'orientation de l'aimantation de la NPM considérée.  $\overrightarrow{e_{ij}}$  et  $r_{ij}$  sont respectivement le vecteur unitaire liant la NPM considérée à une autre NPM, et la distance les séparant.

Il est important de noter que plus  $c$  est faible (i.e. plus  $r_{ij}$  augmente) plus on se rapproche du cas précédent où les NPMs étaient indépendantes (i.e. sans interactions magnétiques,  $\overrightarrow{\mu_0 H_{dip}} = \vec{0}$ ).

### a) Régime ferromagnétique ( $T = 0$ K)

Dans un premier temps, intéressons-nous au cas d'une assemblée de NPMs sans agitation thermique ( $T = 0$  K). Précédemment, nous avons observé que l'anisotropie des NPMs sans interaction jouait un rôle capital dans la détermination du couple moyen par NPM. La question est donc de savoir ce qu'il advient des conclusions précédentes lorsqu'on prend en compte les interactions magnétiques. Pour ce faire,  $\langle C \rangle_{max}$  fut déterminé de la même

manière que précédemment (Cf. introduction de **partie III**) et tracé en fonction de la concentration  $c$  (voir **Fig.14**). Les courbes pour lesquelles  $K$  varie de 0 à 13 kJ/m<sup>3</sup> sont disponibles en **Fig.14(a)**. Elles regroupent les cas où  $K < \mu_0 H M_S$  et où  $K \geq \mu_0 H M_S$ . **Fig.14(b)** illustre un cas particulier d'une assemblée de NPMs sans anisotropie magnétique ( $K = 0$ ) et permettant de comprendre, en partie, l'influence des interactions magnétiques sur le couple magnéto-mécanique moyen. **Fig.14(c)** fut également tracé pour accompagner les discussions sur **Fig.14(b)**, mettant en avant l'influence des interactions sur l'aimantation moyenne maximale d'une telle assemblée de NPMs.



**Fig.14** : Influence de la concentration volumique de NPMs  $c$  sur la valeur maximale du couple moyen par NPM  $\langle C \rangle_{max}$  normalisé par  $C_m$ . Pour  $\mu_0 H = 10$  mT,  $d = 10$  nm et  $M_S = 500$  kA/m, . Ces résultats furent obtenus sur une assemblée de 10 000 NPMs sans agitation thermique et en prenant en compte les interactions dipolaires. (a) Etude pour des valeurs d'anisotropie variant de 0 à 13 kJ/m<sup>3</sup>. La ligne horizontale en tirets noirs (resp. rouges) met en évidence la valeur du couple normalisé pour laquelle  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  égale à  $N^{-0,5}$  (resp.  $N^{-0,22}$ ). La courbe en tirets verts verticale correspond à la valeur de concentration  $c = \frac{H}{M_S}$  sous laquelle les interactions dipolaires induisent une augmentation de l'énergie de barrière et au-delà de laquelle les interactions provoquent une fermeture des flux magnétiques.

---

(b) Etude d'une assemblée de NPMs avec une anisotropie nulle en fonction du paramètre  $\frac{H}{cM_S}$ .

(c) Evolution de l'aimantation et de  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  en fonction de la concentration  $c$  pour une assemblée de NPMs avec une anisotropie nulle et soumises à un champ magnétique rotatif de 10 mT.

Rappelons que pour des NPMs sans interaction, le couple moyen par NPM augmente de manière abrupte lorsque  $K \in \left] \frac{\mu_0 HM_S}{2}; \mu_0 HM_S \right[$  et est maximal quand  $K$  est tout juste inférieure à  $\mu_0 HM_S$  [voir **Fig.10(c)**]. Avec les paramètres de **Fig.14(a)**, on trouve  $\mu_0 HM_S = 5 \text{ kJ/m}^3$  et on constate que le couple magnéto-mécanique a un comportement optimal en fonction de la concentration  $c$  pour une assemblée de NPMs avec une anisotropie  $K = 4 \text{ kJ/m}^3$  (i.e. anisotropie optimale), comme observé précédemment [voir **Fig.10(c)** et **Fig.12(b)**]. Avec cette valeur d'anisotropie optimale,  $\langle C \rangle_{max}$  est constant pour  $c \lesssim 0,1\%$  et est égal à  $N^{-0,22} C_m$ . Pour des valeurs d'anisotropie plus basses,  $\langle C \rangle_{max}$  augmente avec la concentration volumique  $c$  jusqu'à atteindre sa valeur optimale (i.e.  $N^{-0,22} C_m$ ) pour une concentration comprise entre 0,1% et 0,6%. Puis, pour une concentration en NPMs plus importante  $\langle C \rangle_{max}$  diminue, quelle que soit  $K$ , et peut même être inférieur à  $N^{-0,5} C_m$  [voir ligne horizontale en tirets noirs sur **Fig.14(a)**].

Pour comprendre ce comportement, une assemblée de NPMs avec une anisotropie nulle mais pouvant interagir magnétiquement a été simulée [voir **Fig.14(b)**].  $\langle C \rangle_{max}$  fut tracé, pour différentes valeurs de champ magnétique et en fonction de  $\frac{H}{cM_S}$ . Ce paramètre permet d'évaluer l'importance du champ magnétique extérieur ( $H$ ) par rapport au champ magnétique interne de la sphère de NPMs ( $cM_S$ ). Sur cette figure, toutes les courbes ont une forme en « cloche » avec une valeur maximale pour  $\frac{H}{cM_S} \approx 1$ . On en déduit que lorsque les interactions magnétiques sont faibles (i.e.  $\frac{H}{cM_S} \gg 1$ ) et pour une anisotropie nulle, le couple moyen est quasi-nul, puis il augmente avec les interactions. En effet, la présence d'interaction magnétique peut augmenter l'énergie de barrière des NPMs [5], assimilable à une augmentation de l'anisotropie effective générant ainsi un couple moyen non nul. Toutefois, lorsque les interactions sont trop fortes (i.e.  $\frac{H}{cM_S} < 1$ ), elles font diminuer l'aimantation globale, et donc le couple moyen, puisque leur nature dipolaire tend à fermer les flux magnétiques au sein de ce volume [voir **Fig.14(c)**]. On observe donc deux comportements en fonction des interactions et de  $c$  :

- (i) Quand  $c \leq \frac{H}{M_S}$  : augmentation de l'énergie de barrière et donc de l'anisotropie effective des NPMs.
- (ii) Quand  $c > \frac{H}{M_S}$  : Diminution de l'aimantation globale de l'assemblée des NPMs due à une fermeture des flux magnétiques.

Dans le cas de **Fig.14(a)**, la valeur de  $\frac{H}{M_s}$  vaut 1,5%. On constate alors que pour  $c > 1,5\%$   $\langle C \rangle_{max}$  est inférieur à  $N^{-0,5}C_m$  et diminue de manière monotone avec  $c$  pour  $K = 0$  et pour  $K \geq \mu_0 HM_s$ . Cette diminution peut donc être attribuée à une fermeture des flux magnétiques et donc à une baisse globale de l'aimantation de l'assemblée de NPMs.

Pour  $K < \mu_0 HM_s$  et  $K \neq 0$ , l'action des interactions dipolaires provoque une augmentation de l'énergie de barrière des NPMs, et on observe un phénomène intéressant : chaque courbe  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} = f(c)$  atteint sa valeur optimale de couple [i.e  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,22}C_m$ , voir ligne horizontale en tirets rouge sur **Fig.14(a)**] pour une valeur de concentration  $c_{opti}$  d'autant plus grande que l'anisotropie initiale des NPMs est loin de  $K = \mu_0 HM_s$ . Cette valeur de concentration  $c_{opti}$  semble toutefois limitée par  $\frac{H}{M_s}$  au-delà de laquelle la fermeture de flux intervient et fait diminuer la valeur du couple magnéto-mécanique. Notre hypothèse pour expliquer ce phénomène est la suivante : d'après nos simulations d'assemblée de NPMs sans interaction on sait que  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,22}C_m$  lorsqu'une rupture de symétrie intervient dans le calcul du couple moyen lors de la rotation du champ magnétique. Nous avons vu en **Fig.3(c)** et en **partie II-1-a** que cette rupture de symétrie apparaissait lorsque le nombre de position d'équilibre de l'aimantation oscille entre 1 et 2 durant la rotation complète du champ magnétique (i.e. lorsque l'Eq.(1) avait une à deux solutions selon l'angle  $\phi$  que forme le champ magnétique avec l'axe facile des NPMs). Lorsque  $K < \frac{\mu_0 HM_s}{2}$ , l'aimantation n'a qu'une seule position d'équilibre. Or, puisque les interactions dipolaires permettent d'augmenter l'énergie de barrière il peut arriver que pour ces valeurs anisotropies, le nombre de solution passe de 1 à 2 et inversement durant la rotation complète du champ magnétique. En d'autres termes, ce phénomène pourrait être vu comme une augmentation de l'anisotropie effective des NPMs leur permettant d'atteindre la valeur d'anisotropie optimale, i.e. celle qui leur permet d'avoir  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,22}C_m$ . Selon cette hypothèse, on comprend alors pourquoi plus l'anisotropie initiale des NPMs est loin de l'anisotropie optimale, plus  $c_{opti}$  doit être grande pour l'atteindre. Cependant, une fois  $c_{opti}$  l'anisotropie effective des NPMs devient supérieure ou égale à  $\mu_0 HM_s$  ce qui a pour effet de faire diminuer  $\langle C \rangle_{max}$ . Egalement, pour  $c \geq \frac{H}{M_s}$  la fermeture de flux due aux interactions tend à faire diminuer  $\langle C \rangle_{max}$  jusqu'à des valeurs inférieures à  $N^{-0,5}C_m$  [voir ligne en tirets noirs sur **Fig.14(a)**].

En conclusion, on peut affirmer que pour des NPMs dans le régime ferromagnétique avec une anisotropie donnée, si les interactions sont faibles alors le champ magnétique optimal est légèrement supérieur à  $\frac{\mu_0 H_k}{2}$ . Toutefois, si les interactions dipolaires sont suffisamment importantes pour faire augmenter l'énergie de barrière des NPMs et donc l'anisotropie effective de ces dernières augmente ainsi que l'amplitude du champ magnétique optimal. On comprend alors que pour obtenir  $\langle C \rangle_{max} = N^{-0,22}C_m$  il convient de connaître la concentration volumique en NPMs afin de pouvoir déterminer l'amplitude de champ magnétique adéquate et donc optimale. Dans le cas où cette concentration serait forte mais dont la valeur précise serait inconnue, il est préférable d'appliquer un champ magnétique

---

$\mu_0 H > \frac{\mu_0 H_k}{2}$  puisque cela permet d'augmenter la concentration  $c$  au-delà de laquelle apparait une fermeture des flux magnétiques. En effet, en suivant cette stratégie on s'assure que  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} \in [N^{-0,5}; N^{-0,22}]$ .

*b) Ajout de l'agitation thermique ( $T = 300$  K)*

L'objectif de cette sous-partie est d'étudier une assemblée de NPMs en interaction magnétique subissant l'agitation thermique d'une température de 300 K et soumises à un champ magnétique rotatif de 10 mT. Afin d'observer l'influence de cette agitation thermique, le paramètre  $\langle C \rangle_{max}$  est tracé en fonction de la concentration volumique  $c$  pour une assemblée de 10 000 NPMs de 10 nm avec une anisotropie  $K = 13$  kJ/m<sup>3</sup> à  $T = 0$  K ou à  $T = 300$  K [voir **Fig.15(a)**]. A travers cette comparaison, on constate que les NPMs à 300 K présentent une augmentation de  $\langle C \rangle_{max}$  pour  $c \in [1\%, 6\%]$  que n'affichent pas ces mêmes NPMs dans le régime ferromagnétique. Notre hypothèse pour expliquer ce phénomène est la suivante : les interactions magnétiques augmentent l'énergie de barrière, ce qui diminue l'influence de l'agitation thermique et fait progressivement passer les NPMs superparamagnétiques dans le régime ferromagnétique. Cette transition, comme dans le cas des NPMs indépendantes, induit une augmentation de  $\langle C \rangle_{max}$  [voir **Fig.15(a)**]. Puis, pour  $c > 6\%$ , le couple normalisé diminue puisque de fortes interactions dipolaires induisent une fermeture des flux magnétiques.

Afin de confirmer cette hypothèse, selon laquelle les interactions dipolaires seraient responsables de l'augmentation du couple  $\langle C \rangle_{max}$  pour des NPMs superparamagnétiques, l'influence des interactions sur  $\langle C \rangle_{max}$  normalisé par  $C_m$  fut étudiée en fonction de la concentration  $c$  pour différentes valeurs de  $N$  [voir **Fig.15(b)**]. En effet, comme en atteste l'Eq.(27), plus le nombre de NPMs  $N$  est grand plus le champ dipolaire et les interactions – qui en découlent – augmentent. Dans le but de s'affranchir de l'influence directe de  $N$  sur  $\langle C \rangle_{max}$  et de visualiser seulement l'impact des interactions magnétiques, l'axe des ordonnées de **Fig.15(b)** trace l'évolution de  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} \sqrt{N}$ . Cette figure suit notre hypothèse pour deux raisons :

- (i) Lorsque  $N$  augmente la valeur maximale des courbes de **Fig.15(b)** augmente ce qui est donc corrélé avec l'augmentation des interactions dipolaires. Cette valeur maximale est toutefois limitée par la valeur optimale du couple  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} = N^{-0,22}$ , comme en attestent les lignes horizontales de **Fig.15(b)** dont la couleur correspond aux courbes concernées.
- (ii) Plus  $N$  augmente plus cette valeur maximale est atteinte pour des valeurs de  $c$  qui diminuent. En effet, puisqu'une augmentation de  $N$  amplifie les interactions magnétiques, la valeur de  $c$  nécessaire pour également amplifier ces interactions et maximiser le paramètre  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} \sqrt{N}$  diminue.

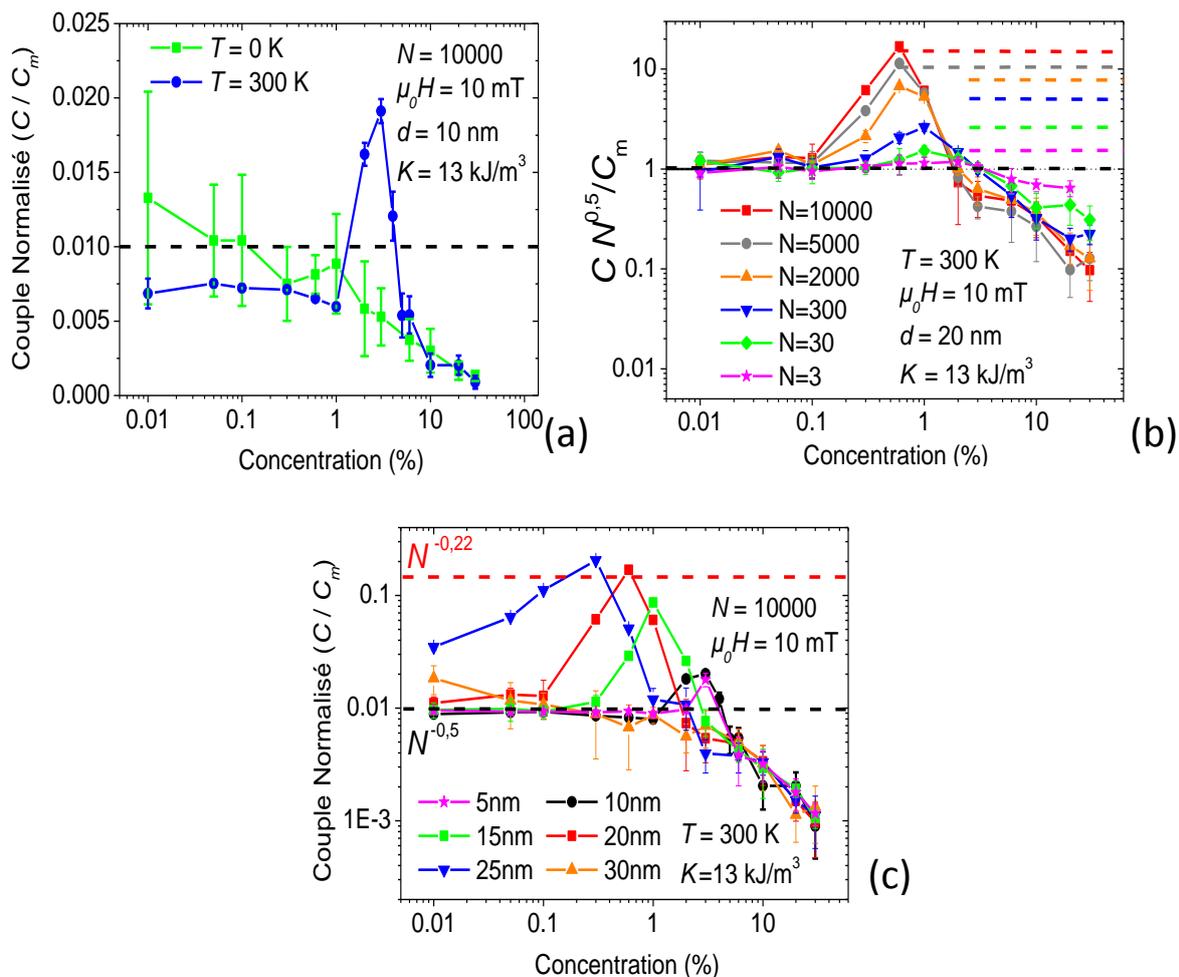
---

De plus à travers cette figure, puisque les NPMs simulées avaient un diamètre de 20 nm, on constate que pour une assemblée de 10 000, la valeur de  $c$  maximisant  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  est inférieure à celle de **Fig.15(a)** dont les NPMs avaient un diamètre de 10 nm.

Ce constat est en accord avec l'Eq.(27) qui montre qu'une augmentation du volume des NPMs augmente le champ dipolaire et donc l'amplitude des interactions magnétiques. Ce phénomène est affiché en **Fig.15(c)** qui illustre l'évolution de  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  en fonction de la concentration  $c$  pour des diamètres allant de 5 à 30 nm. Sur cette figure, on remarque qu'une augmentation du diamètre permet, comme précédemment, d'atteindre la valeur maximale de  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  pour des concentrations plus faible et que cette valeur maximale augmente avec le diamètre des NPMs. Ici aussi, la valeur maximale de  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  est limitée par la valeur optimale du couple  $N^{-0,22}$  [voir ligne en tirets rouge sur **Fig.15(c)**]. Cependant, au-delà d'un certain diamètre, ici 30 nm (avec nos paramètres de simulation), on constate que cette valeur maximale disparaît et que la courbe correspondante prend la forme d'une courbe représentant des NPMs dans le régime ferromagnétique et dont  $K \geq \mu_0 H M_S$  [voir **Fig.14(a)**]. Ce résultat confirme le fait que les NPMs, initialement dans le régime superparamagnétique, ont une augmentation de la valeur de  $\langle C \rangle_{max}$  lorsqu'elles passent dans le régime ferromagnétique et qu'une rupture de symétrie apparaît. De manière intéressante, on constate que, dans le cas de NPMs initialement dans le régime superparamagnétique, les interactions dipolaires permettent l'apparition de cette rupture de symétrie pour une anisotropie initiale  $K > \mu_0 H M_S$ , contrairement aux NPMs dans le régime ferromagnétique.

A travers cette observation, on peut dire que des NPMs de petite taille, de forte anisotropie, et en interaction magnétique, se comportent de la même manière que des NPMs de grande taille, de faible anisotropie, sans interaction.

De plus, on constate que pour des NPMs dans le régime superparamagnétique, comme pour des NPMs dans le régime ferromagnétique, lorsque  $c > \frac{H}{M_S}$ , le couple magnéto-mécanique diminue à cause de la fermeture de flux provoquée par les interactions et devient inférieur à  $N^{-0,5} C_m$ .



**Fig.15** : Evolution du couple normalisé  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m}$  en fonction de la concentration volumique  $c$  d'une assemblée de NPMs avec une anisotropie de  $13 \text{ kJ/m}^3$  sujettes à l'agitation thermique, aux interactions magnétiques et à un champ magnétique rotatif de  $10 \text{ mT}$ . (a) Comparaison d'une assemblée de  $10\,000$  NPMs de  $10 \text{ nm}$  avec ( $T = 300 \text{ K}$ ) ou sans ( $T = 0 \text{ K}$ ) agitation thermique. (b) Etude du paramètre  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} \sqrt{N}$  pour différentes valeurs de  $N$  (allant de  $3$  à  $10\,000$ ) et des NPMs de  $20 \text{ nm}$ . (c) Influence du diamètre (allant de  $5$  à  $30 \text{ nm}$ ) sur une assemblée de  $10\,000$  NPMs. Pour chacune de ces figures, les lignes horizontales en tirets noirs correspondent à la valeur  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} = \frac{1}{\sqrt{N}}$ . Pour (a) les autres lignes en tirets correspondent à la valeur  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} = N^{-0,22}$  des courbes de même couleur. Pour (c) la ligne en tirets rouges correspond également à la valeur  $\frac{\langle C \rangle_{max}}{C_m} = N^{-0,22}$ .

---

c) *Applications numériques*

(i) Etude du cas de NPMs dans le régime ferromagnétique :

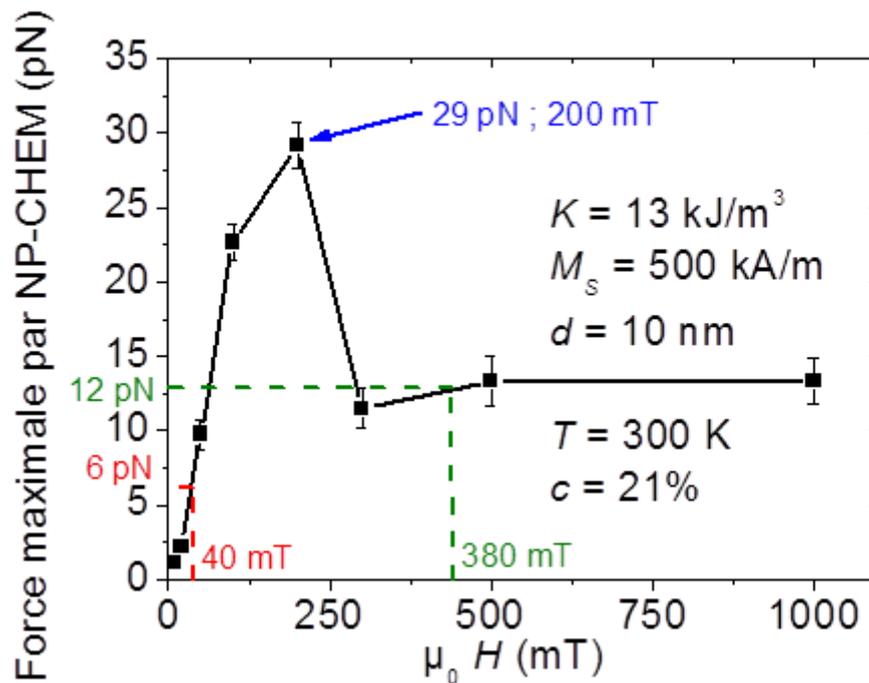
Au vu des résultats de simulations sur une assemblée de NPMs, si on se projette sur une application biologique où l'objectif serait d'appliquer une force d'au moins 100 pN à une membrane cellulaire, quels pourraient être les paramètres optimaux et réalistes à appliquer pour atteindre ou dépasser cette force ?

Dans un premier temps nous considérerons des cœurs de magnétite (i.e.  $K = 13 \text{ kJ/m}^3$  et  $M_s = 500 \text{ kA/m}$ ) de 50 nm de diamètre, et enrobés de ligand de sorte à ce que le diamètre final de la NPM soit d'environ 250 nm. Imaginons que 12 de ces NPMs se soient agrégées, par exemple, à la membrane d'une cellule. Cela revient donc à considérer une assemblée de 12 cœurs de magnétite à une concentration volumique de 0,3%. Avec cette taille de cœur et ce pourcentage volumique, ces dernières peuvent être considérées dans le régime ferromagnétique et en présence d'interactions dipolaires négligeables. Il suit que le champ magnétique optimal à appliquer doit être environ égal à 26 mT. En effet,  $\|\vec{C}_{tot}\|_{max} = N^{0,78} C_m$  avec  $C_m = KV$  et  $\|\vec{F}_{tot}\|_{max} = \frac{\|\vec{C}_{tot}\|_{max}}{d} = \frac{N^{0,78} KV}{d}$ . L'application numérique avec les paramètres décrit ci-dessus nous donne  $\|\vec{F}_{tot}\|_{max} = 236 \text{ pN}$ . Dans le cas où les interactions magnétiques seraient plus importantes, alors l'amplitude de champ magnétique permettant d'atteindre cette force serait supérieure à 26 mT et sa valeur exacte pourrait être déterminée en utilisant les simulations numériques de notre programme MCC.

(ii) Etude du cas de NPMs dans le régime superparamagnétique :

Considérons maintenant les NPMs utilisées dans le **Chapitre V**, les NP-CHEM. Il s'agit de NPMs de type billes magnétiques (Cf. introduction de **partie III**), composées d'environ 250 cœurs de magnétites de 10 nm de diamètre par bille. La concentration volumique de NPM par bille est environ de 21%. Ces cœurs de magnétite sont stabilisés dans une matrice de phosphatidylcholine formant des NPMs d'un diamètre de 120 nm. Une simulation complète du couple magnéto-mécanique en fonction du champ magnétique appliqué fut effectuée. Pour ce faire, le couple magnéto-mécanique total exercé sur cette assemblée fut calculé et la force correspondante déduite. Cette opération a été répétée 5 fois. A chaque répétition la valeur maximale de la force magnéto-mécanique durant la rotation du champ magnétique rotatif fut relevée. Ces 5 valeurs maximales de force furent moyennées pour chaque amplitude de champ magnétique testée. Les résultats de ces simulations sont présentés en **Fig.16**. A travers cette figure, on constate que la force magnéto-mécanique maximale par NP-CHEM augmente de 0 à 29 pN entre 0 et 200 mT puis diminue jusqu'à se stabiliser à 12 pN à partir de 300 mT. On remarque alors que pour cette assemblée de NPMs que forment les NP-CHEM, la valeur optimale de champ magnétique est aux alentours de 200 mT ce qui est largement supérieur à  $\frac{\mu_0 H_k}{2} = 26 \text{ mT}$  qui est le champ magnétique optimal dans le cas de NPMs de magnétite sans interaction et dans le régime ferromagnétique. En effet,

comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'interactions dipolaires augmente l'anisotropie effective des NPMs et donc décale la valeur optimale du champ magnétique. De plus, en utilisant cette figure on trouve que la force maximale appliquée à une NP-CHEM durant la rotation d'un champ magnétique de 40 mT (resp. 380 mT) est de 6 pN (resp. 12 pN). Ces valeurs de champ magnétique sont intéressantes puisqu'elles correspondent à celles qui furent appliquées lors de nos essais in-vitro et dont les résultats seront présentés au **Chapitre V**.



**Fig.16** : Résultats de simulation numérique de la force maximale moyenne exercée sur une NP-CHEM en fonction de l'amplitude du champ magnétique rotatif. Cette simulation fut effectuée en prenant en compte 250 cœurs de magnétite (i.e.  $K = 13 \text{ kJ/m}^3$  et  $M_s = 500 \text{ kA/m}$ ) en interaction à une concentration volumique de 21% et à  $T = 300 \text{ K}$ . Les relevés de valeurs pour  $\mu_0 H = 40 \text{ mT}$  ou  $\mu_0 H = 380 \text{ mT}$  correspondent aux valeurs d'amplitude de champ magnétique testées in-vitro et présentées dans le **Chapitre V**.

---

## IV) Bilan et perspectives

Dans ce chapitre, l'objectif fut de déterminer par la simulation quels sont les paramètres influençant le couple magnéto-mécanique exercé sur des NPMs par un champ magnétique rotatif. En termes d'application, ces données présentent un grand intérêt notamment lorsqu'on souhaite maximiser l'amplitude de ce couple, elles permettent également de proposer des pistes d'amélioration et une meilleure compréhension du comportement mécanique de NPMs exposées à un champ magnétique rotatif.

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps émis l'hypothèse que les NPMs considérées étaient monocristallines, monodomaines, immobiles et avec une anisotropie uniaxiale. Afin de progresser pas à pas dans la complexité, différentes configurations furent testées en commençant par une seule NPM sans agitation thermique et dont l'axe facile était orienté dans le plan de rotation du champ magnétique. Puis l'agitation thermique et l'orientation aléatoire de l'axe facile furent rajoutés à l'étude, pour finir en considérant une assemblée de NPMs sans puis avec interactions magnétiques. Ces simulations furent effectuées en modifiant un algorithme ayant déjà fait ses preuves pour étudier des NPMs en interactions magnétiques [2]. Les modifications apportées au programme furent validées en comparant les premiers résultats obtenus par celui-ci aux résultats de calcul analytique, quand cela était possible (voir **Fig.2**) ou aux résultats numériques obtenus par un programme développé sous Matlab et permettant la simulation de cas simples (voir **Fig.2**, **Fig.3** et **Fig.4**).

De l'ensemble de ces résultats de simulation les informations à retenir sont les suivantes :

- (i) Les simulations sur une seule NPMs nous ont montré que plus  $\mu_0 H$  augmente plus la valeur maximale du couple  $C_m = C_{max}$  [voir l'Eq.(4)] augmente. Cependant, cette valeur maximale est limitée par la valeur seuil  $C_m = KV$ . Le champ magnétique optimal à appliquer est donc :  $\mu_0 H = \frac{K}{M_S}$  (voir **Fig.4**). Ce résultat est valable que les NPMs aient leur axe facile dans le plan de rotation du champ magnétique ou non (voir **Fig.8**).
- (ii) L'ajout de l'agitation thermique permis de comprendre que le couple magnéto-mécanique oscille à haute-fréquence dû aux sauts entre état d'aimantation. Ce constat mena à la détermination du couple moyen (voir **Fig.6** et **Fig.9**) qui peut être calculé analytiquement avec l'Eq.(22) ou numériquement avec l'Eq.(15) si les critères de validité de ces deux équations sont respectés.
- (iii) En considérant une assemblée de NPMs sans interactions dont les axes faciles sont orientés de manière aléatoire, nous avons compris que, de manière générale, la détermination couple moyen par NPM suivait la résolution du problème d'une marche aléatoire 3D et le couple total exercé par cette assemblée de NPMs suivait la formule suivante :  $\|\vec{C}_{tot}\|_{max} = N^{1-\alpha} C_m$  avec  $\alpha = 0,5$  (voir **Fig.12**). Les deux cas pour lesquels  $\alpha \neq 0,5$ , sont lorsque les NPMs ont leur axes faciles dans la même direction ( $\alpha = 0$ ) et lorsque les NPMs deviennent

---

ferromagnétiques et présentent une rupture de symétrie ( $\alpha = 0,22$ , voir **Fig.13**). Dans ce dernier cas, le champ magnétique optimal peut être calculé par l'Eq.(26). Il fut également démontré que le champ magnétique capable d'obtenir  $\alpha = 0,22$  ne pouvait être que rotatif et non alternatif (voir **Fig.11**). Bien que le cas où  $\alpha = 0$  soit celui qui maximise  $\|\vec{C}_{tot}\|_{max}$  il paraît expérimentalement difficile à reproduire notamment lors d'applications biologiques. Le cas où  $\alpha = 0,22$  est donc celui qui offre le meilleur compromis en termes de faisabilité et de maximisation de  $\|\vec{C}_{tot}\|_{max}$  pour des NPMs sans interactions.

- (iv) Lorsqu'on rajoute les interactions dipolaires, celles-ci peuvent s'avérer bénéfiques pour des NPMs dans le régime ferromagnétique ou dans le régime superparamagnétique. Dans les deux cas, si  $c \leq \frac{H}{M_s}$  les interactions dipolaires provoquent une augmentation de l'énergie de barrière des NPMs, et quand  $c > \frac{H}{M_s}$  sont suffisamment intenses pour induire une fermeture du flux magnétique, diminuant ainsi l'aimantation globale de l'assemblée et donc le couple moyen. Considérons maintenant le cas  $c \leq \frac{H}{M_s}$ . Pour des NPMs dans le régime ferromagnétique, cette augmentation de l'énergie de barrière permettant une augmentation de l'anisotropie effective des NPMs leur permettant d'atteindre la valeur d'anisotropie optimale (i.e. celle pour laquelle  $\alpha = 0,22$ , voir **Fig.14**). Toutefois, pour ce faire, il est nécessaire que l'anisotropie initiale des NPMs soit inférieure à  $\mu_0 H M_s$ . Pour des NPMs dans le régime superparamagnétique, cette augmentation de l'énergie de barrière leur permet d'être moins sensibles à l'agitation thermique et de passer progressivement dans le régime ferromagnétique. Cette transition leur permet également de présenter une rupture de symétrie malgré le fait que  $K > \mu_0 H M_s$  et d'atteindre leur valeur optimale de couple magnéto-mécanique (i.e. celle pour laquelle  $\alpha = 0,22$ , voir **Fig.15**).

Comme nous l'avons vu lors des applications numériques pour une assemblée de NPMs en interaction, avec et sans agitation thermique, il semble tout à fait possible d'appliquer des forces magnéto-mécaniques de l'ordre du pN à la centaine de pN avec des particules magnétiques de taille nanométrique.

Enfin, ce chapitre présente également des résultats qui permettent de mieux comprendre le comportement magnéto-mécanique des NPMs sous un champ magnétique rotatif et met en avant les paramètres importants. D'un point de vue physique, les perspectives de cette étude seraient donc de tester les résultats de ces simulations, en mesurant directement le couple magnéto-mécanique par exemple exercé sur des NPMs uniques ou des assemblées de NPMs dont la concentration, et donc les interactions magnétiques, seraient contrôlées.

---

## Références :

---

- [1] Y. I. Golovin, S. L. Gribanovsky, D. Y. Golovin, N. L. Klyachko, A. G. Majouga, L. Master, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov. *J. Con. Rel.* **219**, 43 (2015)
- [2] R. P. Tan, J. Carrey, and M. Respaud. *Phy. Rev. B.* **90**, 214421 (2014)
- [3] M. M. van Oene, L. E. Dickinson, F. Pedaci, M. Köber, D. Dulin, J. Lipfert, and N. H. Dekker, *Phys.Rev. Lett.* **114**, 218301 (2015)
- [4] J. Carrey, B. Mehdaoui and M. Respaud, *J. Appl. Phys.* **109**, 083921 (2011)
- [5] F. Luis, F. Petroff, J.M. Torres, L.M. Garcia, J. Bartolomé, J. Carrey, and A. Vaurès. *Phys. Rev. Lett.* **88**, 217205-1 (2002)

---

---

---

# Chapitre V : Approche Anti-Tumorale Employant des Nanoparticules Magnétiques et un Champ Magnétique Tournant à Basse-Fréquence

---

I) Les nanoparticules magnétiques .....	V-2
1) Présentation des nanoparticules .....	V-2
2) Nanoparticules Genovis .....	V-2
3) Nanoparticules Chemicell .....	V-5
a) Description.....	V-5
b) Caractérisation morphologique.....	V-6
c) Caractérisation in-vitro .....	V-9
II) Les générateurs de champ magnétique tournant .....	V-12
1) Prototype n°1 .....	V-12
a) Description technique .....	V-12
b) Caractérisations et équilibrage.....	V-13
c) Limites du dispositif .....	V-15
2) Prototype n°2.....	V-15
a) Description technique .....	V-15
b) Caractérisations des anneaux de Halbach.....	V-18
c) Limites du dispositif .....	V-22
3) Prototype n°3.....	V-22
a) Description technique .....	V-22
b) Caractérisation du champ magnétique.....	V-25
c) Limites du dispositif .....	V-29
III) Résultats expérimentaux .....	V-29
1) Phase n°1 .....	V-30
2) Phase n°2.....	V-32
IV) Conclusions et perspectives .....	V-36
Références : .....	V-38

---

---

Dans le **Chapitre I**, nous avons pu découvrir une potentielle approche anti-tumorale basée sur l'utilisation couplée de micro-nano objets magnétiques et de champ magnétique basse fréquence. L'intérêt de cette méthode provient des inconvénients des champs magnétiques alternatifs hautes-fréquences utilisés en hyperthermie magnétique. Ainsi, les deux avantages majeurs qu'offrent cette technique résident dans la complexité moindre des dispositifs permettant leur génération, ainsi que dans l'assurance de leur application inoffensive sur des tissus sains (contrairement aux courants de Foucault potentiellement générés par un champ magnétique haute-fréquence).

Le principe de cette nouvelle approche est simple, il consiste à mettre en contact des cellules tumorales et des micro-nano objets magnétiques mis en mouvement par l'action d'un couple magnéto-mécanique généré par l'application d'un champ magnétique alternatif ou rotatif. Les vibrations sont ainsi générées et transmises aux cellules tumorales dans le but de provoquer leur destruction et/ou de générer des signaux intracellulaires conduisant à la mort des cellules.

Toujours dans le **Chapitre 1**, nous avons émis l'hypothèse que deux des paramètres influant fortement sur ce processus d'élimination des cellules tumorales seraient : l'amplitude de la force magnéto-mécanique subit par ces mêmes cellules, ainsi que la fréquence à laquelle celle-ci est appliquée.

Dans le chapitre précédent, nous avons pu mettre en avant que des nanoparticules magnétiques (NPMs) d'oxyde de fer, formant une assemblée soumise à un champ magnétique rotatif (CMR), pouvaient exercer une force magnéto-mécanique théoriquement suffisante pour endommager des cellules tumorales. Ce résultat est également à mettre en lien avec les travaux de recherche de E. Zhang *et al.* [1] qui démontrent que des NPMs fonctionnalisées avec l'anticorps anti-LAMP 1 sont capables de se lier à la membrane lysosomale et d'endommager les lysosomes et de conduire à la mort des cellules ainsi traitées par l'application d'un champ magnétique alternatif basse fréquence. L'avantage à l'utilisation des NPMs d'oxyde de fer est double : (i) leur taille facilitant leur diffusion dans l'organisme et donc dans les tissus tumoraux [2], et (ii) leur composition chimique facilitant leur biocompatibilité ainsi que leur élimination par l'organisme [3].

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à balayer un grand nombre de conditions expérimentales in-vitro impliquant l'utilisation de NPMs d'oxyde de fer et d'un CMR rotatif basse-fréquence. Cette recherche exploratoire eut pour objectif de déterminer quel jeu de paramètres physiques, biologiques et chimiques est le plus efficace pour provoquer l'élimination d'un maximum de cellules tumorales.

Pour ce faire, nous commencerons par présenter les différentes NPMs d'oxyde de fer utilisées durant notre recherche, puis nous décrirons les dispositifs de génération de champ magnétique tournant développés pour nos expériences. Enfin, nous présenterons de manière chronologique l'ensemble des résultats in-vitro obtenus et nous discuterons des choix pris

---

durant cette exploration. Tous les essais in-vitro furent effectués sur une lignée de cellules tumorales endocrines de hamster (INR1G9).

## I) Les nanoparticules magnétiques

### 1) Présentation des nanoparticules

Pour ces travaux de recherche, deux sortes de NPMs ont été utilisées. Elles sont toutes deux composées d'un cœur superparamagnétique de magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) et sont commerciales.

Les premières sont des nanoparticules développées par la société Genovis (Lund, Suède); ce sont celles qui furent fonctionnalisées puis utilisées au LPCNO pour les expériences in-vitro d'hyperthermie magnétique [4,5]. Ce sont également celles qui furent présentées dans le **Chapitre II**. Leur particularité provient de leur fonctionnalisation qui leur permet d'être internalisées dans les lysosomes des cellules spécifiquement ciblées.

Les deuxièmes sont des nanoparticules de magnétite développées par la société Chemicell (Berlin, Allemagne) et enrobées d'une bicouche phospholipidique composée de phosphatidylcholine (Chemicell-Lipid). Cet enrobage offre à ces NPMs la capacité de ne pas être internalisées et de se lier à la membrane plasmique des cellules (tumorales ou non). Elles ne présentent donc pas de ciblage spécifique mais permettent de tester l'influence de l'attache membranaire sur la mortalité cellulaire lors d'un essai en champ magnétique basse fréquence.

Afin de faire la distinction entre ces deux sortes de NPMs, nous appellerons les premières *Nanoparticules Genovis (NP-GEN)*, et les deuxièmes *Nanoparticules Chemicell (NP-CHEM)*.

### 2) Nanoparticules Genovis

Initialement, ces NPs étaient formées d'un cœur de magnétite, d'un diamètre de 9 nm, recouvert de ligand (amino-PEG). La chimie de surface de ces NPMs d'oxyde de fer fut ensuite modifiée au LPCNO, comme illustré en **Fig.1(a)**, par l'ajout de deux ligands :

- (i) Le premier est une molécule fluorescente (DY647) permettant le marquage des NPMs.
- (ii) Le deuxième est un analogue synthétique de la gastrine (MG). Ce peptide permet aux NPMs d'être spécifiquement internalisées dans des cellules tumorales surexprimant le récepteur Cholecystokinin-2 (RCCK2). Dans notre cas il s'agit des cellules INR1G9-RCCK2. La cinétique d'internalisation de ces NPMs est mise en avant dans les clichés MET de **Fig.1(b)**, où on remarque que les NPMs sont en membrane cellulaire, puis s'internalisent dans les endosomes

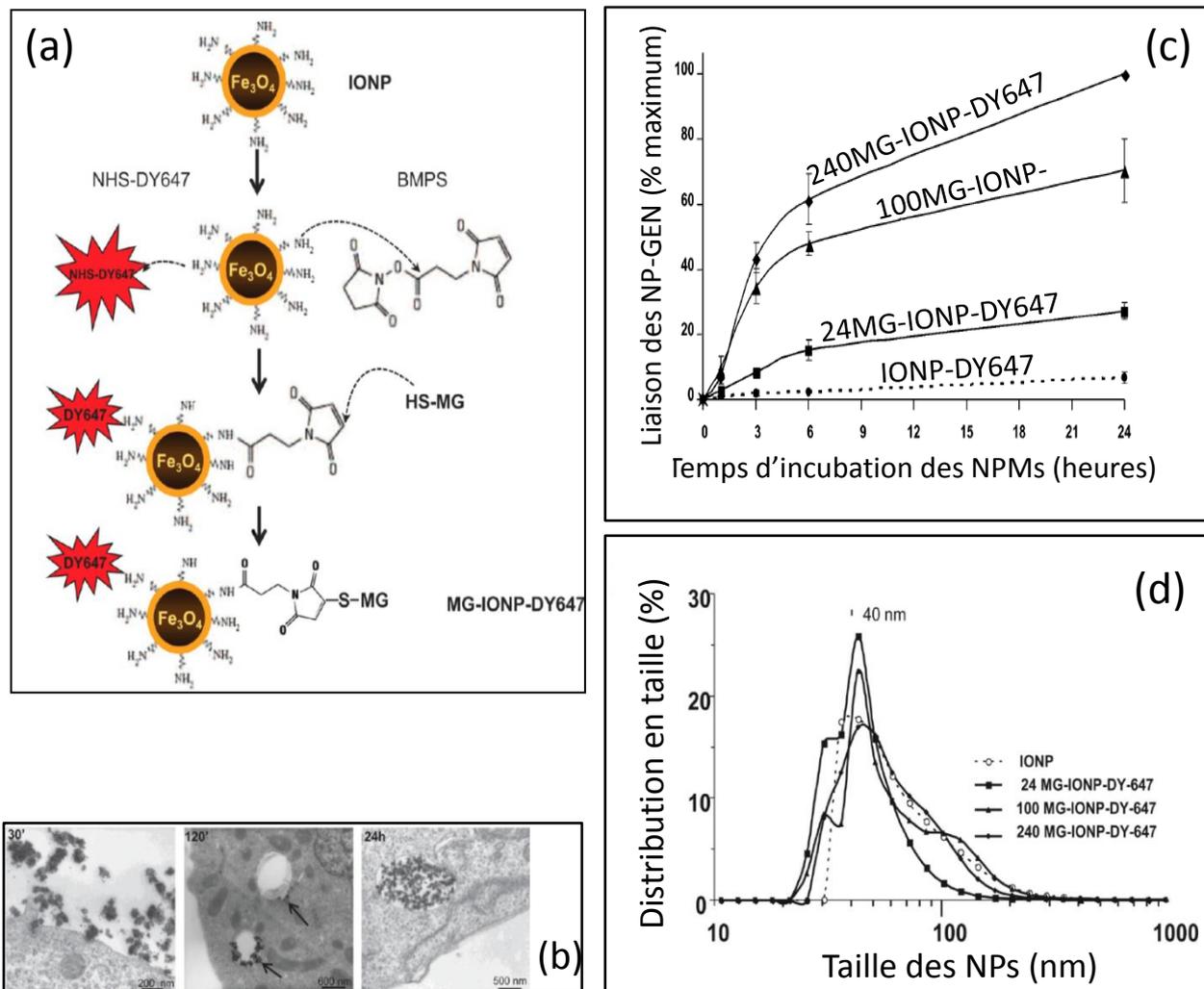
---

avant d'être dirigées vers les lysosomes de la cellule. La cinétique de liaison des NPMs avec les cellules fut quantifiée à l'aide de mesures de cytométrie en flux [voir **Fig.1(c)**].

La combinaison des deux figures **Fig.1(b)** et **Fig.1(c)** nous montre donc que les NPMs fonctionnalisées sont bien internalisées puis stockées dans les lysosomes de la cellule au bout de 24h. De plus, la quantité de NPMs internalisée est dépendante du nombre approximatif de molécules MG (0, 24, 100 ou 240) enrobant chaque NPs.

Une fois fonctionnalisées, le diamètre hydrodynamique de ces NPMs, mesuré en DLS (pour *Dynamic Light Scattering*) dans du milieu cellulaire RPMI avec 0,5% de FBS (pour *Fœtal Bovin Serum*), est de 40 nm [voir **Fig.1(d)**]. Comme en atteste **Fig.1(d)**, La valeur de ce paramètre ne semble pas être influencée ni par la fonctionnalisation, ni par le nombre de molécules MG enrobant chaque NP de magnétite.

Pour la suite de ce chapitre, les NPMs que nous appellerons NP-GEN correspondront aux 100MG-IONP-DY647 décrites en **Fig.1**. Une description plus détaillée et complète de ces NP-GEN pour des applications biologiques est disponible en Réf.[4], il y est notamment mentionné qu'à la concentration de  $16\mu\text{g}_{\text{Fe}}/\text{mL}$  ces NP-GEN sont non-cytotoxiques. Concernant les expérimentations présentées dans ce chapitre, la concentration en NP-GEN en contact avec les cellules INR1G9-RCCK2 fut toujours égale à  $16\mu\text{g}_{\text{Fe}}/\text{mL}$ .



**Fig.1** : Description et caractérisation des NPMs : MG-IONP-DY647. (a) Illustrations du processus de fonctionnalisation de ces NPMs, DY647 est la molécule de marquage fluorescent et MG est un analogue synthétique de la gastrine ciblant respectivement le récepteur Cholecystokinin-2 (RCCK2) des cellules INR1G9-RCCK2. (b) Clichés MET illustrant la cinétique d'internalisation de ces MG-IONP-DY647. (c) Résultat de mesures de cytométrie en flux permettant une quantification relative du taux de liaison des NPMs MG-IONP-DY647 en fonction du temps d'incubation de ces dernières au contact des cellules tumorales. Ces mesures furent effectuées pour un nombre de molécules MG greffées à la surface des NPMs de magnétite égale à 0 (IONP-DY647), 24, 100 ou 240. (c) Résultats de mesures DLS permettant de déterminer le diamètre hydrodynamique moyen de ces MG-IONP-DY647. Les NP-GEN correspondent aux 100MG-IONP-DY647. Toutes ces figures sont extraites de Réf.[4].

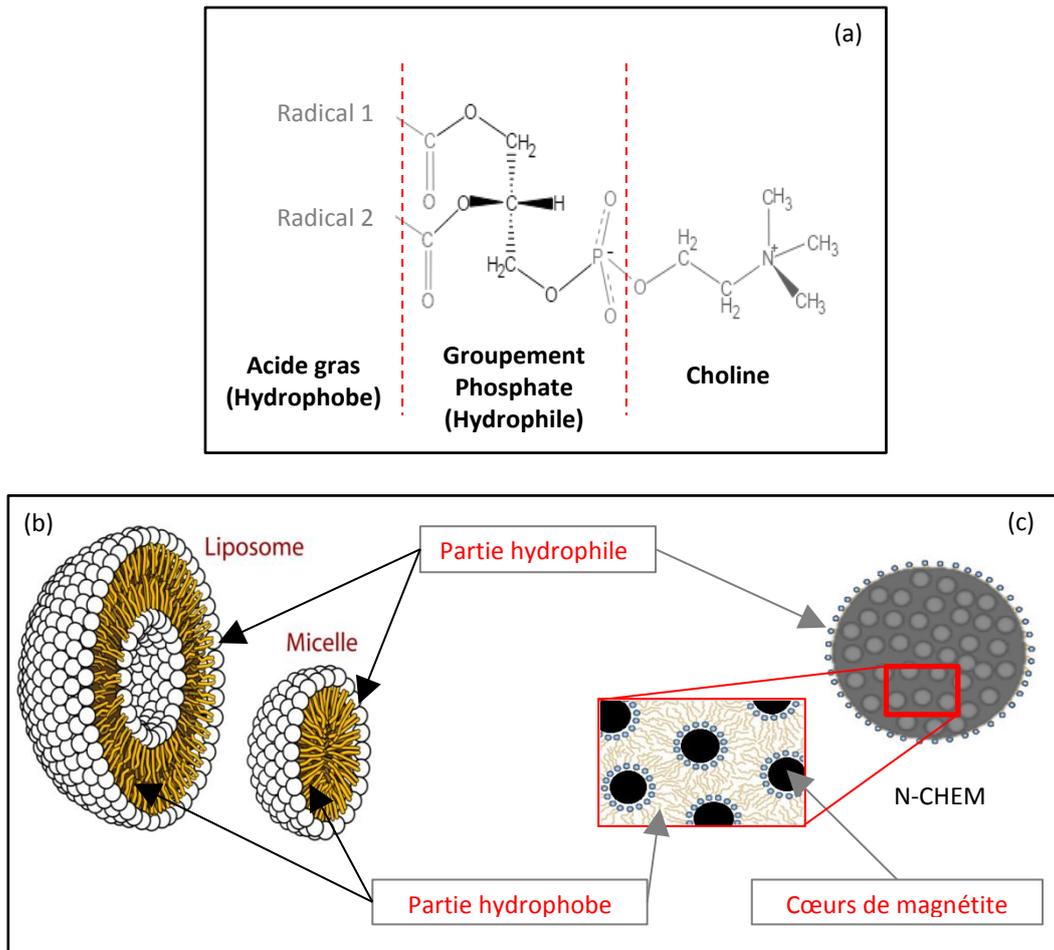
---

### 3) Nanoparticules Chemicell

#### *a) Description*

D'après les données constructeur sur les NP-CHEM, ces NPMs ont un diamètre hydrodynamique pouvant être égale à 50, 100 ou 200 nm. Pour nos expériences nous avons arbitrairement choisi les NPMs de 100 nm. Egalement, ces NP-CHEM sont composées de plusieurs cœurs de magnétite dont le diamètre n'est pas précisé et d'un enrobage de phosphatidylcholine [voir **Fig.2(a)**]. Cette molécule est un phospholipide présentant donc une partie hydrophobe (lipid) et une partie hydrophile (phosphate). En présence d'eau, ces molécules ont la faculté de s'auto-organiser pour former des micelles ou des liposomes, comme illustré en **Fig.2(b)**, permettant de protéger leur partie hydrophobe d'un contact avec l'eau. Dans le cas de la phosphatidylcholine, la molécule choline est liée au groupement phosphate du phospholipide. On retrouve également cette molécule dans la composition des membranes cellulaires.

Toujours d'après le constructeur, les cœurs de magnétite sont enrobés dans une matrice de phosphatidylcholine organisée sous la forme de liposomes [voir **Fig.2(c)**] et leur solvant est composé exclusivement d'eau stérilisée. Ces NP-CHEM peuvent être commandées avec ou sans molécule fluorescente à l'interface entre le cœur de magnétite et l'enrobage de phosphatidylcholine. Pour parler des NP-CHEM fluorescentes, nous utiliserons le terme : NP-CHEM-fluo.



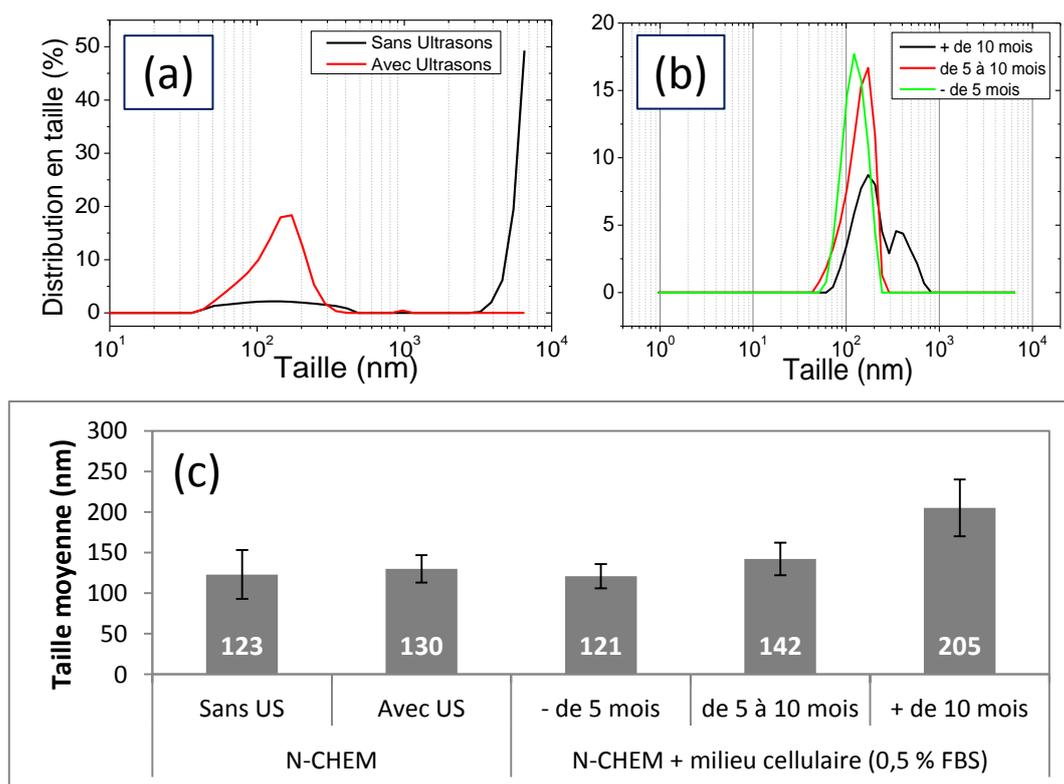
**Fig.2** : Présentation de la phosphatidylcholine. (a) Illustration de la formule chimique de la phosphatidylcholine. (b) Représentation schématique de la formation de micelle ou de liposome lorsqu'un phospholipide est plongé dans l'eau. D'après cette représentation on constate qu'un liposome peut piéger un certain volume contenant de l'eau en son centre grâce à sa bicouche exposant à l'extérieur et à l'intérieur de la sphère sa partie hydrophile, contrairement aux micelles qui ne forment pas de bicouche et isolent de l'eau leur partie hydrophobe à l'intérieur d'une sphère délimitée par leur partie hydrophile. (c) Illustration d'une NP-CHEM contenant plusieurs cœurs de magnétite enrobés dans une structure type-liposome de phosphatidylcholine. (a), (b) et (c) sont respectivement extraits de [6,7,8].

### b) Caractérisation morphologique

Afin de mieux connaître ces NP-CHEM et d'apporter des informations complémentaires aux données constructeur, des mesures de DLS et de MET furent effectuées.

Les mesures de DLS ont consisté à déterminer le diamètre hydrodynamique des NP-CHEM pour différentes conditions expérimentales (voir **Fig.3**). Dans un premier temps, l'efficacité de l'utilisation des ultrasons fut testée sur la solution initiale contenant des NP-CHEM à une concentration de 25 mg/mL et de l'eau stérilisée [voir **Fig.3(a)**]. A travers cette

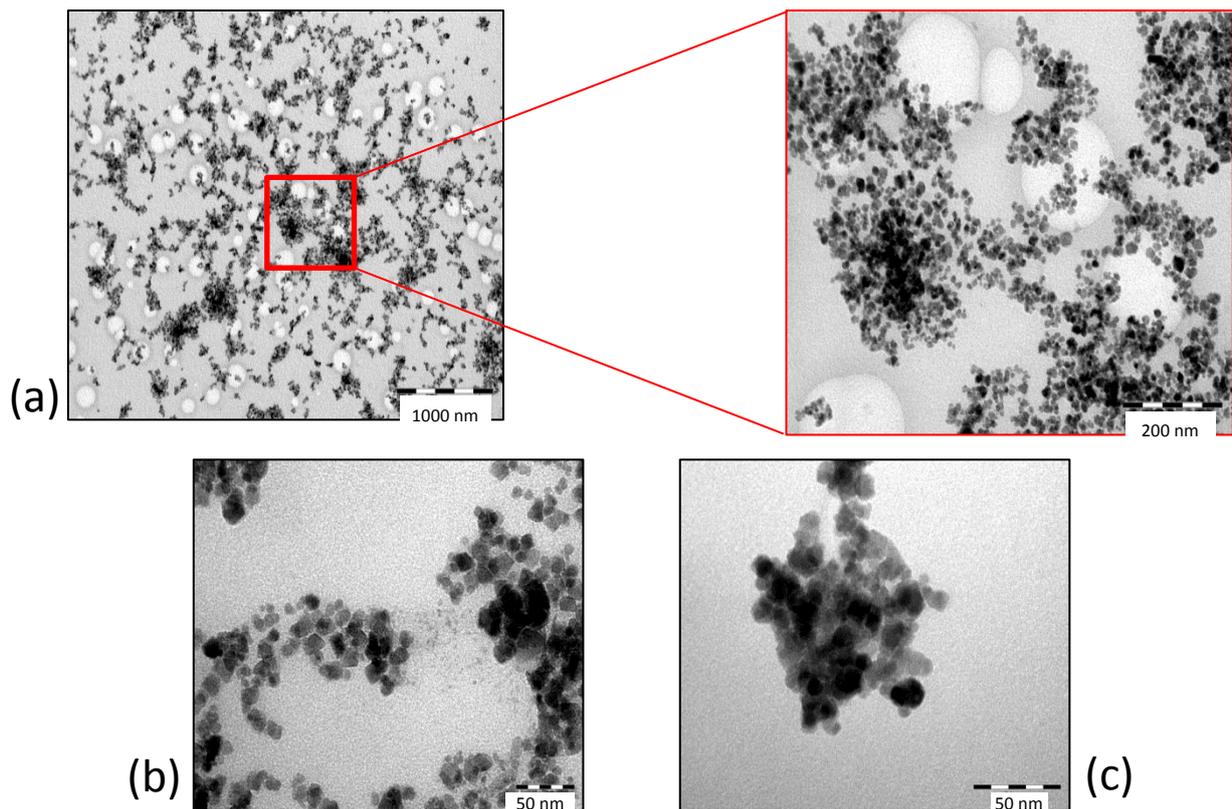
figure, on observe que l'utilisation des ultrasons (exposition de 2 min) permet de dissocier les agrégats microniques [d'environ 6  $\mu\text{m}$  sur **Fig.3(a)**]. Cependant, l'utilisation d'ultrasons ne semble pas générer de différence significative concernant le diamètre hydrodynamique des NP-CHEM : respectivement  $130 \pm 17$  nm ou  $123 \pm 30$  nm avec ou sans ultrasons. Ce résultat permet de constater qu'en réalité le diamètre hydrodynamique de ces NP-CHEM est légèrement supérieur à celui annoncé par le constructeur (i.e. 100 nm). Dans un second temps, nous avons mesuré ce diamètre dans du milieu cellulaire avec 0,5 % de FBS pour des NP-CHEM plus ou moins vieilles (l'âge étant calculé grâce à la date de création fournie par le constructeur). Pour des NP-CHEM de moins de 5 mois, le diamètre est de  $121 \pm 15$  nm, puis il passe à  $142 \pm 20$  nm de 5 à 10 mois, pour atteindre  $205 \pm 35$  nm au-delà de 10 mois. Ce résultat nous montre qu'il existe bien un effet du vieillissement sur ces NP-CHEM qui aurait pour effet d'augmenter leur diamètre hydrodynamique, résultant probablement d'une agrégation. De plus, on remarque que la valeur de diamètre hydrodynamique pour des NP-CHEM de moins de 5 mois ne varie pas quand elles passent du solvant composé exclusivement d'eau stérilisée à du milieu cellulaire RPMI avec 0,5% de FBS. Cette même valeur du diamètre hydrodynamique pour des NP-CHEM fut également trouvée en Réf.[9]. Ces NPMs semblent donc bien stables dans du milieu cellulaire.



**Fig.3** : Résultats de mesures DLS. (a) NP-CHEM dans de l'eau stérilisée étant (ou non) passées dans un bain à ultrasons pendant 2 min avant la mesure de DLS. (b) Mesures de DLS des NP-CHEM, pour différents temps de vieillissement, dans du milieu cellulaire RPMI (0,5 % FBS). (c) Histogramme récapitulatif des valeurs de taille moyenne des NP-CHEM affichées par (a), (b) et (c). Toutes les mesures de DLS furent répétées 3 fois puis moyennées pour n'avoir qu'une seule courbe par condition expérimentale à tracer en (a), (b) et (c).

---

Egalement, des clichés MET furent pris de NP-CHEM de moins de 5 mois (voir **Fig.4**). Sur la **Fig.4(a)**, on constate que les enrobages de phosphatidylcholine ont disparu des NPs observées, et seuls les cœurs de magnétite sont visibles. De plus, durant notre observation au MET, des « ronds » blancs sont apparus [voir **Fig.4(a)**] et ont commencé à grossir. Nous pouvons affirmer que l'apparition de ces « ronds » blancs est due au faisceau d'électrons car pour des clichés où l'exposition au faisceau fut très brève, aucun « rond » n'est apparu [voir **Fig.4(b)** et **Fig.4(c)**]. Notre hypothèse pour expliquer l'ensemble de ces résultats est la suivante : l'enrobage de phosphatidylcholine autour des cœurs de magnétite prend la forme d'une structure type-liposome lorsque les NP-CHEM sont dans un environnement composé d'eau. Cette forme est donc stable parce qu'il y a de l'eau. Cependant, pour nos clichés MET, nous avons déposé une goutte de la solution commerciale de NP-CHEM puis l'avons faite sécher. En séchant, l'eau a disparu, ne rendant plus nécessaire cette auto-arrangement de la phosphatidylcholine qui s'est certainement étalée sur la grille de MET. Lors de l'exposition au faisceau d'électron, ce dernier a potentiellement généré la formation de ces « ronds » blancs en trouant la couche de phospholipide, par exemple. Quoi qu'il en soit, ces clichés nous permettent de mettre en évidence la taille des cœurs de magnétite qui semble être environ de 10 nm. En Réf.[9], le diamètre des cœurs d'oxyde de fer fut estimé à 11,3 nm. De plus, d'après le constructeur, le pourcentage massique en magnétite dans la solution commerciale de NP-CHEM est de 87 %m et la masse volumique des NP-CHEM est d'environ 1,25 g/cm<sup>3</sup>. Si on considère la masse volumique théorique de la magnétite  $c_m = 5,17 \text{ g/cm}^3$  alors on trouve que le pourcentage volumique en magnétite de ces NP-CHEM est d'environ 21 %vol. Après un rapide calcul prenant en compte un diamètre de cœurs d'oxyde de fer de 11,3 nm et un diamètre de NP-CHEM de 120 nm, on en déduit que le nombre de cœurs de magnétite par NP-CHEM se situe aux alentours de 250.



**Fig.4** : Clichés MET des NP-CHEM vieilles de moins de 5 mois. (a) deux clichés MET dont celui de droite est un zoom de celui de gauche. (b) et (c) sont deux autres clichés obtenus à deux endroits différents de la même grille MET. Les échelles des clichés sont situées en bas à droite de ces derniers.

Pour résumer cette caractérisation morphologique des NP-CHEM, nous pouvons dire que ces dernières sont formées de plusieurs cœurs de magnétite d'une dizaine de nanomètres, enrobés d'une matrice de phosphatidylcholine offrant un diamètre hydrodynamique d'environ 120 nm, que ce soit dans de l'eau stérilisée ou dans du milieu cellulaire RPMI avec 0,5% de FBS.

### *c) Caractérisation in-vitro*

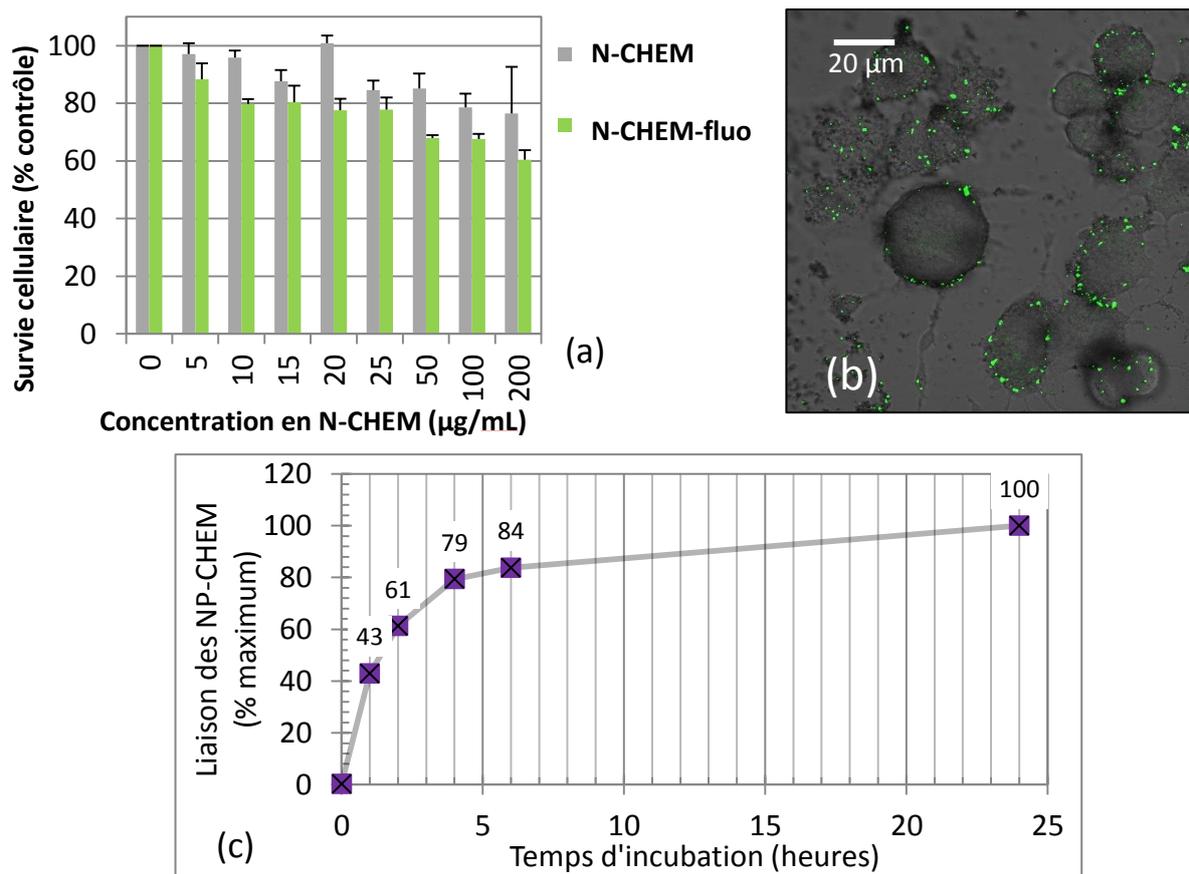
Toujours dans cette phase de caractérisation des NP-CHEM, ces dernières furent incubées avec les cellules INR1G9 afin de déterminer leur cytotoxicité et de visualiser leur liaison avec ces cellules.

Dans un premier temps, ces NP-CHEM furent incubées pendant 48h avec les cellules tumorales, adhérentes à une boîte de culture Cellview. L'objectif étant de déterminer à partir de quelle concentration ces NPMs pouvaient être considérées comme non-cytotoxiques, une gamme de concentration allant de 0 à 200  $\mu\text{g/mL}$  fut testée. La cytotoxicité de ces NPMs fut évaluée à l'aide de tests de survie cellulaire MTT au cours desquels le sel de tétrazolium

---

[bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium] est réduit par la succinate déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes actives en formazan et forme un précipité violet dans la mitochondrie. La quantité de précipité formée est proportionnelle à la quantité de cellules vivantes et est mesurée par un spectromètre analysant la densité optique à 570 nm. **Fig.5(a)** montre les résultats obtenus par ce test, pour les NP-CHEM et les NP-CHEM-fluo. L'axe des ordonnées représente la survie des cellules incubées en présence de NP-CHEM rapportée au taux de survie des cellules contrôle en absence de NP-CHEM (% contrôle). A travers cette figure, on constate que les NP-CHEM peuvent être considérées comme pas ou peu cytotoxique pour une concentration  $c \leq 20 \mu\text{g/mL}$ . A cette concentration, les NP-CHEM-fluo présentent une cytotoxicité de 20%, qui augmente à partir de 50  $\mu\text{g/mL}$ .

Ces NP-CHEM-fluo furent également utilisées pour visualiser leur interaction avec les cellules. Pour ce faire, 20  $\mu\text{g/mL}$  de ces NPMs furent mises en contact avec des cellules INR1G9 puis observées au microscope confocal [voir **Fig.5(b)**]. On constate à travers **Fig.5(b)**, que les NP-CHEM-fluo se lient bien à la membrane plasmique et ne s'internalisent pas dans les cellules, comme observé précédemment en Réf.[9]. Puis le taux de liaison des NPMs (incubées à une concentration de 20  $\mu\text{g/mL}$ ) aux cellules fut quantifié par cytométrie en flux [voir **Fig.5(c)**]. Pour ce faire, les cellules furent lavées 2 fois, puis décrochées de leur boîte de culture. Si des NP-CHEM-fluo sont détectées au contact des cellules après ces traitements, c'est qu'elles sont bien liées aux cellules testées. A travers **Fig.5(c)**, on constate que le pourcentage de liaison augmente rapidement avec les premières heures d'incubation des cellules en présence de NP-CHEM-fluo. La valeur maximale de ce pourcentage est atteinte au bout de 24h.



**Fig.5** : Caractérisation des NP-CHEM pour des essais in-vitro. (a) Etude de survie cellulaire suite à une exposition pendant 48h à différentes concentrations de NP-CHEM (fluorescentes ou non), allant de 0 à 200 µg/mL. (b) Observation au microscope confocal de NP-CHEM-fluo au contact de cellules INR1G9 après 24h d'exposition. L'échelle de cette image est située en haut à gauche. (c) Mesures de cytométrie en flux déterminant la cinétique de liaison entre les NP-CHEM-fluo et les cellules INR1G9. La concentration en NP-CHEM-fluo de (b) et (c) est de 20 µg/mL. Les tests ayant permis l'obtention de (a) et (c) furent répétés 3 à 4 fois.

L'ensemble de ces mesures nous montre que les NP-CHEM ne s'internalisent pas dans les cellules tumorales. Ce phénomène fut également observé en Réf.[9] et semble trouver son explication dans la charge de surface de ces NP-CHEM (environ -52 mV d'après Réf.[9]). Toutefois, pour que la présence de ces NPMs ne soit pas cytotoxique, il est nécessaire pour nos essais que leur concentration n'excède pas 20 µg/mL.

D'après les résultats de caractérisations morphologiques et in-vitro, un protocole d'incubation des NP-CHEM fut élaboré :

- (i) Les NP-CHEM utilisées étaient vieilles de moins de 5 mois,
- (ii) Elles furent passées dans un bain à ultrasons 10 min avant leur incubation au contact des cellules,
- (iii) L'incubation fut effectuée à une concentration de 20 µg/mL, que les NP-CHEM soient fluorescentes ou non.

---

## II) Les générateurs de champ magnétique tournant

Dans cette partie seront traités les générateurs de champ magnétique tournant basse fréquence, développés pour nos essais in-vitro. Il existe deux méthodes pour générer des champs magnétiques tournant, la première se résume à faire tourner des aimants (source de champ magnétique) autour du même point et la deuxième consiste à utiliser deux paires de bobines traversées par des courants électriques déphasés les uns par rapport aux autres. Les prototypes n°1 et n°2 exploitent le principe des aimants en rotation et permettent d'exposer les boîtes de culture cellulaire à un champ magnétique tournant plus ou moins uniforme. Le prototype n°3, quant à lui, utilise la méthode des bobines électriquement déphasées et permet d'appliquer un champ magnétique uniforme tournant dans une boîte de culture cellulaire tout en observant directement au microscope confocal les effets de ce dernier. Le principe de fonctionnement, le descriptif technique ainsi que les limites de ces prototypes sont détaillés ci-dessous.

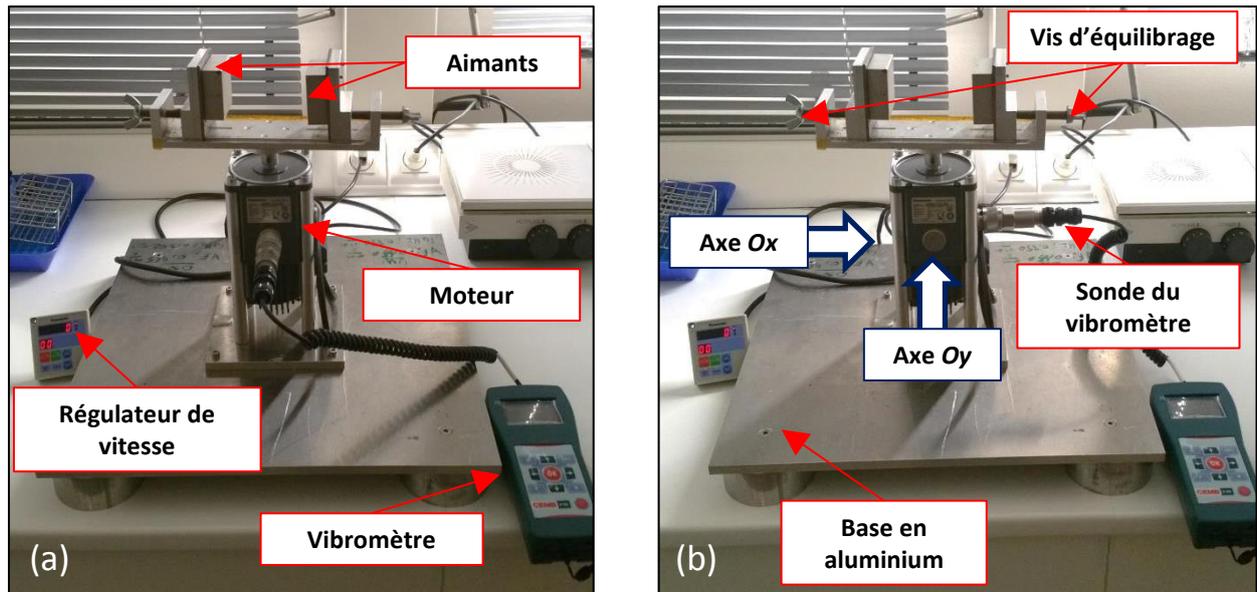
### 1) Prototype n°1

#### a) Description technique

Le prototype n°1 fut le premier qui fut développé au LPCNO, durant cette thèse, pour faire tourner un champ magnétique autour d'une boîte de culture cellulaire CellView. Comme l'illustre **Fig.6** ce dispositif consiste en un moteur (Brushless motor, Panasonic) dont l'arbre de rotation est fixé à un support en aluminium portant deux aimants en NdFeB (35 MGOe, Rimage) de dimensions : 50x50x20 mm. Ces deux aimants sont fixés magnétiquement à une plaque de fer, elle-même tenue par un portoir amovible en aluminium. Le déplacement de ces portoirs s'effectue grâce à des vis sans fin sur les côtés permettant : (i) de modifier la distance inter-aimants ( $D$ ), et (ii) de régler l'équilibrage de l'ensemble {aimants-portoir-support en aluminium} pour diminuer les vibrations de ce dernier lors de sa mise en rotation.

Toujours dans l'idée de minimiser les vibrations générées durant la rotation des aimants, le moteur est fixé à une base en aluminium. Ce support fut usiné par l'atelier mécanique de l'INSA de Toulouse pour lester le moteur (~5kg) et permettre d'absorber une partie de ses vibrations. La vitesse de rotation du moteur est gérée par un boîtier fourni avec le moteur et permettant de commander la vitesse de consigne ainsi que la rampe de montée et de descente de la vitesse de rotation. L'équilibrage du moteur fut assuré grâce à des mesures de vibrations effectuées par un vibromètre (N100, CEMB). Cet appareil effectue des mesures uniaxiales de la vitesse de vibration, en mm/s. Afin de quantifier les vibrations totales du moteur, les mesures furent prises par la sonde (fixée au moteur, voir **Fig.6**), selon l'axe Ox ( $V_{ox}$ ) puis selon l'axe Oy ( $V_{oy}$ ). La valeur de vitesse de vibration totale ( $V_{tot}$ ) s'écrit alors :

$$V_{tot} = \sqrt{V_{ox}^2 + V_{oy}^2} \quad (1)$$



**Fig.6** : Photographies du prototype n°1, du vibromètre et de la sonde de mesure. (a) sonde de mesure de vibration en position pour des mesures selon l'axe  $Oy$  ou (b) selon l'axe  $Ox$ .

#### b) Caractérisations et équilibrage

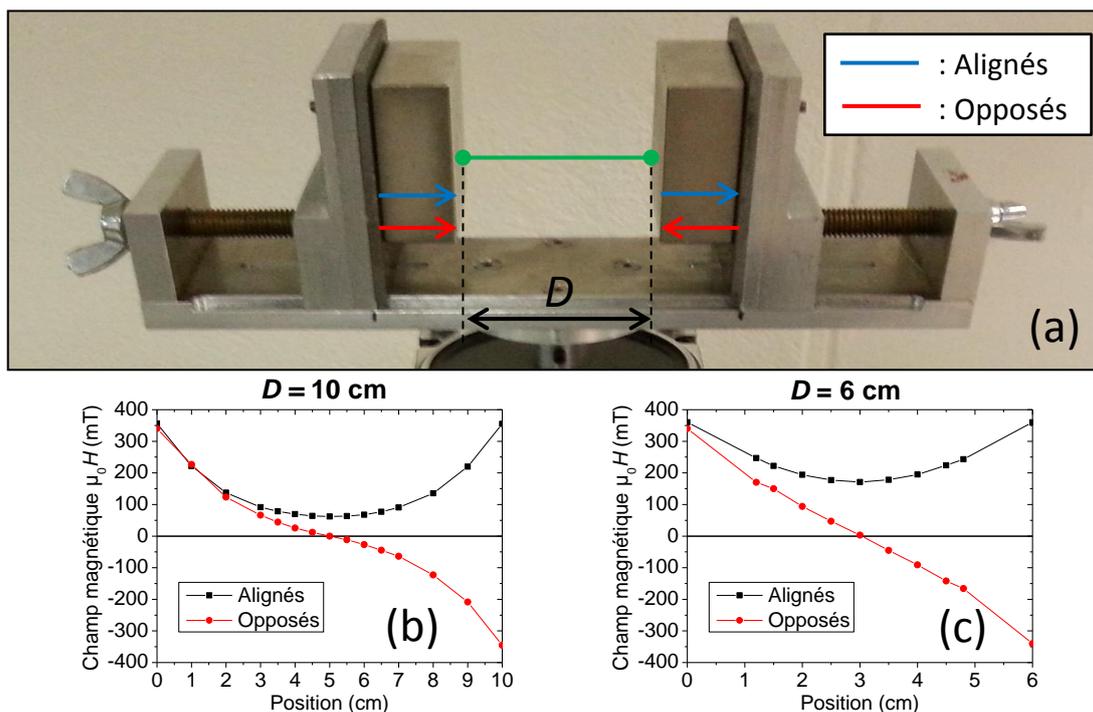
Avant d'effectuer les premiers tests in-vitro, les différentes configurations de champ magnétique possiblement générées par ce dispositif furent quantifiées et un protocole d'équilibrage fut établi afin de minimiser au mieux les vibrations provoquées par la rotation des aimants.

Les mesures de champ magnétique furent effectuées avec une sonde de Hall (BGM101, Brockhaus) en partant de la surface, au centre, du premier aimant pour aller vers le centre de la surface du deuxième [voir ligne verte sur **Fig.7(a)**]. Les valeurs de champ magnétique ainsi mesurées correspondent aux valeurs maximales puisque si on s'écarte de cette ligne médiane – reliant les centres des surfaces des deux aimants – alors le champ magnétique décroît, jusqu'à être de l'ordre de quelques mT après un écart de 3 cm. En suivant cette ligne médiane, plusieurs configurations de champ magnétique furent mesurées pour une distance inter-aimant de 10 cm [voir **Fig.7(b)**] ou de 6 cm [voir **Fig.7(c)**]. Ces deux distances correspondent respectivement à l'écart maximal et minimal permis par le support en aluminium sur lequel reposent les aimants et par les dimensions des boîtes de culture cellulaire suspendues entre les aimants. Les différentes configurations de champ magnétique sont les suivantes [voir **Fig.7(a)**] :

- (i) Configuration opposée : Les aimants sont placés de sorte à ce que leur direction d'aimantation soit identique mais de sens opposé. Le champ magnétique est donc nul à mi-distance des deux aimants et atteint environ 350 mT à la surface des aimants. Pour un écart de 6 cm, le champ magnétique varie linéairement avec la distance, produisant ainsi un gradient de champ homogène.

- (ii) Configuration alignée : Les aimants sont placés de sorte à ce que leur direction d'aimantation soit identique et de même sens. Le champ magnétique est égal à environ 70 mT (resp. 170 mT) à mi-distance des aimants et atteint environ 350 mT en surface d'aimant. La distance inter-aimant permet donc d'obtenir un champ magnétique plus ou moins fort à mi-distance.

Comme décrit précédemment, l'équilibrage du prototype n°1 fut effectué grâce aux mesures du vibromètre permettant de quantifier la vitesse des vibrations. Pour ce faire, le prototype n°1 fut placé dans l'incubateur dans lequel eut lieu les essais in-vitro. Puis les vitesses de vibrations selon les axes  $Ox$  et  $Oy$  furent mesurées, permettant la détermination de  $V_{tot}$  par l'Eq.(1). L'objectif fut de trouver, à l'aide des vis d'équilibrage, la position des aimants (à la distance inter-aimants souhaitée) permettant de minimiser  $V_{tot}$ . Nos essais nous montrèrent que lorsque  $V_{tot} > 1,5$  mm/s l'ensemble de l'incubateur commençait à vibrer, ce qui pouvait (i) l'endommager, et (ii) probablement altérer nos essais in-vitro. Il fut donc choisi pour chaque fréquence de rotation testée, de ne pas dépasser la valeur maximale de 1,2 mm/s pour la vitesse totale de vibration. Afin de respecter ce critère, il nous est apparu que seules les fréquences  $f \leq 10$  Hz validaient cette condition.



**Fig.7** : Caractérisation des différentes configurations de champ magnétique utilisées lors des essais in-vitro. (a) Photographie du support en aluminium, des portoirs et des aimants espacés d'une distance  $D$ . Les flèches sur les aimants correspondent aux directions d'aimantation de ces aimants. En bleu (resp. rouge), les aimants ont été placés de sorte à avoir leur direction d'aimantation alignée (resp. opposée). La ligne verte représente le trajet de la sonde de Hall pour les mesures de champ magnétique. (b) Résultats de mesure du champ magnétique entre les aimants ( $D = 10$  cm), en partant du centre de l'aimant de gauche pour aller vers le centre de l'aimant de droite. (c) Identique à (b) mais pour une distance inter-aimant  $D = 6$  cm.

---

### c) Limites du dispositif

Nous venons donc de voir que le prototype n°1 permet de faire tourner un champ magnétique, soit supposé homogène (configuration « alignée ») soit inhomogène (configuration « opposée »). Ce dispositif fut conçu pour faire tourner des aimants autour de boîtes de culture cellulaire Cellview de 35 mm de diamètre. Les dimensions des aimants et celles des boîtes de culture étant proches, on comprend que ces dernières furent exposées à des champs magnétiques inhomogènes et d'autant plus faibles qu'on s'éloigne de la ligne médiane tracée entre les deux aimants [voir ligne verte en **Fig.7(a)**]. Si on considère un point en périphérie de boîte de culture, celui-ci verra passer, lors de la rotation des aimants, deux amplitudes maximales de champ magnétique, de sens opposé, ainsi que deux zones de champ magnétique faible, voire nul. Ce cas de figure correspond quelque peu à celui d'un champ magnétique alternatif. Or, comme nous l'avons vu dans le **Chapitre IV**, un champ magnétique alternatif génère potentiellement un couple magnéto-mécanique plus faible qu'un CMR homogène. Cette situation pourrait donc limiter l'efficacité du traitement par l'application d'un CMR généré par le prototype n°1 puisque ces zones de champ magnétique faible sont également des zones où les forces magnéto-mécaniques devraient être plus faibles.

La deuxième limite que l'on pourrait relever pour ce prototype provient de l'imperfection de l'équilibrage des aimants et de leur support ne nous permettant pas d'atteindre des fréquences supérieures à 10 Hz. En effet, au-delà de cette fréquence, les vibrations du moteur sont telles qu'elles pourraient détériorer l'incubateur dans lequel les essais in-vitro sont effectués et potentiellement altérer la viabilité des cellules exposées à ce CMR.

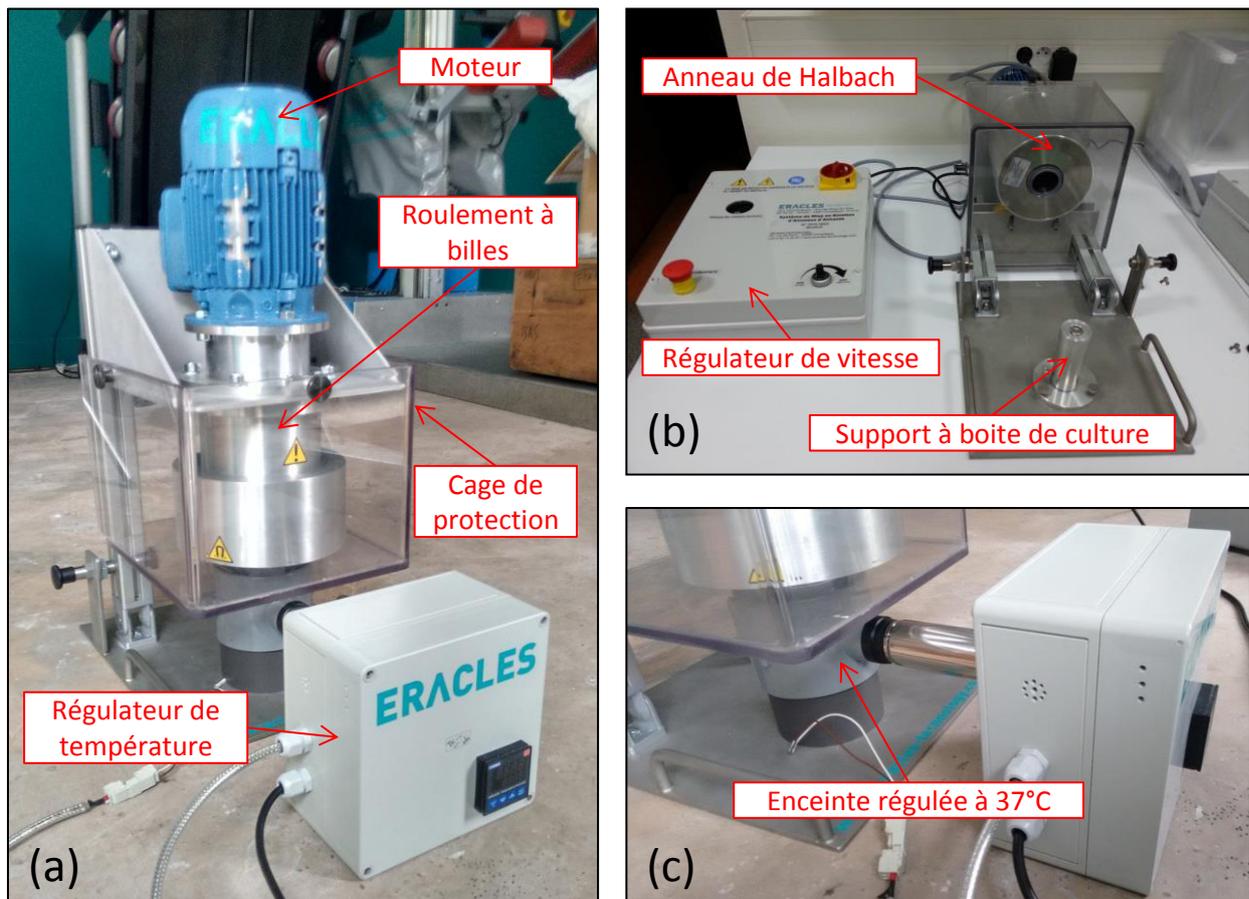
## 2) Prototype n°2

### a) Description technique

Ce dispositif est présenté en **Fig.8**. Il consiste en un moteur permettant la rotation d'un anneau d'aimants de 2 kg, appelé *anneau de Halbach*. La mise en rotation de l'anneau de Halbach est protégée par une cage en plexiglas empêchant tout contact avec les éléments en mouvement. L'équilibrage du dispositif est assuré par un roulement à billes permettant la rotation de l'anneau jusqu'à 20 Hz sans vibration du support à boîte de culture [voir **Fig.8(a)**]. Au-delà de cette fréquence, des vibrations commencent à se faire ressentir et cela peut s'avérer néfaste pour nos essais in-vitro, comme expliqué précédemment. La vitesse de rotation est assurée par un boîtier de commande comportant un affichage numérique de la vitesse ainsi qu'une molette de réglage [voir **Fig.8(b)**]. Le moteur s'échauffant au-delà de 50°C durant la rotation de l'anneau, il ne put être placé dans un incubateur, comme pour le prototype n°1, pour les essais in-vitro. Afin de répondre à cette contrainte, un régulateur de température fut également développé permettant de conserver une température de  $37 \pm 5$  °C dans l'enceinte où siège le support à boîte de culture [voir **Fig.8(c)**]. L'ensemble des

dispositifs de mise en rotation et de régulation de température fut conçu par la société Eracles-technology (Compiègne, France).

Ce dispositif permet également de mettre en rotation l'anneau de Halbach horizontalement [voir **Fig.8(a)**] ou verticalement [voir **Fig.8(b)**]. Pour nos essais in-vitro, la position horizontale fut utilisée et le support à boîte de culture permet de placer les cellules au centre de l'anneau en rotation. La position verticale, quant à elle, fut pensée pour permettre l'application d'un CMR, via la rotation d'un anneau de Halbach, sur une souris insérée au centre de l'anneau en rotation. La cage en plexiglas fut également conçue pour protéger l'animal de la mise en mouvement de l'anneau.



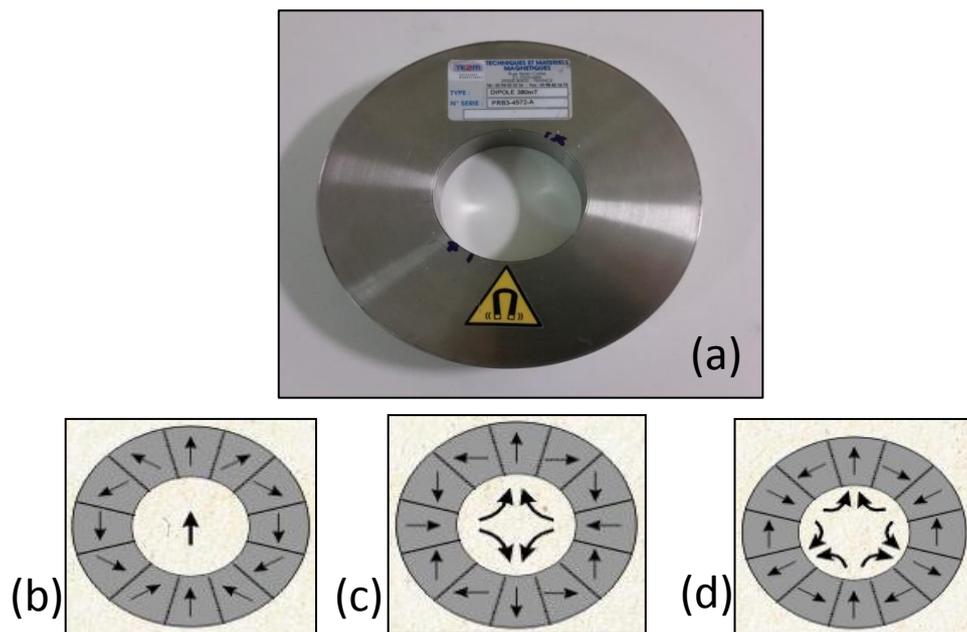
**Fig.8** : Photographies du prototype n°2. (a) Illustration du dispositif pour une rotation horizontale de l'anneau d'aimant ; cette position fut celle utilisée pour nos essais in-vitro. (b) Illustration du prototype pour une rotation verticale de l'anneau d'aimant, cette position fut pensée pour des essais in-vivo. (c) Illustration du dispositif de régulation de température dans le cas d'essais in-vitro.

Pour générer un CMR nous avons donc fait tourner des anneaux de Halbach [voir **Fig.9(a)**]. Ils sont constitués d'une succession d'aimants, formant un anneau, avec des directions d'aimantation pouvant être différentes les unes par rapport aux autres, comme illustré en **Fig.9**. Selon l'agencement de ces directions d'aimantation, le champ magnétique

généralisé dans le disque intérieur formé par ces anneaux est différent [10,11]. En voici trois exemples :

- (i) Anneau Dipôle [voir **Fig.9(b)**] : le champ magnétique dans le disque intérieur de l'anneau est équivalent à celui généré par 2 pôles magnétiques. Selon les dimensions de l'anneau et la puissance des aimants utilisés, ce champ magnétique peut également être très uniforme dans le disque intérieur de l'anneau.
- (ii) Anneau Quadrupôle [voir **Fig.9(c)**] : le champ magnétique dans le disque intérieur de l'anneau est généré par 4 pôles magnétiques. En jouant sur la dimension de l'anneau et la puissance des aimants utilisés, on peut générer un gradient de champ magnétique linéaire, avec au centre de l'anneau un champ magnétique nul.
- (iii) Anneau Sextupôle [voir **Fig.9(d)**] : le champ magnétique dans le disque intérieur de l'anneau est généré par 6 pôles magnétiques. Le gradient de champ magnétique généré par ce type d'anneau est quadratique, avec au centre de l'anneau un champ magnétique nul.

Dans ces trois cas, l'agencement des directions d'aimantation permet de concentrer la majorité du flux magnétique au centre de l'anneau, ce qui signifie que le champ magnétique à l'extérieur des anneaux de Halbach ainsi formé est beaucoup plus faible que celui généré à l'intérieur.



**Fig.9** : Illustration des anneaux de Halbach. (a) Photographie d'un des anneaux de Halbach utilisé pour nos essais. (b) Illustration de l'agencement des aimants au sein d'un anneau Dipôle, (c) Quadrupôle, ou (d) Sextupôle.

---

*b) Caractérisations des anneaux de Halbach*

Pour nos essais in-vitro, nous avons fait développer par la société TE2M (Brest, France) 5 anneaux Dipôles permettant l'obtention d'un champ magnétique de 20, 40, 100, 200 ou 380 mT, plus ou moins uniforme dans le disque intérieur. Tous ces anneaux de Halbach furent développés selon les caractéristiques suivantes :

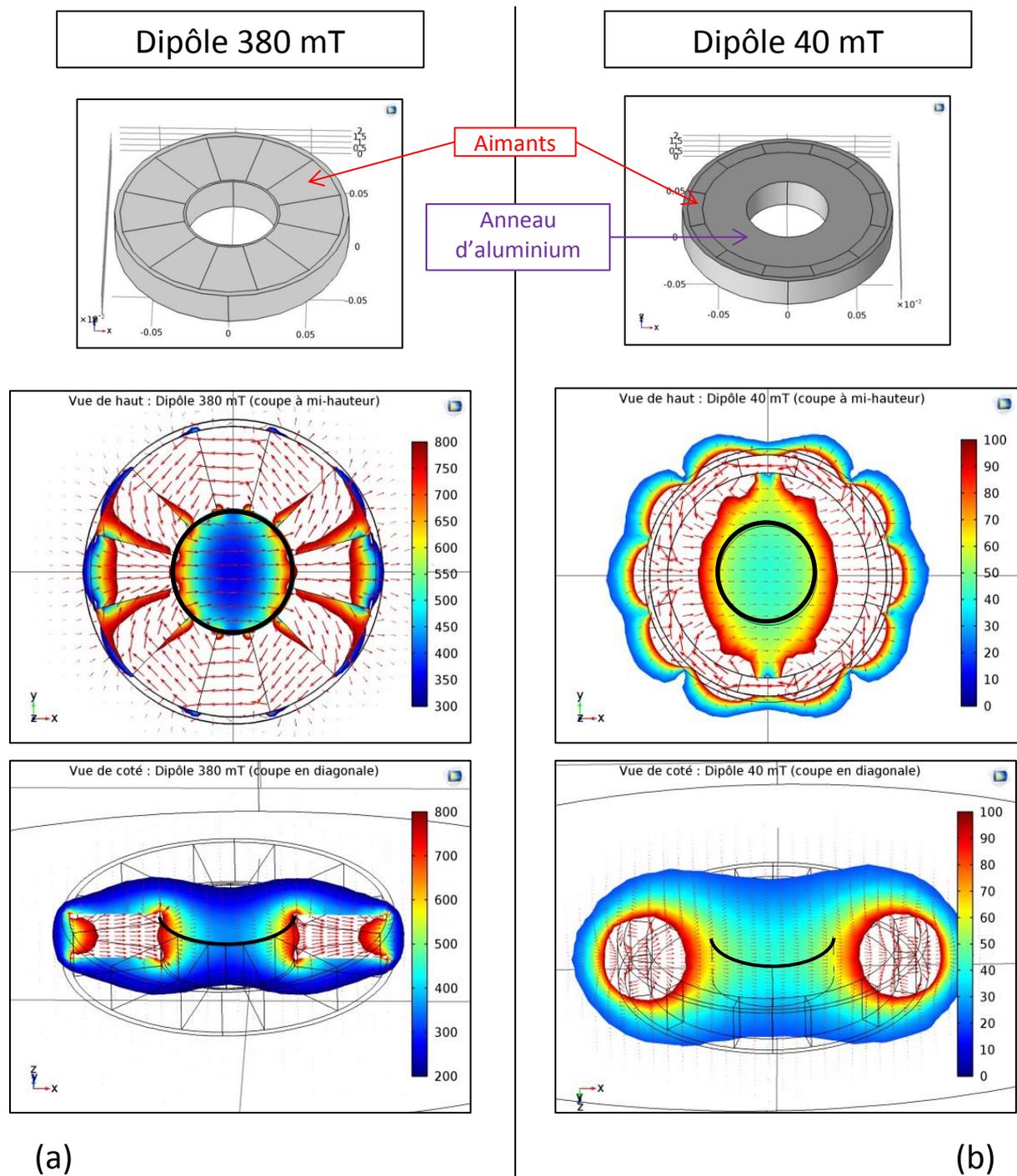
- (i) Epaisseur : 2,5 cm
- (ii) Diamètre extérieur : 15 cm
- (iii) Diamètre intérieur : 6 cm
- (iv) Revêtement : Nickel
- (v) Composition des aimants : NdFeB

Pour obtenir des amplitudes de champ magnétique différentes dans le disque intérieur des anneaux, deux paramètres furent variés :

- (i) L'énergie magnétique des aimants composant les anneaux : 35 MGOe (resp. 47 MGOe) pour les amplitudes inférieures (resp. supérieures ou égales) à 200 mT.
- (ii) Le diamètre intérieur des aimants [voir **Fig.10**] : pour des fortes amplitudes le diamètre intérieur des aimants est plus petit que pour les faibles amplitudes. Pour que chaque anneau présente un diamètre intérieur de 6 cm, un anneau en aluminium fut rajouté à l'intérieur de certains anneaux d'aimant.

Pour nos essais in-vitro, les deux anneaux de Halbach utilisés furent le Dipôle 380 mT et le Dipôle 40 mT. Pour cette raison, nous ne présenterons que les résultats de caractérisation de ces deux anneaux.

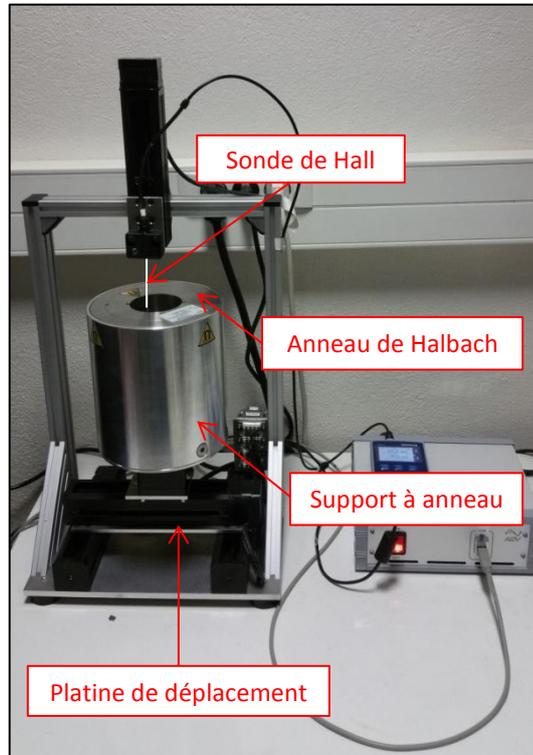
Cette caractérisation s'est effectuée en deux temps. Dans un premier temps, ces anneaux furent simulés à l'aide du logiciel COMSOL et des données constructeur. Ces simulations permirent d'obtenir une vision globale du champ magnétique généré par ces anneaux et auquel seront soumises les NPMs durant l'application du CMR. Les résultats de ces simulations selon différents plans de coupe sont disponibles en **Fig.10(a)** pour le Dipôle 380 mT et en **Fig.10(b)** pour le Dipôle 40 mT.



**Fig.10** : Simulation COMSOL des anneaux de Halbach (a) Dipôle 380 mT, (b) Dipôle 40 mT. (haut) Représentation structurale de l’anneau de Halbach. (milieu) Vue de dessus et coupe à mi-hauteur (selon le plan XY) des amplitudes de champ magnétique générées dans le disque intérieur. (bas) Vue de côté et coupe selon le plan XZ dans la direction du champ magnétique. Les flèches rouges représentent la direction du champ magnétique. Les zones non-colorées sont représentatives d’une amplitude de champ magnétique soit supérieure, soit inférieure à l’intervalle décrit par la légende de couleur (en mT). Les cercles ou demi-ellipses noirs sur les vues en coupe délimitent le disque intérieur des anneaux de Halbach.

---

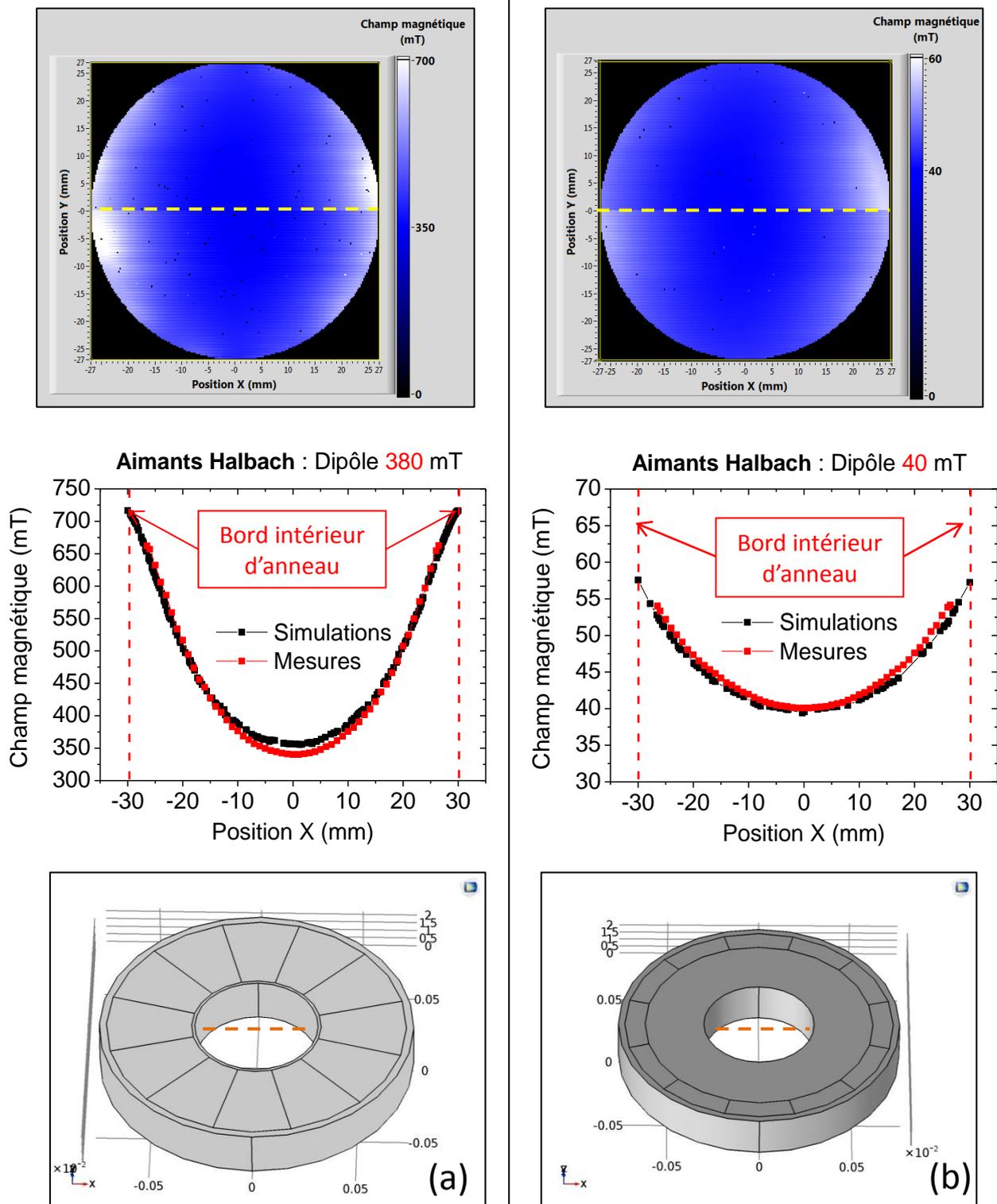
A travers ces figures, on constate que l'amplitude du champ magnétique générée dans le disque intérieur de ces anneaux est globalement celle annoncée par le constructeur. Comme attendu de la part d'un Dipôle, le champ magnétique est unidirectionnel. Il est également homogène sur un volume plus important dans le cas du Dipôle 40 mT que dans le cas du Dipôle 380 mT.



**Fig.11** : Photographie du banc de test des anneaux de Halbach permettant la cartographie du champ magnétique généré dans leur disque intérieur.

Afin de valider les résultats obtenus par ces simulations, un banc de test fut développé (voir **Fig.11**). Il consiste en une platine permettant le déplacement d'un anneau de Halbach dans le plan XY. Cette platine fut conçue par la société A2V Mécatronique (Gazeran, France). Egalement, une sonde de Hall uniaxiale fut placée sur l'axe Z de la platine, permettant de mesurer le champ magnétique généré dans le disque intérieur d'un anneau de Halbach, durant le déplacement plan de ce dernier. Pour finir, ce banc de test fut instrumenté à l'aide du logiciel LabVIEW afin d'automatiser et de synchroniser le déplacement de l'anneau et la mesure de champ magnétique. L'objectif de ce banc fut donc de cartographier le champ magnétique à l'intérieur d'un anneau, à une hauteur donnée.

Les cartographies des anneaux Dipôle 40 mT et 380 mT sont disponibles en **Fig.12**. Elles furent effectuées à mi-hauteur des anneaux, avec une résolution spatiale d'environ 270  $\mu\text{m}$  et sur un disque de 27 mm de diamètre. Ce disque est légèrement inférieur au disque intérieur d'un anneau de Halbach à cause des dimensions de la sonde qui limitent son incursion. Toutefois, lorsqu'on compare les résultats de mesure de cette cartographie avec les simulations COMSOL, on constate qu'on obtient des valeurs de champ magnétique extrêmement proches, et ce pour les deux anneaux de Halbach testés.



**Fig.12** : Comparaison des mesures effectuées à l'aide du banc de test aux simulations COMSOL des anneaux de Halbach (a) Dipôle 380 mT, (b) Dipôle 40 mT. Les lignes en tirets jaunes correspondent aux relevés des mesures qui furent comparés au relevé de simulation (ligne en tirets orange sur les anneaux simulés). Ces relevés ont été effectués à mi-hauteur des anneaux.

---

Au vu de la **Fig.12**, on constate que le champ magnétique généré est uniforme selon l'axe Y. De plus, entre la position  $X = -15$  mm et  $X = 15$  mm, le champ magnétique moyen est de :

- (i)  $380 \pm 50$  mT, pour le Dipôle 380 mT,
- (ii)  $41 \pm 1$  mT pour le Dipôle 40 mT.

Ces indications sont importantes puisqu'elles nous informent sur l'amplitude du champ magnétique auquel seront exposées les boites de culture cellulaire durant nos essais in-vitro. Ce constat nous permet d'affirmer que l'utilisation d'anneaux de Halbach répond aux problèmes d'inhomogénéité du champ magnétique généré par deux aimants en vis-à-vis, soulevés avec le prototype n°1.

### *c) Limites du dispositif*

Bien que ce prototype présente des améliorations non-négligeables face au prototype n°1, certaines de ses caractéristiques n'en restent pas moins optimisables, comme :

- (i) La fréquence de rotation limitée à 20 Hz à cause de vibrations,
- (ii) La régulation de température n'intégrant pas une régulation du taux de CO<sub>2</sub>, ni du taux d'humidité.
- (iii) Le fait que, pour tester différentes amplitudes de champ magnétique, il est nécessaire de concevoir différents anneaux de Halbach.

## 3) Prototype n°3

### *a) Description technique*

Le prototype n°3 a été développé pour pouvoir observer en direct et sous microscope confocal l'application d'un champ magnétique oscillant sur des cellules en présence de NPMs.

Pour ce faire, ce prototype dut respecter deux contraintes :

- (i) Permettre la génération d'un CMR basse fréquence dans l'espace relativement étroit qu'offre un microscope confocal. La stratégie d'utiliser des bobines traversées par des courants déphasés fut préférée à la mise en rotation d'aimants, et ce, dans un souci de simplicité de conception.
- (ii) Faire en sorte que l'échauffement des bobines, suite au passage d'un courant alternatif, n'altère pas l'intégrité des cellules observées. Pour cette raison, il fut décidé d'éloigner au maximum les bobines génératrices de champ magnétique des cellules.

---

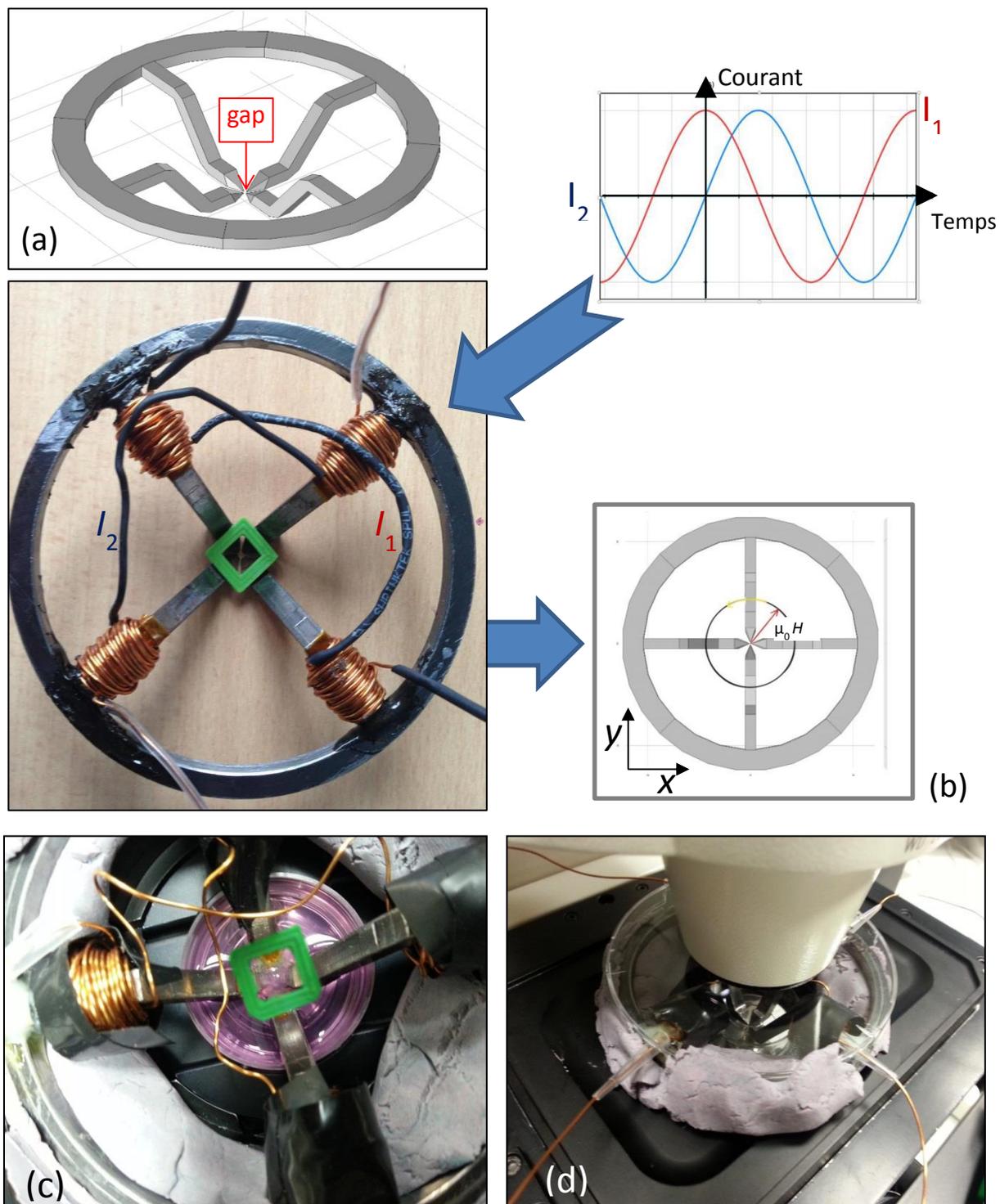
Suite à la prise en compte de ces contraintes, le prototype n°3 fût conçu. Il consiste en 4 pointes reliées entre elles par une couronne [voir **Fig.13(a)**]. Cet ensemble est composé de Fer pur ARMCO® et fut usiné à l'atelier mécanique de l'INSA de Toulouse. Ce matériau ferromagnétique doux (perméabilité magnétique relative :  $\mu_r = 4000$ ) fût choisi pour acheminer le flux magnétique généré par les bobines jusqu'au bout des pointes, les bobines étant placées à l'autre bout [voir **Fig.13(b)**]. La surface délimitée par le bout de chaque pointe sera appelée *entrefer*, elle mesure environ 1 mm<sup>2</sup> et correspond à l'endroit où le CMR est généré.

Les bobines sont composées d'environ 50 spires de fil de cuivre (diamètre : 0,5 mm) enroulées sur chaque pointe (le plus loin possible de l'entrefer). Les bobines sur des pointes en vis-à-vis furent enroulées dans le même sens et traversées par le même courant alternatif ( $I_1$  ou  $I_2$ ) de sorte à générer un champ magnétique ( $\mu_0 H_1$  ou  $\mu_0 H_2$ ) dans la même direction et le même sens [voir **Fig.13(b)**]. Les deux courants alternatifs traversant chaque couple de bobine sont de même amplitude, de même fréquence mais déphasés de 90°, de sorte à générer un CMR au niveau de l'entrefer. Le champ magnétique ainsi produit a une fréquence de rotation égale à la fréquence d'oscillation des courants et une amplitude ( $\mu_0 H$ ) s'exprimant de la manière suivante :

$$\mu_0 H = \sqrt{\mu_0 H_1(t)^2 + \mu_0 H_2(t)^2} \quad (2)$$

avec  $\mu_0 H_1(t)$  et  $\mu_0 H_2(t)$ , respectivement les amplitudes de champs magnétiques générées à l'instant  $t$  par les courants alternatifs  $I_1(t)$  ou  $I_2(t)$ .

Pour les essais in-vitro sous microscope, l'objectif fut de déposer le prototype n°3 dans une boîte de culture sur l'épithélium de cellules. Les cellules, en contact avec des NPMs, et juste sous l'entrefer furent exposées à un CMR généré par ce prototype. Afin de s'assurer de la planéité de la surface sous les pointes, ces dernières furent polies et un cadre en plastique fut collé sur le haut des pointes pour figer leur position les unes par rapport aux autres [voir le cadre vert sur les **Fig.13(b)** et **Fig.13(c)**].



**Fig.13** : Illustration du prototype n°3. (a) Représentation schématique de la couronne et des 4 points du prototype en fer pur ARMCO®. (b) Illustration du principe de génération d'un CMR à l'aide de deux couples de bobines traversées par deux courants de même amplitude, de même fréquence et déphasés de 90°. La photographie de cette illustration est celle du prototype n°3 dans sa version finale. (c) et (d) sont des photographies du prototype posé dans une boîte de culture cellulaire sous un microscope confocal.

---

Egalement, des essais préliminaires sous microscope confocal furent effectuées [voir **Fig.13(d)**]. Ceux-ci nous permirent de constater que les dimensions du prototype étaient bien adaptées au microscope, et de vérifier que la génération d'un CMR n'altérait pas la prise d'image sous microscope. Il fut aussi possible de déterminer une fréquence et amplitude maximale de courant au-delà desquels le milieu cellulaire, en présence du prototype, s'échauffait à plus de 37°C, à cause des bobines. Cette fréquence maximale est de 50 Hz, et le courant à ne pas dépasser est de 2 A.

Enfin un essai in-vitro, sous microscope confocal, avec des cellules sans NPMs et le prototype n°3 en fonctionnement fut effectué. Cet essai nous montra que les cellules restaient intactes durant toute la durée du traitement, nous confortant dans l'idée d'utiliser ce prototype pour de futurs essais sur des cellules exposées à des NPMs.

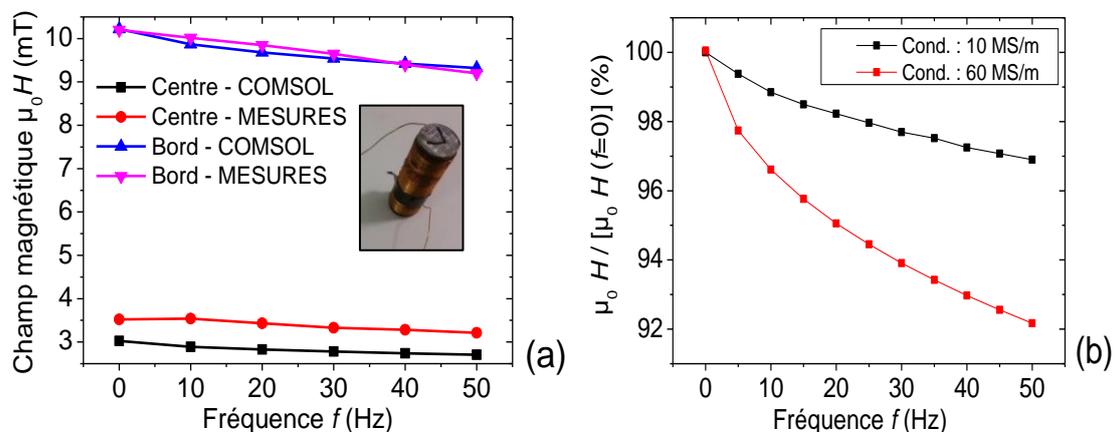
### *b) Caractérisation du champ magnétique*

La détermination de l'amplitude du CMR généré au niveau de l'entrefer ne fut pas chose aisée. En effet, avec un espace si étroit il fut impossible de glisser une quelconque sonde de mesure du champ magnétique. Pour contourner cet obstacle, le logiciel COMSOL fut utilisé pour simuler le prototype n°3 et son fonctionnement, soutenu par quelques tests expérimentaux. Dans un premier temps, l'étude porta sur le matériau composant les pointes et la couronne du prototype. L'objectif fut de déterminer la dépendance en fréquence des propriétés magnétiques de ce matériau.

Pour ce faire, un cylindre de 10 cm de hauteur, d'un diamètre de 3 cm et en fer pur ARMCO® fut usiné. Une bobine de 100 spires fut enroulée autour de ce cylindre. Pour concevoir cette bobine le même fil de cuivre que celui utilisé pour le prototype n°3 fut utilisé. Un courant de 3 A fut ensuite injecté dans cette bobine pour des fréquences variant de 0 à 50 Hz. Les mesures de champ magnétique furent effectuées au centre et au bord de la section du cylindre à l'aide d'une sonde de Hall. En parallèle, le même système fut simulé sur COMSOL et les résultats obtenus furent comparés aux mesures [voir **Fig.14(a)**]. L'ensemble de ces résultats nous montre :

- (i) Que les simulations et les mesures sont en accords, les quelques différences pouvant apparaître sont probablement dues à l'incertitude de positionnement de la sonde de Hall au niveau de la section du cylindre et/ou de la prise de valeur de champ magnétique sur COMSOL. En effet, en sortie de cylindre le champ magnétique diminue de manière quadratique, ce qui donne une importance particulière au positionnement de la prise de mesure ou de la valeur simulée.
- (ii) Que les valeurs de champ magnétique simulées ou mesurées subissent la même légère décroissance en fonction de la fréquence. Notre explication pour décrire ce phénomène est que les champs magnétiques alternatifs induisent des courants de Foucault qui eux-mêmes génèrent un champ magnétique dans le sens opposé à celui qui les a produit, ce qui diminue le champ magnétique en sortie de cylindre.

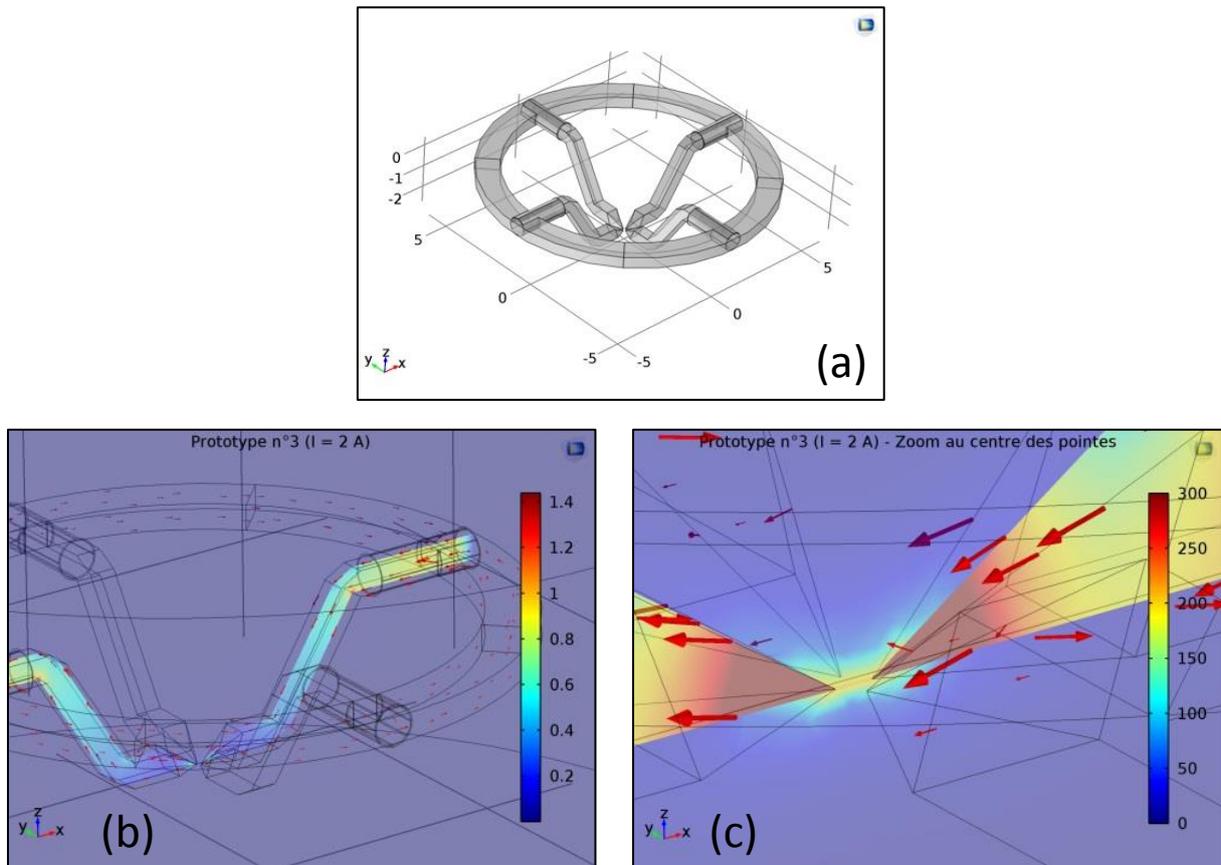
Pour valider cette hypothèse, les mêmes simulations que celles faites en **Fig.14(a)** furent effectuées, en faisant varier la conductivité du matériau. Le matériau utilisé (fer pur ARMCO®) ayant une conductivité de 10 MS/m et une perméabilité relative de 4000 (d'après les données constructeur), nous avons effectué une simulation avec une conductivité de 60 MS/m [voir **Fig.14(b)**]. La variation de ce paramètre nous montre qu'une augmentation de la conductivité du matériau augmente l'influence de la fréquence sur le champ magnétique en sortie de cylindre. En effet, à 50 Hz le matériau avec une conductivité de 10 MS/m subit une diminution du champ magnétique en sortie de cylindre d'environ 3%, alors qu'avec une conductivité de 60 MS/m cette diminution passe à 8%. Ce résultat va donc dans le sens de notre hypothèse, puisqu'en augmentant la conductivité on augmente également les courants de Foucault et potentiellement leur impact sur le champ magnétique généré.



**Fig.14** : Etude fréquentielle du champ magnétique sortant d'un cylindre de 10 cm, composé de fer pur ARMCO®. (a) Amplitude du champ magnétique sortant au centre ou en bord de la section du cylindre de fer, en fonction de la fréquence du champ magnétique. Le champ magnétique fut généré par une bobine de 100 spires enroulées autour du cylindre et parcourues par un courant de 3 A. La gamme de fréquences testée va de 0 à 50 Hz. Les résultats de mesure sont comparés aux résultats de simulation COMSOL (b) Etude de l'influence de la conductivité sur la réponse fréquentielle du champ magnétique sortant du cylindre simulé avec une conductivité de 10 ou 60 MS/m. L'amplitude du champ magnétique est normalisée par celle obtenue pour une fréquence nulle.

Suite à cette étude fréquentielle, le prototype complet fut simulé sur COMSOL (voir **Fig.15**). Comme l'illustre **Fig.15(a)**, les bobines enroulées autour des pointes furent simulées par des cylindres dans lesquels une densité de courant uniforme fut injectée. Compte tenu de la gamme de fréquences d'intérêt, nous avons raisonnablement négligé les effets de peau. Puisque la dépendance en fréquence des propriétés magnétiques du matériau composant les pointes est assez faible, nous avons choisi d'effectuer nos simulations avec un courant continu de 2 A traversant seulement un couple de bobines. Cette valeur de courant fut choisie car elle correspond à celle que l'on pourrait utiliser pour nos essais in-vitro sous microscope. De plus, le fait de simuler un courant continu (au lieu d'un courant alternatif) permet de drastiquement diminuer le temps de calcul en comparaison avec une étude fréquentielle. Les résultats de ces simulations sont disponibles en **Fig.15(b)**, **Fig.15(c)**. Ces illustrations permettent d'apprécier

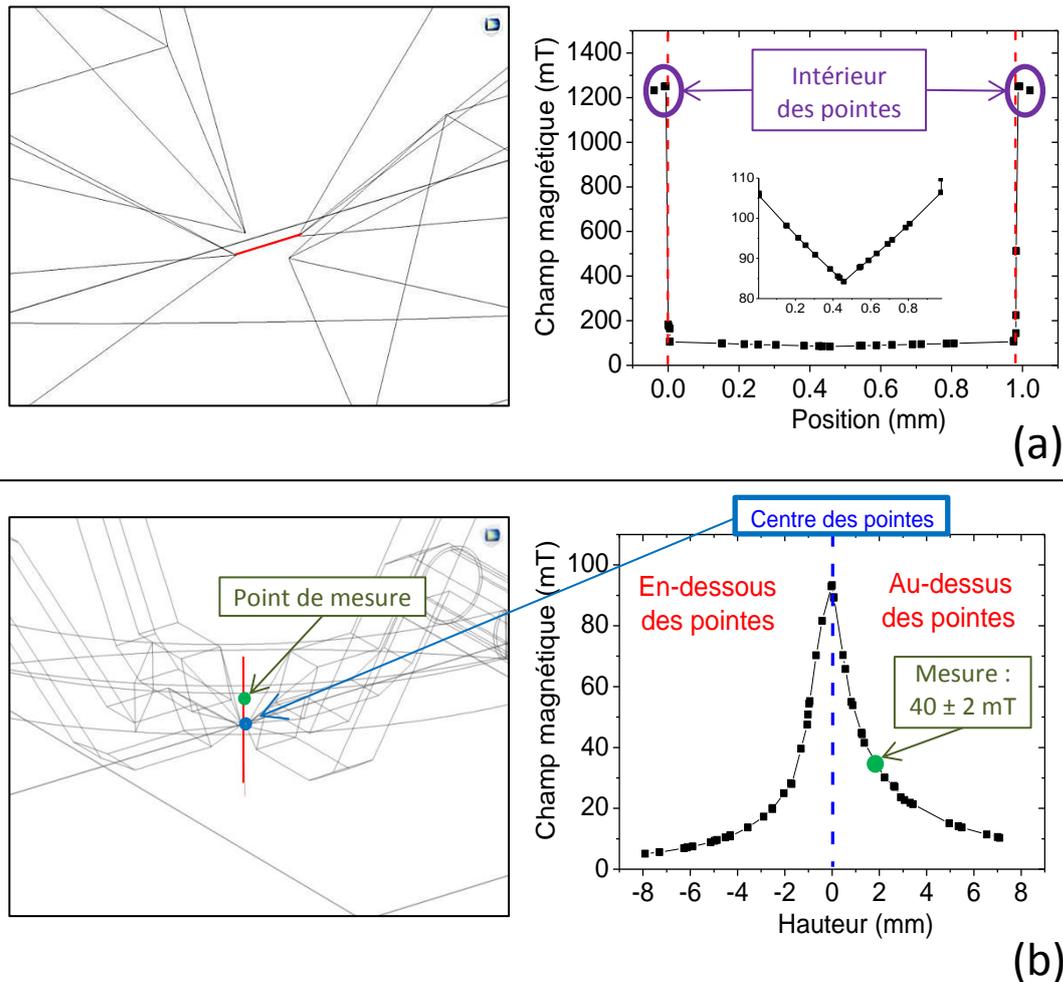
le comportement du flux magnétique qui prend sa source au niveau des bobines, puis passe à travers les pointes en générant un champ magnétique d'environ 100 mT au niveau de l'entrefer.



**Fig.15** : Illustration des simulations COMSOL du prototype n°3. (a) Représentation structurelle du prototype. (b) Résultat de simulation d'un courant continu de 2 A parcourant une seule paire de bobines. La légende de couleur représente l'amplitude du champ magnétique en Tesla. (c) Zoom de (b) sur l'entrefer. La légende de couleur représente l'amplitude du champ magnétique en milli-Tesla. Les zones présentant une amplitude de champ magnétique supérieure ou égale à 300 mT sont marquées en rouge foncé.

Enfin, pour parfaire cette caractérisation, un relevé des valeurs simulées de champ magnétique fut effectué entre deux pointes dans le sens de la longueur [voir **Fig.16(a)**], puis au centre de l'entrefer à différentes hauteurs [voir **Fig.16(b)**]. Ces relevés nous montrent que pour un courant de 2 A, le champ magnétique généré dans l'entrefer est de  $95 \pm 10$  mT. Ce résultat est en accord avec nos observations de **Fig.15**. Egalement, on constate qu'à l'intérieur des pointes le champ magnétique est bien plus intense puisqu'il atteint 1,2 T [voir **Fig.16(a)**], ce qui n'est pas surprenant au vu de la forme des pointes qui concentrent en grande partie le flux magnétique circulant à l'intérieur des branches de l'électroaimant et génère des fuites de flux principalement localisées dans le gap mais également tout autour de celui-ci, et notamment en hauteur comme le montre **Fig.16(b)**. Plus précisément, ce relevé en hauteur nous permet de constater que la décroissance du champ magnétique, lorsqu'on s'éloigne de

l'entrefer, est rapide puisque celui-ci est presque nul au-delà de 8 mm. Afin de vérifier une nouvelle fois ces simulations, le champ magnétique à 1,5 mm au-dessus de l'entrefer fut mesuré à l'aide d'une sonde de Hall, affichant une amplitude de  $40 \pm 2$  mT, en accord avec les simulations. Ce relevé est également important puisqu'il permet de connaître la valeur du champ magnétique auquel pourraient être soumises les cellules. En effet, le prototype n°3 étant posé sur un épithélium cellulaire, le champ magnétique ressenti par ces dernières n'est pas celui de l'entrefer mais celui à une centaine de micromètre sous l'entrefer. Dans le cas d'un courant de 2 A, ce champ magnétique serait alors d'environ 85 mT.



**Fig.16** : Amplitudes simulées de champs magnétiques générées dans l'entrefer du prototype n°3. Les conditions de génération du champ magnétique sont identiques à celles de **Fig.15**. (a) Relevé des valeurs entre les deux pointes parcourues par un champ magnétique. (b) Relevé des valeurs au centre de l'entrefer dans le sens de la hauteur.

---

*c) Limites du dispositif*

Comme nous l'avons vu précédemment, le fait d'avoir un courant alternatif qui traverse les bobines du prototype n°3 provoque un échauffement de ces dernières. Afin de limiter cet échauffement, l'intensité du courant ne peut dépasser 2 A, ce qui limite également l'amplitude du champ magnétique généré dans l'entrefer. Pour pouvoir utiliser des courants plus intenses il serait nécessaire d'intégrer un système de refroidissement des bobines au prototype.

Egalement, l'une des limites du dispositif que nous avons pu relever concerne la pose de ce dernier sur un épithélium cellulaire. En effet, cette opération manuelle est très délicate puisqu'elle demande de s'assurer que le prototype est bien posé « à plat » sur les cellules, sans toutefois provoquer de décrochement de celles-ci lors de la manipulation du dispositif.

### **III) Résultats expérimentaux**

Dans cette partie nous traiterons des essais biologiques impliquant l'utilisation des NPMs NP-GEN ou NP-CHEM et des prototypes n°1 et n°2 générant un champ magnétique tournant à basse fréquence.

Ces essais eurent pour objectif de déterminer les conditions biologiques et/ou physiques optimales permettant d'induire une réduction maximale de la survie cellulaire au sein d'une population de cellules tumorales (i.e. les INR1G9). Pour ce faire, un certain nombre de paramètres expérimentaux furent testés durant ces essais exploratoires et cette partie en présente un résumé. Egalement, puisque les NP-CHEM n'utilisent pas de ciblage spécifique du récepteur RCK2, celles-ci furent utilisées sur des cellules INR1G9 ne surexprimant pas ce récepteur, contrairement aux NP-GEN qui ciblent ce récepteur et qui furent employées avec des cellules INR1G9-RCK2.

Afin de comprendre le cheminement logique de ces essais, les résultats de ces derniers seront exposés de manière chronologique, i.e. dans l'ordre dans lequel ils furent effectués durant cette thèse.

Pour ce faire, nous pouvons diviser ces essais biologiques en deux phases :

- (i) La phase n°1 : impliquant l'utilisation des NP-GEN, des cellules INR1G9-RCK2 et du prototype n°1,
- (ii) La phase n°2 : impliquant l'utilisation des NP-CHEM, des cellules INR1G9, du prototype n°2, et répondant aux problèmes soulevés par la phase n°1.

---

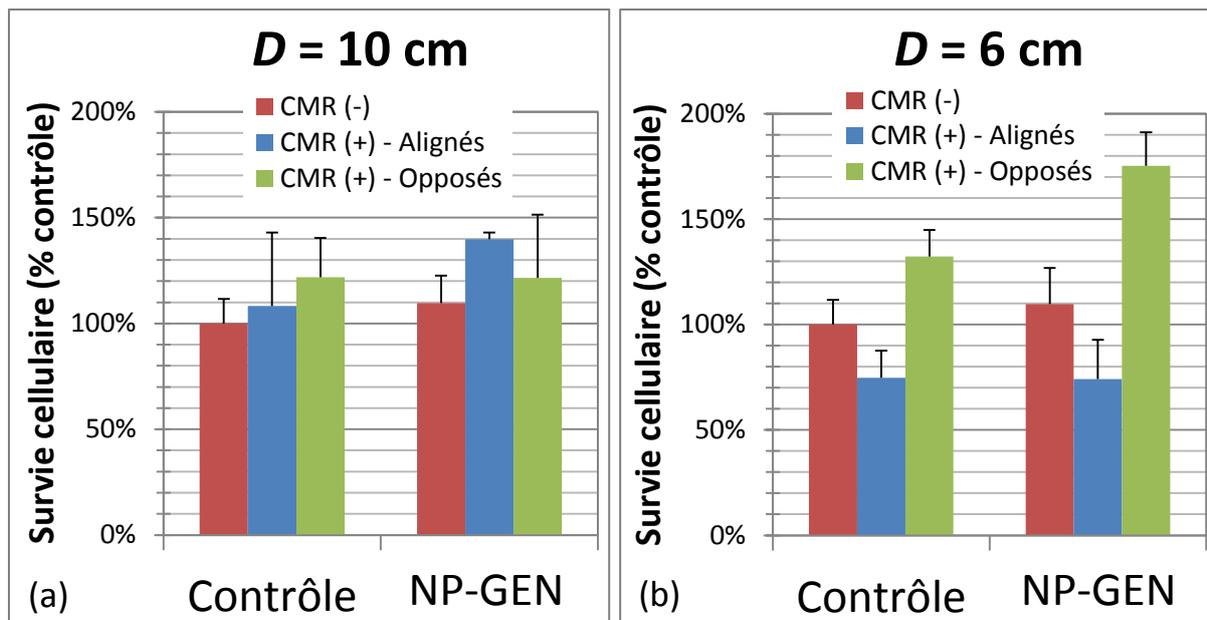
## 1) Phase n°1

Pour effectuer cette phase, les cellules tumorales INR1G9-RCCCK2 furent cultivées dans des boîtes de culture cellulaire Cellview puis placées dans un incubateur (37°C avec 95% d'humidité et 5% de CO<sub>2</sub>), le protocole d'ensemencement des boîtes était identique à celui présenté en Réf.[4]. 24h après cette préparation, les cellules furent incubées avec les NP-GEN à une concentration de 16 µg<sub>Fe</sub>/mL. Pour chaque boîte de culture contenant des NP-GEN, il existait également une boîte de culture dite *Contrôle*, i.e. dépourvue en NPMs. 24h après incubation (ou non) avec les NP-GEN, ces deux boîtes furent rincées afin d'éliminer les NPMs non-liées et/ou non-intériorisées, puis subirent un des traitements qui suit :

- (i) Exposition à un CMR généré par le prototype n°1 avec la configuration opposée (voir « CMR(+) – Opposés » sur **Fig.17**).
- (ii) Exposition à un CMR généré par le prototype n°1 avec la configuration alignée (voir « CMR(+) – Alignés » sur **Fig.17**).
- (iii) Aucun CMR ne fut appliqué, les boîtes restèrent dans leur incubateur (voir « CMR(-) » sur **Fig.17**).

Pour les boîtes de culture exposées au CMR basse-fréquence, elles furent placées, dans un autre incubateur où siégeait le prototype n°1, sur un porte-échantillon permettant de les maintenir entre les deux aimants sans empêcher leur rotation. La fréquence de rotation des aimants fut de 10 Hz pour chaque essai, et le CMR fut appliqué pendant 1h. Afin d'exposer les cellules à différentes amplitudes de champ magnétique, deux distances inter-aimant furent également testées : 10 et 6 cm [voir respectivement **Fig.17(a)** et **Fig.17(b)**]. A la fin du traitement, les boîtes de culture cellulaire étaient replacées dans leur incubateur d'origine.

Enfin, un test de viabilité cellulaire fut effectué sur chaque boîte de culture 24h après l'application (ou non) du CMR à l'aide d'un essai en MTT (principe présenté en **partie I-3-c**). La quantification des taux de survie cellulaire selon les conditions décrites plus haut, est présentée en **Fig.17**.



**Fig.17** : Résultats des tests MTT sur des boîtes de culture cellulaire contenant des INR1G9-RCC2 et des NP-GEN à une concentration de 16µgFe/mL 24h après l'exposition, ou non [CMR(-)], à un CMR. Le CMR fut généré par le prototype n°1 soit en utilisant la configuration opposée [CMR(+)-Opposés], soit la configuration alignée [CMR(+)-Alignés]. La fréquence de rotation des aimants était de 10 Hz et la distance inter-aimants ( $D$ ) fut de (a) 10 cm, ou (b) 6 cm. Egalement, le nombre de cellules marquées au MTT pour chaque condition expérimentale fut normalisé par le nombre de cellules marquées pour la condition Contrôle/CMR(-). Chaque condition expérimentale fut répétée 3 à 5 fois.

Selon **Fig.17(a)** et **Fig.17(b)**, on constate que les cellules ayant été traitées avec des NP-GEN présentent soit une différence non significative avec leur homologue sans NP-GEN (i.e. condition Contrôle), soit un pourcentage de cellules marquées au MTT supérieur. Ces résultats semblent donc attester de l'inefficacité du traitement {NP-GEN + CMR généré par prototype n°1} pour induire une mortalité cellulaire significative parmi les cellules traitées.

De plus, le fait d'obtenir un pourcentage de cellules marquées supérieur dans le cas des cellules avec NP-GEN, par rapport aux cellules sans NP-GEN est assez surprenant. Ce phénomène pourrait trouver son explication dans le fait que la gastrine (MG) présente en surface des NP-GEN peut stimuler la prolifération de cellules tumorales [12]. Toutefois, aucune explication ne fut trouvée pour décrire le fait que ce phénomène ne soit pas récurrent à chaque condition présentant des NP-GEN incubées avec des cellules.

Egalement, l'inefficacité des traitements {NP-GEN + CMR généré par prototype n°1} peut s'expliquer suivant différents raisonnements :

- (i) Au bout de 24h, suite à l'incubation des NP-GEN, celles-ci sont majoritairement situées dans les lysosomes des cellules comme en atteste la cinétique d'internalisation de ces NPMs (voir **Fig.1(b)**, **Fig.1(c)** et Réf.[2]). Elles sont donc probablement libres de leur mouvement puisque la gastrine et le récepteur

---

RCK2 sont dégradés à l'intérieur des lysosomes. Les NPMs ne sont potentiellement plus reliées à aucune membrane cellulaire [4]. La force magnéto-mécanique exercée par l'application d'un CMR sur les NP-GEN pourrait donc ne pas être entièrement transmise aux cellules traitées.

- (ii) L'inhomogénéité de l'amplitude du champ magnétique produit par les deux aimants en vis-à-vis et le fait que certains endroits dans la boîte de culture soient exposés à des zones de champ magnétique faible ou nul durant la rotation des aimants (voir **partie II-1-b**).

Enfin, à travers **Fig.17** une forte variabilité des pourcentages de marquage MTT fut observée. L'origine de cette variation peut trouver son explication en considérant les vibrations du moteur. En effet, bien qu'elles fussent limitées grâce à l'équilibrage des aimants, les vibrations générées par la rotation de ces derniers étaient présentes. Selon le placement du moteur au sein de l'incubateur ces dernières pouvaient être plus ou moins importantes et ainsi plus ou moins altérer la viabilité cellulaire.

Au vu de ces observations, plusieurs hypothèses ont émergées pour trouver une explication aux résultats de cette phase n°1 et à l'inefficacité du traitement {NP-GEN + CMR généré par prototype n°1}. De manière générale ces hypothèses ont permis de mettre en avant des pistes d'améliorations concernant les paramètres suivants :

- (i) L'homogénéité et l'amplitude des CMR utilisés,
- (ii) Les vibrations dues à la rotation des aimants,
- (iii) L'attache membranaire entre les NPMs et les cellules traitées qui, dans le cas des NP-GEN, fait potentiellement défaut une fois dans les lysosomes.

## 2) Phase n°2

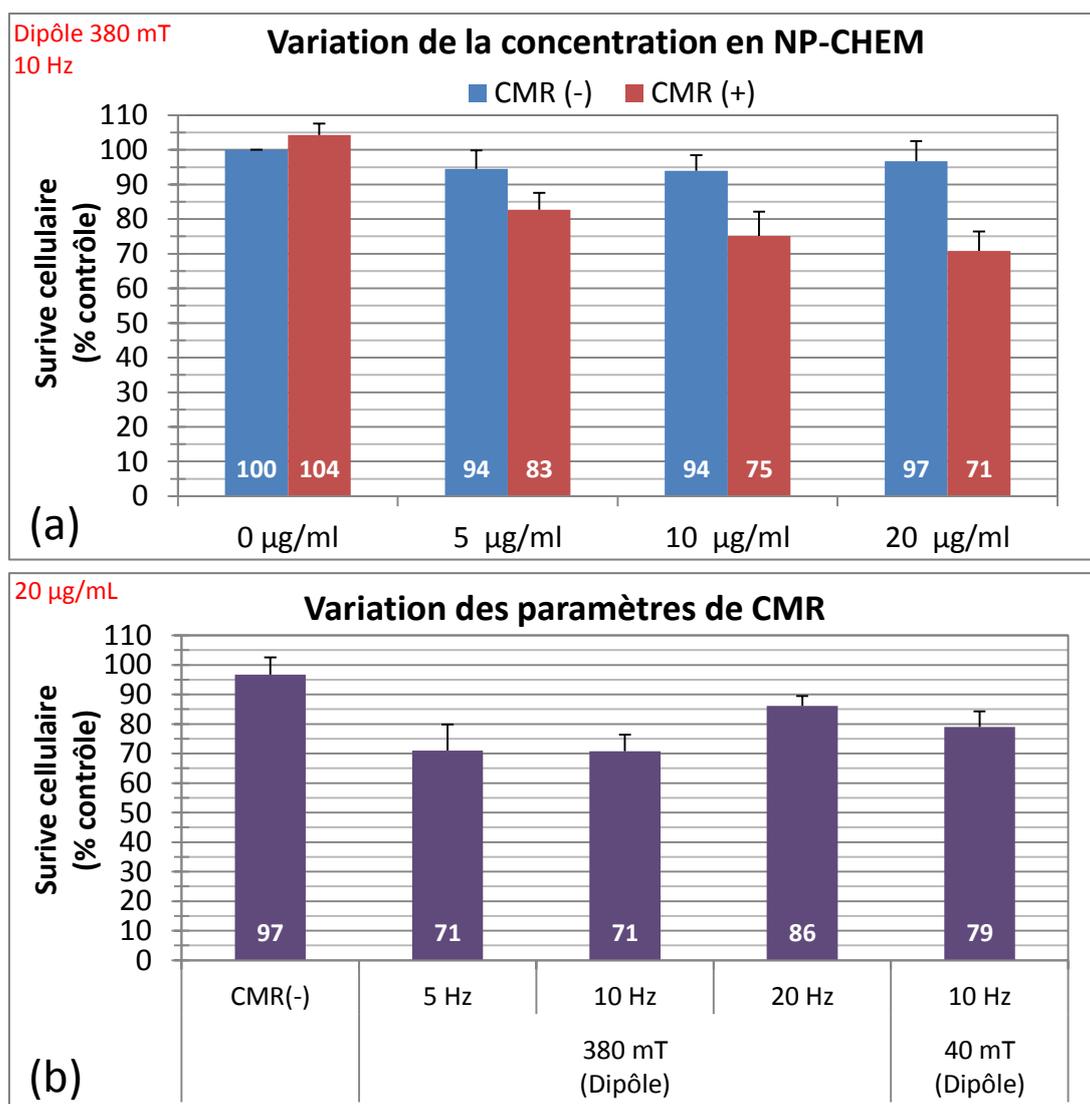
Afin de répondre aux problèmes soulevés durant la phase n°1, les NP-CHEM et leur affinité avec les membranes plasmiques furent utilisées, ainsi que le prototype n°2, qui permet la mise en rotation de l'anneau de Halbach tout en générant de faibles vibrations jusqu'à 20 Hz.

Pour cette phase n°2, des cellules INR1G9 furent utilisées. En effet, les NP-CHEM ne ciblant spécifiquement aucun récepteur, il n'était pas nécessaire d'utiliser des cellules surexprimant le récepteur RCK2. Ces cellules furent également cultivées dans des boîtes de culture Cellview puis placées dans un incubateur. 24h après, les NP-CHEM furent incubées avec une concentration n'excédant pas 20 µg/mL. 24h suivant cette incubation, les deux boîtes de culture furent soit exposées à un CMR [voir « CMR(+) » en **Fig.18(a)**] pendant 90 minutes, soit conservées dans l'incubateur [voir « CMR(-) » en **Fig.18**]. Pour les cellules exposées au CMR généré par le prototype n°2, la température fut régulée à  $37 \pm 0,5$  °C durant toute la durée du traitement (voir **partie II-2-a**).

Pour ces essais in-vitro, les conditions testées furent les suivantes :

- (i) Concentration en NP-CHEM : 0, 5, 10 et 20  $\mu\text{g/mL}$  [voir **Fig.18(a)**].
- (ii) Fréquence du champ magnétique : 5, 10, 20 Hz [voir **Fig.18(b)**].
- (iii) Anneaux de Halbach : « Dipôle 380 mT » et « Dipôle 40 mT » [voir **Fig.18(b)**].

Comme pour la phase n°1, la viabilité cellulaire 24h après l'exposition (ou non) à un CMR, fut mesurée à en MTT. Les résultats de ces mesures sont présentés en **Fig.18**.

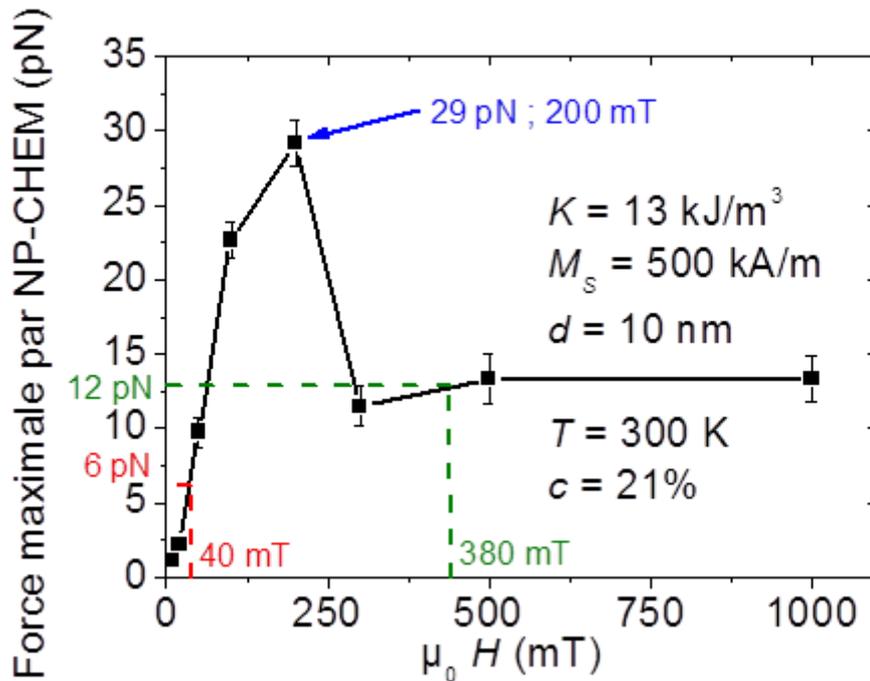


**Fig.18** : Résultats des tests MTT sur des boîtes de culture cellulaire contenant des INR1G9 et des NP-CHEM, 24h après l'exposition, ou non, à un CMR. (a) Les cellules sont incubées avec 0, 5, 10 ou 20  $\mu\text{g/mL}$  de NP-CHEM et furent soit exposées à un CMR [CMR(+)] pendant 90 minutes, soit conservées dans l'incubateur [CMR(-)]. L'anneau de Halbach utilisé fut le « Dipôle 380 mT » (voir **partie II-2-b**) tournant à 10 Hz. (b) Résultats obtenus pour des boîtes de culture contenant 20  $\mu\text{g/mL}$  de NP-CHEM et exposées à différents CMR. Chaque condition expérimentale fut répétée 3 à 7 fois.

---

Au vu de la **Fig.18(a)**, on constate que l'application d'un CMR de  $380 \pm 50$  mT à 10 Hz a permis de faire diminuer le taux de survie des cellules ayant lié des NP-CHEM comparativement aux cellules dépourvues en NPMs. Comme expliqué précédemment, la valeur 100 % est attribuée à la condition « 0  $\mu\text{g/mL}$  – CMR(-) » représentant des cellules sans NP-CHEM et n'ayant pas été exposées à un CMR. Ce pourcentage reste supérieur à 93% suite à l'incubation des NP-CHEM à des concentrations inférieures ou égale à 20  $\mu\text{g/mL}$ , et sans exposition à un CMR. Lors de l'application du CMR, les pourcentages de survie cellulaire diminuent : ils passent à  $83 \pm 5$  % pour une concentration en NP-CHEM de 5  $\mu\text{g/mL}$ , à  $75 \pm 7$  % pour 10  $\mu\text{g/mL}$  et à  $71 \pm 6$  % pour 20  $\mu\text{g/mL}$ . Ce résultat nous montre que la réduction de la survie cellulaire augmente avec la concentration en NP-CHEM. Cette stratégie est toutefois limitée par la cytotoxicité générée par une trop forte concentration de NP-CHEM [voir **Fig.5(a)**]. Pour cette raison, les essais qui suivirent furent limités à une concentration de 20  $\mu\text{g/mL}$ . Ils concernent une exploration des valeurs de fréquences et de champ magnétique.

Les résultats de ces essais in-vitro sont résumés en **Fig.18(b)** et révèlent le pourcentage de survie cellulaire après avoir été exposées à un CMR. Ce CMR fut généré par la rotation d'un anneau de Halbach « Dipôle 380 mT » à 5, 10 ou 20 Hz, ou par la rotation d'un anneau de Halbach « Dipôle 40 mT » à 10 Hz. Pour un champ magnétique de  $380 \pm 50$  mT à 5 Hz, le pourcentage de survie cellulaire est de  $71 \pm 9$  %, identique à celui obtenu pour une fréquence de 10 Hz. Cependant, à 20 Hz ce pourcentage passe à  $86 \pm 3$  %. Ce résultat rejoint une interrogation formulée en **Chapitre I, partie III-2** où l'existence d'une fréquence de résonance mécanique des cellules fut questionnée. Enfin, pour un CMR de  $41 \pm 1$  mT à 10 Hz le pourcentage de survie cellulaire passe à  $79 \pm 5$  %, soit légèrement plus haut que celui obtenu avec un champ magnétique d'environ 380 mT à cette même fréquence (i.e.  $71 \pm 6$  %). Si on conserve l'hypothèse selon laquelle l'efficacité d'un traitement alliant CMR et NPMs est en partie due à la force magnéto-mécanique exercée par les NPMs sur la cellule, alors ce résultat rejoint l'application numérique effectuée dans le **Chapitre IV, partie III-2-c**. En effet, dans cette application numérique (voir **Fig.19**), le couple généré par une bille magnétique similaire à une NP-CHEM avait été étudié. Il fut montré qu'un CMR de 380 mT exerce une force magnéto-mécanique (12 pN) en théorie deux fois supérieure que celle exercée par un CMR de 40 mT (6 pN) sur une NP-CHEM. Si l'amplitude de la force exercée par ces NP-CHEM sur les cellules tumorales joue un rôle important dans la diminution de la survie cellulaire alors des essais in-vitro avec une amplitude de 200 mT (29 pN) devrait être encore plus efficace.



**Fig.19** : Rappel de l'application numérique du **Chapitre IV, partie III-2-c**, affichant la valeur de la force maximale appliquée sur une assemblée de NPMs, représentant une NP-CHEM, en fonction du champ magnétique. Cette simulation fut effectuée en prenant en compte 250 cœurs de magnétite (i.e.  $K = 13 \text{ kJ/m}^3$  et  $M_s = 500 \text{ kA/m}$ ) en interaction à une concentration volumique de 21% et à  $T = 300 \text{ K}$ . Les relevés de valeurs pour  $\mu_0 H = 40 \text{ mT}$  ou  $\mu_0 H = 380 \text{ mT}$  correspondent aux valeurs d'amplitudes de champ magnétique testées in-vitro

Quoiqu'il en soit, la stratégie employant des NP-CHEM et un CMR généré par le prototype n°2 semble avoir été suffisamment efficace pour provoquer une diminution du pourcentage de survie cellulaire d'environ 30 % dans le cas des cellules traitées. Bien que ces premiers résultats soient encourageants pour la suite, des analyses complémentaires plus fines sont à envisager pour déterminer les causes exactes de cette diminution du pourcentage de survie cellulaire. Pour ce faire, on pourrait notamment imaginer appliquer une CMR à des cellules présentant des NP-CHEM-fluo liées à leur membrane et observer les différents effets de ce traitement sous un microscope confocal. Dans ce cas de figure, le prototype n°3 pourrait s'avérer fortement utile.

---

## IV) Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons présenté différents prototypes de génération de CMR basse fréquence. Suite aux problèmes rencontrés avec le prototype n°1, le prototype n°2 fut développé. Il permet de générer des champs magnétiques homogènes grâce à des anneaux de Halbach et un meilleur contrôle des vibrations permet d'accéder à une fréquence de rotation de 20 Hz. Egalement, un prototype pouvant générer un CMR basse fréquence sous un microscope confocal fut développé. Ce dispositif permettra de visualiser directement les effets d'un CMR appliqué à des cellules en contact ayant liées des NPMs. Avec du recul, cette stratégie de génération de CMR basse fréquence nous semble être la plus adaptée, par rapport à celle qui utilise des aimants en rotation, pour plusieurs raisons :

- (i) Le changement d'amplitude de champ magnétique s'effectue en changeant la valeur du courant parcourant les bobines, là où il est nécessaire de concevoir un aimant ou un anneau de Halbach pour chaque amplitude à tester.
- (ii) Il n'y a pas de problème de vibration en fonction de la fréquence, puisqu'il n'y a pas d'objet en rotation.
- (iii) Un CMR ou un champ magnétique alternatif peut être, au choix, utilisé, ce qui est impossible avec des aimants en rotation. Ce point est important car il permet de comparer les deux oscillations de champ magnétique. En effet, il fut théoriquement montré en **Fig.11** du **Chapitre IV** qu'un CMR est plus efficace qu'un champ magnétique alternatif. Toutefois, cela reste à prouver expérimentalement.

Toutefois, nous pouvons nous poser une question quant aux amplitudes de champ magnétique atteignables avec cette stratégie. En effet, nous avons pu constater qu'avec des anneaux de Halbach des champs magnétiques puissants pouvaient être générés sur des volumes importants. Une amplitude de l'ordre de plusieurs centaines de mT, homogène sur de tels volumes, pourrait-elle être aisément générée avec la stratégie des courants électriques déphasés ?

De plus, durant nos essais in-vitro, nous avons testé deux types de NPMs, les NP-GEN et les NP-CHEM. Les premières avaient la particularité de s'internaliser dans les lysosomes des cellules surexprimant le récepteur RCCK2, et ne présentaient pas d'attache aux membranes lysosomales [4]. Les deuxièmes sont des NPMs ne ciblant spécifiquement aucun récepteur membranaire, ne s'internalisant pas ou peu et pouvant se lier aux membranes plasmiques de par la nature lipidique de leur enrobage. Suite à l'application d'un CMR de 10 Hz et pour différentes amplitudes de champ magnétique, les NP-GEN se sont révélées inefficaces là où les NP-CHEM ont pu provoquer au maximum une diminution de la survie cellulaire de 30%. Puisque le prototype n°1 n'offrait pas une génération de CMR optimale, nous ne pouvons attribuer cet effet à l'attache membranaire que présentent les NP-CHEM. Pour ce faire, il serait nécessaire d'utiliser des NP-GEN, internalisées dans les cellules, et d'appliquer un CMR avec un CMR identique, à savoir, généré par le prototype n°2. De plus, si on se réfère au **Chapitre IV**, les NPMs de type *billes magnétiques* sont intéressantes car elles permettent de maîtriser en partie la concentration volumique en cœurs magnétiques et

---

donc les interactions dipolaires. Le contrôle de ce paramètre permet ainsi de pouvoir effectuer des comparaisons viables entre la théorie et l'expérience. Toutefois, elles ne sont pas forcément les plus adaptées pour ce type d'essais, puisque les moments magnétiques de chaque cœur sont orientés de manière aléatoire dans l'espace ce qui diminue l'aimantation globale et donc le couple magnéto-mécanique de la NPM. Il vaudrait mieux pour cela, utiliser des NPMs individuelles, présentant un macro-moment magnétique unique et de forme ellipsoïde, pour leur forte anisotropie, puisque d'après le **Chapitre IV**, le couple maximal que l'on puisse atteindre en appliquant un CMR, dépend grandement de ce paramètre. De plus, le test de différentes tailles pourrait s'avérer intéressant puisque selon notre hypothèse faite dans le **Chapitre I**, l'efficacité de cette approche réside en partie dans la force magnéto-mécanique exercée par les NPMs et d'après le **Chapitre IV**, cette dernière dépend fortement de la taille des NPMs.

Pour conclure, les résultats obtenus avec ces NP-CHEM et le prototype n°2 sont des preuves de concept qui rejoignent plusieurs travaux qui convergent vers l'idée que des NPMs et des CMR basse fréquence peuvent être utilisés efficacement pour détruire des cellules tumorales [1,13]. Ils permirent également de mettre en avant l'importance de certains paramètres physique (fréquence et amplitude de champ magnétique) dans la diminution de la survie cellulaire. Enfin, une optimisation de ces essais pourrait être d'utiliser des NPMs qui ciblent spécifiquement la membrane des cellules tumorales, sans être internalisées par ces dernières.

---

## Références :

---

- [1] E. Zhang, M. F. Kircher, M. Koch, L. Eliasson, S. N. Goldberg, and E. Renstrom. *ACS Nano*. **8**, 3192 (2014)
- [2] R. K. Jain and T. Stylianopoulos. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, 653 (2010)
- [3] A. S. Lubbe, C. Alexiou, and C. Bergemann. *J. Surg. Res.* **95**, 200 (2001)
- [4] C. Sanchez, D. El Hajj Diab, V. Connord, P. Clerc, E. Meunier, B. Pipy, B. Payré, R. Tan, M. Gougeon, J. Carrey, V. Gigoux and D. Fourmy, *ACS Nano*. **8**, 1350 (2014)
- [5] V. Connord, P. Clerc, N. Hallali, D. El Hajj Diab, D. Fourmy, V. Gigoux, and J. Carrey. *Small*. **11**, 2437 (2015)
- [6] Site internet :  
<https://en.wikipedia.org/wiki/Phospholipid#/media/File:Phosphatidyl-Choline.svg>.  
Consulté le 08/10/2016. Mis à jour le 27/03/2008
- [7] Site internet :  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Micelle#/media/File:Phospholipids\\_aqueous\\_solution\\_structures.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Micelle#/media/File:Phospholipids_aqueous_solution_structures.svg).  
Consulté le 08/10/2016. Mis à jour le 06/11/2007
- [8] Site internet :  
[http://www.chemicell.com/products/nanoparticles/docs/PI\\_fluidMAG-Lipid\\_4210.pdf](http://www.chemicell.com/products/nanoparticles/docs/PI_fluidMAG-Lipid_4210.pdf)  
Consulté le 08/10/2016. Mis à jour le 06/10/2016
- [9] J. Riegler, A. Liew, S. O. Hynes, D. Ortega, T. O'Brien, R. M. Day, T. Richards, F. Sharif, Q. A. Pankhurst, M. F. Lythgoe. *Biomaterials*. **34**, 1987 (2013)
- [10] K. Halbach. *Nucl. Instr. Meth.* **169**, 1 (1980)
- [11] Q. Peng, S. M. McMurry, and J. M. D. Coey. *IEEE Trans. Magn.* **39**, 1983 (2003)
- [12] M. Dufresne, C. Seva, and D. Fourmy. *Phys. Rev.* **56**, 805 (2006)
- [13] A. M. Master, P. N. Williams, N. Pothayee, N. Pothayee, R. Zhang, H. M. Vishwasrao, Y. I. Golovin, J. S. Riffle, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov. *Scie. Repp.* **6**, 33560 (2016)

---

---

---

# CONCLUSION GENERALE

---

Durant cette thèse, deux approches potentiellement anti-tumorales ont été étudiées. Elles consistent toutes deux à incuber des NPMs au contact de cellules cancéreuses et à appliquer un champ magnétique oscillant, dans le but de provoquer leur destruction. La première utilise des champs haute-fréquence afin d'échauffer les NPMs. La deuxième exploite des champs magnétiques basse fréquence et stimule mécaniquement les cellules tumorales en faisant vibrer des NPMs à leur contact. L'avantage qu'offre cette approche est que les fréquences utilisées permettent de s'affranchir de la problématique des courants de Foucault à laquelle sont confrontés les essais en hyperthermie magnétique employant des champs magnétiques haute-fréquences.

Pour ce faire, quatre projets ont été menés à bien afin d'étudier et d'optimiser ces deux approches. Ils peuvent être résumés de la manière suivante :

- (i) Etude de l'implication des forces translationnelles dans la mortalité cellulaire lors d'essais in-vitro en hyperthermie magnétique, avec des NPMs en faible concentration et utilisant un ciblage thérapeutique (**Chapitre II**).
- (ii) Etude et caractérisation de NPMs de  $\text{Fe@SiO}_2$  en vue d'une application en hyperthermie magnétique (**Chapitre III**).
- (iii) Etude théorique et simulation du couple magnéto-mécanique appliqué sur des NPMs par un champ magnétique rotatif basse fréquence (**Chapitre IV**).
- (iv) Etude in-vitro et exploratoire de l'approche anti-tumorale employant des NPMs et un champ magnétique rotatif basse fréquence (**Chapitre V**).

Le premier projet démontra le fait que les forces translationnelles lors d'essais en hyperthermie magnétique n'avaient aucune influence sur la mortalité cellulaire. Ces forces ne peuvent donc pas expliquer quel impact les NPMs (en faible concentration) ont sur les cellules, une fois internalisées, suite à l'application d'un champ magnétique haute-fréquence. En **Chapitre II**, nous avons conclu en laissant une question ouverte sur les deux hypothèses encore en lice pour expliquer la mortalité cellulaire lors d'essais hyperthermie magnétique sans augmentation globale de température : la rotation physique des NPMs due au couple magnéto-mécanique et/ou l'augmentation de la température locale en surface des NPMs. Bien qu'effectuer des tests permettant de distinguer l'action de l'une ou l'autre de ces hypothèses parait complexe, nous avons proposé d'effectuer des mesures de mortalité cellulaire à différentes fréquences de champ magnétique. En effet, l'augmentation locale de température d'une NPM est liée à sa puissance de chauffe et est donc proportionnelle à la fréquence du champ magnétique alternatif appliqué, alors que l'amplitude du couple exercé sur ces NPMs est, en première approximation, indépendante de cette fréquence. Rappelons alors qu'en **Chapitre V**, les mêmes cellules, les mêmes NPMs (les NP-GEN) et le même protocole d'incubation furent utilisés afin d'appliquer un champ magnétique rotatif à basse fréquence. Dans ces conditions, aucune diminution de la survie cellulaire ne fut mesurée. Bien qu'on puisse s'interroger sur la dépendance en fréquence des propriétés mécaniques d'une cellule, ce résultat converge bien

---

vers l'idée que l'impact mécanique des NPMs sur l'intégrité des cellules soit négligeable lors des essais en hyperthermie magnétique avec des NPMs internalisées dans les lysosomes. L'augmentation de température locale semblerait donc être la plus probable pour expliquer cette perte d'intégrité cellulaire, soit en perméabilisant la membrane des lysosomes [1] contenant les NPMs, soit en catalysant des réactions chimiques, telle que la réaction de Fenton [2,3], productrice de radicaux libres (néfastes pour les cellules).

Quelle que soit la cause de cette mortalité cellulaire en hyperthermie magnétique à faible concentration de NPMs, la compréhension exacte de l'action de ces dernières sur les cellules tumorales ciblées lors de l'application d'un champ magnétique alternatif haute-fréquence est capitale. Si, par exemple, la catalyse de la réaction de Fenton à l'intérieur des lysosomes est la cause de cette mortalité cellulaire, l'augmentation de température des NPMs ne serait alors pas le seul paramètre à prendre en compte, d'autant plus que la température optimale de catalyse pour cette réaction se situe aux alentours de 40-50 °C [4,5]. On pourrait alors observer le phénomène suivant : une diminution de la mortalité cellulaire pour de trop fortes puissances de chauffe. Ce phénomène pourrait être observé en appliquant le même champ magnétique alternatif à des NPMs internalisées dans les cellules et ayant différentes puissances de chauffe. Les NPMs avec une grande puissance de chauffe ne seraient alors pas forcément les plus efficaces. Au LPCNO, ce type d'essais pourrait se faire en comparant des NPMs d'oxyde de fer avec des NPMs de FeC qui ont une puissance de chauffe très élevée [6]. De plus, il est connu que l'augmentation de température à la surface des NPMs décroît très brusquement plus on s'en éloigne, cette augmentation peut devenir nulle à quelques nm de la surface de NPMs [7]. Il convient donc de maîtriser l'épaisseur de ligand pour les NPMs incubées car si cette couche de ligand est trop épaisse alors la réaction de Fenton serait probablement moins bien catalysée.

Il serait également intéressant de pouvoir mesurer la température à la surface des NPMs afin de savoir quelles sont les fréquences et les amplitudes de champ magnétique alternatif qui permettent d'atteindre cette température.

Le deuxième projet de cette thèse consista à caractériser des NPMs de fer enrobées d'une coquille de silice amorphe. L'objectif de ces NPMs était de permettre leur utilisation dans des applications biomédicales, comme en hyperthermie magnétique par exemple. Pour ce faire, il fallait les protéger de l'environnement oxydant qu'offre un milieu biologique, ce qui explique l'intérêt de cette coquille de silice. Malgré le fait que la biocompatibilité de ces NPMs de Fe@SiO<sub>2</sub> ne soit pas encore assurée, le développement de ce type de NPMs, permettant l'exploitation de leur forte aimantation, fait également partie des enjeux majeurs des applications biomédicales comme l'hyperthermie magnétique. En effet, si on garde cet exemple, de telles NPMs permettraient de provoquer des échauffements équivalents à l'utilisation de NPMs d'oxyde de fer – couramment utilisées pour ces applications – pour des fréquences et/ou des champs magnétiques alternatifs plus faibles. Cette particularité est intéressante puisqu'en diminuant ces paramètres de champ magnétique alternatif on diminue l'importance des courants de Foucault générés dans l'organisme ou dans le milieu biologique exposé et néfastes pour les tissus sains. De manière plus générale le développement de ces

---

NPMs aux propriétés magnétiques exacerbées pourrait également être utile pour la deuxième approche anti-tumorale qui fut étudiée durant cette thèse.

Comme nous l'avons vu, l'approche anti-tumorale utilisant des champs magnétiques basse fréquence est assez récente puisqu'elle date de 2007 [8]. Lorsque cette thèse a commencé, très peu de travaux de recherche avaient été publiés à son sujet. L'inconvénient que l'on pouvait trouver à ces premiers résultats est qu'ils présentaient l'utilisation d'objets de taille micrométrique composés en grande partie de nickel [6,9], un élément toxique pour l'organisme [10,11]. L'objectif était donc de prouver que l'utilisation de NPMs d'oxyde de fer pouvait également être efficace, et de déterminer quels paramètres physiques et/ou biologiques jouaient un rôle important dans cette efficacité. Pour cela, nous sommes partis de l'hypothèse selon laquelle l'amplitude de la force exercée par les NPMs sur les cellules jouait un rôle important. A travers une rapide démonstration effectuée en **Chapitre I**, nous avons montré qu'un couple magnéto-mécanique était préférable pour exercer des forces magnéto-mécaniques auxquelles les cellules seraient sensibles (de l'ordre du pN à la centaine de pN [12]). Nous nous sommes donc attachés à l'étude du couple magnéto-mécanique exercé sur NPMs par l'application d'un champ magnétique rotatif (champ magnétique rotatif). A l'aide de simulations numériques, effectuées en modifiant un algorithme ayant déjà fait ses preuves pour étudier des NPMs en interactions magnétiques [13], nous avons pu mettre en évidence l'influence de plusieurs paramètres. Il fut notamment possible de démontrer qu'il existe toujours, quel que soit le système de NPMs étudié, une amplitude de champ magnétique permettant de maximiser la force magnéto-mécanique exercée sur ces dernières. Il serait vraiment intéressant de pouvoir valider expérimentalement l'ensemble des résultats théoriques obtenus avec cet algorithme, car si les simulations étaient validées, elles permettraient de pouvoir prédire les propriétés magnétiques des NPMs maximisant le couple magnéto-mécanique ainsi que l'amplitude optimale de champ magnétique à appliquer. Pour ce faire, on pourrait imaginer déposer des NPMs de type billes magnétiques, dont les propriétés magnétiques et les paramètres de taille et de concentration en cœurs magnétiques seraient bien définis, sur un cantilever ou une pointe d'AFM. Puis en appliquant un champ magnétique tournant, un couple magnéto-mécanique serait exercé sur la bille magnétique et transmise au cantilever ou à la pointe, dont la flexion serait mesurée. Toutefois, le challenge de cette méthode se situe, à priori, principalement dans le dépôt de billes sur un cantilever ou une pointe d'AFM. Une autre méthode de mesure de couple à prendre en compte serait également celle utilisant un PPMS (pour Physical Property Measurement System). Le principe de mesure est le suivant : sous l'action d'un champ magnétique dans une direction donnée, le porte-échantillon contenant les NPMs subit une torsion qui est mesurée et qui permet de remonter à la valeur du couple global exercé par cette assemblée de NPMs.

Enfin, expérimentalement, nous avons testé deux types de NPMs. Les premières avaient la particularité de s'internaliser dans les lysosomes des cellules surexprimant le récepteur RCCK2, et ne présentaient probablement pas d'attache aux membranes lysosomales [14]. Les deuxièmes sont des NPMs ne ciblant spécifiquement aucun récepteur membranaire, ne s'internalisant pas ou peu et pouvant se lier aux membranes plasmiques de par la nature lipidique de leur enrobage. Suite à l'application d'un champ magnétique rotatif de 10 Hz et

---

pour différentes amplitudes de champ magnétique, les NP-GEN se sont révélées inefficaces là où les NP-CHEM ont pu provoquer au maximum une diminution de la survie cellulaire de 30%. Ces essais permirent également de faire lien avec des résultats de simulations qui mériteraient d'être approfondis afin de donner du crédit à nos résultats de simulations. Egalement, nous avons pu constater qu'à différentes fréquences de champ magnétique rotatif, la survie cellulaire était différente, il se peut donc que ce paramètre soit également important. Cette observation rejoint une interrogation formulée en **Chapitre I** où l'existence d'une fréquence de résonance mécanique des cellules fut questionnée. Pour s'en assurer, des essais sous AFM pourraient être menés pour quantifier la déformation dynamique des membranes cellulaires suite à une excitation mécanique balayant une gamme de fréquence ou durant l'application d'un champ magnétique rotatif avec des NPMs au contact des cellules.

Aussi, puisque les NP-CHEM ne ciblent aucun récepteur membranaire, une optimisation de ces essais pourrait être d'utiliser des NPMs qui ciblent spécifiquement la membrane des cellules tumorales, sans être internalisées par ces dernières. De plus, dans le cas de futures applications in-vivo employant cette technique, une question se pose sur la stratégie à utiliser pour générer des champs magnétiques rotatifs. Nous en avons exposé deux en **Chapitre V**, et une étude approfondie sur les coûts énergétiques et financier ainsi que sur la capacité de ces méthodes à générer des champs magnétiques puissants (i.e. quelques centaines de mT) sur des volumes importants (i.e. taille humaine), serait intéressante.

---

## Références :

---

- [1] V. Connord, P. Clerc, N. Hallali, D. El Hajj Diab, D. Fourmy, V. Gigoux, and J. Carrey. *Small*. **11**, 2437 (2015)
- [2] R. J. Wydra, C. E. Oliver, K. W. Anderson, T. D. Dziubla, and J. Z. Hilt. *RSC Adv.* **5**, 18888 (2015)
- [3] C. Zhang, W. Bu, D. Ni, Q. Li, Z. Yao, J. Zhang, H. Yao, Z. Wang, and J. Shi. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 2101 (2016)
- [4] Y. Samet, E. Hmani, R. Abdelhédi. *Water SA*. **38**, 537 (2012)
- [5] C. Lee, J. Yoon. *Chemosphere*. **56**, 923 (2004)
- [6] A. Meffre, B. Mehdaoui, V. Kelsen, P. F. Fazzini, J. Carrey, S. Lachaize, M. Respaud, and B. Chaudret. *NanoLetters*. **12**, 4722 (2012)
- [7] A. Riedinger, P. Guardia, A. Curcio, M. A. Garcia, R. Cingolani, L. Manna, and T. Pellegrino. *Nano. Lett.* **13**, 2399 (2013)
- [8] D.-H. Kim, E. A. Rozhkova, I. V. Ulasov, S. D. Bader, T. Rajh, M. S. Lesniak and V. Novosad. *Nature Materials*. **9**, 165 (2009)
- [9] M. F. Contreras, T. Ravasi, and J. Kosel. *IEEE*. **47**, MECBME Conference (2014)
- [10] R. Hergt, S. Dutz, R. Muller, and M. Zeisberger. *J. Phys. Condens. Matter*. **18**, S2919 (2006)
- [11] V. Nandwana, M. De, S. Chu, M. Jaiswal, M. Rotz, T. J. Meade, V. P. Dravid. *Cancer. Treat. Res.* **166**, 51 (2015)
- [12] Y. I. Golovin, S. L. Gribovsky, D. Y. Golovin, N. L. Klyachko, A. G. Majouga, L. Master, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov. *J. Con. Rel.* **43**, 219 (2015)
- [13] R. P. Tan, J. Carrey, and M. Respaud. *Phy. Rev. B*. **90**, 214421 (2014)
- [14] C. Sanchez, D. El Hajj Diab, V. Connord, P. Clerc, E. Meunier, B. Pipy, B. Payré, R. Tan, M. Gougeon, J. Carrey, V. Gigoux, and D. Fourmy. *ACS Nano*. **8**, 1350 (2014).

---

---

---

## Annexe I : Domaine de validité du calcul analytique du couple moyen pour une NPM à la transition superparamagnétique-ferromagnétique

---

Cette annexe fait référence à l'Eq.(22) du **Chapitre IV**, partie **II-1-b** qui permet le calcul analytique du couple moyen d'une NPM monodomaine, immobile et avec une anisotropie uniaxiale subissant l'agitation thermique de son environnement (à  $T = 300$  K) et soumise à champ magnétique tournant à la fréquence  $f$ . Pour rappel, cette équation est la suivante :

$$\langle \|\vec{C}\|(t) \rangle = \frac{\mu_0 H M_S V}{2} \sin \left( 2\phi \left( \tanh \left( \frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} \right) - \frac{\mu_0 H M_S}{2K} \right) \right) \quad (1)$$

Avec,  $\mu_0 \cdot H$  l'amplitude du champ magnétique.  $M_S$ ,  $K$  et  $V$  sont respectivement l'aimantation, la constante d'anisotropie et le volume de la NPM considérée.  $k_B$  et  $T$  sont respectivement la constante de Boltzmann et la température.

L'objectif de cette annexe est de déterminer précisément le domaine de validité de l'Eq.(1). Pour ce faire un grand nombre de simulation permettant le calcul du couple moyen, et employant l'algorithme du *programme MCC* décrit dans le **Chapitre IV**, furent effectuées. Les résultats de ces simulations (faisant office de référence) furent comparés aux résultats de l'Eq.(1) et le rapport entre cette équation et la simulation fut calculé [voir **Fig.1(a)**]. Un rapport égal à 1 signifie que le couple moyen calculé par l'équation et celui calculé par la simulation sont les mêmes. Ainsi plus le rapport est proche de 1 et plus le calcul de l'Eq.(1) est considérée comme valide.

Une analyse approfondie de ces données nous ont permis de déterminer trois conditions nécessitant d'être respectées pour que l'application de l'Eq.(1) soit valide. Premièrement, **Fig.1(a)** illustre que le paramètre sans dimension  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T}$  est important :

- (i) Pour  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} \ll 1$  : le rapport équation/simulation est égale à 1. L'Eq.(1) peut donc être utilisée telle qu'elle est écrite pour calculer justement le couple moyen d'une NPM superparamagnétique.
- (ii) Pour  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} \lesssim 1$  : le rapport équation/simulation diminue légèrement de 1 en suivant une courbe que l'on nommera *courbe universelle* puisqu'elle est suivie quel que soit le paramètre testé [voir **Fig.1(b)**]. Pour être correcte, la valeur du couple moyen calculée avec l'Eq.(1) devra donc être divisée par la valeur du rapport équation/simulation correspondant à la valeur de  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T}$ .
- (iii) Pour  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} > 1$  : le rapport équation/simulation s'effondre et ne suit plus aucune tendance.

Deuxièmement, pour que l'Eq.(1) soit valide, il est nécessaire que l'amplitude du champ magnétique appliqué ( $\mu_0 H$ ) soit très inférieure au champ d'anisotropie ( $\mu_0 H_K$ ). En effet, pour un champ magnétique  $\mu_0 H > 0,2\mu_0 H_K$  la flèche 1 de **Fig.1(a)** montre que le rapport équation/simulation ne suit pas la courbe universelle et donc l'Eq.(1) ne peut être appliquée.

Enfin, sous certaines conditions, le rapport équation/simulation semble diminuer de manière abrupte. Ce type de diminution est illustré par la flèche 2 de **Fig.1(a)**. Il apparaît avec des jeux de paramètres pour lesquels l'aimantation de la NPM ne subit plus de saut entre états (Cf. **Chapitre I, partie I-5**). En d'autres termes, ces diminutions abruptes du rapport équation/simulation apparaissent lorsque la NPM entre dans le régime ferromagnétique. Il semble donc exister un lien entre le rapport équation/simulation et les sauts entre états. Dans les Figs **5(a)** et **5(b)** du **Chapitre IV** on constate que plus l'angle  $\phi$ , entre le champ magnétique et l'axe facile de la NPM, est proche de  $\pm \frac{\pi}{2}$  plus les sauts entre états d'aimantations étaient fréquents. Pour cette position particulière du champ magnétique par rapport à l'axe facile il peut être aisément démontré que le temps de saut ( $\tau$ ) est égale à :

$$\tau = v_0 \exp\left(-\frac{K - \mu_0 H M_S V}{k_B T}\right) \quad (2)$$

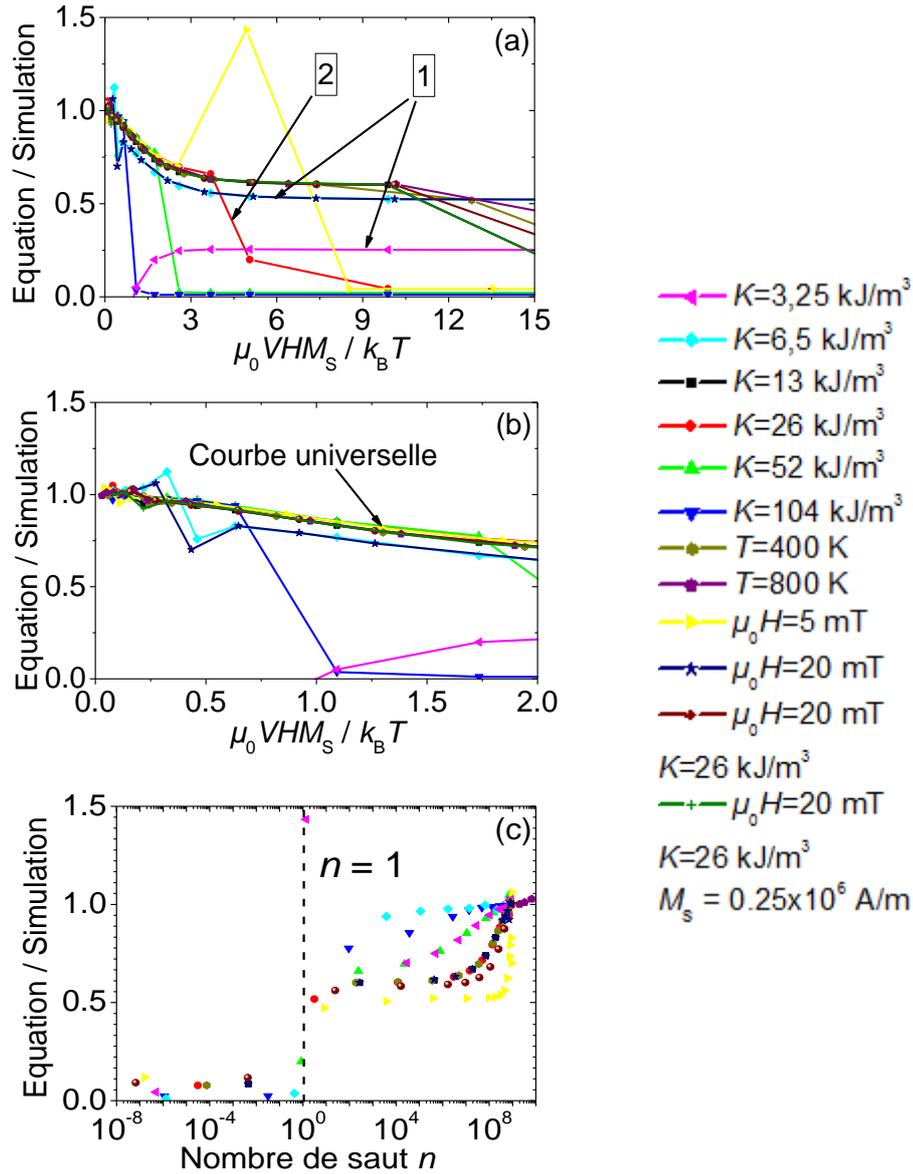
Ainsi le nombre de saut entre état ( $n$ ) durant la rotation d'un champ magnétique peut être estimé par l'équation suivante :

$$n \approx \frac{v_0}{f} \exp\left(-\frac{K - \kappa \mu_0 H M_S V}{k_B T}\right) \quad (3)$$

Avec,  $\kappa$  un facteur d'ajustement qui serait égal à 1 si on ne considérait que les sauts survenant à l'angle  $\phi = \pm \frac{\pi}{2}$ . En réalité, nous nous sommes aperçus qu'une meilleure estimation de  $n$  survenait lorsqu'on prenait  $\kappa = 1,07 \pm 0,04$ . Puis, en traçant le nombre de saut en fonction du rapport équation/simulation [voir **Fig.1(c)**] nous avons remarqué que les diminutions abruptes de la valeur du rapport survenait pour  $n \leq 1$ . Notre troisième condition d'utilisation de l'Eq.(1) fut donc :  $n > 1$  avec  $\kappa = 1,07$ .

En résumé, quand les trois conditions  $\mu_0 H < 0,2\mu_0 H_K$ ,  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} < 1$  et  $n > 1$  sont respectées, alors il est possible de calculer le couple moyen subit par une NPM superparamagnétique exposée à un champ magnétique tournant. Si  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} \ll 1$ , l'Eq.(1) peut être directement utilisée. Si  $\frac{\mu_0 H M_S V}{k_B T} < 1$ , l'Eq.(1) sous-estime légèrement la valeur du couple moyen mais peut être corrigée en utilisant la courbe universelle illustrée en **Fig.1(b)**.

Toutefois, si ces conditions ne sont pas respectées un calcul numérique est alors nécessaire pour calculer ce couple moyen.



**Fig.1 :** Etude du domaine de validité de l'Eq.(1). Pour chaque graphique le rapport entre l'Eq.(1) et la simulation est tracé en ordonnée. Quand cela n'est pas spécifié dans la légende les paramètres utilisés sont :  $\mu_0 H = 10 \text{ mT}$ ,  $T = 300 \text{ K}$ ,  $M_s = 500 \text{ kA/m}$ , et  $K = 13 \text{ kJ/m}^3$ .

(a) Le rapport est tracé en fonction d'un paramètre sans dimension  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}$ . Les courbes désignées par la flèche 1 correspondent au cas où la condition  $\mu_0 H < 0,2 \mu_0 H_K$  n'est pas respectée. La diminution abrupte marquée par la flèche 2 est observable sur plusieurs autres courbes et correspond à la transition entre le régime superparamagnétique et le régime ferromagnétique. (b) est un zoom de (a) pour  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T}$  compris entre 0 et 2, ce traitement permet de mettre en avant l'existence d'une courbe universelle pour  $\frac{\mu_0 H M_s V}{k_B T} < 1$ . (c) Le rapport équation / simulation est tracé en fonction du nombre estimé de saut entre état d'aimantation  $n$  déduit de l'Eq.(3). La ligne verticale correspond à  $n = 1$  et désigne la transition entre le régime superparamagnétique et le régime ferromagnétique de la NPM.

---

---

## **Utilisation de nanoparticules magnétiques dans les traitements anti-tumoraux : Au-delà de l'hyperthermie magnétique.**

Deux approches potentiellement anti-tumorales, employant des nanoparticules magnétiques (NPMs) et des champs magnétiques oscillants, furent étudiées. La première, l'hyperthermie magnétique, utilise l'échauffement de NPMs au contact des cellules tumorales provoqué par un champ magnétique alternatif haute-fréquence. Durant cette thèse, il fut démontré que les forces magnéto-mécaniques induites par les inhomogénéités de champ magnétique pendant un essai d'hyperthermie magnétique n'avaient aucune influence sur la viabilité cellulaire. Egalement, des mesures magnétiques, d'XPS, et de puissance de chauffe de NPMs de fer enrobées d'une coquille de silice amorphe furent effectuées et analysées. Il fut observé que cette coquille permettait de préserver les propriétés magnétiques des NPMs suite à l'exposition à un environnement aqueux. La deuxième approche anti-tumorale utilise des NPMs soumises à un champ magnétique basse-fréquence, induisant une stimulation mécanique des cellules tumorales. Une étude théorique complète de l'influence du champ magnétique, de l'agitation thermique et des interactions magnétiques sur la force magnéto-mécanique exercée par des NPMs, fut effectuée. Elle démontra notamment que cette force augmente de manière drastique pour une assemblée de NPMs lorsque la rotation du champ magnétique induit une rupture de symétrie dans l'évolution temporelle du couple magnéto-mécanique. Expérimentalement, il fut développé différents prototypes de génération de champ magnétique tournant à basse fréquence. Des tests *in vitro* furent réalisés en utilisant des NPMs enrobées par une matrice de phosphatidylcholine, leur permettant d'être solidaires des membranes cellulaires. Suite à la rotation d'un champ magnétique de 40 ou 380 mT, à 10 Hz, il fut observé une réduction de la survie cellulaire.

---

### **Magnetic nanoparticles for cancer therapy: Magnetic hyperthermia and beyond.**

Two anti-tumor treatments based on magnetic nanoparticles (MNPs) and oscillating magnetic field were studied. The first one, magnetic hyperthermia, uses the heat released by MNPs in contact with tumor cells under a high frequency alternating magnetic field. We have shown that the forces induced by magnetic field inhomogeneity during magnetic hyperthermia essay no influence on cellular viability. Moreover, magnetic measurements, XPS characterization and heating power evaluation of iron MNPs coated by amorphous silica shell were carried out. It was observed that this shell is able to preserve the MNP magnetic properties submitted to an aqueous environment. The second anti-tumor treatment combines MNPs and low-frequency magnetic field, inducing mechanical stress to tumor cells. A complete theoretical study on the influence of magnetic field, thermal agitation and magnetic interaction on the magneto-mechanical forces generated by the MNPs was carried out. It was demonstrated that for a MNP assembly this force increases dramatically when the rotation of the magnetic field induces a break of time reversal symmetry on the magneto-mechanical torque. Experimentally, several devices generating low frequency rotating magnetic fields were developed. Using these devices, *in-vitro* essays were also achieved using phosphatidylcholine coated MNPs, which bind to cellular membranes. An application of a 40 or 380 mT magnetic field rotating at 10 Hz reduced cell survival rate.